

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie životního prostředí



Adam Zabloudil

Syntéza a sorpční vlastnosti bis(fosfonátů)

Synthesis and sorption properties of bis(phosphonates)

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Vojtěch Kubiček, Ph.D.

Praha, 2013

Prohlášení:

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

V Praze, 30.5.2013

Podpis: _____

Abstrakt

Byly syntetizovány tři sloučeniny – kyselina hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$), kyselina 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$) a tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonát) (L^4).

Následně byly zkoumány sorpční vlastnosti k povrchu práškového oxidu titaničitého. K těmto sorpčním experimentům byly použity látky $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ a kyselina 1-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethan-1,1-diyl-bis(fosfonová) (H_4L^3).

Z výsledků sorpčních studií vyplynulo, že látky $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ a $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ mají schopnost solubilizovat oxid titaničitý do roztoku a není tak možné provést vyhodnocení sorpce pomocí UV-Vis spektroskopie. U látky H_4L^3 se solubilizační schopnosti nevyskytují. Látka interaguje s povrchem oxidu titaničitého intenzivně za vzniku monomolekulární vrstvy.

Klíčová slova: Bis(fosfonáty), sorpce, oxid titaničitý.

Abstract

Three compounds were synthesized in this bachelor thesis— hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(phosphonic) acid – disodium salt ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$), 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(phosphonic) acid – disodium salt ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$) and tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(phosphonate) (L^4).

The next part of the thesis is focused on sorption towards to powdered titanium dioxide surface. Following compounds were used for these sorption experiments: $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ and 1-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethan-1,1-diyl-bis(phosphonic) acid (H_4L^3).

The experimental results show that compounds $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ and $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ have the ability to solubilize titanium dioxide into solution - for this reason there is no possibility to use UV-Vis spectroscopy to evaluate their sorption. In the case of H_4L^3 there are no solubilizing properties. The compound interacts intensively with titanium dioxide surface and forms monomolecular layer.

Keywords: Bis(phosphonates), sorption, titanium dioxide.

Obsah

Seznam zkratk	7
1 Teoretický úvod	8
1.1 Fosfor	8
1.1.1 Funkce fosforu v organismu	8
1.2 Fosfonové kyseliny	8
1.2.1 Bis(fosfonáty)	9
1.2.2 Efekty působení bis(fosfonátů) na kostní tkáň	10
1.3 Oxidické materiály, povrchy a jejich modifikace	11
1.3.1 Vlastnosti a využití oxidu titaničitého	11
1.3.2 Povrchy modifikované fosfonovými kyselinami a jejich estery	15
1.4 Využití fosfonátů jako kotev	16
2 Cíl práce	18
3 Experimentální část	19
3.1 Syntéza	21
3.1.1 Kyselina hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$)	21
3.1.2 Kyselina 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$)	22
3.1.3 Tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonát) (L^4)	23
3.2 Sorpční experimenty	24
3.2.1 Příprava zásobních roztoků bis(fosfonátů)	24
3.2.2 Sorpce 1	24
3.2.3 Sorpce 2	25
4 Diskuze a výsledky	26
4.1 Syntéza	26

4.1.1 Syntéza kyseliny hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonové) - disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$) a kyseliny 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonové) - disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$)	26
4.1.2 Syntéza tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonátu) (L^4)	27
4.2 Sorpční experimenty	28
4.2.1 Charakterizace práškového oxidu titaničitého (Degussa, P-25)	28
4.2.2 Mechanismus sorpce	30
4.2.3 Adsorpční izotermy	31
4.2.4 Výsledky	33
5 Závěr	36
Seznam použité literatury	37

Seznam zkratek

ATP	adenosintrifosfát
EA	elementární analýza
EM	elektronová mikroskopie
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethan-sulfonová kys.
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	spektroskopie nukleární magnetické rezonance
PTFE	polytetrafluorethylen (Teflon)
RT	laboratorní teplota
RTG	rentgenová strukturní analýza
SEM	skenovací elektronová mikroskopie
SPIO	superparamagnetické částice oxidů železa
TEM	transmisní elektronová mikroskopie
UV	ultrafialové záření
UV-Vis	spektroskopie v ultrafialové a viditelné oblasti

1 Teoretický úvod

1.1 Fosfor

Fosfor se nachází v V. A skupině periodické tabulky. V přírodě se vyskytuje pouze ve formě sloučenin. Ve sloučeninách má fosfor záporná i kladná oxidační čísla (-3, ...+5). Další podstatnou vlastností je značná variabilita vazebné geometrie. To fosforu umožňuje, aby vytvářel širokou škálu funkčních skupin, organických a anorganických sloučenin.

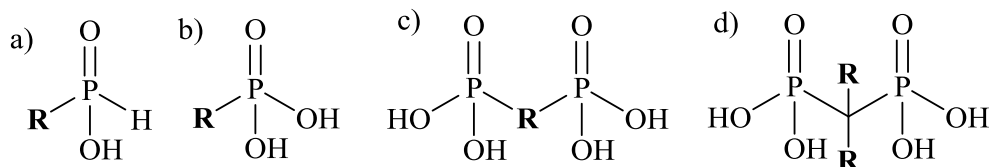
Tyto schopnosti vedly v průběhu 20. století k intenzivnímu zkoumání sloučenin fosforu, nejintenzivněji byly však zkoumány sloučeniny organofosforové. Nalezly uplatnění v mnoha oborech lidské činnosti – zemědělství, medicína aj.

1.1.1 Funkce fosforu v organismu

Lidské tělo obsahuje fosfor ve formě organických i anorganických sloučenin. Nejvíce sloučenin fosforu je obsaženo v opěrných tkáních, zubech a ATP. Zubní sklovina je tvořena hydroxoapatitem $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, po náhradě -OH skupiny atomem fluoru dochází ke zvýšení odolnosti skloviny. Ta je pak méně náchylná k poškození kyselinami, které vznikají kvašením za účasti bakterií. Dalším příkladem je kostní tkáň. Ta je tvořena především směsí hydroxoapatitu a minerálu dahlitu $(\text{Na,Ca})_5(\text{PO}_4,\text{CO}_3)_3\text{OH}$. Toto složení dává kostem charakteristické vlastnosti – pevnost a odolnost.

