

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY



IVAN ŘEHOŘ

## SYMETRICKÉ TETRAAZAFOSFINOVÉ KYSELINY

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Praha 2006

Předložená diplomová práce byla vypracována na katedře anorganické chemie Přírodovědecké fakulty  
Univerzity Karlovy v Praze v letech 2003–2006

## OBSAH

### I. – ÚVOD

<u>I.1 – AMINOFOSFONOVÉ A AMINOFOSFINOVÉ KYSELINY</u> .....	4
<u>I.2 – LINEÁRNÍ AMINY</u> .....	7
<u>I.3 – MAKROCYKLY</u> .....	10
<u>I.4 – CÍL PRÁCE</u> .....	14
<u>I.5 – SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</u> .....	15

### II. – EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

<u>II.1 – POUŽITÉ CHEMIKÁLIE</u> .....	16
<u>II.2 – METODY CHARAKTERIZACE A DALŠÍHO STUDIA PŘIPRAVENÝCH LÁTEK</u> .....	17
<u>II.3 – SYNTÉZA</u> .....	21
II.3.1 – SYNTÉZA LINEÁRNÍCH LIGANDŮ .....	21
II.3.2 – POKUSY O SYNTÉZU CYKlickÝCH FOSFINÁTŮ .....	26

### III. – VÝSLEDKY A DISKUZE

<u>III.1 – SYNTÉZA</u> .....	34
III.1.1 – LINEÁRNÍ LIGANDY .....	34
III.1.2 – POKUSY O SYNTÉZU CYKlickÝCH LIGANDŮ .....	36
<u>III.2 – POTENCIOMETRIE</u> .....	44
III.2.1 – ACIDOBAZICKÉ VLASTNOSTI .....	44
III.2.2 – KOORDINAČNÍ VLASTNOSTI .....	45
<u>III.3 – RENTGENOSTRUKTURNÍ ANALÝZA</u> .....	50
<u>III.4 – UV–VIS SPEKTROSKOPIE</u> .....	59

<b>IV. – ZÁVĚR</b> .....	61
--------------------------	----

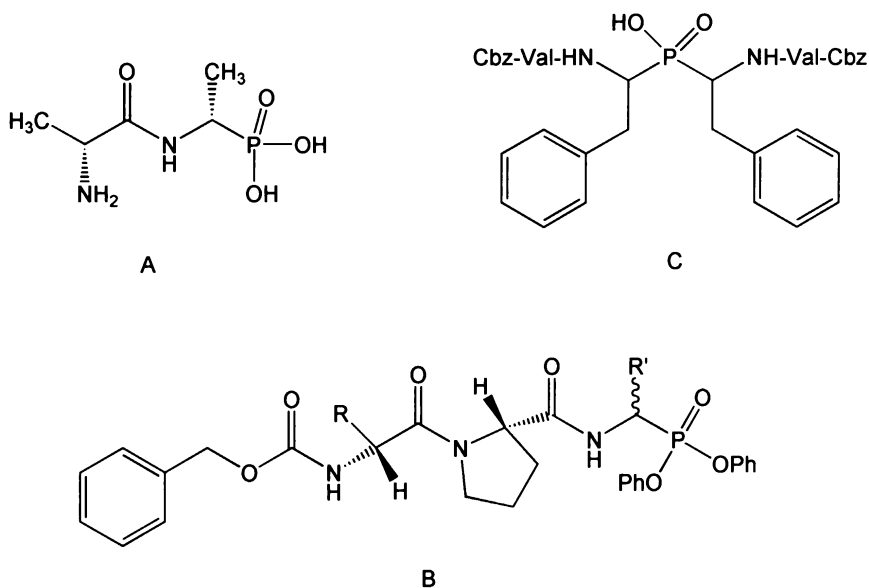
<b>V. – LITERATURA</b> .....	62
------------------------------	----

## I. – ÚVOD

### I.1 – AMINOFOSFONOVÉ A AMINOFOSFINOVÉ KYSELINY

Význam přírodně se vyskytujících aminokyselin v chemii živých organismů je ohromný a odtud také vyplývá intenzivní zájem o chemii a biologickou aktivitu jejich syntetických analogů. Fosforovým analogům aminokyselin, kde je karboxylová skupina nahrazena skupinou fosfonovou  $-P(O)OH_2$  nebo fosfinovou  $-P(O)(OH)R$  ( $R$  je vodík, alkyl nebo aryl), byla v rámci výzkumu procesů v živých organizmech věnována značná pozornost.

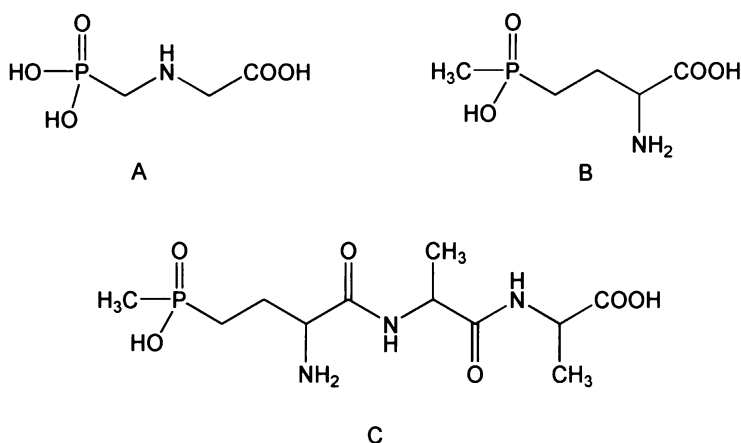
$\alpha$ -aminofosfonové a fosfinové kyseliny byly rozsáhle studovány jako inhibitory enzymů. Tetraedrická struktura fosfonové a fosfinové kyseliny je totiž podobná intermediátu vznikajícímu při enzymatické hydrolyze peptidových vazeb. Protože fosfonová/fosfinová skupina hydrolyze nepodléhá, fungují aminofosfonové/fosfinové kyseliny jako inhibitory těchto enzymů<sup>[1,2]</sup>. Příkladem praktického použití této skutečnosti je fosfono(di)peptid L-Ala-L-Ala(P) (*Obr.* I.1.1 A), který se dříve klinicky používal pod obchodním názvem „Alafosfalin” jako antibiotikum<sup>[3,4,5]</sup>. Další deriváty jsou v medicíně využívány jako antithrombotika<sup>[1]</sup> (látky zabraňující srážlivosti krve, *Obr.* I.1.1 B). Ukázalo se, že aminoalkylfosfinové kyseliny by mohly být účinné při léčbě nemoci AIDS<sup>[1]</sup>.



*Obr.* I.1.1: Některé aminofosfonové/fosfinové kyseliny zkoumané pro využití v medicíně: **A** – Alafosfalin (antibiotikum); **B** – Z-D-Dpa-Pro-Mpg<sup>P</sup>(OPh)<sub>2</sub> (antithrombotikum); **C** – SB204144 (inhibitor HIV proteázy, Cbz = carbobenzyloxy, Val = valin)

Byly nalezeny látky, které jsou silnými inhibitory HIV proteázy,<sup>[6]</sup> jako například inhibitor SB204144 (*Obr.* I.1.1 C)<sup>[7]</sup>. Díky inhibici biologické funkce enzymů, které se podílejí na regulaci krevního tlaku, jsou některé aminofosfonové/fosfinové kyseliny potenciálními antihypertenzivy<sup>[8]</sup>.

Aminoalkylfosfinové a fosfonové kyseliny byly široce zkoumány ve spojitosti s jejich herbicidními a fungicidními účinky. V současné době jsou deriváty aminokyselin fosforu používány komerčně jako herbicidy v zemědělství. Jsou to Glyphosát (*Obr. I.1.2 A*)<sup>[9]</sup>, Gluphosinát (*Obr. I.1.2 B*)<sup>[10]</sup> a Bialaphos (*Obr. I.1.2 C*)<sup>[11]</sup>. Všechny tyto látky jsou známy již více než 20 let a v posledních letech se dočkaly velkého rozšíření díky své nízké toxicitě a šetrnosti k životnímu prostředí.

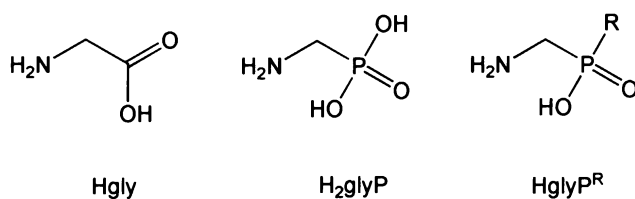


*Obr. I.1.2:* Aminofosfonové/fosfinové kyseliny, používané jako herbicidy. **A** – Glyphosát, **B** – Gluphosinát, **C** – Bialaphos

Strukturní motiv  $\alpha$ -aminofosfonové kyseliny se také objevuje u látek používaných jako inhibitory koroze<sup>[12,13]</sup> a v neposlední řadě se tento motiv objevuje v řadě ligandů, využívaných například jako kontrastní látky pro MRI tomografii nebo radioterapii (viz. dále).

### Koordinační vlastnosti

O komplexotvorných vlastnostech aminoalkylfosfonových a aminoalkylfosfinových kyselin je známo méně než o vlastnostech jejich karboxylových analogů, které byly významně zkoumány i z hlediska koordinační chemie. Odlišné stereochemické a elektronické poměry způsobují několik podstatných rozdílů<sup>[2]</sup>. Tyto rozdíly lze ilustrovat na příkladech nejjednodušších ligandů, jako je glycin a jeho fosforové analogy<sup>[14]</sup> (*Obr. I.1.3*). Disociační konstanty glycinu, analogické fosfonové kyseliny  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$  ( $\text{H}_2\text{glyP}$ ) a fosfinových kyselin  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})\text{OH}$ , ( $\text{HglyP}^{\text{R}}$ ), kde  $\text{R} = \text{H}$ , Me a *tert*-Bu jsou uvedeny v *Tab. I.1.1*.



*Obr. I.1.3:* Glycin a jeho fosforové analogy

Bazicita aminoskupin těchto látek stoupá v pořadí aminofosfinové < aminokarboxylové < aminofosfonové kyseliny (Tab. I.1.1). Vyšší bazicita aminů v aminofosfonových kyselinách je způsobena zvýšením elektronové hustoty na dusíkovém atomu aminu vlivem dvakrát záporně nabitého fosfonátu. Fosfináty mají negativní náboj 1– a aminoskupiny aminofosfinových kyselin jsou tudíž méně bazické. Jejich bazicita stoupá v závislosti na indukčním efektu alkyly R, který je vázán na fosfinátu a to v pořadí R = H < Me < *t*-Bu. Nárůst bazicity je způsoben vzrůstajícím kladným indukčním efektem alkyly.

Tab. I.1.1: Hodnoty protonizačních konstant glycinu a jeho fosforových analogů<sup>[14]</sup>

	Hgly	H <sub>2</sub> glyP	HglyP <sup><i>t</i>-Bu</sup>	HglyP <sup>Me</sup>	HglyP <sup>H</sup>
pK <sub>1</sub>	9,57	10,00	8,427	8,403	8,066
pK <sub>2</sub>	2,36	5,38	1,204	0,89	<0,5
pK <sub>3</sub>	–	~0,5	–	–	–

Termodynamická stabilita komplexů glycinu a jeho fosforových analogů vzrůstá s bazicitou donorových aminoskupin. Proto jejich konstanty stability vzrůstají v pořadí: aminofosfinové < aminofosfonové ≈ aminokarboxylové kyseliny (Tab. I.1.2).

Tento trend byl pozorován pro řadu kovů. Pro jednotlivé fosfinové kyseliny odpovídá trend konstant stabilit trendu pK<sub>A</sub>, s výjimkou HglyP<sup>H</sup>, který vykazuje vyšší konstanty stability. To je pravděpodobně způsobeno lepší deformabilitou skupiny -PO(H)O, a tím pádem její lepší schopností tvořit chelátový kruh a/nebo měkčím charakterem této skupiny ve srovnání s fosfináty substituovanými alkyly.

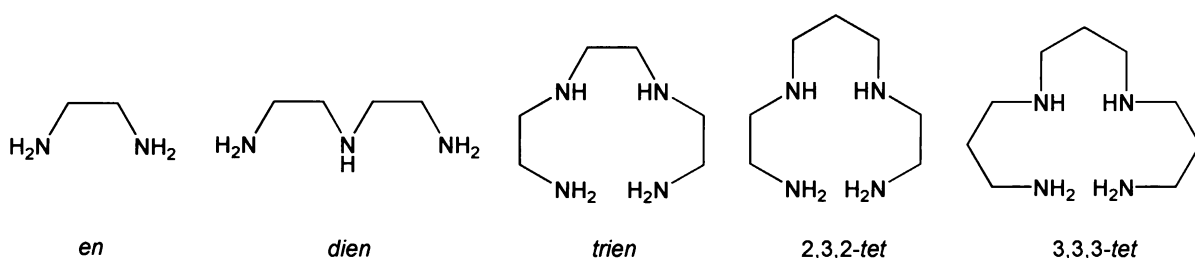
Tab. I.1.2: Hodnoty log β<sub>011</sub><sup>#</sup> pro komplexy glycinu a jeho fosforových analogů s vybranými dvojmocnými kovy<sup>[15]</sup>

	log β <sub>011</sub>				
	Hgly	H <sub>2</sub> glyP	HglyP <sup><i>t</i>-Bu</sup>	HglyP <sup>Me</sup>	HglyP <sup>H</sup>
Cu(II)	8,15	7,95	5,37	4,60	4,97
Ni(II)	5,78	5,25	3,65	3,24	3,60
Co(II)	4,67	4,45	3,17	2,62	2,92

<sup>#</sup> číselný index u hodnot log β popisuje částici, které přísluší konstanta. První číslo označuje počet (stechiometrický koeficient) protonů, druhé určuje počet molekul ligandu a třetí počet iontů kovu v komplexní částici.

## I.2 – LINEÁRNÍ AMINY

Lineární aminy s nevětveným řetězcem jsou významnou skupinou látek (Obr. I.2.1). Zájem o ně je úzce spojen s rozvojem koordinační chemie a lze říci, že tyto látky patří mezi „klasické“ ligandy. Jejich studium položilo základy koordinační chemii polydentátních ligandů, neboť na jejich chování lze velmi dobře sledovat obecné principy a trendy. Lineární tetraaminy jako takové našly uplatnění například v medicíně (např. léčení neurologických poruch<sup>[16]</sup>) a metalurgii, kde se tetraaminy používají při pokovování<sup>[17]</sup>. Jsou také součástí látek využívaných pro své antibakteriální vlastnosti<sup>[18]</sup>. Daleko větší pozornost jim však byla věnována jako stavebním jednotkám pro přípravu složitějších polydentátních a makrocyclických ligandů.



Obr. I.2.1: Vybrané lineární polyaminy: *en* – 1,2-diaminoethan; *dien* – 1,4,7-triazaheptan; *trien* – 1,4,7,10-tetraazadekan; 2,3,2-*tet* – 1,4,8,11-tetrazaundekan; 3,3,3-*tet* – 1,5,9,13-tetraazatridekan

### Acidobazické a koordinační vlastnosti

Acidobazické a koordinační vlastnosti lineárních polyaminů jsou závislé na délce řetězce aminu a poloze aminoskupin (Tab. I.2.1).

Tab. I.2.1: Disociační konstanty polyaminů a konstanty stability jejich komplexů s vybranými ionty<sup>[19]</sup>

ligand	$\text{p}K_1$	$\text{p}K_2$	$\text{p}K_3$	$\text{p}K_4$	$\log\beta_{011} [\text{Cu}^{2+}]$	$\log\beta_{011} [\text{Ni}^{2+}]$	$\log\beta_{011} [\text{Zn}^{2+}]$
<i>en</i>	9,89	7,08			10,54	7,35	5,7
<i>dien</i>	9,84	9,02	4,23		15,9	10,5	8,8
<i>trien</i>	9,95	9,31	6,86	3,66	20,2	14,4	12,1
2,3,2- <i>tet</i>	10,25	9,50	7,28	6,02	23,9	16,4	12,8
3,2,3- <i>tet</i>	10,53	9,77	8,30	5,59	21,69	14,69	11,25
3,3,3- <i>tet</i>	10,46	9,82	8,54	7,22	17,05	10,48	9,32

Nejsnáze se protonizují primární aminoskupiny. Monoprotonizovaná molekula se kvůli elektrostatické repulzi kladných nábojů bude dále protonizovat vždy na aminoskupině nejvzdálenější od již nabitých aminoskupin. Hodnoty konstant příslušející vyšším protonizacím se budou posouvat do kyselější oblasti a budou záviset na počtu již protonizovaných aminoskupin a jejich vzdálenosti.

U *enu*, *dienu* a *trienu* lze pozorovat rozdíly v protonizačních konstantách v závislosti na prodlužování řetězce. Hodnoty  $pK_1$  jsou si u všech jmenovaných aminů blízké, protože odpovídají protonizaci koncové  $NH_2$  skupiny. Hodnoty  $pK_2$  přísluší protonizaci druhé primární aminoskupiny. U *trienu* jsou tyto atomy dusíku daleko a tak jsou si první dvě konstanty blízké, u *dienu* se již repulze uplatní více a u *enu* je již  $pK_2$  v důsledku repulze kladných nábojů o dva řády nižší. Hodnota  $pK_3$  *dienu* i *trienu* odpovídá protonizaci sekundární aminoskupiny, ovšem u *dienu* je repulze od již protonizovaných primárních aminoskupin výrazně větší a tudíž je  $pK_3$  *dienu* nižší.  $pK_4$  *trienu* je podobné  $pK_3$  *dienu*, protože se jedná o podobnou situaci (protonizaci sekundární aminoskupiny mezi již protonizovanými aminoskupinami), ovšem molekula *trienu* již nese o jednotku vyšší kladný náboj a proto je  $pK_4$  *trienu* posunuto k ještě kyselějším hodnotám.

Analogicky lze vysledovat tyto trendy u tetraaminů s rozdílnými délkami můstků spojujících jednotlivé aminoskupiny. Ze srovnání protonizačních konstant *trienu*, 2,3,2-*tet*, 3,2,3-*tet* a 3,3,3-*tet* je vidět významný rozdíl v  $pK_3$  a  $pK_4$ , kdy se snáze protonizují 2,3,2-*tet*, 3,2,3-*tet* a 3,3,3-*tet*, což je způsobeno přítomností trimethylenových můstků místo ethylenových. Markantní je pokles  $pK_4$  *trienu* oproti ostatním.

Stabilita komplexů lineárních aminů s vybranými kovy odpovídají Irwingově–Williamsové řadě, tedy pořadí: Ni < Cu > Zn (Tab. 3).

Základními vlivy ovlivňujícími stabilitu komplexů jsou: a) acidobazické vlastnosti ligandu, b) počet a velikost chelátových kruhů, c) sterické faktory.

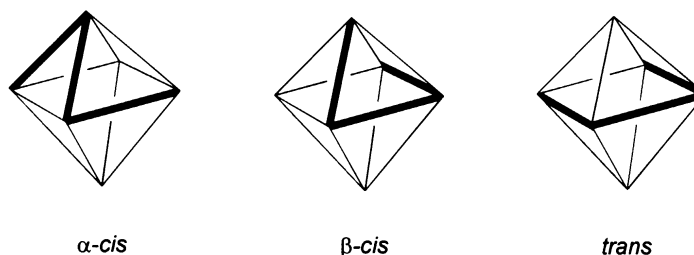
Hodnoty  $pK_A$ , (určující bazicitu ligandu) dávají informaci o tom, jak dobrým je donorem elektronů. Čím je ligand bazičtější, tím je lepší donor a tím tvoří stabilnější komplexy, pokud nepřeváží jiné faktory. Jedním z těchto faktorů je počet chelátových kruhů, vznikajících při tvorbě komplexu.

Čím více chelátových kruhů při tvorbě komplexu vznikne, tím bude komplex stabilnější, což je vidět ze srovnání konstant stability pro *en*, *dien* a tetraaminy (Tab. I.2.1). Dalším důležitým faktorem, ovlivňujícím stabilitu komplexů polydentálních ligandů je velikost chelátových kruhů. Pětičlenné jsou stabilnější, než šestičlenné, což je dobře vidět na stabilitě komplexů 3,3,3-*tet*, která je nejenže výrazně nižší než u *trienu* a 2,3,2-*tet*, ale dokonce nižší než u komplexů typu  $[M(en)_2]$ , kde jsou pouze dva chelátové kruhy, ovšem pětičlenné ( $\log \beta_{021} [Cu^{2+}] = 19,6$ ;  $\log \beta_{021} [Ni^{2+}] = 13,54$ ;  $\log \beta_{021} [Zn^{2+}] = 10,62^{[19]}$ ).

Nezanedbatelný vliv mají také sterické efekty. Dusíkové atomy obsazují v komplexu vrcholy polyedru a je důležité, aby můstky, které je spojují, nevytvářely pnutí a umožnily polydentálnímu ligandu „obalit“ centrální atom. Tento jev se dá velmi dobře ilustrovat na příkladu komplexů *trienu* a 2,3,2-*tet*.



Oktaedrické komplexy tetraaminů mají izomer *trans* a dva *cis* izomery –  $\alpha$ -*cis* a  $\beta$ -*cis* <sup>[20]</sup> (Obr. I.2.3). 2,3,2-*tet* může zaujímat v oktaedrických komplexech *cis* i *trans* konfiguraci kolem centrálního iontu a vykazuje výraznou tendenci k *trans* konfiguraci, kde jsou všechny atomy dusíku v rovině. Naproti tomu *trien* se kvůli kratšímu a méně flexibilnímu prostřednímu ethylenovému můstku vyskytuje v komplexech v *cis* konfiguraci (převážně v  $\alpha$ -*cis*) a poloha čtyř dusíkových atomů v rovině je u něj vzácná. Úspora energie, způsobená snížením pnutí v komplexech 2,3,2-*tet* je větší, než rozdíl mezi energiemi šestičlenného a pětičlenného chelátového kruhu, a proto tvoří 2,3,2-*tet* stabilnější komplexy než *trien* (Tab. I.2.1) <sup>[21,22,23,24]</sup>.



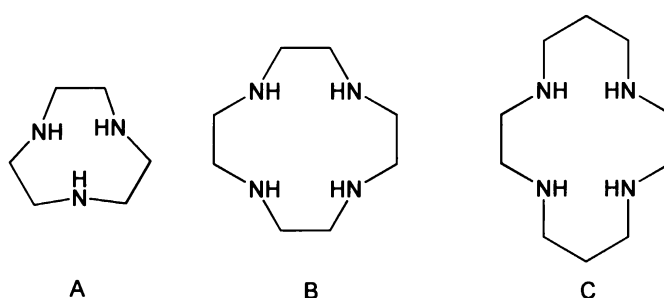
Obr. I.2.2: Geometrické izomery oktaedrických komplexů tetradentálních lineárních aminů <sup>[20]</sup>.

### I.3 – MAKROCYKLY

Spojením konců lineárního polydentárního ligandu vznikne ligand makrocyclický. Donorovými atomy jsou nejčastěji atomy kyslíku (crownethery), dusíku (azacrowny), síry (thiocrownethery), ale také fosforu a dalších atomů. Na typu donorových atomů, ale také na na sterických dispozicích daného ligandu (velikost kruhu, počet donorových skupin atd.) závisí selektivita makrocyclů, neboli ochota tvořit výrazně stabilnější komplexy s jedním iontem oproti jinému.

Komplexy makrocyclických ligandů bývají velmi stabilní i ve srovnání s komplexy s chelatujícími ligandy. Je to způsobeno makrocyclickým efektem, vysvětlovaným takzvanou „preorganizací“ ligandu. Princip preorganizace tvrdí, že čím je konformace volného ligandu podobnější jeho konformaci v komplexu, tím bude tvořit stabilnější komplexy<sup>[25]</sup>. To lze ilustrovat na příkladu lineárního 2,3,2-*tet* a cyklického 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu (cyklam). V roztoku zaujímá 2,3,2-*tet* otevřenou konformaci s aminoskupinami daleko od sebe, aby byla minimalizována jejich vzájemná repulze. Při tvorbě komplexu se ovšem bude muset „ovínout“ okolo centrálního atomu. Oproti tomu v cyklam jsou donorové skupiny daleko blíže jedna k druhé, takže repulze, kterou je potřeba překonat při tvorbě komplexu je menší, protože část z ní již byla překonána při syntéze ligandu. Centrální atom zde vlastně „zapadne“ doprostřed ligandu. Volnost pohybu aminoskupin je v cyklam výrazně menší než v 2,3,2-*tet* a snížení entropie při tvorbě komplexu je tím pádem menší. Komplexy cyklam jsou proto stabilnější než komplexy 2,3,2-*tet*.

Selektivitu makrocyclů lze dokumentovat na příkladu tří nejběžnějších azacrownů: 1,4,7-triazacyklononan, 1,4,7,10-tetraazacyklododekan (cyklenu), 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan (cyklam), (Obr. I.3.1).



Obr. I.3.1: Příklady azacrownů. A – 1,4,7-triazacyklononan, B – 1,4,7,10-tetraazacyklododekan, C – 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan

Devítičlenný kruh 1,4,7-triazanonanu je vhodný pro některé 3d prvky a některé p prvky ( $\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{Ga}^{\text{III}}$ ,  $\text{In}^{\text{III}}$ ) a koordinuje se faciálně k jedné trojúhelníkové stěně oktaedrického komplexu. Větší dvanáctičlenný kruh cyklenu preferuje větší ionty – lanthanoidy, kde obsazuje čtyři polohy v podstavě tetragonálního antiprizmatu popř. krychle. Tvoří ovšem stabilní komplexy i s 3d prvky, například

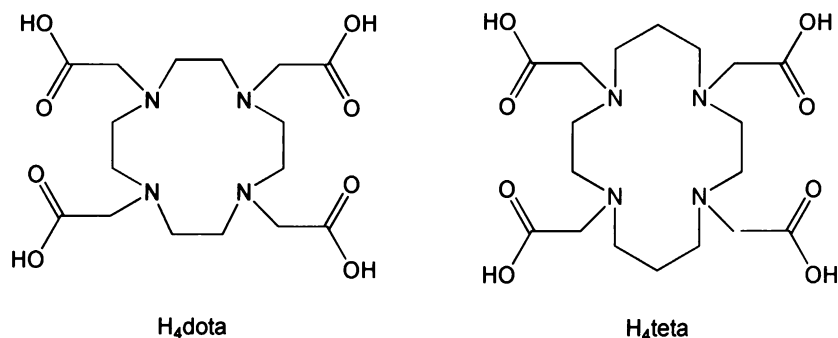
s mědí, kde vytváří čtvercově pyramidální a trigonálně bipyramidální komplexy. Největší, čtrnáctičlenný kruh cyklamu se ideálně hodí ke komplexaci 3d prvků. Dusíkové atomy jsou zde v ekvatoriálních polohách oktaedru a centrální atom leží tedy uprostřed ligandu.

### **Derivatizované makrocykly**

Cyklické polyaminy mohou být derivatizované různými bočními řetězci a to jak na uhlíkových atomech, tak na atomech dusíku. Tyto bočné řetězce se nazývají pendantní skupiny (pendanty). Pendanty mohou být též schopny koordinace a mohou zásadním způsobem ovlivnit selektivitu daného ligandu a kinetickou i termodynamickou stabilitu jeho komplexů. Jednoznačný trend změny stability komplexů v závislosti na přítomnosti pendantních substituentů však nelze určit. Koordinací pendantní skupiny sice dochází ke zvýšení počtu chelátových kruhů v komplexu, oproti tomu ale koordinační schopnost terciárního aminu (tj. dusíkového atomu, na kterém je navázána pendantní skupina) bývá nižší než sekundárního (tj. volného, bez pendantní skupiny). Na kinetiku tvorby a disociace komplexu však mají pendanty zásadní vliv. Doplnují koordinační okolí kovu a tím jej znepřístupňují dalším ligandům. Obecně platí, že pendanty jsou nejflexibilnější součástí molekuly, a při tvorbě komplexu se většinou koordinují jako první, při disociaci se také jako první dekomplexují. Schopny koordinace jsou pouze v deprotonované formě, a čím tedy budou kyselejší, tím stabilnější bude komplex v kyselém prostředí. Nejpoužívanějšími pendantními skupinami jsou karboxylové kyseliny (octová, propionová), jejich deriváty (amidy, estery) a dále pak alkoholy, fenoly, thioly, a oxokyseliny fosforu popř. jejich estery. U polyaminů s aniontovými funkčními skupinami (sulfonáty, karboxyláty, fosfonáty...) dochází ke stabilizaci komplexu vlivem coulombických sil mezi aniontem a kationtem a také snížením celkového náboje komplexu<sup>[26]</sup>.

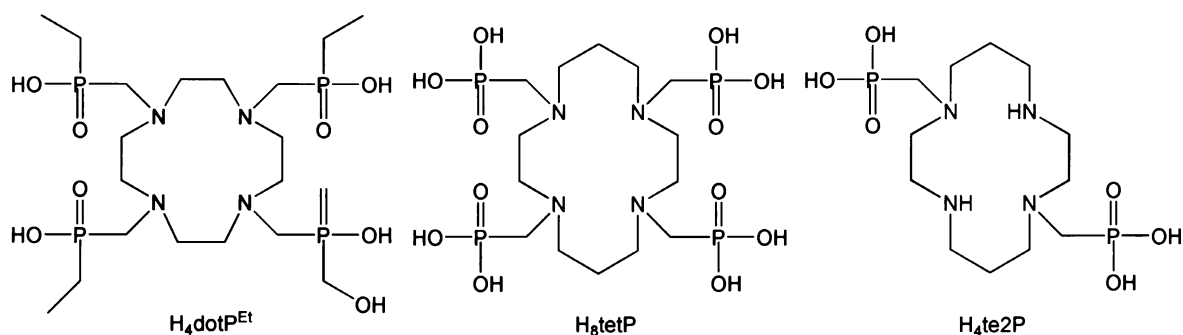
#### *Fosfináty a fosfonáty jako pendanty*

Polyazacykly s karboxylovými pendanty, jako je H<sub>4</sub>dota, nebo H<sub>4</sub>teta (Obr. I.3.2), tvoří termodynamicky a kineticky stabilní komplexy s celou řadou kovů, jako jsou například dvojmocné ionty první přechodné řady a trojmocné lanthanoidy.



Obr. I.3.2: Makrocyclické ligandy  $H_4dota$  a  $H_4teta$

Vlastnosti těchto ligandů byly studovány zejména kvůli jejich využití jako MRI kontrastních látek (komplexy  $H_4dota$  analogů s iontem  $Gd^{3+}$ ) nebo radiofarmak (komplexy  $H_4dota$  i  $H_4teta$  analogů nejčastěji s izotopy  $^{99m}Tc$ ,  $^{90}Y$ ,  $^{111}In$  a  $^{64,67}Cu$ ). Při hledání ligandů, majících optimální koordinační vlastnosti byly rozsáhle studovány makrocikly mající na pendantních ramenech kyselé fosfonové nebo fosfinové skupiny<sup>[27,28]</sup>. Některé příklady jsou znázorněny na Obr. I.3.3.



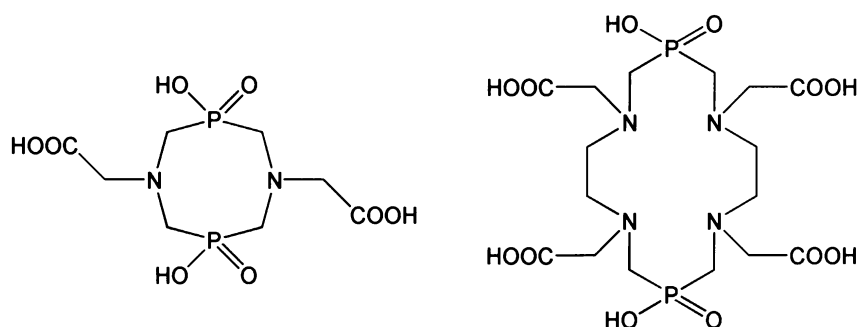
Obr. I.3.3: Příklady makrociklů s pendantními fosfonáty/fosfináty

Nahrazení karboxylových skupin fosfonovými či fosfinovými kyselinami způsobí změny v koordinačních vlastnostech těchto ligandů. Bazicitu aminoskupin stoupá obdobně jako u jednoduchých aminokyselin v pořadí fosfinové < karboxylové < fosfonové deriváty, což ovlivňuje stabilitu jejich komplexů. Protože bazicita skupin koreluje s konstantami stability komplexů, vykazují komplexy derivátů fosfonových kyselin (např.  $H_8tetP$  a  $H_4te2P$ , viz Obr. I.3.3) často vyšší termodynamickou stabilitu, než jejich karboxylové analogy<sup>[29,30]</sup>.

### Fosfinát v kruhu

Byly připraveny pouze dvě makrocyclické sloučeniny, obsahující v cyklu současně aminoskupinu a fosfinát (Obr. I.3.4)<sup>[31,32]</sup>. První z nich je osmičlenný kruh obsahující dva fosfináty a dva aminy derivatizované acetáty (Obr. I.3.4). Dalším ligandem je analog k  $H_4teta$  kde jsou prostřední  $CH_2$

skupiny trimethylenových můstků nahrazeny fosfinovými skupinami. Oba byly připraveny v rámci studia nových ligandů vhodných pro komplexaci iontů přechodných kovů a lanthanoidů s potenciálním využitím v MRI tomografii, radiodiagnostice a radioterapii.

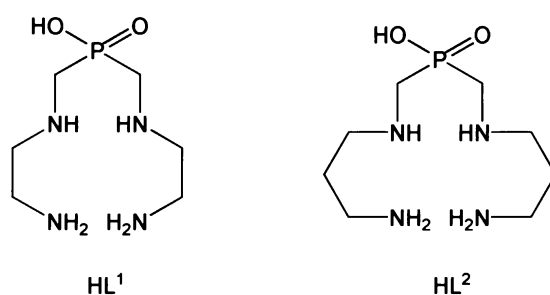


Obr. I.3.4: Makrocyclické ligandy obsahující fosfinovou skupinu v cyklu

## I.4 – CÍL PRÁCE

Zajímavým námětem pro koordinační chemii je motiv fosfinátů jako součástí složitějších polydentátních lineárních i makrocyclických ligandů. Modelovými látkami a syntetickými prekurzory k těmto ligandům mohou být jednoduché bis(aminoalkyl)fosfinové kyseliny.

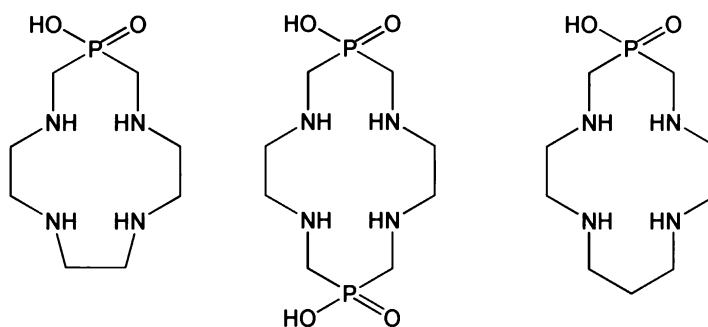
Cílem této diplomové práce je syntéza a studium vlastností dvou symetrických disubstituovaných fosfinových kyselin  $HL^1$  a  $HL^2$ , jejichž substituenty obsahují aminové skupiny (*Obr. I.4.1*). Lze na ně pohlížet také jako na analogy lineárních tetraaminů, konkrétně 2,3,2-*tet* a 3,3,3-*tet*, kde je prostřední uhlíkový atom trimethylenového můstku nahrazen fosfinovou skupinou. Tyto látky dosud nebyly připraveny a je proto potřeba najít vhodný syntetický postup a optimalizovat jej.



*Obr. I.4.1:* Cílové ligandy  $HL^1$  a  $HL^2$

Dále je cílem této práce studium acidobazických a koordinačních vlastností těchto sloučenin, neboli stanovení disociačních konstant a konstant stability komplexů s vybranými ionty přechodných kovů: Ni(II), Cu(II) a Zn(II), popřípadě studium jejich komplexů v pevném stavu.

Dalším cílem práce je příprava cyklických tetraaminů, obsahujících jednu, nebo dvě fosfinové skupiny přímo v kruhu (*Obr. I.4.2*). Důvodem je vyšší rigidita a očekávaná vyšší stabilita jejich komplexů vlivem makrocyclického efektu a studium vlivu fosfinátu na koordinační vlastnosti těchto ligandů.



*Obr. I.4.2:* Cyklické ligandy obsahující fosfinát v kruhu

## I.5 – SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

$\delta$	chemický posun v NMR
2,3,2- <i>tet</i>	1,4,8,11-tetraazaundekan
3,2,3- <i>tet</i>	1,5,8,12-tetraazadodekan
3,3,3- <i>tet</i>	1,5,9,13-tetraazatridekan
ACN	acetonitril
b.t.	bod tání
b.v.	bod varu
Bn	benzyl
DCC	dicyklohexylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMAP	4-[ <i>N,N</i> -(dimethyl)amino]pyridin
DMF	dimethylformamid
Et	ethyl
EtOAc	ethylacetát
EtOH	ethanol
HL <sup>1</sup>	kyselina bis( <i>N</i> -(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinová
HL <sup>2</sup>	kyselina bis( <i>N</i> -(3-aminopropyl)aminomethyl)fosfinová
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyl
L	ligand
M	kov
Me	methyl
MeOH	methanol
MRI	tomografie magnetické rezonance
MS	hmotnostní spektrometrie
Ms	mesyl (methylsulfonyl)
NMR	nukleární magnetická rezonance
R	libovolný substituent
RSA	rentgenostrukturní analýza
RT	pokojová teplota (room temperature)
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstevná chromatografie
<i>trien</i>	triethylentetraamin
Ts	tosyl, (4-methyl)fenylsulfonyl

## II. – EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### II.1. – POUŽITÉ CHEMIKÁLIE

#### Chemikálie pro syntézu

Organická rozpouštědla a anorganické soli jsou produkty firmy Lachema a.s., organická činidla jsou produkty firem Fluka, Aldrich a Acros. Všechny chemikálie byly používány v běžné komerčně dostupné čistotě. V případě potřeby byla rozpouštědla sušena následujícím způsobem:

*Diethylether* – vysušen sodíkem a destilován

*Acetonitril* – vysušen oxidem fosforečným a destilován

*Dichlormethan* – vysušen oxidem fosforečným a destilován

*Tetrahydrofuran* – vysušen sodíkem a destilován

*Paraformaldehyd* – odfiltrovaný ze starých roztoků formaldehydu

*tosyl chlorid* – p. a.; rekrystalizovaný z petroletheru<sup>[33]</sup>

*deionizovaná voda* – připravena deionizací destilované vody na iontoměnících MilliQ na katedře fyzikální chemie PřF UK, dále byla použita k přípravě roztoků pro potenciometrické studie

#### Rozpouštědla pro NMR:

*CDCl<sub>3</sub>*, 99,5 %, s 1 % TMS, Fluka

*CD<sub>3</sub>OD*, 99,8 %, Chromservis s.r.o

*D<sub>2</sub>O*, 99,9 %, Reachim

#### **Roztoky používané při potenciometrii**

Všechny roztoky (mimo roztoků ligandů), použité při potenciometrických titracích, byly spolupracovníky již připraveny dříve:

Roztoky dusičnanů nikelnatého, měďnatého a zinečnatého, a to o koncentracích kolem 0,05 M přesně, byly připraveny rozpuštěním navážek rekrystalizovaných solí v deionizované vodě. Přesná koncentrace pak byla stanovena chelatometricky.

Roztok titračního KOH byl připraven rozpuštěním kovového draslíku v deionizované vodě (v atmosféře Ar). Voda byla předem vyvařena a vyublána argonem. Přesná koncentrace pak byla zjištěna odečtením inflexu titračních křivek při potenciometrických titracích různých roztoků hydrogenftalátu draselného (rekrystalovaného z redestilované vody, navážka byla sušena 2 hodiny při 110 °C, přesná hmotnost hydrogenftalátu byla zjištěna diferenčním vážením).



Při titracích používaný roztok kyseliny dusičné v přesně 0,2000 M dusičnanu draselném byl připraven rozpuštěním navážky pevného dusičnanu draselného v kyselině dusičné, připravené z navážky dusičnanu draselného na iontoměniči (silném katexu Dowex 50), a doplněním na požadovaný objem. Přesná koncentrace kyseliny pak byla zjištěna potenciometrickou titrací odměrným roztokem KOH.

## II.2. – METODY CHARAKTERIZACE A DALŠÍHO STUDIA PŘIPRAVENÝCH LÁTEK

### **Elementární organická analýza**

Obsah C, H, Br a N byl stanoven elementární organickou analýzou servisním pracovištěm Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v Praze. Výsledky elementární analýzy jsou uváděny v procentech.

### **NMR**

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian Unity INOVA 400 při frekvenci 399,95 MHz pro  $^1\text{H}$ , 100,6 MHz pro  $^{13}\text{C}$  a 161,9 MHz pro  $^{31}\text{P}$ .  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla referencována na chemické posuny vnitřních standardů  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\delta_{\text{H}}=0$ ,  $\delta_{\text{C}}=0$ ) nebo  $t\text{BuOH}$  ( $\delta_{\text{H}}=1,25$ ,  $\delta_{\text{C}}=32,6$  a  $72,77$ ), nebo vůči signálu rozpouštědla HDO ( $\delta_{\text{H}}=4,70$ ),  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}=7,21$ ) a  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{C}}=77,00$ ). Pro referenci v  $^{31}\text{P}$  NMR spektrech byl jako vnější standard používán 85% vodný roztok kyseliny fosforečné ( $\delta_{\text{P}}=0,0$ ). Při měření většiny  $^{31}\text{P}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter byl použit „decoupling“ jader  $^1\text{H}$ .

### **Rentgenostrukturní analýza**

Měření bylo provedeno na difraktometru NONIUS KAPPA CCD se zářením Mo-K $\alpha$ , sken 9-2 $\theta$  (1,5–280). Zpracování bylo provedeno pomocí programu Supergui<sup>[34]</sup>. Mřížové parametry byly získány metodou nejmenších čtverců ze všech dat. Fázový problém byl řešen pomocí programu SIR92<sup>[35]</sup>. Vypřesňování struktury bylo provedeno programem SHELXL97<sup>[36]</sup>.

### **TLC**

Chromatografie na tenké vrstvě byly prováděny na foliích Silufol<sup>®</sup> (Sklárny Kavalier, Votice) a Merck 1.05554 F<sub>254</sub>. Pro detekci byly použity následující metody: **1)** rozprášení 0,5%-ního roztoku ninhydrinu v ethanolu na chromatogram dokonale zbavený rozpouštědlem a chromatogramy byly vyvolávány proudem vzduchu (50–70 °C) z horkovzdušné pistole **2)** UV lampa Konrad Benda NU-8 KL (pro detekci na destičkách Merck) **3)** vložení destičky zbavené nad horkovzdušnou pistolí rozpouštědlem do uzavřené nádoby s jodem.

## Potenciometrická měření

### *Potenciometrické titrace*

Všechny potenciometrické titrace byly prováděny v deionizované vodě při teplotě  $25,0 \pm 0,1$  °C a iontové síle 0,1M  $\text{KNO}_3$ , v rozmezí  $-\log[\text{H}^+] = 1,8-12$  (pokud se začal vylučovat hydroxid kovu již při nižším pH, byla titrace okamžitě ukončena) za použití pH-metru PHM 240, MeterLab™, automatické byrety ABU 900 s výtlačným objemem 2 ml a kombinované elektrody GK 2401B (vše Radiometer, Dánsko). Počáteční objem titrovaného roztoku byl vždy přibližně 5 ml, inertní atmosféra byla udržována stálým proudem  $\text{N}_2$ . Těsně před vstupem do titrační nádobky byl  $\text{N}_2$  ještě nasycen vodní parou průchodem přes 0,1M vodný roztok dusičnanu draselného.

V průběhu každé titrace byla sledována aktuální koncentrace iontů  $\text{H}^+$  článkem skleněná – argentchloridová elektroda (viz. uvedená kombinovaná elektroda GK 2401B), jehož napětí bylo odečítáno s přesností 0,1 mV pomocí pH-metru používaného jako voltmetr. Titračním roztokem byl ve všech případech odměrný roztok KOH (0,17-0,22 M) a jeho přidaný objem byl odečítán v tisícinách mililitru (automatická byreta ABU 900) s relativní přesností 0,35 % (dle údajů výrobce).

Do titrační nádobky byly pomocí byret s mikrometrickým šroubem (o objemech okolo  $\sim 0,5$  ml,  $\sim 1,25$  ml a  $\sim 2,5$  ml přesně, VŠCHT Pardubice) odměřovány objemy zásobních roztoků (roztok ligandu, kovu,  $\text{HNO}_3/\text{KNO}_3$ ) a vody s přesností na  $\pm 0,002$  ml (dle údajů výrobce). Přesné objemy byret byly před použitím zjištěny kalibrací redestilovanou vodou při teplotě 25 °C.

Byla použita technika externí kalibrace: každé vlastní titraci předcházela jedna titrace kalibrační, kde titrovaným roztokem byl roztok připravený smícháním  $\sim 2,5$  ml (přesně)  $\text{HNO}_3/\text{KNO}_3$  s  $\sim 2,5$  ml (přesně) redestilované vody. Bylo titrováno odměrným roztokem KOH za stejných podmínek jako u vlastních titrací v rozmezí 1,8–12 jednotek  $-\log[\text{H}^+]$ . Po kalibrační titraci následovala titrace samotného ligandu nebo systému ligand+kov.

Přidávání titračního roztoku KOH pomocí automatické byrety bylo řízeno počítačovým programem. Hadička pro přívod KOH byla ponořena těsně pod hladinu titrovaného roztoku, ale v případech, kdy se na ní mohl vylučovat nerozpustný hydroxid kovu, byla zavedena níže (t.j. blíže k míchadlu). Po přípravě měřicí aparatury (důkladné odstranění bublin z hadic byret, vymytí a vysušení měřicí nádobky, nastavení proudu inertního plynu, temperování aparatury) byly provedeny nejméně dvě kalibrační titrace. Výsledky první kalibrace obvykle nebyly použitelné, protože elektroda reagovala na změny pH příliš pomalu (k ustálení potenciálu kombinované elektrody na konstantní hodnotě je potřebný určitý čas). Postupně byly prováděny titrace jednotlivých systémů ligand+kov, kterým vždy předcházela nová titrace kalibrační. Vždy po ukončení titrace byl obsah titrační nádobky odsán pomocí vodní vývěvy, promyt 2x destilovanou vodou, 2x acetonem a vysušen. Pro každý titrovaný systém ligand/kov bylo získáno přibližně 12 dvojic kalibrace+titrace, po čtyřech dvojicích kalibrace+titrace ve třech různých poměrech koncentrací ligandu ke kovu: 1:1, 2:1 a 1:2. Z

kalibračních titrací byly pomocí použitého počítačového programu určeny parametry elektrody  $E_0'$ ,  $S$ ,  $j_a$  a  $j_b$  pro kalibrační funkci:

$$E = E_0' + S(\log[H^+]) + j_a[H^+] + j_b(K_w/[H^+])$$

Parametr  $E_0'$  zahrnuje kromě referentního elektrodového potenciálu skleněné elektrody také potenciál referentní argenochloridové elektrody a konstantní příspěvek inertních iontů ( $KNO_3$ ,  $I=0,1M$ ) k potenciálu kapalinového rozhraní. Parametr  $S$  je tzv. Nernstova směrnice, která je pro teplotu 25 °C teoreticky rovna hodnotě  $2,303RT/F=0,0591$ . Parametry  $j_a$  a  $j_b$  jsou empirickou mírou vlivu iontů  $H^+$  a  $OH^-$  na potenciál kapalinového rozhraní. Určují odchylku od lineární závislosti  $E$  na  $-\log[H^+]$  v silně kyselé a silně zásadité oblasti.