Fosfor je v těle také vázán v podobě organických sloučenin především ve formě fosfátu. Fosfáty jsou důležitou součástí ATP, fosfolipidových membrán, nukleových kyselin atd.

1.2 Fosfonové kyseliny



Obrázek 1 Vybrané organofosforové kyseliny: a) kyselina fosfinová, b) kyselina fosfonová, c) obecná kyselina bis(fosfonová), d) geminální kyselina bis(fosfonová). **R** = alkyl nebo aryl.

Jednu ze základních skupin organofosforových kyselin (**Obrázek 1**) představují kyseliny fosfonové (s obecným vzorcem RPO_3H_2). Jedná se o formální deriváty anorganické kyseliny

fosforité. Atom vodíku, přímo vázaný na atom fosforu, je nahrazen alkylem nebo arylem. V případě výskytu dvou fosfonových skupin v jedné molekule hovoříme o kyselinách bis(fosfonových).

Skupina výše uvedených látek se vyznačuje svou in vivo stabilitou a odolností. Pro jejich využití v medicíně je podstatná nízká míra toxicity. Výše uvedené vlastnosti umožňují těmto kyselinám vazbu v aktivních centrech enzymů nebo také pevné navázání na buněčné receptory. Pro příklad, aminofosfonáty jsou schopné vytvořit komplex s iontem v aktivním centru enzymu a tím ho inhibovat.

Mnohačetné biologické využití fosfonátů je předurčeno čtyřmi důležitými vlastnostmi – tetrahedrální geometrií (formálně jsou fosfonáty považovány za strukturální analogy tetrahedrálních intermediátů hydrolyzy peptidické vazby), schopností tvořit elektrostatické interakce, tvorbou vodíkových vazeb (nejčastěji s proteiny) a dobrou schopností chelatace kovových iontů (dokážou inhibovat ionty kovů, které se nacházejí v aktivních centrech enzymů). Tyto uvedené vlastnosti mají zásadní vliv na pochopení konkrétních interakcí s biomolekulami.

V současné době je jednou z nejvíce zkoumaných oblastí využití fosfonových kyselin výzkum na rozhraní mezi biologií, medicínou a nanotechnologiemi. Daná oblast produkuje širokou škálu inovativních organických/anorganických nanomateriálů, které se již používají či vykazují slibný potenciál pro budoucí využití v různých biomedicínských aplikacích (kontrastní látky), ve farmaceutickém průmyslu (léčiva kostních chorob), tkáňovém inženýrství či technické praxi (antikorozi ochrana, snížení tvrdosti vody). Fosfonátová skupina může být dle posledních výzkumů využita také jako „linker“ mezi anorganickou a organickou částí bio - zařízení.

Další výhodou fosfonových kyselin je jejich afinita ke kostní tkáni. Tato interakce umožňuje použít materiály modifikované fosfonovými kyselinami jako kontrastní látky, popř. po nanesení zbytků fosfonových kyselin na povrch kostních implantátů zvýšit jejich biokompatibilitu.¹

1.2.1 Bis(fosfonáty)

Bis(fosfonáty), strukturální analoga pyrofosfátu, jsou schopny, díky své vysoké afinitě k povrchu hydroxoapatitu, selektivní vazby na kostní tkáň. K jejich vazbě dochází přednostně v místech s nejvyšší buněčnou aktivitou. Jedná se především o oblasti růstu a oblasti patologických změn. Po navázání dochází k inhibici růstu a rozpouštění krystalů hydroxoapatitu a také k ovlivnění funkce kostních buněk.² Inhibice je způsobena změnou, kterou vyvolají

bis(fosfonáty) v biochemických drahách v osteoklastech^{*}. Bis(fosfonáty) jsou v současné době indikovány jako léčiva onemocnění, která jsou spojena s vysokou resorpcí kostních minerálů například osteoporóza nebo Pagetova choroba[•].

Silná afinita k povrchu hydroxoapatitu byla využita k cílenému transportu léčiv a kontrastních látek.³ Dále pak byly k podobným účelům využívány makrocyclické deriváty bis(fosfonátů).³

1.2.2 Efekty působení bis(fosfonátů) na kostní tkáň

Hlavním efektem působení bis(fosfonátů) je inhibice kostní resorpce. Tento efekt začíná během prvních dvou dnů po podání, bez ohledu na způsob a frekvenci podávání. Snížení resorpce je doprovázeno pozitivní vápníkovou bilancí. Mechanismus působení bis(fosfonátu) je složitý a působí jak na buněčné, tak molekulární úrovni. Cílové buňky jsou osteoklasty (pohyblivé kostní buňky, které mají za úkol odbourávat kostní matrix). Bis(fosfonáty) ovlivňují syntézu látek, které mají vliv na mineralizaci kostí.

Další mechanismus působení bis(fosfonátů) byl pozorován na pacientech s mnohačetným myelomem (jedná se o nezhoubné nádorové onemocnění, kde zhoubné buňky vytvářejí na kostech léze a vzniká riziko komplikovaných zlomenin). V tomto případě bis(fosfonáty) ovlivňují činnost osteoblastů⁺ (buňky tvořící kostní matrix). Osteoblasty produkují látky, které mají za následek snížení aktivity osteoklastů, a tedy nedochází k tak markantní degradaci kostní tkáně.

Bis(fosfonáty) mají vliv nejen na nezralé kostní buňky (osteoklasty, osteoblasty), ale ovlivňují také již zralé buňky kostní tkáně (osteocyty[×]). Působí tak, že ovlivňují buněčnou smrt. Jsou tedy schopny předejít řídnutí kostí. Tento efekt se používá např. při léčbě některými glukokortikoidy, které způsobují předčasnou apoptózu buněk kostní tkáně.

^{*} Jedná se o velkou rozvětvenou buňku, která je schopná pohybu. Vzniká genezí z monocytů (druh bílých krvinek). Její hlavní funkcí je odbourávání kostní tkáně.

[•] Kostní onemocnění, při kterém dochází k intenzivní kostní resorpci. Ta je následována tvorbou strukturně neplnohodnotné kostní hmoty.