$K_w$  - konstanta autoprotolýzy vody,  $K_w=13,78$ . Hodnota  $K_w$  je závislá na iontové síle použité při měření a silně koreluje s parametrem  $S$ , proto je vhodné zvolit ji jako konstantu a hodnotu  $S$  pak určit výpočtem.

Z kalibrací získané parametry  $E_0'$ ,  $S$ ,  $j_a$  a  $j_b$  byly použity k interpretaci závislosti  $E$  na objemu KOH u následné titrace stejného systému.

#### *Provedení vlastních titrací*

Nejdříve byla provedena poloautomatická titrace, při které byla sledována rychlost ustalování rovnovážného napětí  $E$  na kombinované elektrodě. Z pozorování změn titrovaného roztoku byl určen pravděpodobný konec titrace (počátek vylučování pevné fáze - hydroxidu příslušného kovu). Změny ve složení titrovaného roztoku se projevily i kolísáním rovnovážného napětí elektrody.

Podle této titrace byl pak sestaven dávkový soubor pro řídicí program, který obsahoval mimo jiné příkazy určující: přidavek KOH (ml) (min. 0,004 ml, běžně 0,01-0,02 ml), čekací dobu mezi přidavkem a odečítáním hodnoty  $E$  a dobu ukončení titrace. Příkazy pro odlišné části titrační křivky byly sdruženy do cyklů.

Při titraci byly vynechávány ekvivalenční body zvětšením přidavku KOH za současného prodloužení čekací doby v bodě bezprostředně po ekvivalenci, aby se dostatečně ustálilo rovnovážné napětí elektrody.

Celková doba titrace nepřevýšila 1 hodinu a maximální čekací doba na ustálení rovnovážného napětí činila 120 sekund.

Pro zpracování naměřených dat byl použit program OPIUM<sup>®[37]</sup>

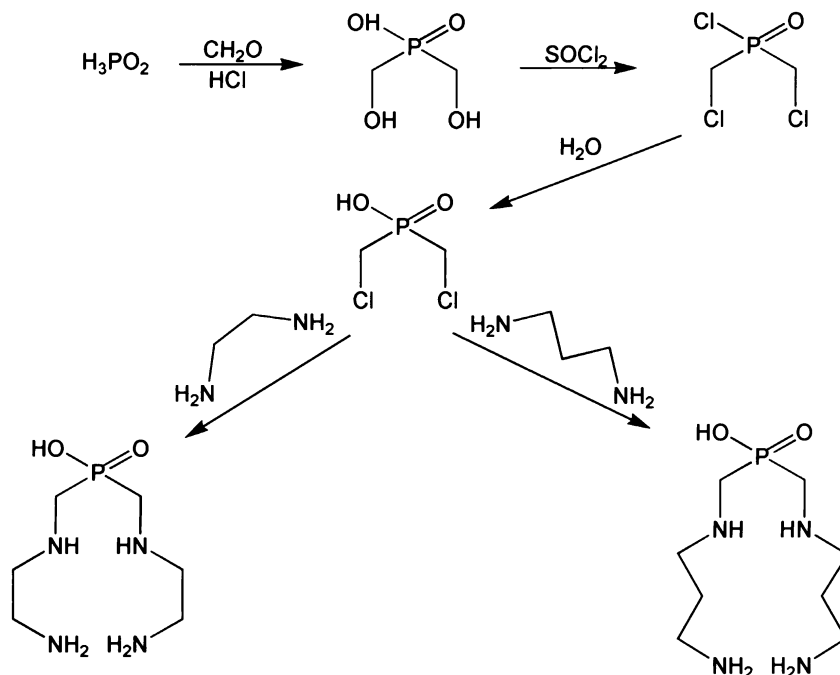
### **UV-Vis spektroskopie**

Spektrum roztoku bylo změřeno na spektrometru Cary 1E firmy Varian. Měření bylo provedeno ve vlnových délkách od 200 nm do 1100 nm, s krokem 1 nm. Odrazové spektrum mikrokryalického vzorku bylo změřeno na Spektrometru Lambda 19 firmy Perkin Elmer. Byla použita integrační koule s vnitřním povrchem síranu barnatého. Měření bylo provedeno pro vlnové délky od 200 nm do 1100 nm s krokem 0,2 nm.

## II.3 – SYNTÉZA

### II.3.1 – SYNTÉZA LINEÁRNÍCH LIGANDŮ

#### Syntéza kyseliny bis(*N*-(2-aminoethyl)-aminomethyl)fosfinové (HL<sup>1</sup>) a kyseliny bis(*N*-(3-aminopropyl)-aminomethyl)fosfinové (HL<sup>2</sup>)



#### **Kyselina bis(hydroxymethyl)fosfinová<sup>[38,39]</sup>**

100 g (0,75 mol) 50% kyseliny fosforové bylo smícháno s 60 ml 35% HCl a 48 g (1,6 mol) paraformaldehydu. Suspenze byla zahřívána na 50 °C a míchána, až vznikl čirý roztok. Ten byl ponechán refluxovat pod zpětným chladičem 30 h a poté byla reakční směs odpařena na RVO. Produkt byl připraven ve formě čirého oleje ve výtěžku 78 g (96 %).

#### Charakterizace:

##### **NMR:**

$^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3,95$  ppm (d,  $^2J_{\text{PH}} = 5,2$  Hz)

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 48,1$  ppm

#### **Chlorid kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové<sup>[38,39]</sup>**

71 g (0,56 mol) kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové bylo za intenzivního míchání pomalu přikapáno během 45 min k 285 ml (3,9 mol) refluxujícího thionylchloridu v 1000 ml trojhrdlé baňce. Reakční směs mohutně pění. Po přidání kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové byla směs ponechána

míchat 5 h za refluxu. Poté byl přebytečný  $\text{SOCl}_2$  odpařen na RVO. Frakční destilací odparku bylo získáno 83 g (80 %) chloridu kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové ve formě žluté kapaliny (b. v.  $100^\circ\text{C}/2,2$  mbar).

Charakterizace:

**NMR:**

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4,16$  ppm (m)

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 51,9$  ppm

**Kyselina bis(chlormethyl)fosfinová<sup>[38,39]</sup>**

Ve 100 ml baňce bylo k 20 ml vody za míchání postupně přidáno 20 g (0,11 mol) chloridu kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové. Směs byla ponechána 1 h míchat a poté byly těkavé složky odpařeny na RVO. Produkt byl získán ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 16 g (95 %).

Charakterizace:

**NMR:**

$^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3,43$  ppm (d,  $^2J_{\text{PH}} = 7,6$  Hz)

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 34,1$  ppm

**Kyselina bis(*N*-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinová – (HL<sup>1</sup>)**

Bylo smícháno 5,0 g (30 mmol) kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové s 200 ml (3,00 mol) 1,2-diaminoethanu a za míchání bylo refluxováno 24 h. Poté byl nadbytečný 1,2-diaminoethan odpařen na RVO. Produkt byl dále čištěn na silném anexu (Dowex 1×8 100 – 200 mesh; eluce 20% HCl) a katexu (Dowex 50×4 100-200 mesh; eluce 5%  $\text{NH}_3$ ). Získaný olej byl odpařen s 20 ml 30% HBr. Vodný roztok surového produktu byl zahřát s aktivním uhlím, zfiltrován a odpařen. Odparek byl rozpuštěn v minimálním objemu vody a pomalu za míchání nakapán do 800 ml bezvodého ethanolu, kde byl ponechán 24 h míchat. Poté byla suspenze zfiltrována a pevná fáze promyta 2×10 ml bezvodého ethanolu. Produkt byl sušen nad  $\text{P}_2\text{O}_5$  za vakua. Bylo získáno 9,78 g (72 %) trihydrobromidu kyseliny bis(*N*-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinové ve formě bílého prášku.

Charakterizace:

**NMR:**

$^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3,34$  ppm (8H, m,  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ )

$\delta = 3,44$  ppm (4H, m,  $\text{CH}_2\text{-P}$ )

$^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 19,0$  ppm (p,  $^2J_{\text{PH}} = 9,7$  Hz)

**Elementární analýza:** C<sub>6</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P (M<sub>r</sub> = 452,95)

vypočteno: C 15,91; H 4,90; Br 52,92; N 12,37

nalezeno: C 16,02; H 4,85; Br 48,55; N 11,47

### **Kyselina bis(*N*-(3-aminopropyl)aminomethyl)fosfinová – (HL<sup>2</sup>)**

Bylo smícháno 5,0 g (30 mmol) kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové s 200 ml (2,4 mol) 1,3-diaminopropanu a za míchání bylo refluxováno 24 h. Poté byl nadbytečný 1,3-diaminopropan odpařen na RVO. Produkt byl dále čištěn na silném anexu (Dowex 1×8 100 – 200 mesh; eluce 20% HCl) a katexu (Dowex 50×4 100-200 mesh; eluce 5% NH<sub>3</sub>). Poté byl odpařen s 20 ml 30% HBr. Vodný roztok surového produktu byl zahřát s aktivním uhlím, zfiltrován a odpařen. Odparek byl rozpuštěn v minimálním objemu vody a pomalu za míchání nakapán do 800 ml bezvodého ethanolu, kde byl ponechán 24 h míchat. Poté byla suspenze zfiltrována a pevná fáze promyta 2×10 ml bezvodého ethanolu. Produkt byl sušen nad P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> za vakua. Bylo získáno 9,96 g (69 %) trihydrobromidu kyseliny bis(*N*-(3-aminopropyl)aminomethyl)fosfinové ve formě bílého prášku.

#### Charakterizace:

##### **NMR:**

<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ = 2,03 ppm (4H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)  
δ = 3,02 ppm (4H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)  
δ = 3,17 ppm (4H, t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,0 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)  
δ = 3,26 ppm (4H, d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 9,8 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-P)  
<sup>31</sup>P (D<sub>2</sub>O): δ = 19,7 ppm (p, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 9,8 Hz)

**Elementární analýza:** C<sub>8</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P (M<sub>r</sub> = 481,00)

vypočteno: C 19,98; H 5,45; Br 49,84; N 11,65

nalezeno: C 20,35; H 5,44; Br 47,76; N 11,11

### **Příprava monokrystalů HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> a jejich komplexů pro RSA**

#### **Příprava trihydrochloridu HL<sup>1</sup> pro krystalizace**

1,0 g HL<sup>1</sup>·3HBr byl rozpuštěn v 50 ml koncentrované HCl a odpařen na RVO do oleje. Postup byl ještě jednou zopakován a získaný olej byl triturován ve 100 ml bezvodého ethanolu, zfiltrován a promyt 2 × 2 ml bezvodého ethanolu. Produkt byl sušen nad P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a za vakua. Bylo získáno 0,40 g (87 %) HL<sup>1</sup>·3HCl.

### **HL<sup>1</sup>·3HCl**

0,10 g (0,31 mmol) HL<sup>1</sup>·3HCl bylo rozpuštěno v 5 ml 20% HCl. Volnou difuzí ethanolu byly získány monokrystaly.

### **H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>Cl[ZnCl<sub>4</sub>]**

0,10 g (0,31 mmol) HL<sup>1</sup>·3HCl bylo smícháno s 0,043 g (0,31 mmol) ZnCl<sub>2</sub> ve 2 ml koncentrované HCl. Přebytek HCl byl odpařen na RVO a odparek byl rozpuštěn v 10 ml vody. Volným odpařením byly získány bezbarvé monokrystaly H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>Cl[ZnCl<sub>4</sub>].

### **H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>Cl[CuCl<sub>4</sub>]**

0,10 g (0,31 mmol) HL<sup>1</sup>·3HCl bylo smícháno s 0,053 g (0,31 mmol) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O ve 2 ml koncentrované HCl. Přebytek HCl byl odpařen na RVO a odparek byl rozpuštěn v 10 ml vody. Během 12 h se vyloučily oranžové monokrystaly H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>Cl[CuCl<sub>4</sub>].

### **[NiL<sup>2</sup>]<sub>4</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O**

0,055 g HL<sup>2</sup>·3HBr (0,11 mmol) a 0,026 g NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,11 mmol) bylo rozpuštěno v 0,75 ml vody. pH bylo upraveno na 9 pomocí 5% NaOH a roztok byl převrstven 0,5 ml nasyceného roztoku NaClO<sub>4</sub> v ethanolu. Po týdnu se vyloučily světle modré krystaly.

### **Na<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>[CuL<sup>1</sup>]<sub>4</sub>Br<sub>4</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O**

0,048 g HL<sup>1</sup>·3HBr (0,11 mmol) a 0,018 g CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0,11 mmol) bylo rozpuštěno v 0,75 ml vody. pH bylo upraveno na 8,5 pomocí 5% NaOH a roztok byl převrstven 0,5 ml nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> v ethanolu. Po týdnu došlo k promísení vrstev a volným odpařením roztoku se vyloučily modré krystaly.

### **Na<sub>2</sub>[CuL<sup>2</sup>]<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O**

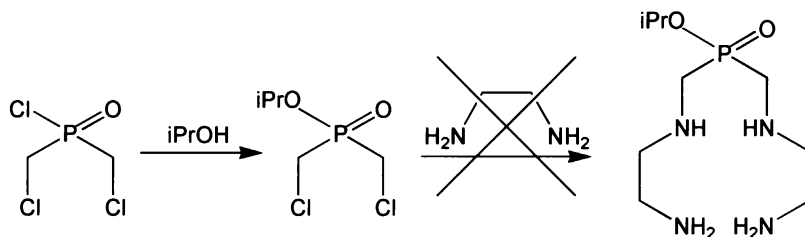
0,055 g HL<sup>2</sup>·3HBr (0,11 mmol) a 0,019 g CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0,11 mmol) bylo rozpuštěno v 0,75 ml vody. pH bylo upraveno na 8,5 pomocí 5% NaOH a roztok byl převrstven 0,5 ml nasyceného roztoku NaClO<sub>4</sub> v ethanolu. Po týdnu došlo k promísení vrstev a volným odpařením roztoku se vyloučily modré krystaly.

### **(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Na<sub>3/2</sub>[ZnL<sup>1</sup>]<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>4</sub>Br<sub>5/2</sub>·3H<sub>2</sub>O**

0,048 g L<sup>1</sup>·3HBr (0,11 mmol) a 0,015 g ZnCl<sub>2</sub> (0,11 mmol) bylo rozpuštěno v 1 ml vody. pH bylo upraveno na 8 pomocí 5% NaOH a roztok byl převrstven 0,5 ml nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> v ethanolu. Po týdnu došlo k promísení vrstev, volným odpařením roztoku se vyloučily bílé krystaly.



## Pokus o syntézu isopropylesteru kyseliny bis(*N*-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinové



### **Isopropylester bis(chlormethyl)fosfinové kyseliny<sup>[38,39]</sup>**

K roztoku 2,0 g (11 mmol) chloridu kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové ve směsi s 40 ml suchého diethyletheru a 1,6 ml (12 mmol) Et<sub>3</sub>N bylo pomalu přikapáno 2,6 ml isopropanolu (34 mmol).

Reakční směs byla ponechána míchat 12 h. Poté byla zfiltrována. Těkavé složky filtrátu byly odpařeny na RVO. Bylo získáno 2,4 g (87 %) isopropylesteru kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové ve formě nažloutlého oleje.

#### Charakterizace:

##### **NMR:**

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,40 ppm (6H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz, CH<sub>3</sub>)

δ = 3,72 ppm (4H, m, CH<sub>2</sub>-P)

δ = 4,72 ppm (1H, m, CH)

<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): δ = 36,3 ppm (1P, sextet, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 8,4 Hz)

### **Pokus o syntézu isopropylesteru kyseliny bis(*N*-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinové**

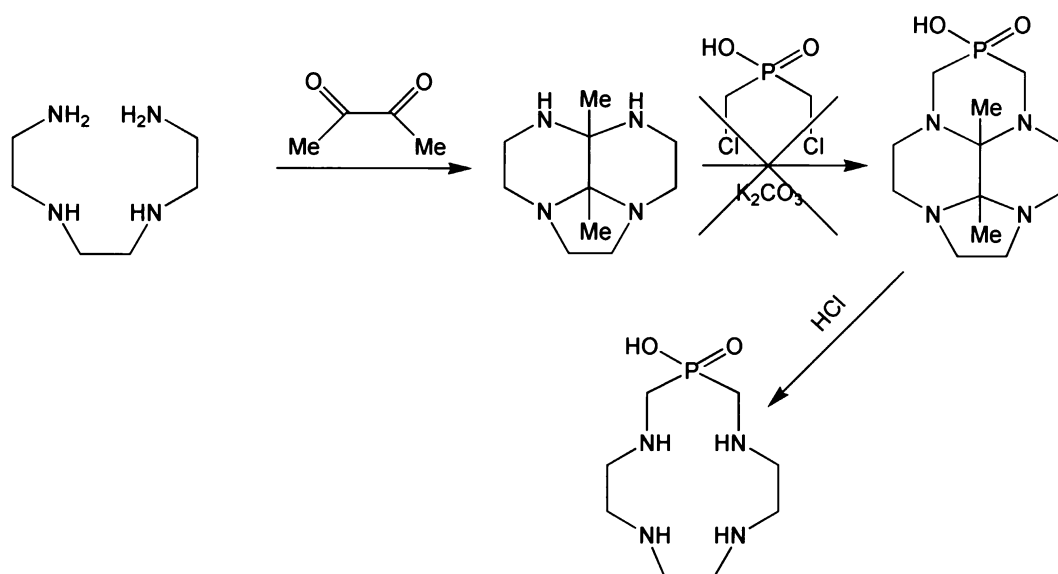
Byl smíchán 1,0 g (4,9 mmol) isopropylesteru kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové s 40 ml (0,6 mol)

1,2-diaminoethanu. Reakční směs byla ponechána míchat 24 h a to buď za refluxu, nebo za laboratorní teploty. Těkavé složky byly odpařeny na RVO.

V <sup>31</sup>P NMR spektru směsi po reakci za refluxu je dominantní signál patřící HL<sup>1</sup>, po reakci za laboratorní teploty je dominantní signál bis(chlormethyl)fosfinové kyseliny. Deesterifikační reakce tedy probíhá snáze, než alkylace. Tato reakční cesta tedy není použitelná.

**Syntéza s využitím organického templátu**

**♣ Diacetyl jako templát**



**Syntéza bisaminalu<sup>[40,41]</sup>**

V 50ml baňce bylo rozpuštěno 0,83 g (4,0 mmol) 70% triethyltetraaminu v 10 ml acetonitrilu. Baňka byla umístěna v lázni vychlazené na 0 °C a injekční stříkačkou byl v průběhu 40 min přidán za intenzivního míchání roztok 0,35 g (4,0 mmol) diacetyl v 10 ml acetonitrilu. Poté byla reakční směs odpařena na RVO do oleje. K surovému produktu bylo přidáno 10 ml hexanu a po 15 minutách byl roztok odsát. Totéž bylo dvakrát opakováno, hexanové frakce byly spojeny a po odpaření hexanu na RVO bylo získáno 0,73g (93 %) čistého produktu ve formě nažloutlého oleje, který byl uchováván při 5 °C.

**Charakterizace:**

**TLC soustava:** iPrOH : NH<sub>3</sub>(konc.) : H<sub>2</sub>O = 10 : 3 : 3, detekce – ninhydrin

výchozí amin: R<sub>f</sub> – 0,1

produkt R<sub>f</sub> – 0,7

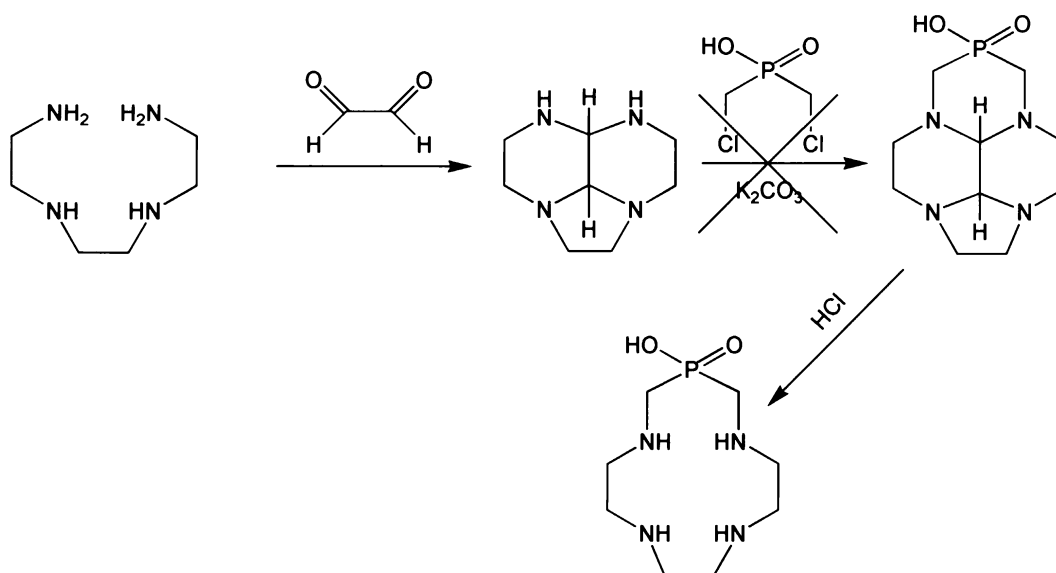
### Pokus o reakci bisaminalu s kyselinou bis(chlormethyl)fosfinovou

0,084 g (0,52mmol) bis(chlormethyl)fosfinové kyseliny rozpuštěné v 10 ml acetonitrilu bylo během 2 hodin přidáno za intenzivního míchání ke směsi 0,10 g (0,52 mmol) bisaminalu v 10 ml acetonitrilu a 0,35 g (2,5 mmol)  $K_2CO_3$ . Reakční směs byla ponechána míchat 2 dny při 60 °C, poté byla zfiltrována a filtrát byl odpařen na RVO.

Na TLC byly detekovány pouze skvrny vstupních látek.

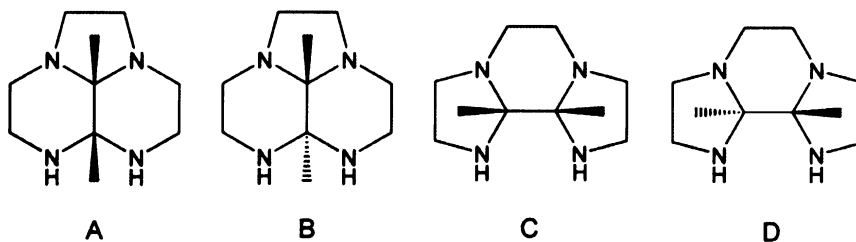
Dle  $^{31}P$  NMR obsahovala reakční směs pouze vstupní bis(chlormethyl)fosfinovou kyselinu.

### ♣ Glyoxal jako templát



### Syntéza bisaminalu<sup>[42,43]</sup>

1,0 g triethylentetraminu (6,8 mmol) bylo smícháno s 15 ml acetonitrilu v 50 ml baňce a směs byla vychlazena na 0 °C v lázni voda/led. Za intenzivního míchání byla přidána emulze, která byla připravena přidáním 1,0 g (6.9 mmol) 40% vodného roztoku glyoxalu do 15 ml acetonitrilu za probublávání argonem. Rychlost přidávání byla taková, aby se bílý zákal vzniklý vylučováním glyoxalu stíhal rozpouštět (cca 1 hodinu). Po přidavku celé dávky glyoxalové emulze byla reakční směs ponechána 20 minut v chladicí lázni a poté byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla odpařena na RVO. Produkt byl kvůli odstranění stop vody ještě třikrát odpařen na RVO s 10 ml bezvodého ethanolu. Bylo získáno 1,0 g (90 %) produktu jako směs čtyř izomerů (viz. obr).



### Charakterizace:

TLC : CH<sub>3</sub>CN : NH<sub>3</sub> : EtOH = 27 : 10 : 6; detekce – ninhydrin, R<sub>f</sub> = 0,35

### <sup>13</sup>C NMR:

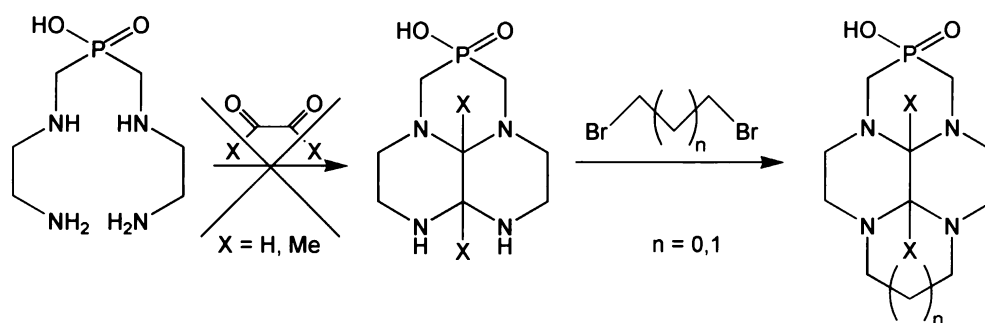
Izomer	δ (ppm)	přiřazení	Izomer	δ (ppm)	přiřazení
<b>A</b>	43,3	2C, CH <sub>2</sub> -NH	<b>C</b>	43,8	
	50,6	2C, CH <sub>2</sub> -N 5čl. kruh		48,8	
	50,9	2C, CH <sub>2</sub> -N 6čl. kruh		51,0	6C, CH <sub>2</sub> -C-N
	64,1		74,5	2C, N-CH-N	
	75,3	2C, N-CH-N	<b>D</b>	43,8	2C, CH <sub>2</sub> -NH
<b>B</b>	44,4			48,3	2C, CH <sub>2</sub> -N 5čl. kruh
	50,5			51,1	2C, CH <sub>2</sub> -N 6čl. kruh
	51,3	6C, CH <sub>2</sub> -NH		79,6	2C, N-CH-N
	69,3				
85,6	2C, N-CH-N				

### Pokus o reakci bisaminalu s kyselinou bis(chlormethyl)fosfinovou

1,0 g (6,2 mmol) bisaminalu (směs isomerů) bylo rozpuštěno ve směsi 20 ml acetonitrilu a 1 ml vody. Směs byla nechána 12 h míchat při 80 °C. Dochází k reisomeraci (viz. diskuze). Následně bylo do baňky nasypáno 5 g bezvodého síranu hořečnatého a roztok byl hodinu míchán při 60 °C. Poté bylo přisypáno 7,5 g (54 mmol) vysušeného rozetřeného uhličitanu draselného a během 10 hodin byl za intenzivního míchání pomocí linerární pumpy přidán roztok 1,10 g (6,77 mmol) kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové ve 20 ml acetonitrilu. Po ukončení přidávání byla směs ponechána míchat dalších 12 hodin. Poté byla pevná fáze odsáta na fritě. Odfiltrovaná pevná fáze byla promyta 4 x 10 ml acetonitrilu. Spojené frakce byly odpařeny na RVO do viskózního oleje.

Dle <sup>31</sup>P NMR obsahovala reakční směs pouze vstupní bis(chlormethyl)fosfinovou kyselinu.

## Pokus o přípravu bisaminalového prekurzoru z HL<sup>1</sup>



### **Pokus o syntézu diacetylového bisamialu**

0,20 g (0,44 mmol) HL<sup>1</sup>·3HBr bylo rozpuštěno/suspendováno v 5 ml rozpouštědla (byly testovány voda, ethanol a acetonitril). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a během cca 1/2 hodiny k ní byl přidán roztok 40 mg (0,46 mmol) diacetylu v 5 ml rozpouštědla. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc. Poté byla odpařena na RVO do oleje.

V <sup>31</sup>P NMR spektrech reakční směsi byl nalezen jediný signál u 19,5 ppm, který odpovídá výchozí látce. Reakce byla zkoušena také za zvýšené teploty (60 °C), ovšem se stejným výsledkem.

### **Pokus o syntézu glyoxalového bisamialu**

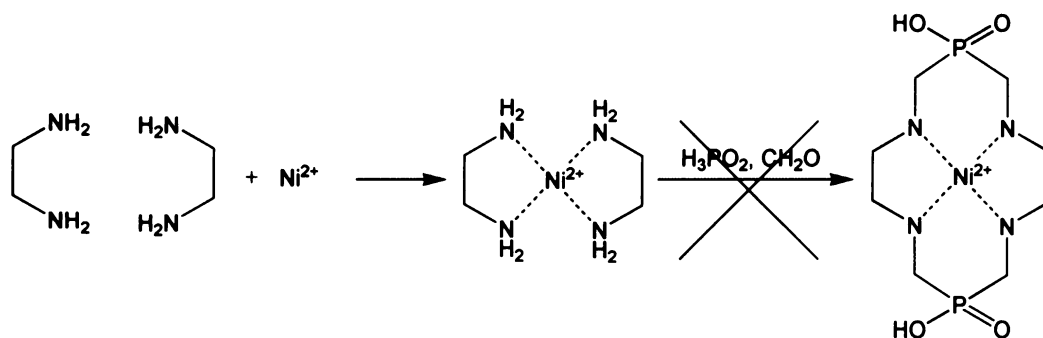
0,20 g (0,44 mmol) HL<sup>1</sup>·3HBr bylo rozpuštěno/suspendováno v 5 ml rozpouštědla (byly testovány voda, ethanol a acetonitril). Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a během cca 2 hodin k ní byl přidán roztok 60 mg (0,46 mmol) 40% glyoxalu v 5 ml rozpouštědla. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc. Poté byla odpařena na RVO do oleje.

V <sup>31</sup>P NMR spektrech reakční směsi byla nalezena celá řada signálů. Pravděpodobně dochází k polymeracím.

## Pokus o přípravu cyklických ligandů templátovou syntézou, kde templátem je Ni<sup>2+</sup>

### ♣ Mannichovy reakce

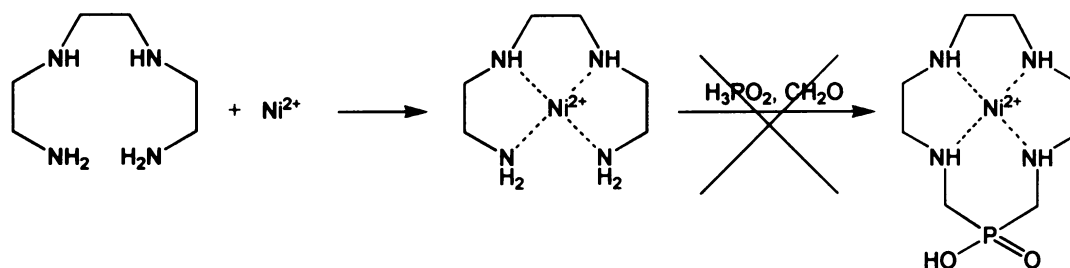
#### Reakce komplexu ethylendiaminu



0,46 g (2,0 mmol) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O bylo smícháno s 0,24 ml (4,0 mmol) 1,2-diaminoethanu. K tomuto roztoku bylo přidáno 0,44 ml (4,0 mmol) H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> a pH bylo upraveno na 8–9 pomocí roztoku KOH. Směs byla zahřáta na 60 °C a během hodiny bylo za míchání přidáno 0,70 ml (8,0 mmol) 35% roztoku formaldehydu. Směs byla zahřívána a míchána 24 h. Poté byla odpařena na RVO do oranžového oleje.

Analýza pomocí NMR spektroskopie neposkytuje relevantní data, vzhledem k paramagnetičnosti vzorku, MS poskytuje celou řadu signálů, což je způsobeno přítomností formaldehydu. Nepodařilo se nalézt vhodnou mobilní fázi pro chromatografii a dělení ionexech nevedlo k dostatečné separaci produktů. Z těchto důvodů byla tato cesta po řadě pokusů zahrnujících různé poměry reaktantů, pH a pořadí přidávání reaktantů opuštěna.

#### Reakce komplexu triethylentetraaminu

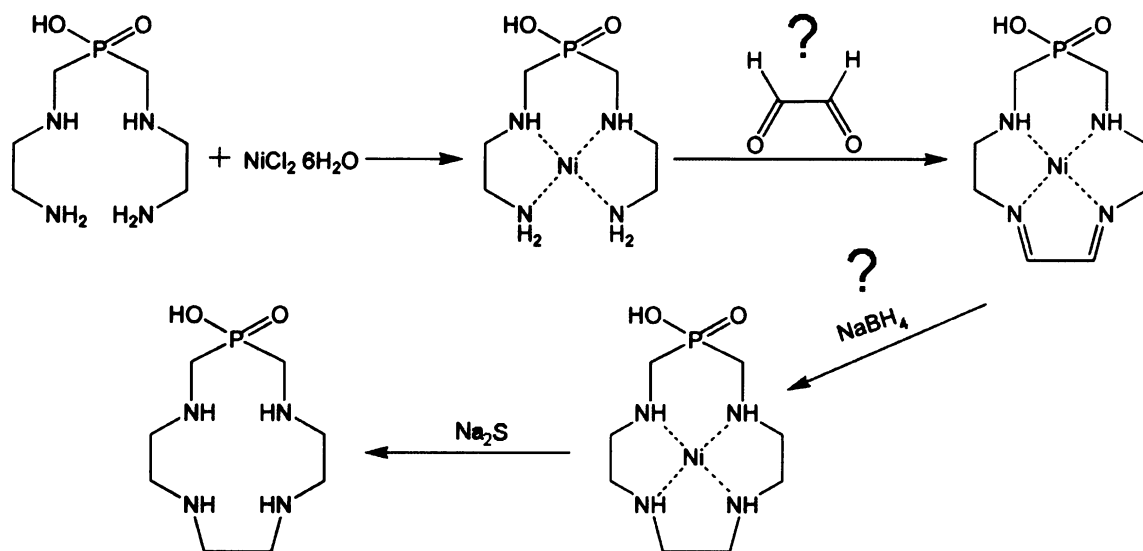


0,46 g (2,0 mmol) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O bylo smícháno s 0,42 ml (2,0 mmol) 70% trienu. K tomuto roztoku bylo přidáno 0,22 ml (2,0 mmol) H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> a pH bylo upraveno na 8–9 pomocí roztoku KOH. Směs byla

zahřáta na 60 °C a během hodiny bylo za míchání přidáno 0,35 ml (4,0 mmol) 35 % roztoku formaldehydu. Směs byla zahřívána a míchána 24 h. Poté byla odpařena na RVO do oranžového oleje.

Analýza pomocí NMR spektroskopie neposkytuje relevantní data, vzhledem k paramagnetičnosti vzorku, MS poskytuje celou řadu signálů, což je způsobeno přítomností formaldehydu. Nepodařilo se nalézt vhodnou mobilní fázi pro chromatografii a dělení ionexech nevedlo k dostatečné separaci produktů. Z těchto důvodů byla tato cesta po řadě pokusů zahrnujících různé poměry reaktantů, pH a pořadí přidávání reaktantů opuštěna.

### Modifikace „klasické“ přípravy cyklamů<sup>[45]</sup>



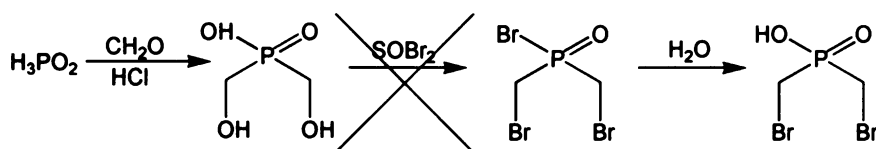
0,20 g (0,44 mmol)  $\text{HL}^1 \cdot 3\text{HBr}$  bylo rozpuštěno v 8 ml vody a bylo přidáno 0,10 g (0,42 mmol)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Pomocí 5% roztoku  $\text{KOH}$  bylo upraveno pH na 9. Poté byla směs ochlazena na teplotu 5 °C a během 1 h byl přikapán roztok glyoxalu, který byl připraven zahřátím suspenze 0,04 g (0,50 mmol) dihydrátu glyoxaltrimeru ve 2 ml vody na 60 °C (glyoxal zůstává v roztoku i po opětovném zchladnutí). Po přidání byla reakční směs ponechána míchat 12 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla následně ochlazena na 5 °C a bylo postupně přidáno 0,16 g  $\text{NaBH}_4$  (4,2 mmol). Reakce byla po 12 h ukončena přidáním 20 ml 5%  $\text{HCl}$ . Směs byla zahřáta s aktivním uhlím, zfiltrována a odpařena na RVO.

Na  $^{31}\text{P}$  NMR spektrech, která se i přes paramagnetičnost vzorku podařilo naměřit, je vidět řada signálů, což znamená, že pokud reakce probíhá, neprobíhá čistě. MS poskytuje celou řadu signálů, z nichž žádný neodpovídá očekávanému molekulovému iontu. Nepodařilo se nalézt mobilní fázi pro

chromatografii reakčních směsí, chromatografie na ionexech také nevedla k rozdělení produktů. Nezdařila se ani dekomplexace pomocí Na<sub>2</sub>S a tak byla tato cesta opuštěna.

### Pokusy o syntézu reaktivnějších fosforových prekurzorů

#### Pokus o přípravu kyseliny bis(brommethyl)fosfinové

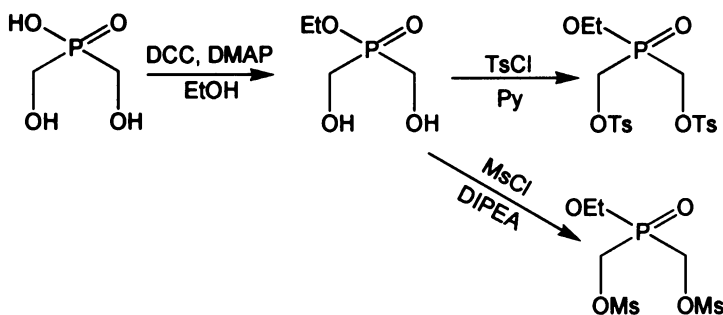


#### **Pokus o syntézu bromidu kyseliny bis(brommethyl)fosfinové**

0,71 g (5,6 mmol) kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové bylo za intenzivního míchání pomalu přikapáno během 45 min k 2,5 ml (52 mmol) refluxujícího thionylbromidu v 1000 ml trojhrdlé baňce. Reakční směs mohutně pění. Po přidání kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové byla směs ponechána míchat 5 h za refluxu.

<sup>31</sup>P NMR spektrum reakční směsi po bromaci poskytuje celou řadu signálů, z nichž žádný není majoritní.

#### Příprava dimesylátu/ditosylátu ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové



#### **Ethylester kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové**

Do 500 ml baňky bylo v 250 ml suchého ethanolu rozpuštěno 5,00 g (39,7 mmol) kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové a 1,00 g (8,19 mmol) DMAP. Poté bylo za míchání přidáno v průběhu 10 hodin 8,17 g (39,6 mmol) DCC. Po dalších 5-ti hodinách byla reakční směs zfiltrována, odpařena na RVO, odparek byl rozpuštěn v cca 10 ml ethanolu a znovu zfiltrován. Filtrát byl čištěn



chromatograficky na silicagelu v soustavě EtOH : EtOAc = 10:1. Bylo získáno 3,33 g (55 %) čistého produktu.

#### Charakterizace:

##### **TLC:**

EtOH : EtOAc – 10 : 1  $R_f = 0,8$

##### **NMR:**

$^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1,34$  ppm (3H, t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ )  
 $\delta = 3,94$  ppm (4H, m, P- $\text{CH}_2$ -OH)  
 $\delta = 4,16$  ppm (2H, m, P-O- $\text{CH}_2$ -)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 54,7$  ppm

#### **Pokus o přípravu dimesylátu ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové**

0,10 g (0,64 mmol) ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové bylo rozpuštěno v 10 ml suchého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a bylo přidáno 0,24 g (1,5 mmol) DIPEA. Směs byla ochlazená na 0 °C a během 1 h bylo přidáno 0,16 g (1,4 mmol) MsCl ve 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reakční směs byla ponechána míchat 12 h při laboratorní teplotě a poté odpařena na RVO.

$^{31}\text{P}$  NMR spektra poskytují tři signály produktů a ani dalšími přísadkami DIPEA a MsCl, nebo zvýšením teploty, se nepodařilo dovést reakci k dominantnímu produktu. Pravděpodobně dochází ke konjugaci fosforových jednotek a k deesterifikaci. Vzhledem k nízké stabilitě produktů nelze směs chromatograficky rozdělit.

#### **Pokus o přípravu ditosylátu ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové<sup>[46]</sup>**

0,26 g (1,5 mmol) ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové bylo rozpuštěno ve 3 ml pyridinu a ochlazen v lázni voda/led na 0 °C. Ke směsi bylo najednou přidáno 0,72 g (3,8 mmol) p-toluensulfonylchloridu. Reakční směs byla míchána 6 h a teplota byla udržována pod 14 °C. Reakční směs byla extrahována mezi ethylacetát a vodu, organické extrakty byly spojeny, vytřepány 50 ml nasyceného roztoku NaCl, sušeny nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrovány a odpařeny na RVO. Surový produkt byl dále čištěn chromatograficky na silicagelu, v soustavě EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:20.

Konverze při této reakci dosahuje maximálně cca 70 % ( $^{31}\text{P}$  NMR), při čištění se produkt na koloně sorbuje a rozkládá

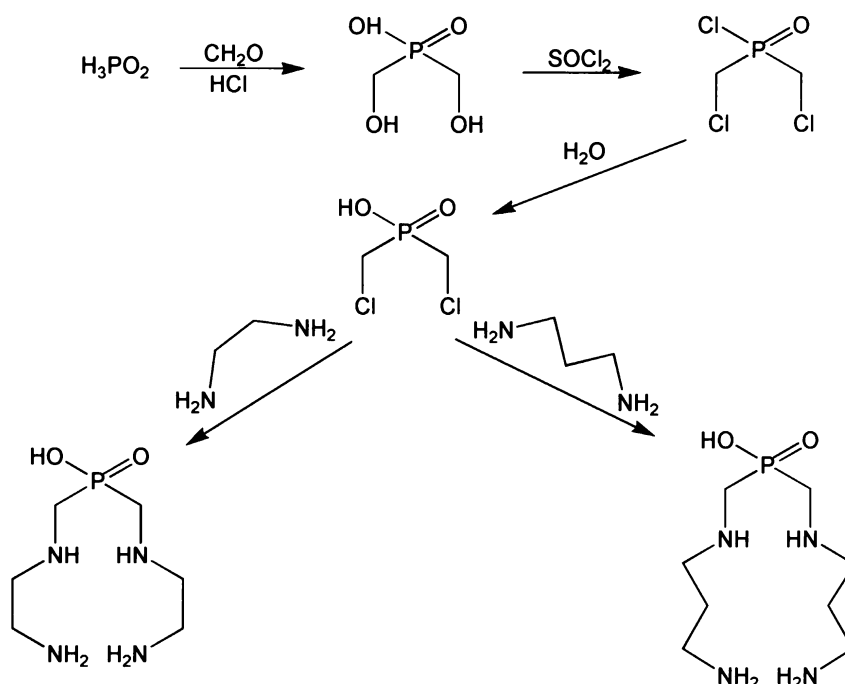
### III. – VÝSLEDKY A DISKUZE

#### III.1 – SYNTÉZA

##### III.1.1 – LINEÁRNÍ LIGANDY

###### Příprava HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup>

Ligandy HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> byly připraveny čtyřstupňovou syntézou (Obr. III.1.1.1). Všechny reakční kroky probíhají bezproblémově a v dobrých výtěžcích. Reakce kyseliny fosforové s paraformaldehydem za vzniku kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové je velmi dobře popsána<sup>[38,39]</sup> a běží téměř kvantitativně. Surový produkt je použit do dalšího reakčního kroku bez čištění. Během chlorace pomocí SOCl<sub>2</sub> vzniká v reakční baňce tuhá pěna, která má tendenci „vylézat“ horním koncem chladiče, proto je potřeba přidávat kyselinu bis(hydroxymethyl)fosfinovou do reakční směsi pomalu a opatrně.



Obr. III.1.1.1: Příprava ligandů HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup>

Touto reakcí vznikne chlorid kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové<sup>[38,39]</sup>, který ochotně hydrolyzuje na kyselinu bis(chlormethyl)fosfinovou. Lze jej také reakcí s alkoholem v bezvodém prostředí za přítomnosti báze převést na ester kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové. Reakce kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové s nadbytkem (100 ekv.) 1,2-diaminoethanu nebo 1,3-diaminopropanu za refluxu poskytuje cílové ligandy: kyselinu bis(*N*-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinovou (HL<sup>1</sup>) a kyselinu bis(*N*-(3-aminopropyl)aminomethyl)fosfinovou (HL<sup>2</sup>). Reakce se provádí v nadbytku aminu

nejen kvůli nízké reaktivitě kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové, ale také aby se omezil vznik polymerních produktů.

### **Krystalizace komplexů HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup>**

Byly připraveny roztoky ligandů (HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup>) s ionty (Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> a Zn<sup>2+</sup>) v různých poměrech (1:1, 1:2, 2:1). Jejich pH bylo upraveno podle distribučních diagramů na hodnoty, při kterých se v roztoku vyskytuje jedna majoritní částice. Tyto roztoky byly ponechány krystalizovat difuzí organických rozpouštědel (EtOH, aceton, THF) do roztoků přes plynou fázi. Tento postup nevedl k cíli, odcházelo k vylučování komplexů z roztoku ve formě kapek oleje. Stejně neúčinné bylo volné odpaření roztoků, kdy po odpaření vody vznikla skelná hmota. Nejdříve byly zkoušeny krystalizace komplexů v jednoduchých systémech, kde byl přítomen pouze jeden anion (Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>). Po neúspěších byly připravovány roztoky obsahující další anionty (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>) které by mohly napomoci krystalizaci velkých komplexních kationtů, a úspěchu bylo dosaženo až s roztoky obsahujícími celou řadu složek. K cíli vedlo převrstvení roztoku nasyceným roztokem NaClO<sub>4</sub> v EtOH nebo NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> v EtOH. Tímto způsobem byly připraveny monokrystaly Na<sub>2</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>[CuL<sup>1</sup>]<sub>4</sub>Br<sub>4</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Na<sub>3/2</sub>[ZnL<sup>1</sup>]<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>4</sub>Br<sub>5/2</sub>·3H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>[CuL<sup>2</sup>]<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O a [NiL<sup>2</sup>]<sub>4</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O.