⁺ Kostní buňka specializující se na syntézu kostní hmoty. Do svého okolí vylučuje kolagen, proteoglykan a glykoproteiny. Vznikají z kmenových buněk v kostní dřeni.

[×] Jedná se o kostní buňky, které se nacházejí v klidovém stádiu. Jsou lokalizovány v dutinách kostní tkáně. Vznikají hromaděním kostní hmoty v okolí osteoblastů.

1.3 Oxidické materiály, povrchy a jejich modifikace

Oxidické materiály a povrchy těchto materiálů vykazují mnohé velice zajímavé vlastnosti, které se mohou po modifikaci vhodnou molekulou ještě zesílit, popř. materiál může získat vlastnosti nové. Z těchto důvodů si tato skupina materiálů zaslouží naši pozornost. Oxidické materiály sami o sobě mají velké množství unikátních vlastností jmenujme např. velkou odolnost oxidu hlinitého. Nalezneme zde polovodiče i dokonalé izolátory. Některé oxidy jsou tak chemicky inertní, že se používají jako antikorozi ochrana. Zatímco další jsou kvůli svému specifickému povrchu vynikajícími katalyzátory chemických reakcí. Mezi oxidickými materiály objevíme látky s výbornými optickými či elektrickými vlastnostmi. Není potom divu, že velké množství z nich našlo své uplatnění v elektrotechnice. Mnoho těchto vlastností je dáno povrchovou strukturou materiálu.⁴

Jedním z kritérií, která určují povrchové vlastnosti, jsou atomy, popř. molekuly nacházející se na povrchu materiálu. Tyto objekty dávají povrchu jeho charakteristické vlastnosti např. smáčivost. Modifikací povrchových skupin můžeme dosáhnout rozličných funkčních úprav, které povedou k materiálu se zcela novými vlastnostmi.

Modifikace povrchů se nejčastěji provádí pomocí organických molekul. Interakce povrchu s organickou molekulou je umožněna dvěma druhy interakcí – nekovalentní a kovalentní. Nekovalentní modifikace je zprostředkována van der Waalsovými nebo elektrostatickými interakcemi. Úpravy povrchu anorganického materiálu nízkomolekulárními látkami jsou většinou založeny na interakci povrchu s konkrétní funkční skupinou modifikující molekuly. Tato vazba kotvící skupiny na povrch je založena na tvorbě kovalentní vazby a nazývá se chemisorpce. Příkladem chemisorpce je modifikace oxidického materiálu, jako je oxid křemičitý nebo cínčitý, organosilany popř. organostannany.⁵

1.3.1 Vlastnosti a využití oxidu titaničitého

Jedním z oxidických materiálů, které jsou v současné době intenzivně zkoumány, je oxid titaničitý. Modifikací povrchových skupin, v tomto případě hydroxylových, je možné dosáhnout rozličných korekcí vlastností tohoto materiálu. Oxid titaničitý je pevná, krystalická látka bílého zbarvení. Z chemického hlediska se jedná o inertní materiál, odolný vůči působení kyselin a zásad jak ve zředěné tak i koncentrované formě.

Oxid titaničitý je znám v několika krystalových modifikacích⁶: rutil, anatas, brookit, columbit, baddeleyit, hollandit, ramsdellit a jako poslední TiO₂ bronz. Posledních pět ve výčtu se v přírodě nenachází a byly připraveny uměle. Výjimku tvoří TiO₂ bronz, který byl nalezen ve Švýcarsku.⁶

Oxid titaničitý se používá v heterogenní katalýze. Slouží buď jako nosič deponovaného katalyzátoru, nebo jako katalyzátor sám o sobě. Důležitou vlastností je jeho fotokatalytická schopnost. Ta se využívá při zvýšení účinnosti solárních článků, při výrobě vodíku a elektrické energie. Díky své bílé barvě je oxid titaničitý využíván jako součást kosmetických výrobků. Značná chemická odolnost pak umožňuje použití oxidu titaničitého jako antikoroziní ochrany.

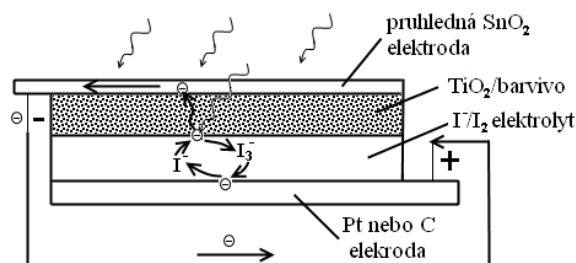
Moderní využití nachází jako součást nových tranzistorů MOSFET (Metal Oxide Semiconductor Field Effect Transistor), dále pak je obsažen v nanorozměrové formě v bateriích na bázi lithia.

Fotoelektrické a fotochemické vlastnosti oxidu titaničitého jsou předmětem intenzivního výzkumu. Průkopnická práce japonských vědců Fujishimy a Hondy⁷ týkající se fotolytického rozkladu vody na elektrodě z oxidu titaničitého podnítila velký zájem o tento směr výzkumu. Další partií výzkumu fotochemických vlastností oxidu titaničitého, je potenciální použití ve fotovoltaiických člancích. Bohužel samotný oxid titaničitý má nízký kvantový výtěžek konverze sluneční energie. Fotokatalytické vlastnosti vykazuje neupravený oxid titaničitý pouze po vystavení záření o vlnových délkách pod 415 nm. Tento nedostatek je možné eliminovat za použití fotosenzibilizátoru.⁸ V posledních letech dochází k velkému rozmachu alternativních zdrojů elektrické energie. Do popředí se v současnosti dostávají solární články, které díky postupnému snižování výrobních nákladů našly cestu i na obydlí běžných občanů. Solární panely běžné konstrukce (vyrobené z křemíku), tak jak je známe dnes, mají mnoho, na první pohled, nepostřehnutelných nevýhod. Mezi hlavní zápory patří jejich malá účinnost. Nejsou schopny konvertovat na elektrické napětí více jak 17 % dopadajícího záření. Životnost takto konstruovaných panelů není také nijak závratná, během několika let dochází k postupnému snižování účinnosti. Materiál, z něhož se panely vyrábějí, je velice náchylný na mechanické poškození. Proto se vědci snaží najít patřičné náhrady za tyto neúčinné, i když levné, solární panely.