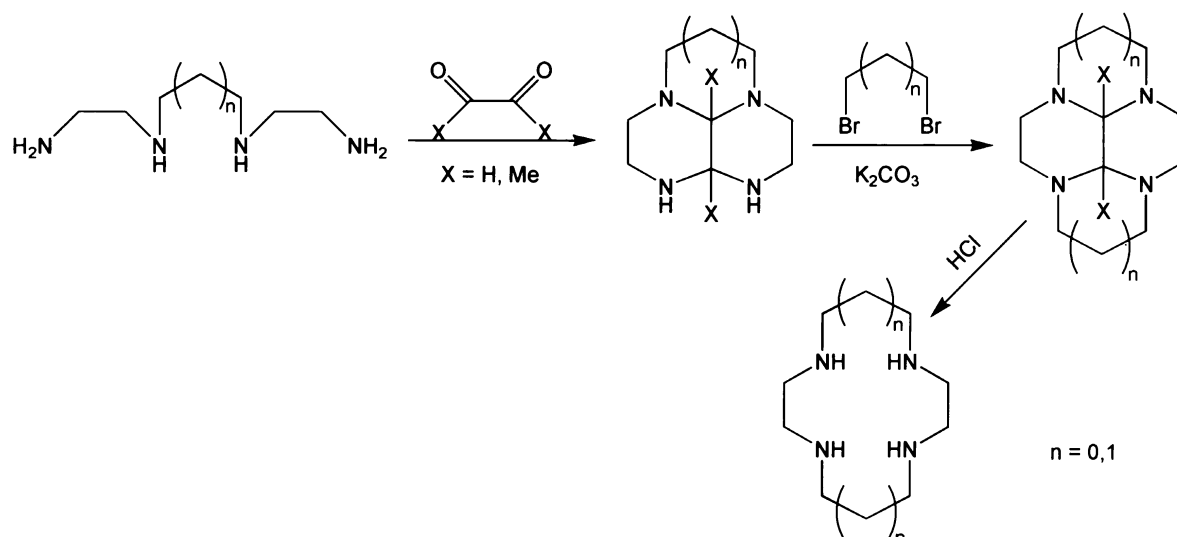
### III.1.2 – POKUSY O SYNTÉZU CYKlickÝCH LIGANDŮ

Byla učiněna řada pokusů o syntézu cyklických ligandů. Bohužel nebyly úspěšné. Samotné cyklizační reakce byly většinou prováděny v podmínkách vysokého zředění, aby byla cyklizace upřednostněna před polymerací. Další metodou upřednostňující cyklizační reakce jsou postupy tzv. templátové syntézy. Využívá se zde konformační fixace substrátu, kdy se skupiny, aktivní při cyklizační reakci zadrží ve správné pozici, aby mohly s druhým substrátem odreagovat za vzniku cyklického produktu. Chemické individuum, jehož pomocí je substrát držen ve vhodné pozici se nazývá templát. Velmi často se jako templát používají ionty přechodných kovů, které vytvoří se substrátem reakce komplexní sloučeninu, kde je vhodná konformace substrátu držena koordinačními vazbami. Templát ovšem může být i organická molekula, která drží substrát kovalentními vazbami, nebo u aromatických sloučenin  $\pi$ - $\pi$  interakcemi. Postupy templátové syntézy jsou velmi rozšířené a bylo jimi připraveno velké množství látek jinak nedostupných, nebo dostupných jen velmi obtížně<sup>[44]</sup>.

#### **Použití organických templátů**

##### **♣ Příprava tetraazamakrocyclů na 1,2-dikarbonylovém templátu**

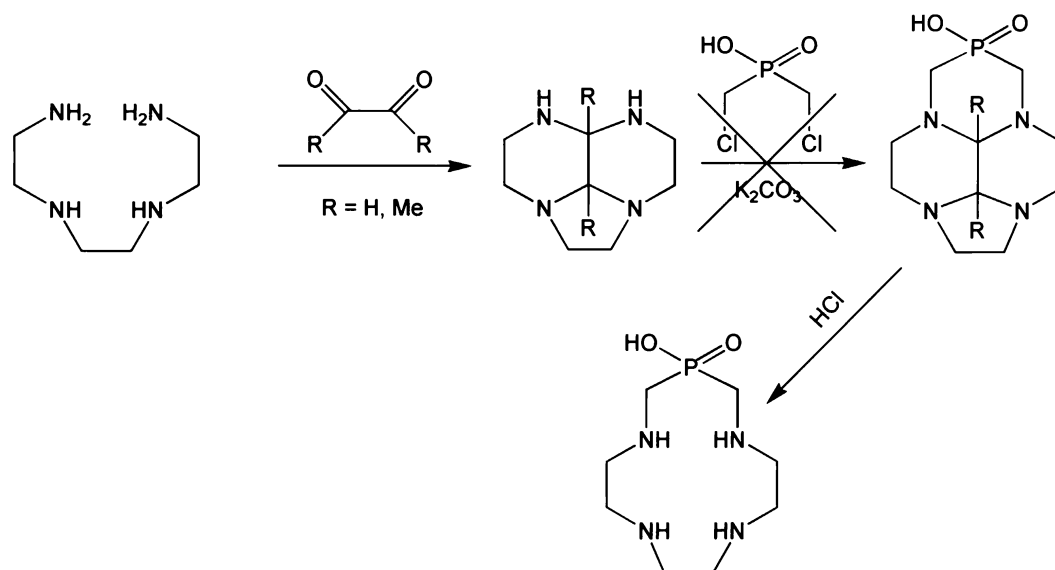
Reakční postup, znázorněný na obrázku (Obr. III.1.2.1) se využívá k syntéze cyklamů, homocyklenu, cyklenu<sup>[40]</sup> a jejich derivátů<sup>[47]</sup>. Používá se při ní 1,2 dikarbonyl (glyoxal<sup>[42,48]</sup>, diacetyl<sup>[49]</sup>, pyruvaldehyd<sup>[41]</sup>) jako templát, který se váže na čtyři dusíkové atomy tetraaminu. Reakcí vzniká bisaminal, jehož koncové aminoskupiny jsou nastaveny do polohy, která je vhodná k reakci s dibromalkanem (1,2-dibromethan, 1,3-dibrompropan). Další úlohou templátu je deaktivace sekundární aminoskupiny tetraaminu vůči reakci s dibromalkanem, čímž brání vzniku bočních produktů.



Obr. III.1.2.1: Cyklizace na organickém templátu

### Cyklizace kyselinou bis(chlormethyl)fosfinovou

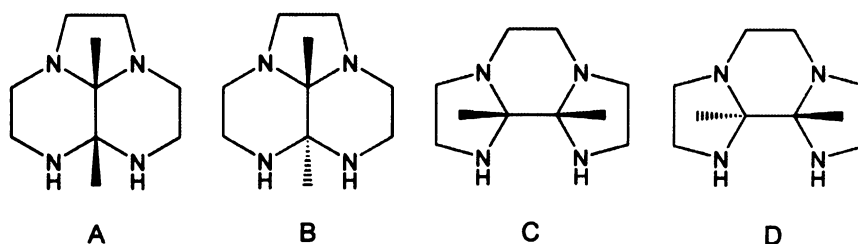
Postup syntézy makrocyklů byl modifikován dle následujícího schématu (Obr. III.1.2.2).



Obr. III.1.2.2: Pokus o přípravu fosfor obsahujících makrocyklů na organickém templátu

Dle publikovaných prací byly připraveny dva bisaminaly vzniklé reakcí triethyltetraaminu s glyoxalem a s diacetylem (viz. Kap. II.4.2). Při přípravě glyoxalového bisaminalu není produkt reakce chemické individuum, ale směs čtyř isomerů (Obr. III.1.2.3). Isomery vznikají různým umístěním glyoxalového můstku a různou vzájemnou orientací příslušných vodíkových atomů. Každému isomeru přísluší pak v NMR spektru vlastní sada signálů. Reakční směs obsahuje hlavně kinetický isomer D (75%), asi 15% isomeru A a 10% isomeru C. Isomer B je ve směsi přítomen v malém množství. Vzájemné poměry isomerů se mohou i malou změnou podmínek během reakce

podstatně lišit. Zahřátím na 80 °C ve směsi ACN:H<sub>2</sub>O 20:1 dochází k reizomeraci na termodynamicky nejstabilnější izomer A<sup>[52]</sup>.

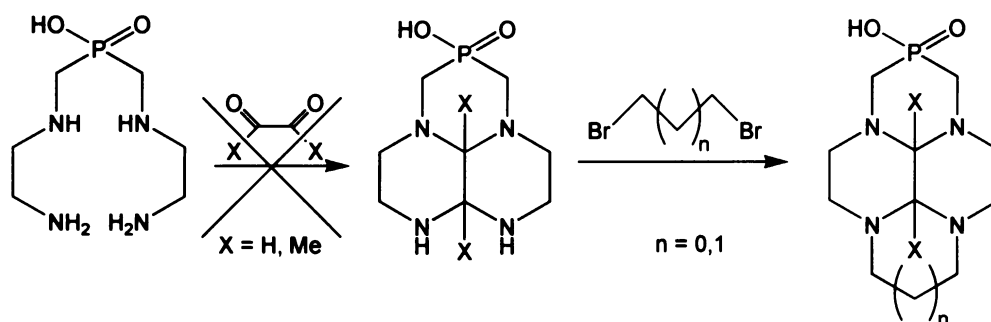


Obr. III.1.2.3: Izomery bisaminalu vzniklého reakcí glyoxalu a triethyltetraaminu

Reakce bisaminalu s jedním ekvivalentem kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové poskytuje po 2 dnech <sup>31</sup>P NMR spektrum, kde je přítomen pouze signál kyseliny bis(chlormethyl)fosfinové. Na TLC jsou pouze skvrny odpovídající vstupním látkám. Reakce tedy neprobíhá ani s glyoxalovým, ani s diacetylovým bisaminalem, a to patrně proto, že chlorové atomy bis(chlormethyl)fosfinové kyseliny jsou špatně odstupující skupinou. Proto bylo dalším cílem práce připravit její reaktivnější deriváty (viz. dále), nebo navrhnout jiný postup.

### Cyklizace HL<sup>1</sup> na organickém templátu

Cyklizace bisaminalů bis(chlormethyl)fosfinovou kyselinou neprobíhají, z důvodu nízké reaktivity chlorových atomů bis(chlormethylfosfinové) kyseliny. Dalším krokem bylo tedy „obrátit“ reakční postup – reakcí HL<sup>1</sup> s dialdehydem získat bisaminal, vhodný pro můstkování 1,2-dibromethanem nebo 1,3-dibrompropanem, které by měly být dostatečně reaktivní (Obr. III.1.2.4).



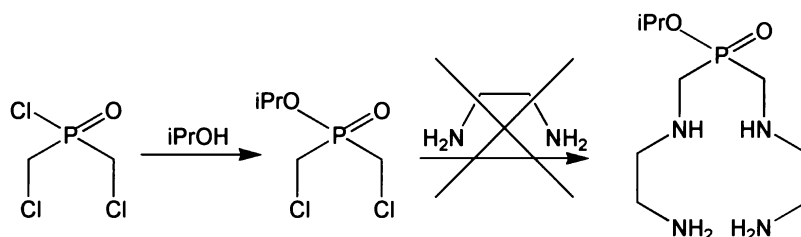
Obr. III.1.2.4: Cyklizace HL<sup>1</sup> na organickém templátu

Příprava bisaminalů tohoto typu se provádí v ACN nebo EtOH, rozpustnost HL<sup>1</sup> v organických rozpouštědlech je však nízká. Přesto byla reakce prováděna nejen v H<sub>2</sub>O, ale i v ACN a EtOH. Při reakci HL<sup>1</sup> s diacetylem nedochází v <sup>31</sup>P NMR spektrech k žádným změnám, z čehož se dá usuzovat, že reakce neprobíhá. Při reakci HL<sup>1</sup> s glyoxalem poskytuje <sup>31</sup>P NMR spektrum reakční směsi celou

řadu signálů, z nichž žádný není dominantní. Reakce končí tedy na směsi produktů, kterou však nelze díky nízké stabilitě bisaminalů rozdělit. Jedním z důvodů nezdaru reakce je špatná rozpustnost HL<sup>1</sup> v organických rozpouštědlech, proto bylo zkoušeno připravit esterifikované formy HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup>, které by měly být lépe rozpustné v méně polárních rozpouštědlech (viz. dále).

### Pokus o syntézu isopropylesteru HL<sup>1</sup>

Isopropyl ester bis(chlormethyl)fosfinové kyseliny byl připraven v dobrém výtěžku<sup>[38,39]</sup>. Reakce s diaminem však nevedla k výslednému produktu (Obr. III.1.2.5).



Obr. III.1.2.5: Pokus o přípravu isopropylesteru ligandu HL<sup>1</sup>

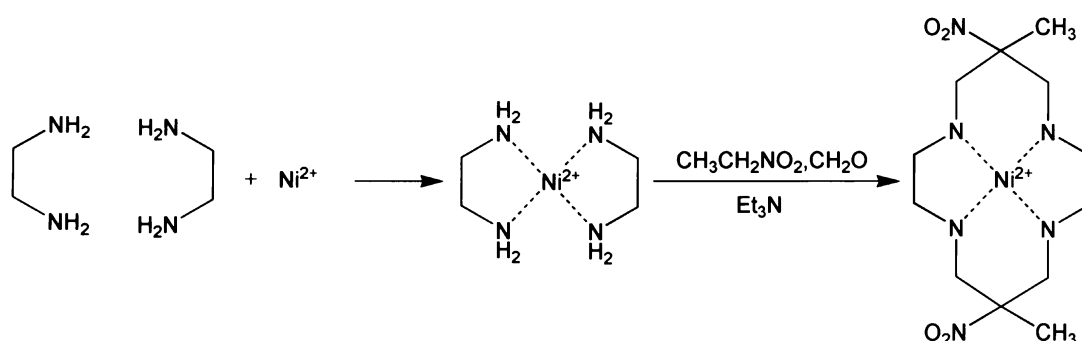
Reakce esterů s aminem byla prováděna za horka i za studena. Za horka je dominantním produktem HL<sup>1</sup>, za studena bis(chlormethyl)fosfinová kyselina.

Z toho vyplývá, že esterová skupina je reaktivnější a podléhá deesterifikaci snáze, než probíhá žádaná reakce aminu s chlormethylovými skupinami (při deesterifikaci dochází k nukleofilnímu ataku aminoskupiny na CH<sub>2</sub> skupinu ethylu a vzniká amoniová sůl). Tato reakční cesta tedy není pro přípravu esterifikovaných forem použitelná. Shodný postup byl užit také pro syntézu ethylesteru HL<sup>1</sup>, ovšem se stejným výsledkem.

## Použití anorganického templátu

### ♣ Mannichovy reakce

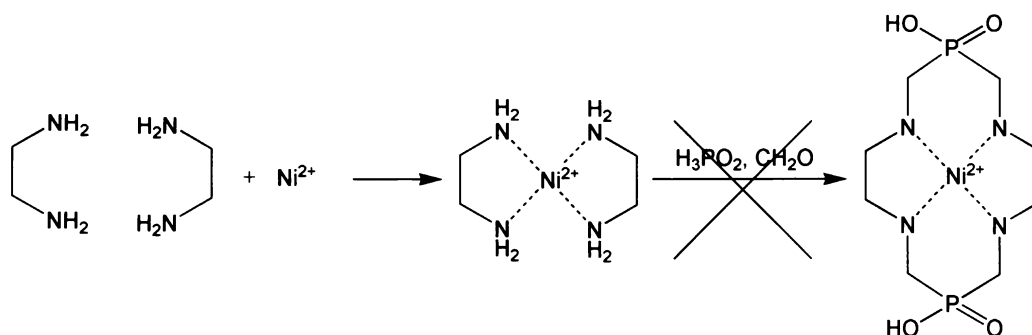
Je popsána řada analogů cyklamu funkcionalizovaných na prostředním uhlíku trimethylenového můstku, které byly připraveny Mannichovými reakcemi ethylendiaminových komplexů Cu(II) či Ni(II) s formaldehydem a C kyselinami (nitromethan, nitroethan<sup>[50,51]</sup>, diethylmalonát<sup>[52,53,54]</sup>) nebo s aminem<sup>[55]</sup>. Příklad – reakce s nitroethanem – je ukázán na obrázku (Obr.III.1.2.5), byly také popsány couplings kyseliny fosforné s formaldehydem a glycinem, nebo s EDDA (1,2,-ethylendiamindioctová kyselina) (viz. úvod)<sup>[31,32]</sup>.



Obr. III.1.2.5: Mannichova reakce  $[\text{Ni}(\text{en}_2)]^{2+}$  s nitroethanem

### Pokusy o přípravu cyklických ligandů Mannichovými reakcemi

V této práci byla zkoušena modifikace těchto syntéz, kde místo C kyseliny byla použita kyselina fosforná v očekávání, že dojde k nahrazení P–H vazeb P–C–N vazbami (obr. III.1.2.6).



Obr. III.1.2.6: Syntéza cyklického ligandu s použitím anorganického templátu

V průběhu reakce dochází k barevným změnám svědčícím o změnách v koordinačním okolí kovu (reakční směs zoranžoví), avšak zpracování a analýza těchto reakčních směsí jsou velmi obtížné.

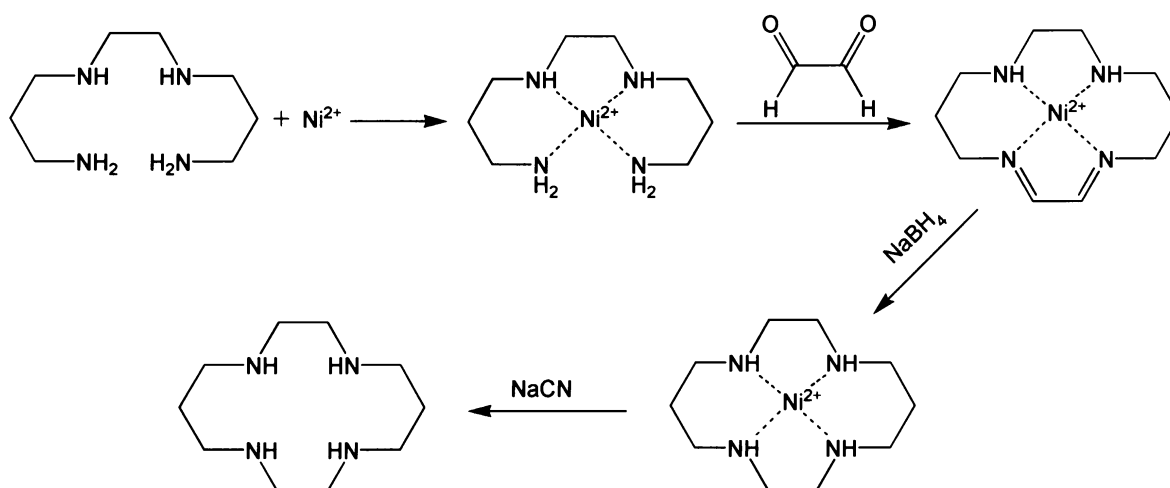


Nepodařilo se nalézt vhodnou mobilní fázi pro chromatografii a dělení na ionexech nevedlo k dostatečné separaci produktů. Bylo zkoušeno vysrážet nikl pomocí  $\text{Na}_2\text{S}$ , srážení bohužel neprobíhá kvantitativně a výsledný produkt zůstává částečně ve formě komplexu.

Analýza pomocí NMR spektroskopie neposkytuje relevantní data vzhledem k paramagnetičnosti vzorku a MS poskytuje celou řadu signálů, což je způsobeno přítomností formaldehydu. Z těchto důvodů byla tato cesta po řadě pokusů zahrnujících různé poměry reaktantů, pH a pořadí přidávání reaktantů opuštěna.

#### ♣ Templátová syntéza cyklamu na Ni(II) templátu, reakcí tetraaminu s dikarbonylem

Běžný způsob přípravy cyklamu<sup>[45]</sup> je naznačen na následujícím schématu (Obr. III.1.2.7). Nejdříve se připraví komplex 3,2,3-tet s Ni(II), čímž se amin předpřipraví pro cyklizaci. Poté se reakcí s glyoxalem cyklus uzavře. Dvojně vazby se redukuje  $\text{NaBH}_4$ , Ni(II) se dekomplexuje pomocí KCN a cyklam se extrahuje se do  $\text{CHCl}_3$ .

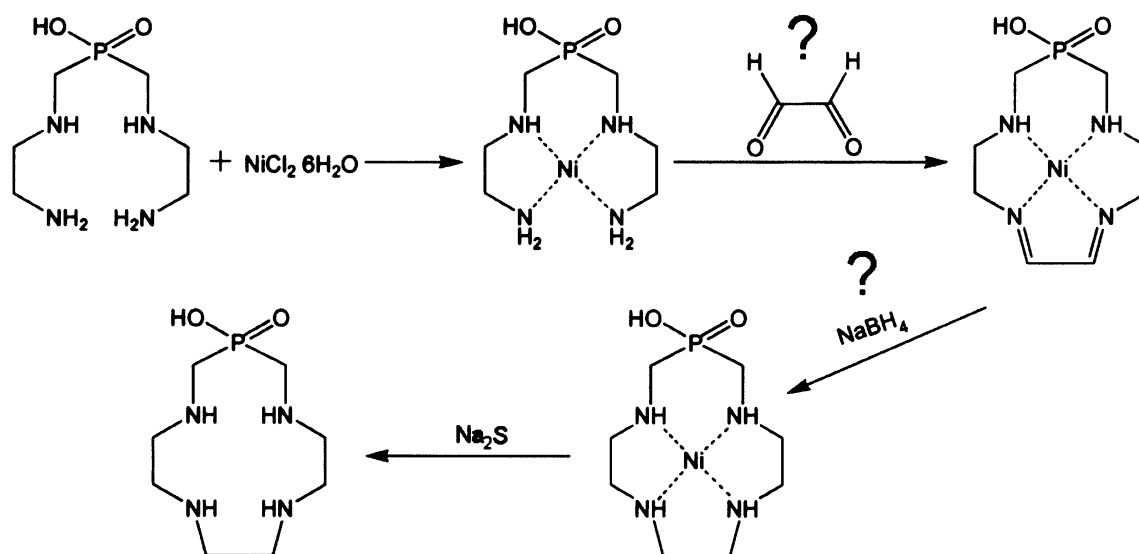


Obr. III.1.2.7: „Klasická“ příprava cyklamu<sup>[45]</sup>

#### Pokus o přípravu cyklického ligandu na Ni(II) templátu reakcí $\text{HL}^1$ s dikarbonylem

V této práci byla zkoušena modifikace výše zmíněného postupu, jako výchozí tetraamin byl použit ligand  $\text{HL}^1$  (Obr. III.1.2.8). Analýza meziproductů byla v tomto případě opět velmi problematická, příprava se tedy prováděla bez kontroly výsledků dílčích kroků. Dekomplexace Ni(II) z makrocyklu nebyla prováděna pomocí KCN, protože vzhledem ke zwitteriontové povaze a polaritě cílového produktu by nebylo možné jej extrahovat do organických rozpouštědel jako v případě cyklamu. Místo toho byl Ni(II) srážen pomocí  $\text{Na}_2\text{S}$ . Bohužel srážení neprobíhalo kvantitativně a výsledný produkt zůstal částečně ve formě komplexu, což znemožnilo analýzu reakční směsi. Navíc se při opakování

pokusu ukázalo, že reakce neprobíhá reprodukovatelně (výsledná reakční směs byla pokaždé jinak barevná (zelená, modrá, oranžová)).