V roce 1991 vynalezli vědci M. Grätzel a B. O'Regan ze Švýcarského federálního technologického institutu v Lausanne takzvaný Grätzelův solární článek (někdy také označovaný jako barvivem senzitivizovaný solární článek) (**Obrázek 2**).

Článek používá k převodu slunečního záření na elektrickou energii oxid titaničitý, přesněji řečeno jednu z modifikací – anatas. Základem je plocha, vyrobená z propojených nanočástic oxidu titaničitého. Na tuto oxidickou vrstvu je nanosena mono-vrstva fotosenzibilizujícího barviva. V případě, že tuto soustavu vystavíme slunečnímu záření, dojde k excitaci zcitlivujícího barviva. Elektron vzniklý deexcitací komplexu přeskóčí do vodivostního pásu oxidu titaničitého. Komplex je regenerován elektrolytem na bázi organického rozpouštědla s obsahem jódu.¹⁰

Takto sestrojený článek má oproti svým rozšířenějším kolegům ihned několik výhod. Jeho výroba je velice levná. Nedochází k poklesu účinnosti konverze a jeho součásti jsou zcela netoxické.

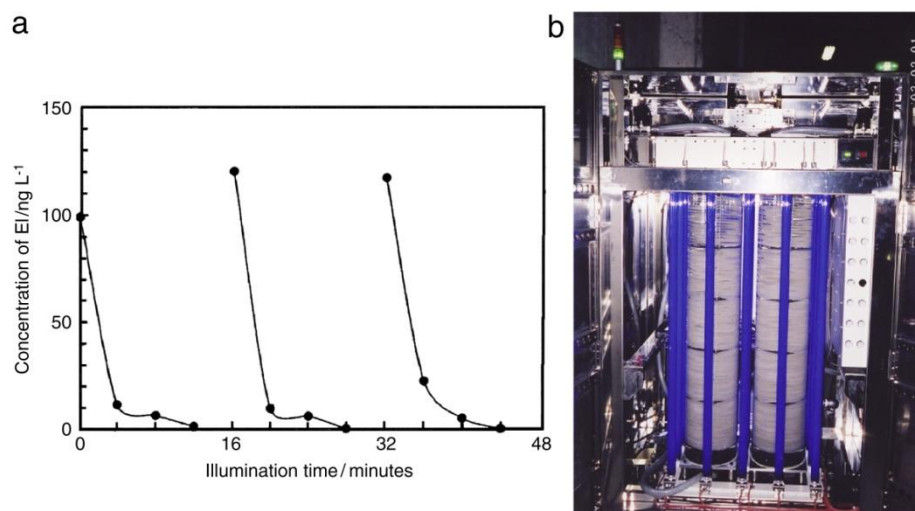


Obrázek 2 Ukázka jednoho typu konstrukčního řešení solárního článku na bázi senzibilizovaného oxidu titaničitého.¹¹

V současnosti se používají nanočástice oxidu titaničitého jako rozkladače organických molekul. Oxid titaničitý má za přítomnosti vody, kyslíku a slunečního záření schopnost vytvářet radikály, které jsou schopny degradovat molekuly organických sloučenin. Je tak možné vytvořit samočisticí povrchy, čističky odpadních vod na bázi oxidu titaničitého, samo sterilizující se lékařské nástroje aj. Byly provedeny výzkumy, kdy byla do krevního řečiště potkana, který měl naočkované nádorové buňky, vstříknuta suspenze oxidu titaničitého a takto ošetřený potkan byl vystaven UV záření. Následně bylo zjištěno, že se vývoj nádorových buněk zastavil, či alespoň zpomalil.

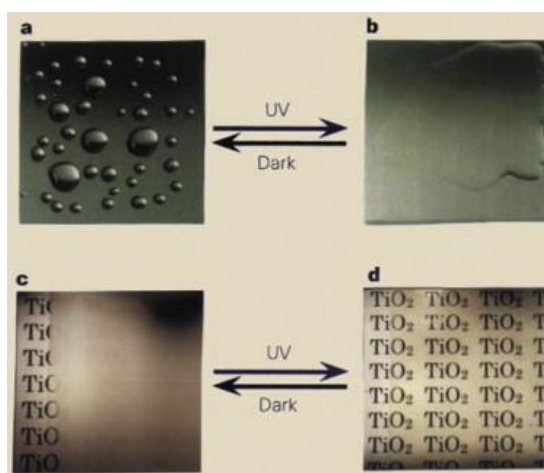
Všechna tato využití oxidu titaničitého mají jeden společný jmenovatel. Oxid titaničitý nabývá výše uvedených vlastností díky nano rozměrům částic. Tyto nanočástice je nutné navázat na povrch, který má být modifikován. Nelze použít obvyklé nanosení formou glazury a následné vypálení, takto by oxid titaničitý přišel o žádoucí vlastnosti. Řešením může být připojení pomocí kotvicích molekul. K tomuto účelu mohou sloužit fosfonové, popř. bis(fosfonové) kyseliny. K takovému jejich využití je nutné prostudovat a kvantifikovat jejich afinitu k povrchu oxidu titaničitého.⁹

Viditelným světlem indukovaný rozklad vody a ve vodě obsažených polutantů (**Obrázek 3**) je jedním z nejvíce zkoumaných problémů fotochemie. Nedávné zprávy Youngblooda et al.¹² poskytly aktuální informace o současných trendech v barvivy upravených polovodičích. Úprava povrchu je v mnoha případech prováděna pomocí funkčních částí fosfonátů. Takto modifikované povrchy jsou velmi stabilní vůči vodou indukované desorpci.