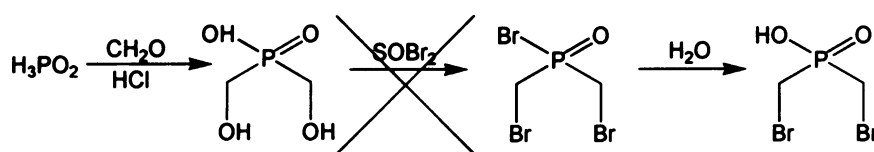


Obr. III.1.2.8: Modifikace „klasické“ přípravy cyklamu

Na  $^{31}\text{P}$  NMR spektrech, která se i přes paramagnetičnost vzorku podařilo naměřit, je vidět řada signálů, což znamená, že pokud reakce probíhá, neprobíhá čistě. MS poskytuje celou řadu signálů, z nichž žádný neodpovídá molekulovému iontu požadovaného produktu. Nepodařilo se nalézt mobilní fázi pro chromatografii reakčních směsí, chromatografie na ionexech také nevedla k rozdělení produktů a tak byla tato cesta opuštěna.

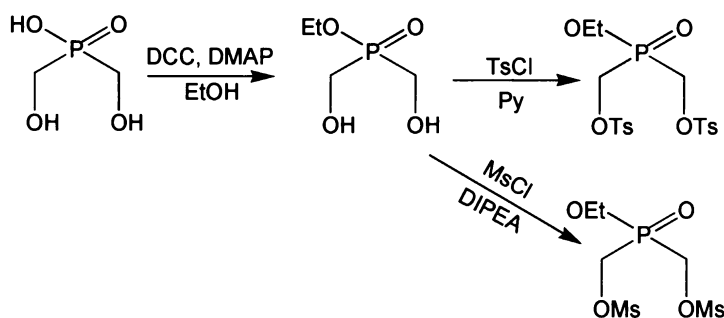
### Příprava reaktivních prekurzorů

Jak se ukázalo kyselina bis(chlormethyl)fosfinová je málo reaktivní pro alkylace aminoskupin za podmínek potřebných pro cyklizace. Reaguje pouze ve velkém nadbytku aminu a za refluxu. Bylo tedy potřeba syntetizovat derivát, který bude reaktivní pro alkylační reakce. První volbou byla kyselina bis(brommethyl)fosfinová, připravená analogicky jako chlorderivát, reakcí kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové s  $\text{SOBr}_2$  (Obr. III.1.2.9).  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum reakční směsi poskytuje celou řadu signálů, z nichž žádný není majoritní. Dochází pravděpodobně k polymeračním a rozkladným reakcím.



Obr. III.1.2.9: Pokus o přípravu bis(brommethyl)fosfinové kyseliny

Dalšími možnými prekurzory jsou ditosylát ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové nebo ještě reaktivnější dimesylát ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové. Ovšem pro jejich přípravu je potřeba chránit kyselou skupinu a to např. esterifikací. Reakční cesta je vyznačena na následujícím schématu (*Obr.* III.1.2.10). Po optimalizaci podmínek probíhá esterifikace v přítomnosti DCC a DMAP v dobrých výtěžcích a polymerní bočné produkty vznikají pouze omezeně a jsou odstranitelné chromatograficky.



*Obr.* III.1.2.10: Pokus o přípravu ethylesteru kyseliny bis(hydroxymethyl)fosfinové

Při tosylaci/mesyloxi nedochází k úplné konverzi na dvakrát funkcionalizovaný produkt. Při „přitvrzení“ reakčních podmínek (zvýšení teploty, nadbytek TsCl/MsCl, prodloužení reakční doby) dochází k rozkladu produktu. Reakční směs, tvořenou mono- a di- substituovaným produktem se bohužel nepodařilo vyčistit. V literatuře popsané chromatografické dělení produktů<sup>[46]</sup> se nepodařilo reprodukovat vzhledem k nízké stabilitě tosylátu, resp. mesylátu.

## III.2 – POTENCIOMETRIE

### III.2.1 – ACIDOBÁZICKÉ VLASTNOSTI

Oba studované ligandy jsou jednosytné kyseliny obsahující čtyři aminoskupiny. V roztoku tedy mohou v závislosti na pH existovat v šesti různých formách  $L^-$ ,  $HL$ ,  $H_2L^+$ ,  $H_3L^{2+}$ ,  $H_4L^{3+}$  a  $H_5L^{4+}$ . Z potenciometrických titrací se podařilo u  $HL^1$  určit všech pět odpovídajících disociačních konstant, u  $HL^2$  se nepodařilo určit nejkyslejší konstantu, příslušející disociaci fosfinové skupiny. Konstanty jsou uvedeny v tabulce (Tab. III.2.1.1). První dvě protonizační konstanty jsou silně bazické a příslušejí protonizaci terminálních aminoskupin. Jejich konstanty jsou srovnatelné s konstantami tetraaminů, majících stejný počet můstkujících atomů ( $HL^1 \sim 2,3,2-tet$ ,  $HL^2 \sim 3,3,3-tet$ ). Tyto konstanty jsou na sobě téměř nezávislé – terminální aminoskupiny jsou v molekule daleko od sebe, a proto protonizace jedné v podstatě neovlivní druhou. Další dvě protonizační konstanty přísluší sekundárním aminoskupinám. Jejich vzájemná závislost je větší než u prvních dvou, protože v molekule jsou blíže. Jejich hodnota je závislá na počtu uhlíkových atomů, které od sebe oddělují primární a sekundární aminoskupinu (viz. úvod). Proto jsou tyto konstanty u  $HL^2$ , který obsahuje trimethylenové můstky, o zhruba jeden až dva řády vyšší. Porovnáme-li tyto konstanty s konstantami analogických lineárních tetraaminů, zjistíme, že konstanty  $HL^1$  i  $HL^2$  jsou posunuty do kyslejších hodnot. Tento pokles bazicity je typický pro aminoskupiny v  $\alpha$  poloze k fosfinové skupině. K protonizaci fosfinátu dochází při  $pH < 1,5$ , což je na hranici možností měřící metody. To je důvod, proč tato konstanta pro  $HL^2$  nebyla zjištěna.

Tab. III.2.1.1: Disociační konstanty  $HL^1$ ,  $HL^2$  a vybraných tetraaminů<sup>[13]</sup>

	$HL^1$	$HL^2$	<i>trien</i>	<i>2,3,2-tet</i>	<i>3,3,3-tet</i>
pK (fosfinát)	0,71(6)	#	---	---	---
pK (sekundární amin)	4,19(3)	5,89(2)	3,66	6,02	7,22
pK (sekundární amin)	5,70(2)	7,41(2)	6,86	7,28	8,54
pK (primární amin)	9,26(2)	9,88(1)	9,31	9,5	9,82
pK (primární amin)	10,10(2)	10,60(1)	9,95	10,25	10,46

# – tato konstanta nebyla stanovena

### III.2.2 – KOORDINAČNÍ VLASTNOSTI

Potenciometricky byly studovány systémy HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> s Ni(II), Cu(II) a Zn(II) v poměrech 1:1, 1:2 a 2:1. U všech systémů se podařilo určit chemický model a vypočítat konstanty stability. V systémech v poměru M:L = 2:1 bylo možno titrovat pouze do neutrálního pH, protože pak docházelo k vylučování hydroxidu. Stabilita studovaných komplexů sleduje Irving-Williamsovu řadu, hodnoty konstant se tedy mění v pořadí Ni(II) < Cu(II) > Zn(II). Konstanty stability komplexů jsou uvedeny v tabulce (Tab. III.2.2.1).

Tab. III.2.2.1: konstanty stability HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> s Cu(II), Ni(II) a Zn(II)

			$\log\beta_{hlm}$					
			Cu(II)		Ni(II)		Zn(II)	
<i>h</i>	<i>l</i>	<i>m</i>	HL <sup>1</sup>	HL <sup>2</sup>	HL <sup>1</sup>	HL <sup>2</sup>	HL <sup>1</sup>	HL <sup>2</sup>
3	1	1	---	31.50(6)	---	30.04(9)	---	---
2	1	1	---	27.83(1)	---	24.05(3)	---	23.17(4)
1	1	1	24.17(2)	22.00(3)	19.60(2)	17.88(4)	---	---
0	1	1	21.63(2)	15.94(1)	15.68(1)	11.34(1)	12.04(1)	8.22(5)
-1	1	1	---	---	---	---	1.36(3)	-1.99(3)
3	2	1	---	---	---	41.73(6)	---	40.01(2)
2	2	1	47.76(5)	---	38.67(8)	---	34.29(5)	32.51(4)
1	2	1	---	30.50(9)	29.56(5)	---	---	---
0	2	1	26.45(9)	19.94(7)	---	13.91(7)	15.84(7)	11.92(6)
0	1	2	---	20.76(2)	---	13.61(5)	14.09(4)	---
-1	1	2	---	13.16(4)	---	---	---	4.27(1)
-2	1	2	---	5.79(2)	---	---	---	---

**Poznámka:** číselný index u hodnot  $\log\beta$  popisuje částici, které přísluší konstanta. První číslo označuje počet (stechiomterický koeficient) protonů, druhé určuje počet molekul ligandu a třetí počet iontů kovu. Záporná hodnota počtu protonů označuje hydroxokomplex  
Konstanty stability  $\beta_{hlm}$  jsou definovány vztahem:

$$\beta_{hlm} = [\text{H}_h\text{L}_l\text{M}_m] / ([\text{H}]^h \cdot [\text{L}]^l \cdot [\text{M}]^m)$$

Z tabulky je vidět, že HL<sup>1</sup> tvoří obecně stabilnější komplexy a vytváří jednodušší systémy, kde je zastoupeno méně částic. Je to způsobeno délkou můstků spojujících aminoskupiny, která je ideální pro ethylenové můstky HL<sup>1</sup> (viz. úvod), oproti trimethylenovým můstům HL<sup>2</sup>. Proto je u HL<sup>1</sup> očekávána preference koordinačního okolí s dusíkovými atomy v ekvatoriálních polohách oktaedru (viz. RSA), zatímco u komplexů flexibilnějšího HL<sup>2</sup> se budou uplatňovat i jiné geometrie.

## HL<sup>1</sup>

Za ekvimolárních podmínek se chovají systémy s Cu(II) (*Obr.* III.2.2.1–A) a Ni(II) velmi podobně. Komplexace začíná tvorbou monoprotizovaného komplexu 111 při pH ~ 2 pro Cu(II) a pH ~ 3 pro Ni(II). Zastoupení protonizovaného komplexu nepřesáhne 30 % a tento komplex se deprotonuje ( $pK_{Cu} = 2,5$ ,  $pK_{Ni} = 3,9$ ). Vznikající částice 011 je jediná zastoupená v neutrálním a bazickém prostředí. Zn(II) vykazuje jiné koordinační chování (*Obr.* III.2.2.1–B) než Cu(II) a Ni(II). Protonizovaný komplex 111 se zde netvoří a komplexace začíná při pH ~ 4,5 tvorbou komplexu 011. Při pH > 8 se začíná tvořit hydroxočástice –111, která je hlavní částicí přítomnou v roztoku v silně bazickém prostředí.

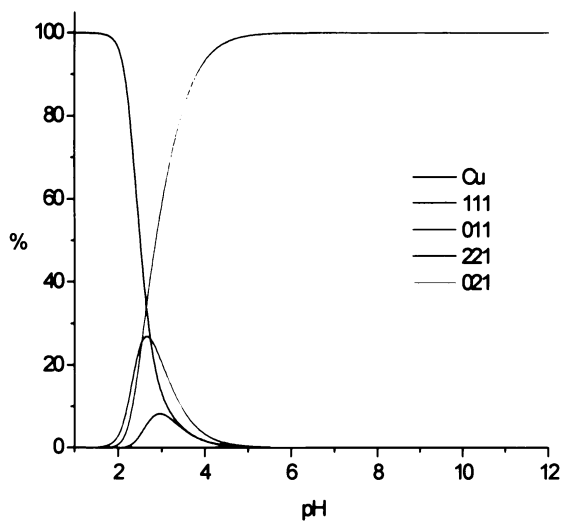
V systémech s poměrem M:L = 1:2 je v neutrální oblasti pH vytvořen komplex 221 (zastoupení: > 90 % pro Cu, ~ 70 % pro Ni (*Obr.* III.2.2.1–C, D) a ~ 40 % pro Zn). Tento komplex se při pH ~ 10–11 deprotonuje na částici 021 pro Cu a Zn a na částici 121 pro Ni. V systémech s přebytkem kovu (poměr M:L = 2:1) nedochází ve větší míře ke vzniku částic se stechiometrií M:L = 2:1.

## HL<sup>2</sup>

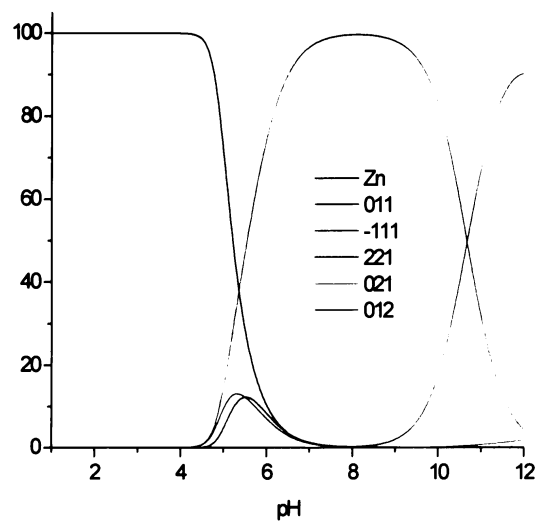
Systémy HL<sup>2</sup> jsou složitější než systémy HL<sup>1</sup>. Proces komplexace začíná zhruba o 0,5 jednotky pH výš než u HL<sup>1</sup>, což je spojeno s nižší stabilitou komplexů. V ekvimolárním poměru se v systémech Cu(II) (*Obr.* III.2.2.2–A) a Ni(II) (*Obr.* III.2.2.2–B) v neutrální oblasti vyskytuje celá řada částic, z nichž žádná není dominantní, v bazické oblasti jsou preferovány komplexy 011. V nadbytku ligandu (M:L = 1:2) jsou u Cu(II) v kyselé a slabě bazické oblasti zastoupeny částice s molárním poměrem M:L = 1:1 (211, 111 a 011), v bazické oblasti se uplatňují částice v poměru M:L = 1:2 (121 a 021). Jiná je situace u Ni(II), kde zcela převažuje komplex 011 (*Obr.* III.2.2.2–C). V systémech s nadbytkem kovu (M:L = 2:1) u mědi zcela dominuje částice 012, zatímco u Ni jsou částice 012 a 011 zhruba stejně zastoupeny.

U Zn(II) dochází v ekvimolárním poměru ke komplexaci až od pH ~ 6 a ve složitém systému je mezi pH 8 a 9 preferována částice –112 (50 %), v silně bazické oblasti je významněji zastoupena částice –111 (50 %) (*Obr.* III.2.2.2–D). Pokud je v systému nadbytek ligandu (M:L = 1:2) lze pozorovat celou řadu částic, z nichž nejvýrazněji je v bazickém prostředí zastoupena částice 221 (pH ~ 9). V silně bazické oblasti je majoritní částicí hydroxokomplex –111.

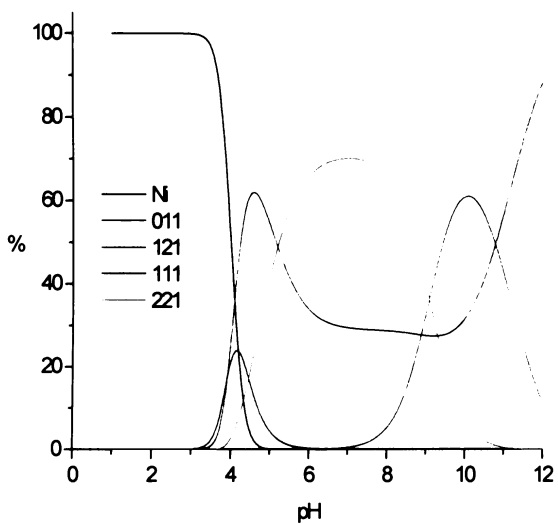
**A:** Cu:L<sup>1</sup> = 1:1



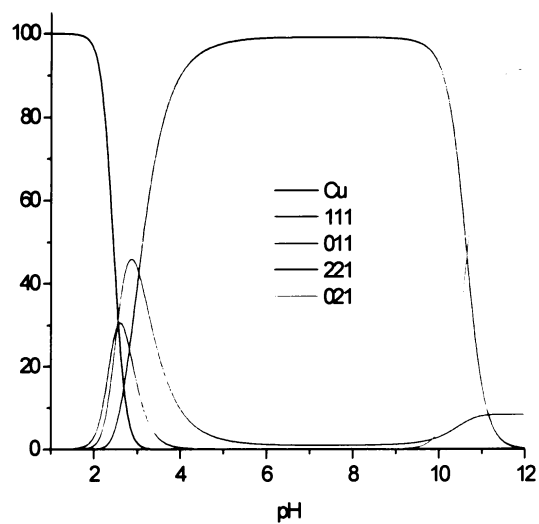
**B:** Zn:L<sup>1</sup> = 1:1



**C:** Ni:L<sup>1</sup> = 1:2

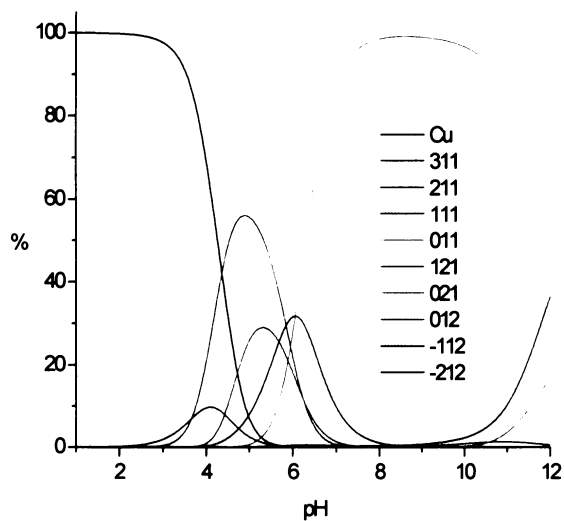


**D:** Cu:L<sup>1</sup> = 1:2

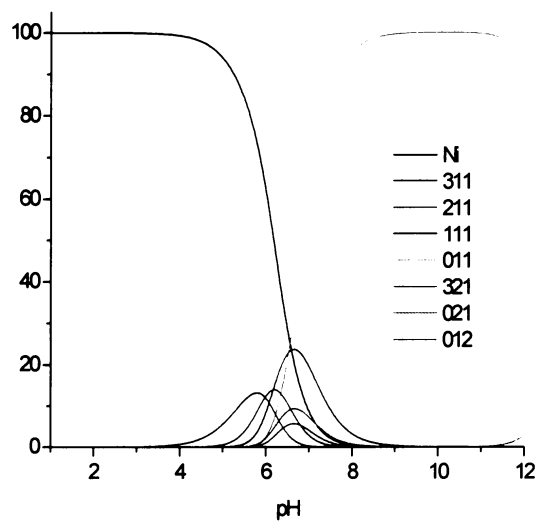


Obr. III.2.2.1: Distribuční diagramy vybraných systémů komplexů ligandu HL<sup>1</sup>

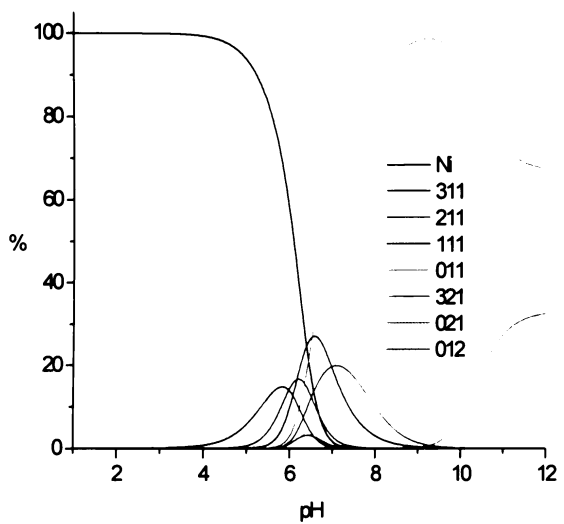
**A:** Cu:L<sup>2</sup> = 1:1



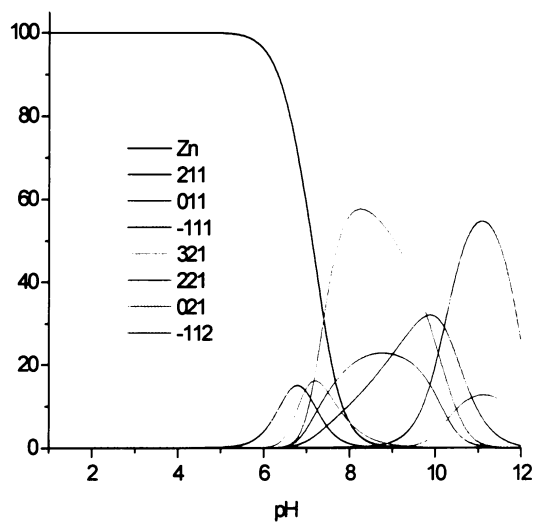
**B:** Ni:L<sup>2</sup> = 1:1



**C:** Ni:L<sup>2</sup> = 1:2



**D:** Zn:L<sup>2</sup> = 1:1



Obr. III.2.2.2: Distribuční diagramy vybraných systémů komplexů ligandu HL<sup>2</sup>



Výsledky potenciometrických studií ukazují, že oba studované ligandy se chovají podle stejných trendů, jako ostatní lineární tetraaminy. Nižší bazicita ligandů HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> ve srovnání s 2,3,2-*tet* a 3,3,3-*tet* (ligandy, mající stejný počet můstkujících atomů) vede ke snížení stability jejich komplexů a konstanty stability částic 011 jsou u HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> o 1–2 řády nižší.

Tab. III.2.2.2: Srovnání konstant stability komplexů HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> s komplexy lineárních tetraaminů<sup>[13]</sup>

	log $\beta_{011}$				
	HL <sup>1</sup>	HL <sup>2</sup>	trien	2,3,2- <i>tet</i>	3,3,3- <i>tet</i>
Cu(II)	21.63(2)	15.94(1)	20.2	23.9	17.3
Ni(II)	15.68(1)	11.34(1)	14.4	16.4	10.65
Zn(II)	12.04(1)	8.22(5)	12.1	12.8	9.41

Jedinou výjimkou je systém Ni(II)–HL<sup>2</sup>, který vykazuje vyšší stabilitu komplexu 011, než 3,3,3-*tet*. To by mohlo být vysvětleno přítomností cyklické tetramerní částice, nalezené v krystalové struktuře (viz. III.3.) a pomocí UV-Vis potvrzené i v roztoku (viz. III.4.). Protože z hlediska potenciometrie se částice 011 a 044 chovají téměř identicky, nebyla přítomnost tetrameru potenciometrií potvrzena. Srovnání HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> může dokumentovat rozdílnou selektivitu těchto ligandů. Vyšší stabilita komplexů HL<sup>1</sup> a jednoduchost jeho systémů (přítomno 4–5 částic, preference komplexů 011) vyplývá z jeho stereochemie. Stejně jako 2,3,2-*tet* má optimální délky uhlíkových můstků k tomu, aby dusíkové atomy obsadily ekvatoriální polohy v oktaedrických komplexech. Naproti tomu trimethylenové můstky HL<sup>2</sup> jsou velmi flexibilní, nevytvářejí tak pevné chelátové kruhy jako HL<sup>1</sup> a proto jsou jejich systémy složitější (7–9 částic).

### III.3 – RENTGENOSTRUKTURNÍ ANALÝZA

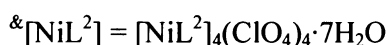
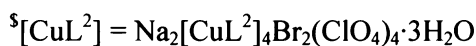
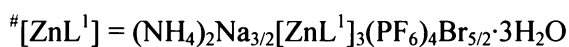
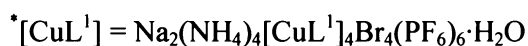
Experimentální parametry měřených struktur jsou uvedeny v tabulkách *Tab. II.3.1* a *Tab. II.3.2*.