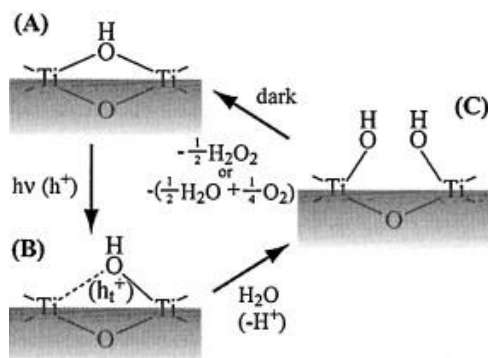


Obrázek 3 (a) Pokles koncentrace estronu v odpadní vodě v průběhu fotokatalýzy. Měření opakováno třikrát. (b) Fotokatalytický reaktor pro čištění vody. Sloupce obsahují disky z PTFE, které jsou potaženy oxidem titaničitým.¹⁴

V roce 1995 bylo objeveno, že po ozáření povrchu oxidu titaničitého UV zářením dochází ke změně smáčivosti povrchu. Běžný neozářený povrch vykazuje hydrofobní vlastnosti. Po vystavení UV záření se povrch chová vysoce hydrofilně (kontaktní úhel klesá až k hodnotě 0°) (**Obrázek 4**). Stupeň hydrofility je závislý na intenzitě UV záření. Po ukončení expozice hydrofilní vlastnosti přetrvávají ještě několik dní. Uvedené vlastnosti jsou důsledkem vratné chemické sorpce hydroxylových skupin na povrch oxidu titaničitého (**Obrázek 5**). Důsledkem zvýšení smáčivosti povrchu je, že nedochází ke vzniku izolovaných mikrokapiček, ale utváří se jednolitý vodní film. To má široké uplatnění při výrobě nemlžících se výrobků.¹¹



Obrázek 4 Povrch oxidu titaničitého před a po vystavení UV záření a následné působení vodní páry.¹⁴



Obrázek 5 Mechanismus UV světlem indukované hydrofilicity.¹⁴

1.3.2 Povrchy modifikované fosfonovými kyselinami a jejich estery

Příprava organicky modifikovaných povrchů je jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí výzkumu, týkajícího se materiálů. Hlavním účelem je příprava materiálu, který má laditelné vlastnosti v mnoha parametrech. Vhodnou korekcí povrchu je možné připravit materiály s širokým uplatněním jako např. ochranné vrstvy, katalyzátory, biomedicínské přístroje aj.

Výše uvedená úprava je proveditelná za použití polymerních povlaků nebo metodou jednovrstevného filmu (Langmuir – Blodgett film). Nové metody používají úpravy za pomoci molekul s vhodnými funkčními skupinami. Tím je dosaženo lepší kontroly hustoty a obsazení povrchu materiálu. Pro tento účel je nutné, aby modifikující molekula obsahovala skupinu, která je kompatibilní se substrátem. Nejobvyklejší jsou skupiny křemíku (SiH₃, Si(OR)₃ nebo SiCl₃) pro modifikaci povrchu křemene a skla. Dále pak jsou to thiolové skupiny pro úpravu zlatých povrchů. Na konci roku 1970 bylo prokázáno, že fosfonové kyseliny (RPO₃H₂, kde **R** je alkyl nebo aryl) snadno interagují s širokou řadou oxidů a solí kovů a vytvářejí s těmito povrchy silné komplexy o dobrých chemických a mechanických vlastnostech.¹⁵ Je známo, že například bis(fosfonát) s fluorovaným alifatickým řetězcem po navázání na matici vykazuje výborné lubrikační vlastnosti, které mohou být užitečné v místech, která jsou namáhána třením.¹⁵

Od 90. let minulého století jsou tyto unikátní vlastnosti široce zkoumány průmyslem. Navíc fosfonové kyseliny vykazují vysokou kompatibilitu s mnoha funkčními skupinami. Fosfonové kyseliny i jejich estery mohou být použity k modifikaci povrchu v mnoha rozpouštědlech, včetně vody.¹⁶

1.4 Využití fosfonátů jako kotev

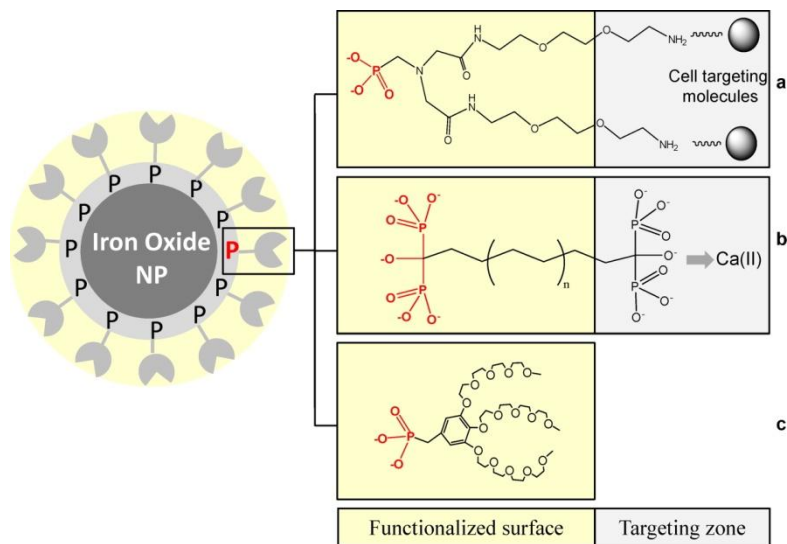
Stabilita a schopnost odolávat hydrolyze dovoluje intenzivní využití fosfonových kyselin v mnoha odvětvích moderní medicíny a techniky. Společným znakem těchto aplikací je využití fosfonových kyselin jako spojek mezi objekty. Fosfonovými spojkami můžeme propojovat povrch modifikovaného materiálu s molekulou, kterou chceme na povrch ukotvit.

V uplynulých letech byla intenzivně zkoumána možnost modifikace povrchů oxidů kovů. Oxidické materiály v experimentech vystupovaly často ve formě nanočástic. Mezi těmito materiály byla věnována zvláštní pozornost superparamagnetickým oxidickým částicím železa (SPIO). Vzhledem k jejich malým rozměrům, dobrým magnetickým vlastnostem a nízké toxicitě jsou tyto objekty používány pro účely klinické diagnostiky nebo terapie. Zmíněné částice mohou po vhodné úpravě povrchu, za použití fosfonátů, sloužit např. k určení distribuce léčiv či jako zobrazovací popř. kontrastní látky.¹

Chemie fosfonátů byla také úspěšně využita k tvorbě nových nanoplateform, které jsou složeny ze superparamagnetických částic oxidu železitého, na které jsou nasorbovány molekuly 1,5,5-tris(fosfono)-pentyl fosfonátu (**Obrázek 6**).¹ Díky dobrým komplexačním schopnostem fosfonátů vůči iontům vápenatým je možné fosfonát použít jako kotvu pro spojení kostní tkáň se železitou nanočásticí. Takto vzniklý soubor je možné detekovat magnetickou rezonancí a využít ho jako diagnostický nástroj.