*Tab. II.3.1:* Experimentální parametry měřených struktur

	<b>HL<sup>1</sup>·3HCl</b>	<b>H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>Cl[CuCl<sub>4</sub>]</b>	<b>H<sub>3</sub>L<sup>1</sup>Cl[ZnCl<sub>4</sub>]</b>
Vzorec	C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> P	C <sub>6</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>5</sub> CuN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> P	C <sub>6</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> PZn
<i>M</i>	337.61	454.04	455.87
barva krystalu	bílá	oranžová	bílá
krystalová soustava	jednoklonná	jednoklonná	jednoklonná
prostorová grupa	<i>Cc</i>	<i>C2/m</i>	<i>C2/m</i>
<i>a</i> / Å	15.407(1)	8.3447(2)	8.1077(2)
<i>b</i> / Å	10.791(1)	19.7531(6)	19.6706(4)
<i>c</i> / Å	10.148(1)	10.4301(3)	10.6603(2)
β / °	116.151(4)	94.089(1)	94.2672(8)
<i>U</i> / Å <sup>3</sup>	1514.48(16)	1714.86(8)	1695.43(6)
<i>Z</i>	4	4	4
<i>D</i> <sub>calc</sub> / g·cm <sup>-3</sup>	1.481	1.759	1.786
μ / mm <sup>-1</sup>	0.714	2.147	2.332
<i>F</i> (000)	712	924	928
rozsah θ / °	2.80–27.48	3.40–27.50	2.82–27.51
rozsah indexů <i>h</i> ; <i>k</i> ; <i>l</i>	-19, 19; -13, 11; -13, 13	-10, 10; -21, 25; -13, 13	-10, 10; -25, 25; -13, 13
celkový počet difrakcí	2210	3321	3783
počet intenzivních difrakcí [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	2134	2975	3685
data; omezení; parametry	2210; 0; 249	3321; 2; 224	3783; 2; 225
goodness-of-fit	1.086	1.072	1.057
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>R</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	0.0258, 0.0238	0.0384, 0.0312	0.0346, 0.0336
w <i>R</i> <sub>1</sub> , w <i>R</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	0.0612, 0.0593	0.0714, 0.0677	0.0857, 0.0846
max shift / e.s.d.	0.000	0.001	0.000
největší diferenční max a min / e·Å <sup>-3</sup>	0.198, -0.252	0.307, -0.441	2.418, -0.593

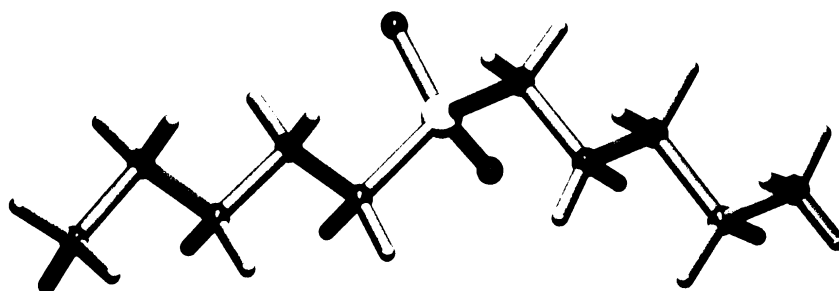
Tab. II.3.2: Experimentální parametry měřených struktur

	[CuL <sup>1</sup> ] <sup>*</sup>	[ZnL <sup>1</sup> ] <sup>#</sup>	[CuL <sup>2</sup> ] <sup>§</sup>	[NiL <sup>2</sup> ] <sup>&amp;</sup>
Vzorec	C <sub>24</sub> H <sub>90</sub> Br <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> F <sub>36</sub> N <sub>20</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>9</sub> P <sub>10</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>69</sub> Br <sub>2.5</sub> F <sub>24</sub> N <sub>14</sub> Na <sub>1.5</sub> O <sub>9.5</sub> P <sub>7</sub> Zn <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>48</sub> BrCl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>8</sub> NaO <sub>14</sub> P <sub>2</sub>	C <sub>32</sub> H <sub>102</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>16</sub> Ni <sub>4</sub> O <sub>31</sub> P <sub>4</sub>
<i>M</i>	2416.64	1737.07	939.44	1707.82
barva krystalu	modrá	bílá	modrá	modrá
krystalová soustava	jednoklonná	jednoklonná	jednoklonná	jednoklonná
prostorová grupa	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>m</i>	<i>C</i> 2/ <i>m</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>m</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> / Å	12.9522(4)	24.3305(4)	13.2960(3)	19.7233(2)
<i>b</i> / Å	17.6610(5)	18.6827(2)	18.0898(5)	13.6071(2)
<i>c</i> / Å	16.9828(3)	14.0651(2)	15.3909(4)	25.5459(3)
β / °	91.5128(16)	110.9460(10)	110.4499(14)	92.1856(8)
<i>U</i> / Å <sup>3</sup>	3883.44(18)	5970.93(14)	3468.55(15)	6850.94(15)
<i>Z</i>	2	4	4	4
<i>D</i> <sub>calc</sub> / g·cm <sup>-3</sup>	2.067	1.932	1.799	1.656
μ / mm <sup>-1</sup>	3.498	3.195	2.708	1.424
<i>F</i> (000)	2396	3463	1920	3576
rozsah θ / °	1.20–27.49	1.84–27.47	1.81–25.03	1.60–27.09
rozsah indexů <i>h</i> ; <i>k</i> ; <i>l</i>	-16, 16; -22, 22; -21, 21	-31, 31; -24, 24; -18, 18	-15, 15; -21, 21; -18, 18	-25, 25; -17, 17; -32, 32
celkový počet difrakcí	9041	7045	6334	15092
počet intenzivních difrakcí [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	6268	6142	4446	11683
data; omezení; parametry	9041; 0; 586	7045; 0; 474	6334; 0; 469	11683; 0; 1301
goodness-of-fit	1.024	1.065	1.040	1.039
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>R</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	0.0917, 0.0552	0.0848, 0.0771	0.1165, 0.0830	0.0655, 0.0455
w <i>R</i> <sub>1</sub> , w <i>R</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	0.1573, 0.1367	0.2443, 0.2364	0.2529, 0.2288	0.1304, 0.1169
max shift / e.s.d.	0.001	0.009	0.016	0.001
největší diferenční max a min / e·Å <sup>-3</sup>	0.918, -2.217	1.859, -5.444	1.759, -2.462	1.251, -1.112



### $H_4L^1Cl_3$

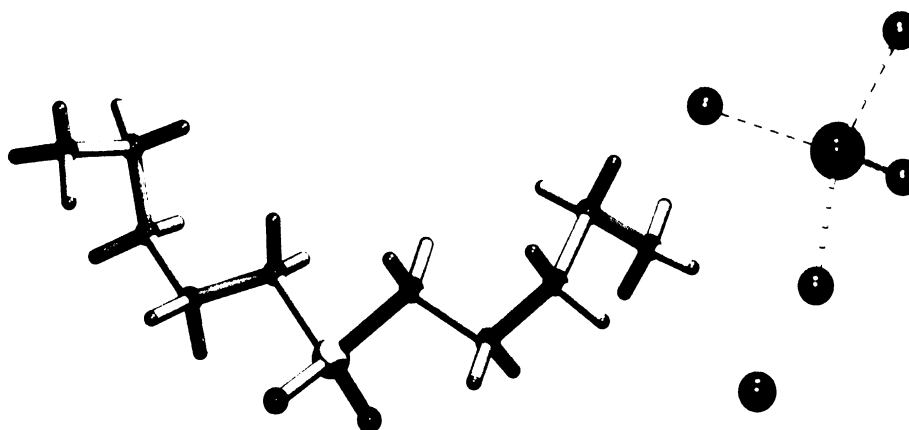
Ligand je v této struktuře protonizován na všech aminoskupinách (*Obr.* III.3.1). Fosfinová skupina je deprotonizována. Vzdálenost fosforu k oběma kyslíkovým atomům je téměř shodná (okolo 1,49 Å), což ukazuje na ideální delokalizaci negativního náboje fosfinátu. Obě ramena ligandu leží v rovině v antiperiplanární konformaci s torzními úhly mezi 170–180°. Na atomu fosforu se ligand láme a torzní úhly na P-C vazbách jsou 73 resp. 75°.



*Obr.* III.3.1 – Část krystalové  $H_4L^1Cl_3$  struktury znázorňující částici částici  $(H_4L^1)^{3+}$

### $H_4L^1[CuCl_4]Cl$ a $H_4L^1[ZnCl_4]Cl$

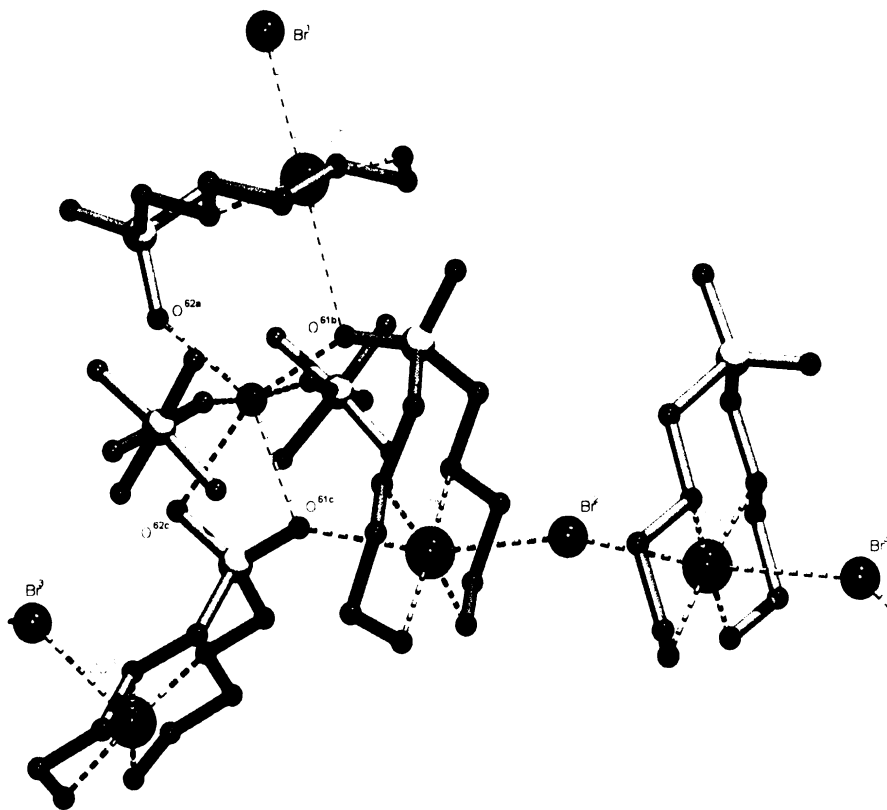
Obě tyto sloučeniny jsou téměř izostrukturální. Všechny aminoskupiny ligandu jsou v těchto strukturách protonizovány a fosfinová skupina je deprotonovaná (*Obr.* III.3.2). Narozdíl od předchozí struktury zde není řetězec ligandu planární. Torzní úhly kolem fosforového atomu jsou pro měď oba 160°, pro zinek 155° resp. 158°. Torzní úhel na P-C-N-C vazbách je v obou ramenech ligandu téměř perfektně antiperiplanární (177–179°). Ostatní vazby v řetězci jsou však v synklinálních konformacích (61–82°), což je pravděpodobně důsledek existence sítě vodíkových vazeb mezi protonovanými aminoskupinami a anionty. Koordinační okolí kovů v tetrachloroaniontech je deformovaně tetraedrické.



*Obr.* III.3.2: Část krystalové struktury  $H_4L^1[CuCl_4]Cl$

### $\text{Na}_2(\text{NH}_4)_4[\text{CuL}^1]_4\text{Br}_4(\text{PF}_6)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Celá vzorcová jednotka této struktury leží na rovině symetrie (Obr. III.3.3). Strukturně nezávislou část tvoří čtyři molekuly komplexu, jejichž centrální atomy ( $\text{Cu}^{1a}$ ,  $\text{Cu}^{1b}$ ,  $\text{Cu}^{1c}$  a  $\text{Cu}^{1d}$ ) leží všechny na této rovině. Tři komplexní částice jsou soustředěny kolem sodného iontu  $\text{Na}^1$ , ke kterému jsou koordinovány kyslíkovými atomy fosfinátů. Čtvrtá se nachází mezi  $\text{Cu}^{1b}$  a  $\text{Cu}^{1c}$  z vedlejší jednotky a je s nimi spojena můstkujícími bromidy  $\text{Br}^2$  a  $\text{Br}^3$ . Ve všech komplexech obsazují aminoskupiny ligandu ekvatoriální polohy a jejich rovina je kolmá na krystalografickou rovinu (strukturně nezávislá je tedy vždy polovina molekuly ligandu). Měďnatý ion  $\text{Cu}^{1a}$  má oktaedrické okolí, v axiálních polohách se nachází  $\text{Br}^1$  a  $\text{O}^{61b}$  (kyslíkový atom příslušející ligandu koordinovanému k  $\text{Cu}^{1b}$ ).  $\text{Cu}^{1b}$  má také oktaedrické okolí s bromidem  $\text{Br}^2$  a kyslíkem  $\text{O}^{61c}$  (kyslíkový atom ligandu koordinovanému k  $\text{Cu}^{1c}$ ) v axiálních polohách. Koordinační okolí  $\text{Cu}^{1c}$  má tvar tetragonální pyramidy, v axiální poloze se nachází  $\text{Br}^3$ . Měďnatý ion  $\text{Cu}^{1d}$  má oktaedrické okolí, v axiálních polohách se nacházejí bromidy  $\text{Br}^2$  a  $\text{Br}^3$ . Komplexní jednotky s centrálními atomy  $\text{Cu}^{1a}$ ,  $\text{Cu}^{1b}$  a  $\text{Cu}^{1c}$  jsou soustředěny okolo sodíku  $\text{Na}^1$ , který leží také na krystalografické rovině.



Obr. III.3.3: Část krystalové struktury měďnatého komplexu ligandu  $\text{L}^1$ . Zobrazena je jedna vzorcová jednotka

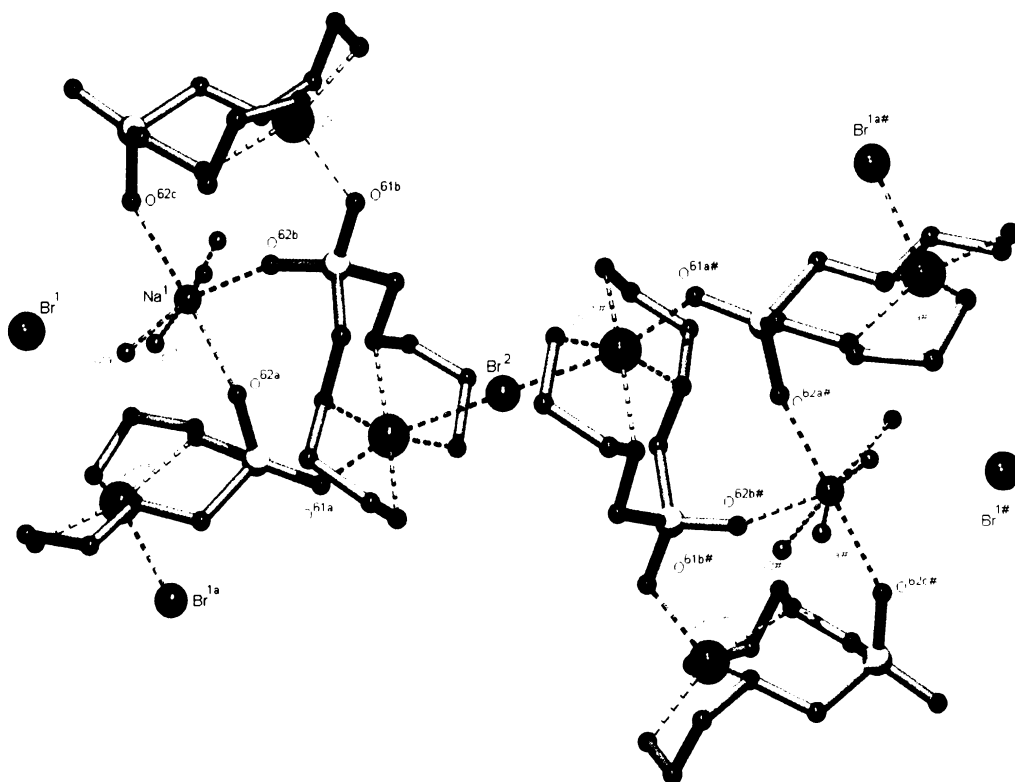
Má deformované oktaedrické okolí, kde ekvatoriální polohy, ležící na krystalografické rovině, obsazují kyslíkové atomy fosfinátů ligandů  $\text{O}^{62a}$ ,  $\text{O}^{61b}$ ,  $\text{O}^{61c}$  a  $\text{O}^{62c}$ . Fosfinát komplexní částice

s centrálním atomem  $\text{Cu}^{1c}$  je tedy koordinován bidentátně. Kyslíkový atom  $\text{O}^{61b}$  je koordinován kromě  $\text{Na}^1$  i k  $\text{Cu}^{1a}$ . Jednu axiální polohu v komplexu kolem  $\text{Na}^1$  obsazuje fluoridový anion hexafluorofosfátu  $\text{F}^{1h1}$  a druhou obsazuje jeho symetricky sdružený obraz. Sodný ion  $\text{Na}^2$  se nachází také na krystalografické rovině a je koordinován kyslíkovými atomy fosfinátů  $\text{O}^{61a}$  a  $\text{O}^{62d}$ , bromidem  $\text{Br}^4$  a disorderovaným fluoridem druhého hexafluorofosfátu a jeho symetricky sdruženým obrazem. V dutinách krystalu se nacházejí molekuly vody, amoniaku a třetího hexafluorofosfátu (nejsou zobrazeny).

### $(\text{NH}_4)_2\text{Na}_{3/2}[\text{ZnL}^1]_3(\text{PF}_6)_4\text{Br}_{5/2}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Celá vzorcová jednotka této struktury leží na rovině symetrie (*Obr.* III.3.4). Strukturně nezávislou část tvoří tři komplexní jednotky. Tři zinečnaté ionty ( $\text{Zn}^{1a}$ ,  $\text{Zn}^{1b}$  a  $\text{Zn}^{1c}$ ) leží na krystalografické rovině symetrie a obsazují tři rohy čtverce, v jehož středu je sodný ion  $\text{Na}^1$ . Ekvatoriální polohy komplexů leží ve vzájemně kolmých rovinách kolmých na rovinu symetrie a jsou obsazeny atomy dusíku. Strukturně nezávislá je tedy vždy polovina ligandu. Fosfor i kyslíky fosfinátů leží v rovině symetrie. První komplexní částice s centrálním atomem  $\text{Zn}^{1a}$  má tvar tetragonální pyramidy s axiální koordinací  $\text{Br}^{1a}$ . V trans poloze vůči  $\text{Br}^{1a}$  se nachází  $\text{Br}^1$ , jehož vzdálenost od atomu zinku je příliš velká (3,22 Å), aby se dalo usuzovat na oktaedrické okolí kovu. Komplex s centrálním atomem  $\text{Zn}^{1b}$  je oktaedrický, axiální polohy obsazuje  $\text{O}^{61a}$  a  $\text{Br}^2$  (2,90 Å). Tento bromidový anion slouží jako můstek k symetricky sdruženému atomu  $\text{Zn}^{1b}$  ze sousední trimerní jednotky. Třetí molekula komplexu s centrálním atomem  $\text{Zn}^{1c}$  má tvar tetragonální pyramidy, axiální polohu obsazuje  $\text{O}^{61b}$  a podobně jako u první jednotky se v trans poloze nachází bromidový ion  $\text{Br}^{1a}$ , jehož vzdálenost je opět pro koordinaci příliš velká (3,23 Å).

$\text{Na}^1$  leží také na rovině symetrie a jeho koordinační okolí nejvíce odpovídá oktaedru bez jednoho vrcholu. Sodík je meridionálně koordinován atomy  $\text{O}^{62a}$ ,  $\text{O}^{62b}$  a  $\text{O}^{62c}$ , které leží na krystalografické rovině symetrie a přísluší ligandům koordinovaným k  $\text{Zn}^{1a}$ ,  $\text{Zn}^{1b}$  a  $\text{Zn}^{1c}$ . Jedna ze dvou zbylých trans ekvatoriálních poloh je obsazena fluoridem hexafluorofosfátu disorderovaným do dvou poloh ( $\text{F}^{12}$  a  $\text{F}^{12a}$ ). Zbývající poloha je obsazena jeho symetrickým obrazem (přes rovinu symetrie). V dutinách mezi trimery komplexu se nacházejí další sodné ionty a ionty  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{NH}_4^+$  a  $\text{Br}^-$  vázané sítí vodíkových vazeb (nejsou zobrazeny).