Dalším druhem modifikovaných nanomateriálů jsou nanočástice s peptidy připojenými bis(fosfonáty). Tyto komplexy mohou sloužit k lokalizaci karcinomů.¹

Mnohé vědecké práce se zaměřují na modifikaci povrchu kovových kostních implantátů (nejčastěji titanových). Takto upravené náhrady jsou schopny stimulovat kostní tkáň k regeneraci a usnadnit tak hojení zhmožděné kosti, popř. snížit pravděpodobnost odmítavé reakce organismu.¹

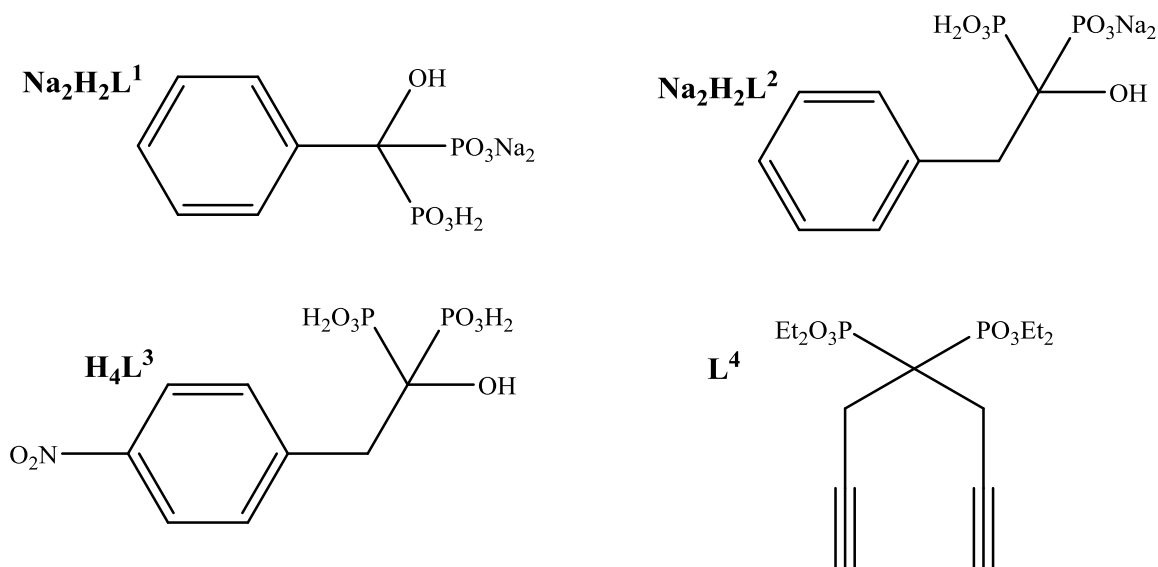


Obrázek 6 Schéma povrchu částice z oxidu železitého modifikované různými funkčními skupinami. a) Železitá nanočástice modifikovaná fosfonátem s navázanou hydrofilní molekulou schopnou vazby na buňku. b) Částice modifikovaná molekulou obsahující dvě bis(fosfonové) skupiny. Takováto částice je schopna vazby na kostní tkáň. c) Nanočástice modifikovaná molekulou fosfonátu s navázanými dendrimerními raménky.¹

2 Cíl práce

Prvním cílem této bakalářské práce je syntéza tří sloučenin. Syntéza kyseliny hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonové) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$), kyseliny 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonové) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$) a tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonátu) (L^4).

Druhý cíl je studium interakce látek $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ a H_4L^3 s povrchem práškového oxidu titaničitého.



Obrázek 7 Chemické sloučeniny zkoumané během bakalářské práce.

3 Experimentální část

Použité chemikálie

Všechny chemikálie pocházely z komerčních zdrojů (Sigma-Aldrich, Penta, Lachema) a nebyly dále čištěny.

Kyselina 1-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethan-1,1-diy1-bis(fosfonová) (H_4L^3) byla připravena panem Mgr. Tomášem Davidem z Katedry anorganické chemie PŘF UK v Praze.

Metody charakterizace

Hmotnostní spektrometrie (MS)

Hmotnostní spektra byla měřena na spektrometru Bruker ESQUIRE 3000 s ESI („Electrospray Ionization“) jako zdrojem ionů a detektorem IT („Ion Trap“). Uváděny budou pouze intenzivní signály, jež se podařilo interpretovat.

Elementární analýza (EA)

Obsah uhlíku a vodíku ve sloučeninách byl stanovován servisním pracovištěm Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR. Výsledky analýzy jsou ve formátu nalezeno (vypočteno). Hodnoty výsledků analýzy jsou uváděny v hmotnostních procentech.

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR)

NMR charakteristika byla měřena servisně v laboratoři NMR spektroskopie PŘF UK v Praze.

	Jádro a jeho rezonanční frekvence
Varian INOVA^{UNITY} 300	^1H 299,941 MHz
	^{13}C 75,428 MHz
	^{31}P 121,422 MHz
Bruker AVANCE III 600	^1H 600,174 MHz
	^{13}C 150,928 MHz
	^{31}P 242,965 MHz

Stanovení adsorpční izotermy

Měření bylo provedeno na servisním pracovišti v Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR v Praze. Stanovení probíhalo na přístroji Gemini VII 2390 adsorpční analyzář (Micromeritics; Norcross, USA).

Rtuťová porozimetrie

Měření bylo provedeno na servisním pracovišti v Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR v Praze. Velikost pórů byla stanovena na rtuťovém porozimetru Pascal 140 a Pascal 440 (Thermo Finigan; Rodano, Itálie).

Rentgenová strukturní analýza (RTG)

Stanovení poměrného zastoupení krystalických modifikací bylo provedeno na RTG pracovišti Chemického ústavu PřF UK v Praze na přístroji Philips XPertPRO.