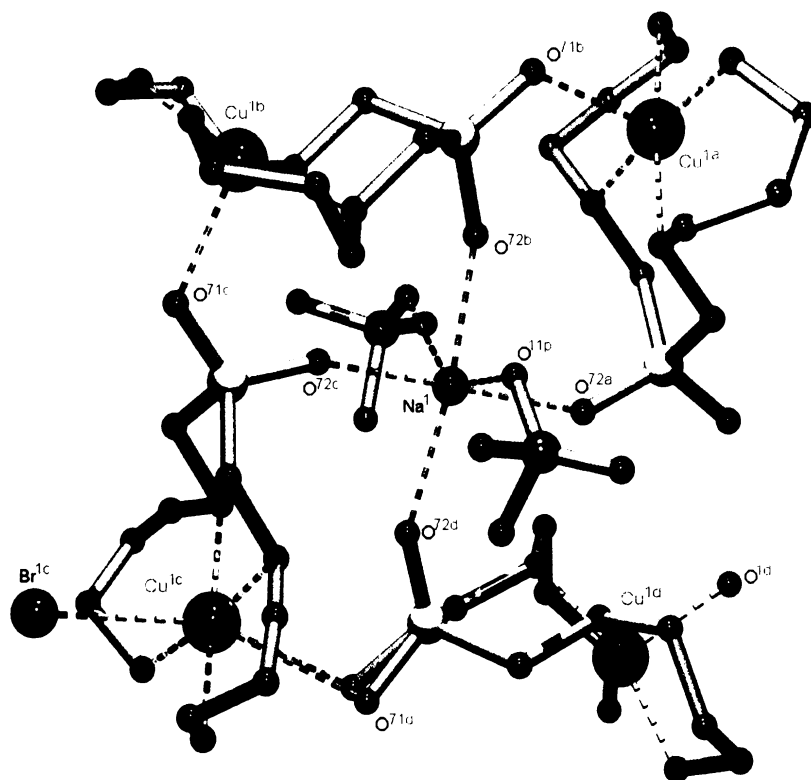


Obr. III.3.4: Část krystalové struktury zinečnatého komplexu ligandu  $L^1$ . Zobrazeny jsou dvě vzorcové jednotky. Fluoridy koordinované k  $Na^1$  patří hexafluorofosfátovým aniontům, které pro přehlednost nejsou zobrazeny

### $Na_2[CuL^2]_4Br_2(ClO_4)_4 \cdot 3H_2O$

Celá vzorcová jednotka této struktury leží stejně jako u předcházejících krystalů na rovině symetrie. Strukturně nezávislou část tvoří čtyři komplexní jednotky (Obr. III.3.5). Všechny centrální atomy ( $Cu^{1a}$ ,  $Cu^{1b}$ ,  $Cu^{1c}$  a  $Cu^{1d}$ ) leží na krystalografické rovině ve vrcholech čtverce, v jehož středu se nachází sodný ion  $Na^1$ . Stejně jako v předchozích případech obsazují aminoskupiny ligandu ekvatoriální polohy a jejich roviny jsou kolmé na krystalografickou rovinu. Strukturně nezávislá je tedy vždy polovina ligandu. Fosfor i kyslíky fosfinátů leží v rovině symetrie. Centrálním atomem první komplexní částice je měďnatý ion  $Cu^{1a}$  s čtvercově pyramidálním koordinačním okolím. Axiální poloha je obsazena kyslíkovým atomem  $O^{71b}$ , který náleží fosfinátu ligandu koordinovanému k centrálnímu atomu  $Cu^{1b}$ . Centrální atom  $Cu^{1b}$  má také čtvercově pyramidální okolí, kde je v axiální poloze kyslíkový atom  $O^{71c}$  (náleží ligandu koordinovanému k  $Cu^{1c}$ ). Komplexní jednotka s centrálním atomem  $Cu^{1c}$  má oktaedrické koordinační okolí, kde jsou axiální polohy obsazeny disorderovaným  $O^{71d}$  (náleží ligandu koordinovanému k  $Cu^{1d}$ ) a  $Br^{1c}$ . Ligand v ekvatoriální poloze má v tomto komplexu disorderovaný trimethylenový můstek do dvou poloh. Komplexní částice kolem  $Cu^{1d}$  má tvar tetragonální pyramidy, kde se v axiální poloze nachází kyslíkový atom  $O^{1d}$  vody. Sodný ion  $Na^1$ , ležící v centru vzorcové jednotky má oktaedrické koordinační okolí. V ekvatoriálních polohách, ležících na krystalografické rovině symetrie se nacházejí kyslíkové atomy fosfinátů ligandů  $O^{72a}$ ,  $O^{72b}$ ,

$O^{72c}$  a  $O^{72d}$ . V jedné axiální poloze leží kyslíkový atom perchlorátu  $O^{1p}$ , druhá axiální poloha je obsazena jeho obrazem symetricky sdruženým přes rovinu symetrie. Na kyslíku  $O^{71d}$  (náleží fosfinátu ligandu, koordinovanému k centrálnímu atomu  $Cu^{1d}$ ) je vázán sodný ion  $Na^2$ , disorderovaný do dvou poloh nad a pod krystalografickou rovinu. Jeho koordinační okolí dále tvoří dvě molekuly vody (jedna z nich disorderovaná) a jeden disorderovaný chloristanový anion. V dutinách krystalu se nacházejí bromidové anionty vázané vodíkovými vazbami k aminoskupinám komplexu s centrálním atomem  $Cu^{1c}$  (nejsou zobrazeny).



Obr. III.3.5: Část krystalové struktury měďnatého komplexu ligandu  $L^2$ . Zobrazena je jedna vzorcová jednotka

### $[Ni_4L^2_4](ClO_4)_4 \cdot 7H_2O$

Struktura této sloučeniny se výrazně liší od předchozích (Obr. III.3.6). Vzorcovou jednotku tvoří čtyřjaderný komplex, kde jsou nikelnaté ionty pospojovány řetězci ligandu do supramolekulárního věnce. Atomy niklu tvoří vrcholy nepravidelného trojbokého jehlanu. K popisu jeho tvaru byla použita metoda běžně používaná pro popis koordinačních polyedrů na základě jejich dihedralních úhlů. Pokud by polyedr měl tvar tetraedru, všech šest dihedralních úhlů by bylo stejně velkých ( $70,5^\circ$ ). Oproti tomu, ve čtvercově planárním uspořádání by čtyři úhly měly velikost  $0^\circ$  a zbývající dva  $180^\circ$ .

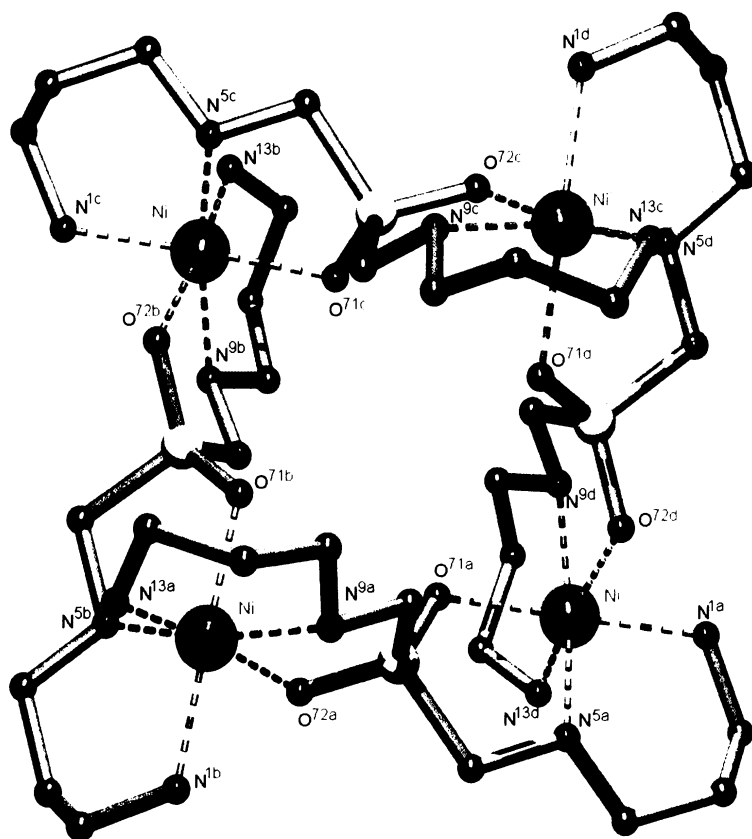


Tab. III.3.1: Dihedrální úhly zploštělého tetraedru tvořeného nikelnatými ionty

hrana polyedru	úhel (°)
Ni <sup>1</sup> ...Ni <sup>2</sup>	51,94
Ni <sup>1</sup> ...Ni <sup>3</sup>	103,40
Ni <sup>1</sup> ...Ni <sup>4</sup>	51,98
Ni <sup>2</sup> ...Ni <sup>3</sup>	52,32
Ni <sup>2</sup> ...Ni <sup>4</sup>	103,40
Ni <sup>3</sup> ...Ni <sup>4</sup>	51,70

Z dihedrálních úhlů (Tab. III.3.1) je vidět, že tvar polyedru je relativně pravidelný (čtveřice úhlů zhruba stejná a dvojice úhlů stejná). Hodnoty úhlů leží zhruba uprostřed mezi hodnotami pro tetraedr a čtverec a odpovídají zploštělému tetraedru se symetrií  $D_{2v}$ .

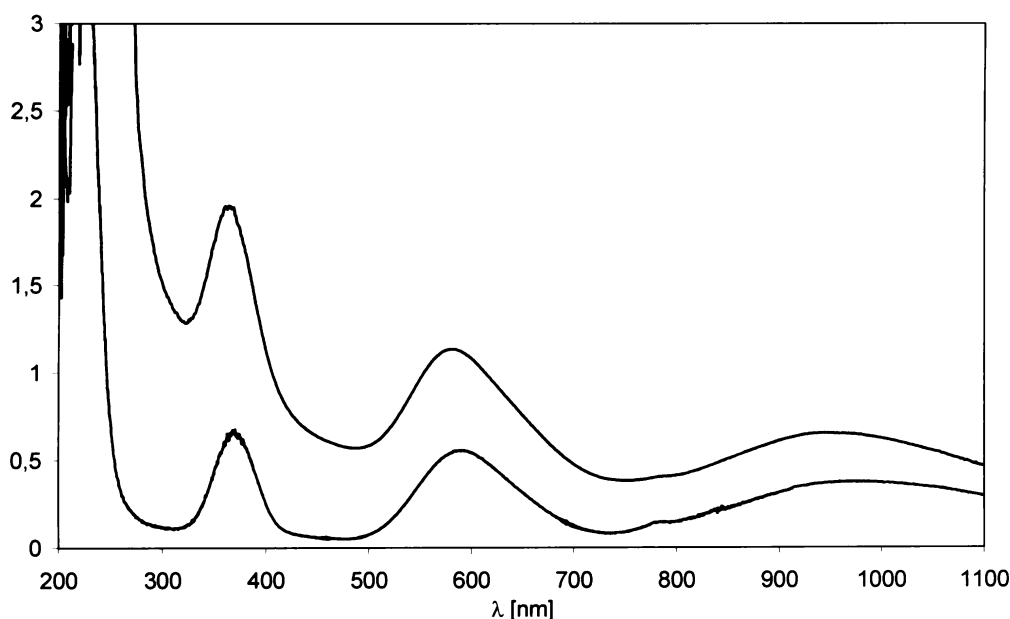
Oba dusíkové atomy jednoho ramene ligandu a jeden kyslíkový atom deprotonované fosfinové skupiny obsazují tři polohy oktaedrického komplexu v meridionální konfiguraci. Druhé rameno ligandu a druhý kyslíkový atom fosfinátu se stejným způsobem vážou k vedlejšímu nikelnatému iontu, přičemž roviny donorových atomů obou polovin ligandu jsou na sebe zhruba kolmé. Zbývající tři polohy kolem centrálního iontu jsou stejným způsobem obsazeny donorovými atomy jednoho ramene další molekuly ligandu. Takto jsou čtyři centrální atomy spojeny čtyřmi molekulami ligandu a tvoří cyklický tetramer. Kladné náboje jsou kompenzovány chloristanovými anionty, které jsou provázány sítí vodíkových vazeb s molekulami vody a aminoskupinami ligandu (nejsou zobrazeny).



Obr. III.3.6: Část krystalové struktury nikelnatého komplexu ligandu  $L^2$ . Zobrazena je jedna vzorcová jednotka.

### III.4 – UV-VIS SPEKTROSKOPIE

Z krystalové struktury nikelnatého komplexu  $L^2$  je vidět, že v pevném stavu komplex existuje ve formě tetramerní částice. K potvrzení přítomnosti tohoto tetrameru v roztoku byla použita UV-Vis spektroskopie. Pokud se tato částice v roztoku vyskytuje, budou mít nikelnaté ionty stejné koordinační okolí a stejné signály d–d přechodů a tím pádem by měla být jejich UV-Vis spektra stejná. Bylo změřeno UV-Vis spektrum roztoku komplexu na průchod a bylo porovnáno se spektrem pořízeným odrazem na mikrokrytalickém vzorku (Obr. III.4.1).



Obr. III.4.1: UV-Vis spektra komplexu  $[NiL^2]$  v roztoku (modrá linie) a v pevném stavu (červená linie). Na ose y pro roztok absorbance, pro pevný stav Kubelka Munkovy jednotky

Na obrázku je vidět, že spektra v pevném stavu i v roztoku jsou téměř stejná. Lze tedy usoudit, že se jedná v obou případech o stejnou částici  $[Ni_4L^2_4]^{4+}$ . Pás s maximem u 950 nm odpovídá přechodu ze základního stavu  $^3A_{2g}$  do stavu  $^3T_{2g}$ . Málo intenzivní pás u 790 nm odpovídá spinově zakázanému přechodu ze stavu  $^3A_{2g}$  do stavu  $^1E_g$ . Pás s maximem u 580 nm přísluší přechodu mezi základním stavem  $^3A_{2g}$  a stavem  $^3T_{1g}$  a poslední pás jehož maximum leží kolem 365 nm odpovídá opět přechodu ze základního stavu  $^3A_{2g}$  do stavu  $^3T_{2g}(P)^{[56]}$ . Maxima pásů jsou uvedena v Tab. III.4.1. Intenzivní pás pod 250 nm přísluší CT přechodům.

Tab. III.4.1: Signály v UV-Vis spektrech komplexu  $[\text{NiL}^2]$  v roztoku a v pevném stavu

Přechod	Roztok	Pevný stav
	$\lambda$ [nm]( $\epsilon$ [ $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$ ])	$\lambda$ [nm]
${}^3T_{2g}(\text{P}) \leftarrow {}^3A_2$	364(9,8)	366
${}^3T_{1g} \leftarrow {}^3A_2$	581(5,7)	587
${}^1E_g \leftarrow {}^3A_2$	789	780
${}^3T_{2g} \leftarrow {}^3A_2$	947(3,3)	970

Číslo v závorce za vlnovou délkou maxima udává jeho extinkční koeficient  $\epsilon$ .

Pás u 780 nm má malou intenzitu a je překryt pásem s maximem 950 nm, a proto jeho extinkční koeficient není uveden.

Z vlnové délky maxima pásu přechodu  ${}^3T_{2g} \leftarrow {}^3A_2$  bylo zjištěno  $\Delta$  (energetický rozdíl mezi  $T_{2g}$  a  $E_g$  orbitály).<sup>[56]</sup> Ze spektra roztoku bylo určeno  $\Delta = 10\,600\text{ cm}^{-1}$ , z odrazového spektra komplexu v pevném stavu bylo určeno  $\Delta = 10\,300\text{ cm}^{-1}$ . Hodnoty  $\Delta$  odpovídají běžným hodnotám pro komplexy s dusíkovými donorovými atomy<sup>[56]</sup>.

#### IV – ZÁVĚR

Byly připraveny ligandy HL<sup>1</sup> (kyselina bis(*N*-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinová) a HL<sup>2</sup> (kyselina bis(*N*-(3-aminopropyl)aminomethyl)fosfinová). Čtyřstupňová syntéza probíhá s vysokými výtěžky ve všech krocích. Oba ligandy byly izolovány ve formě trihydrobromidu.

Pomocí potenciometrických titrací byly stanoveny hodnoty p*K*<sub>A</sub> ligandů HL<sup>1</sup> i HL<sup>2</sup>. Pro HL<sup>1</sup> p*K*<sub>1</sub> = 0,71; p*K*<sub>2</sub> = 4,19; p*K*<sub>3</sub> = 5,70; p*K*<sub>4</sub> = 9,26; p*K*<sub>5</sub> = 10,10. Pro HL<sup>2</sup> bylo stanoveno p*K*<sub>2</sub> = 5,89; p*K*<sub>3</sub> = 7,41; p*K*<sub>4</sub> = 9,88; p*K*<sub>5</sub> = 10,60. p*K*<sub>1</sub> pro HL<sup>2</sup> nebylo stanoveno, protože deprotonizace probíhá ve velmi kyselé oblasti pH (pH < 1). Stejnou metodou byly studovány systémy těchto ligandů s Ni(II), Cu(II) a Zn(II). U všech systémů se podařilo najít chemický model a vypočítat konstanty stability komplexů v roztoku při 25 °C a *I* = 0,1 mol·dm<sup>-3</sup> (KNO<sub>3</sub>). Acidobazické a koordinační vlastnosti byly srovnány s tetraaminy, majícími stejný počet můstkujících atomů (HL<sup>1</sup> ~ 2,3,2-*tet*, HL<sup>2</sup> ~ 3,3,3-*tet*). Sekundární aminoskupiny HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup> jsou méně bazické, než u těchto tetraaminů, což je způsobeno vlivem fosfinátu. Také konstanty stability jsou nižší, s výjimkou komplexu [NiL<sup>2</sup>]<sup>+</sup>, kde logβ<sub>011</sub> je o 0,7 vyšší, než u komplexu [Ni(3,3,3-*tet*)]<sup>2+</sup>. To je pravděpodobně způsobeno tetramerní strukturou fosfinátového komplexu, pozorovanou v pevném stavu a potvrzenou v roztoku pomocí UV-Vis spektroskopie.

Byla provedena RSA monokrystalů některých komplexů HL<sup>1</sup> a HL<sup>2</sup>. V kyselém prostředí se fosfinát nekoordinuje a ligand ve strukturách vystupuje jako organická báze. V bazickém prostředí dochází ke koordinaci ligandů. Dusíkové atomy přednostně obsazují ekvatoriální polohy. Fosfinát bývá koordinován k vedlejšímu centrálnímu atomu. Výjimečnou strukturu má komplex [Ni<sub>4</sub>L<sup>2</sup><sub>4</sub>] vyskytující se v cyklické tetramerní formě.

Byla učiněna řada pokusů o přípravu cyklických ligandů obsahujících fosfinovou skupinou přímo v kruhu. Bohužel tyto syntézy nebyly úspěšné.

## V. – LITERATURA

1. V. P. Kukhard, H. R. Hudson Eds., *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, John Wiley and Sons, Chichester **2000**
2. V. Kubiček, P. Vojtíšek, J. Rudovský, P. Hermann, I. Lukeš, *Dalton Trans.* **2003**, 3927–3938
3. H. Koch, *Pharmacy International* **1981**, 2, 266
4. C. Tsopelas, S. Penglis, A. Ruzkiewicz, N. Bartholomeusz, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 169–175
5. B. Lejczak, P. Kafarski, H. Sztajer, P. Mastalerz, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2212–2217
6. N. P. Camp, P. C. D. Hawkins, P. B. Hitchcock, D. Gani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1047–1052
7. S. S. Abdel-Meguid, B. Zhao, K. H. M. Murthy, E. Winborne, J. K. Choi, R. L. DesJarlais, M. D. Minnich, J. S. Culp, C. Debouck, *Biochemistry* **1993**, 32, 7972–7980
8. B. A. McKittrick, A. W. Stamford, X. Weng, K. Ma, S. Chackalamannil, M. Czarniecki, R. M. Cleven, A. B. Fawzi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1629–1634
9. D. D. Baird, R. P. Upchurch, W. B. Homesley, J. E. Franz, *Proc. North Cent. Weed Control Conf.* **1971**, 26, 64
10. W. Rupp, M. Finke, H. Bieringer, P. Langelüddeke, *Ger. Offen.* **1977**, 2, 717, 440
11. E. Bayer, K. H. Gugel, K. Hägele, H. Hägenmaier, S. Jessipow, W. A. König, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 224–239
12. I. Lukeš, R. Bartoníček, P. Zelenka, M. Šíp, A. O. 265354 **1990** Czech
13. R. Bartoníček, I. Lukeš, J. Němcová, P. Zelenka, A. O. 259097 **1990** Czech
14. I. Lukeš, J. Kotek, P. Vojtíšek, P. Hermann, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216–217, 287–312
15. J. Rohovec, *Diplomová práce*, Katedra anorganické chemie PřFUK, **1994**
16. T. Azzam, H. Eliyahu, L. Shapira, M. Linial, E. Barenholz, A. J. Domb, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1817–1824
17. Kim Sun-Taek, Cho Jom-Jae **1995**, KR 9510655 B1
18. M. Ashoori, M. Ohta, S. Osuha, K. Shibayama, H. Toshinobu, M. Ueda, H. Kurosaki, *Microbiol. Immunol.* **1999**, 43, 311–316
19. R. M. Smith, A. E. Martell, *Critical Stability Constants, Volume 2: Amines*, Plenum Press, New York **1975**
20. M. Brorson, T. Damhus, C. E. Schaffer, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 1569–1573
21. B. Bosnich, R. D. Gillard, E. D. McKenzie, G. A. Webb, *J. Chem. Soc.* **1966**, 10, 1331–1339
22. D. C. Weatherburn, E. J. Billo, J. P. Jones, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 1557–1559
23. H. G. Hamilton Jr., M. D. Alexander, *Inorg. Chem.* **1966**, 5, 2060–2061
24. R. Niththyananthan, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.* **1969**, 8, 1589–1595

25. A. E. Martell, R. D. Hancock, R. J. Motekaitis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 39–65
26. J. Kotek, *Diplomová práce*, Katedra anorganické chemie PŘF UK **1999**
27. I. Lukeš, J. Kotek, P. Vojtišek, P. Hermann, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216–217*, 287–312
28. S. Aime, A. S. Batsanov, M. Botta, J. A. K. Howard, D. Parker, K. Senanayake, G. Williams, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4696–4706
29. A. D. Sherry, J. Ren, J. Huskens, E. Breücher, É. Tóth, C. F. C. G. Geraldes, M. M. C. A. Castro, W. P. Cacheris, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4604–4612
30. S. Aime, M. Botta, D. Parker, G. J. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, *1*, 17–23
31. B. Song, T. Storr, S. Liu, Ch. Orvig, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 685–692
32. S. Aime, C. Cavalloti, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, G. Palmisano, M. Sisti, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8387–8389
33. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press **1988**
34. Kappa CCD software package (Nonius) **1998**
35. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacavazzo, A. Guagliardi, G. Polidori; SIR92, *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435
36. G. M. Sheldrick, SHELXL97, *Program for Crystal Structure Refinement from Diffraction Data*, University of Göttingen, Göttingen **1997**
37. M. Kývala, I. Lukeš, *International Conference, Chemometrics '95*, p. 63. Pardubice, Czech Republic **1995**; plná verze programu „OPIUM“ je dostupná na <http://www.natur.cuni.cz/~kyvala/opium.htm>
38. L. Maier, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 827–845
39. L. Maier *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 15–169
40. G. Hervé, H. Bernard, N. Le Bris, J.-J. Yaouanc, H. Handel, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6861–6864
41. F. Chuburu, R. Tripier, M. Le Bacon, H. Handel, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1050–1055
42. G. Hervé, H. Bernard, N. Le Bris, M. Le Bacon, J.-J. Yaouanc, H. Handel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2517–2520
43. J. Rudovský, *Diplomová práce*, Katedra anorganické chemie PŘF UK **2002**
44. N. V. Gerbeleu, V. B. Arion, J. Burgess, *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*, Wiley-Vch (Germany) **1999**
45. E. K. Barefield, F. Wagner, A. W. Herlinger, A. R. Dahl, *Inorg. Synth.* **1976**, *16*, 220–225
46. S. F. Vice; *PCT Int. Appl.* **1994**, 109 pp. WO 9407895 A1
47. E. A. Lewis, C. C. Allan, R. W. Boyle, S. J. Archibald, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3059–3062
48. G. Hervé, H. Bernard, L. Toupet, H. Handel, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 33–35
49. F. Boschetti, F. Denat, E. Espinoza, J.-M. Lagrange, R. Guillard, *Chem. Commun.* **2004**, 588–589

50. P. V. Bernhardt, P. Comba, T. W. Hambley, G. A. Lawrance, K. Várnagy, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 355–359
51. H. Xiao, G. A. Lawrance, T. W. Hambley, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 871–874
52. T. W. Hambley, G. A. Lawrance, M. Maeder, E. N. Wilkes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 1283–1289
53. L. Fabrizzi, M. Licchelli, A. Poggi, O. Vassali, L. Ungaretti, N. Sardone, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *246*, 379–385
54. Y. Baran, G. A. Lawrance, E. N. Wilkes, *Polyhedron* **1997**, *16*, 599–602
55. R. W. Hay, J. A. Crayston, T. J. Cromie, P. Lightfoot, D. Chanaka, L. de Alvis, *Polyhedron* **1997**, *16*, 3557–3563
56. A. B. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier Publishing Company **1968**



V závěru své práce bych rád poděkoval svým rodičům, kteří mi vytvořili zázemí a umožnili studovat na vysoké škole.

Dále bych rád poděkoval svému školiteli Vojtovi Kubíčkoví za trpělivost a spoustu času, kterou mi věnoval.

Děkuji Petrovi Hermannovi a Ivanovi Lukešovi za pedagogické vedení.

Děkuji Honzovi Kotkovi za mnoho cenných rad a připomínek a za řešení krystalových struktur.

Děkuji Ivaně Císařové za měření difrakčních experimentů a výpočty krystalových struktur.

Děkuji Jakubovi Rudovskému za měření NMR spekter.

Děkuji Janě Havlíčkové za pomoc při potenciometrických titracích.

Dále bych rád poděkoval všem starším i mladším kolegům z laboratoře „19“ za vytvoření pohodové atmosféry a spoustu cenných rad.