Elektronová mikroskopie (EM)

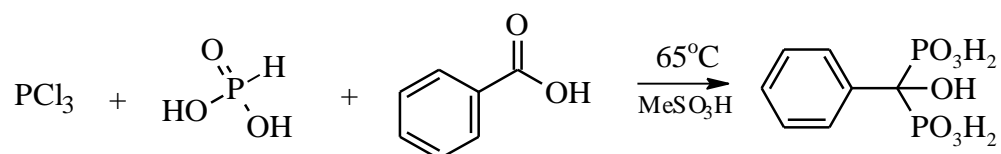
Snímky elektronového mikroskopu byly pořízeny servisním pracovištěm Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR. Snímky z rastrovacího elektronového mikroskopu (SEM) pocházejí z přístroje Quanta 200 FEG. Fotografie z transmisní elektronové mikroskopie (TEM) byly získány na přístroji Tecnai G2 Spirit. Oba přístroje byly vyrobeny firmou FEI, Oregon USA.

UV-Vis spektroskopie (UV-Vis)

UV-Vis měření probíhala na přístroji Biochrom WPA Lightwave II vyrobeném společností Biochrom Ltd., Cambridge UK. Vzorky byly měřeny v 10 mm kvetách z křemenného skla.

3.1 Syntéza

3.1.1 Kyselina hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$)



Do trojhrdlé varné baňky s míchadlem bylo vpraveno 3,95 g (48 mmol) kyseliny fosforité a následně 5,00 g (41 mmol) kyseliny benzoové. Dále bylo přidáno 29,45 g (307 mmol) kyseliny methansulfonové. Reakční směs byla za intenzivního míchání a pod argonovou atmosférou zahřívána na teplotu 65°C . Po 20 minutách byl z přikapávací nálevky přidán po kapkách chlorid fosforitý v množství 13,82 g (101 mmol). Směs byla následně 18 hodin zahřívána na teplotu 65°C . Po vychladnutí bylo k reakční směsi přilito 150 ml destilované vody a směs byla 18 hodin refluxována. Získaná vazká kapalina byla opakovaně odpařena na vakuové odparce a opětovně rozpuštěna ve 100 ml destilované vody. Po odstranění chlorovodíku, byla kapalina odpařena na olejovitou konzistenci a následně rozpuštěna v 50 ml destilované vody. Baňka s roztokem byla chlazená lázní z ledu a chloridu sodného. pH bylo upraveno několika kapkami 50%-ního roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 5.01. K vzniklé bílé suspenzi bylo přilito 20 ml destilované vody a následně byla uložena do chladu. Po 24 hodinách byl produkt odfiltrován na fritě a promyt 10 ml destilované vody. Vzniklý bílý prášek byl sušen prosáváním vzduchu a následně dosušen v exsikatoru. Bylo získáno 3,40 g produktu. Výtěžek přípravy byl 31 %.

Charakterizace:

EA: ($\text{C}_7\text{H}_8\text{Na}_2\text{O}_7\text{P}_2$; $M_R = 312,10$): C 26,44 (26,94); H 2,28 (2,58).

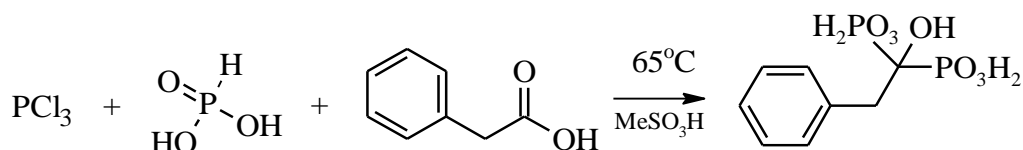
MS: (–) 288,9 [$\text{M} - 2\text{H} + \text{Na}$] $^-$.

NMR: ^1H (600 MHz, D_2O) $\delta = 7,69$ (arom., d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,31 (arom., t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,24 (arom., t, 1H, $J = 7,3$ Hz).

^{13}C (151 MHz, D_2O) δ 138,6; 127,7; 126,6; 126,0 (arom.), 79,6 (C—P, t, $J = 133,9$ Hz).

^{31}P (121 MHz, D_2O) δ 16,3 (s).

3.1.2 Kyselina 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$)



Do trojhrdlé varné baňky s magnetickým míchadlem bylo odváženo 3,95 g (48 mmol) kyseliny fosforité a 6,80 g (50 mmol) kyseliny fenylactové. Dále bylo přidáno 29,60 g (308 mmol) kyseliny methansulfonové. Reakční směs byla za intenzivního míchání a pod argonovou atmosférou zahřívána na teplotu 65°C. Po uplynutí 20 minut byl z přikapávací nálevky přidán po kapkách chlorid fosforitý v množství 13,82 g (101 mmol). Reakční směs byla následně, po dobu 18 hodin zahřívána na teplotu 65°C. Pro ukončení reakce bylo ke směsi přilito 150 ml destilované vody a směs byla 18 hodin vařena pod zpětným chladičem. Získaná vazká kapalina byla opakovaně odpařena na vakuové odparce a opětovně rozpuštěna ve 100 ml destilované vody. Po odstranění chlorovodíku, byla kapalina odpařena na olejovitou konzistenci a následně rozpuštěna v 50 ml destilované vody. Baňka s roztokem byla chlazena lázní z ledu a chloridu sodného. pH bylo upraveno přidáním několika kapek 50%-ního roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 5,40. Do vzniklé bílé suspenze bylo přidáno 20 ml destilované vody a suspenze byla uložena do chladu. Produkt byl odfiltrován a propláchnut 10 ml destilované vody. Takto získaný bílý prášek byl sušen prosáváním vzduchu a dosušen v exsikátoru. Bylo získáno 6,80 g produktu. Výtěžek přípravy byl 49 %.

Charakterizace:

EA: ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Na}_2\text{O}_7\text{P}_2$; $M_R = 326,12$): C 29,17 (29,47); H 2,91 (3,09).

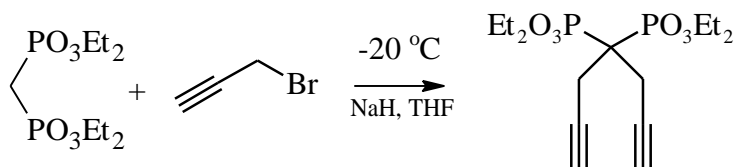
MS: (–) 302,9 [$\text{M} - 2\text{H} + \text{Na}$][–].

NMR: ¹H (600 MHz, D₂O) δ 7,38 (arom., d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,26 (arom., dd, 2H, $J = 18,6, 11,3$ Hz), 7,22 (arom., t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,24 ($\text{H}-\text{C}$, t, 2H, $J = 13,0$ Hz).

¹³C (151 MHz, D₂O) δ 136,7; 131,4; 127,9; 126,6 (arom., s), 74,2 ($\text{C}-\text{P}$, t, $J = 134,9$ Hz), 38,3 ($\text{CH}-\text{H}$, s).

³¹P (121 MHz, D₂O) δ 16,2 (d).

3.1.3 Tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonát) (L⁴)



Do trojhrdlé varné baňky s magnetickým míchadlem bylo odváženo 0,72 g (30 mmol) 60%-ního hydridu sodného v minerálním oleji. Baňka byla poté chlazena lázní z ledu a chloridu sodného. V protiproudu argonu bylo do baňky přidáno 25 ml (308 mmol) bezvodého tetrahydrofuranu. Po 20 minutách bylo z přikapávací nálevky po částech přidáno 2,24 g (8,0 mmol) tetraethyl methylen-bis(fosfonátu). Po hodině bylo přikapáno 7,77 g (67 mmol) propargyl bromidu (3-bromo-1-propyn). Směs byla následně 12 hodin míchána, během této doby již nebyla chlazena. Reakce byla ukončena přidáním 100 ml destilované vody. Reakční směs byla poté extrahována 3 krát 100 ml diethyletheru. Etherová frakce byla 24 hodin sušena síranem sodným. Po zfiltrování byl extrakt odpařen na vakuové odparce a uložen do chladu. Získaný produkt, hnědé krystalky, byl uložen do exsíkátoru s náplní oxidu fosforečného k dosušení. Bylo získáno 2,45 g produktu. Výtěžek přípravy byl 87 %.

Charakterizace:

EA: (C₁₅H₂₆O₆P₂; M_R = 364,31): C 49,15 (49,45); H 7,01 (7,19).

MS: (+) 365,7 [M+H⁺]; 387,7 [M+Na⁺].

NMR: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (CH₃—CH₂—O, m, 8H), 2,96 (CH₂—C, dt, 4H, J = 14,5, 2,5 Hz), 2,08 (H—C≡C, t, 2H, J = 2,5 Hz), 1,32 (CH₃—CH₂—O, t, 12H, J = 7,1 Hz).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 78,8 (C—C≡C, t, J = 10,7 Hz), 71,6 (CH₂—C≡C—H, s), 63,1 (CH₃—CH₂—O, d, J = 6,1 Hz), 43,7 (P—C—P, t, J = 134 Hz), 21,0 (CH₃—CH₂—O, s), 16,3 (CH₂—C≡C, s).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 23,4 (s).

3.2 Sorpční experimenty

3.2.1 Příprava zásobních roztoků bis(fosfonátů)

Koncentrace zásobních roztoků bis(fosfonátů), které byly použity při sorpční studii, byla $0,01 \text{ mol dm}^{-3}$. Bis(fosfonát) byl rozpuštěn ve vialce v 5 ml teplé destilované vody. K vzniklému roztoku byla po kapkách přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková do hodnoty $\text{pH} = 3$. Vzniklý roztok byl kvantitativně převeden do 100 ml odměrné baňky. Roztok byl následně doplněn po rysku pufr HEPES ($c = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 3$).

3.2.2 Sorpce 1

Do 5 ml skleněné vialky bylo odváženo 10 mg TiO_2 (Degussa, P-25). Následně bylo vloženo magnetické míchadlo. Do vialky byl pipetován pufr HEPES ($0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 3$) a následně roztok bis(fosfonátu) v pufru HEPES ($0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 3$) v objemech uvedených v tabulce. Obsah vialek byl následně míchán při laboratorní teplotě (v dalším experimentu při 80°C v olejové lázni) po dobu 24 hodin a 700 otáčkách za minutu.

Po ukončení sorpčního experimentu byl obsah vialek filtrován přes mikrofiltr (průměr pórů $0,22 \mu\text{m}$). Filtrát byl desetkrát naředěn a měření zbytkové koncentrace v roztoku probíhalo spektrofotometricky. Kyveta byla před každým měřením vymyta acetonem a následně destilovanou vodou. Zbytky kapaliny uvnitř kyvety byly odstraněny vyfoukáním dusíkem.

Sorpce na TiO_2													
vialka		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Blank
V (bis(fosfonátu))	[ml]	0.12	0.24	0.30	0.36	0.42	0.48	0.60	0.75	0.90	1.20	1.80	0
V (HEPES)	[ml]	2.88	2.76	2.70	2.64	2.58	2.52	2.40	2.25	2.10	1.80	1.20	3.00
V (celkový)	[ml]	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
c (bis(fosfonátu)) koncová	[mM]	0.40	0.80	1.00	1.20	1.40	1.60	2.00	2.50	3.00	4.00	6.00	0

Kalibrace UV-VIS						
vialka		1	2	3	4	Blank
V (bis(fosfonátu))	[μl]	1.20	0.48	0.30	0.12	0
V (HEPES)	[μl]	1.80	2.52	2.70	2.88	3.00
V (celkový)	[μl]	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
c (bis(fosfonátu)) koncová	[mM]	4.00	1.60	1.00	0.40	0

3.2.3 Sorpce 2

Do čtyř 50 ml plastových zkumavek bylo postupně odváženo 2 mg, 4 mg, 20 mg a 40 mg práškového oxidu titaničitého. Do každé zkumavky bylo pipetováno 20 ml roztoku bis(fosfonátu) $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ ($c = 0,01 \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 3$). Roztoky byly 24 hodin intenzivně míchány. Následně byla provedena filtrace přes mikrofiltry o průměru pórů $0,22 \mu\text{m}$. Zbytková koncentrace bis(fosfonátu) byla stanovena spektrofotometricky.

4 Diskuze a výsledky

4.1 Syntéza

4.1.1 Syntéza kyseliny hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonové) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$) a kyseliny 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonové) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$)

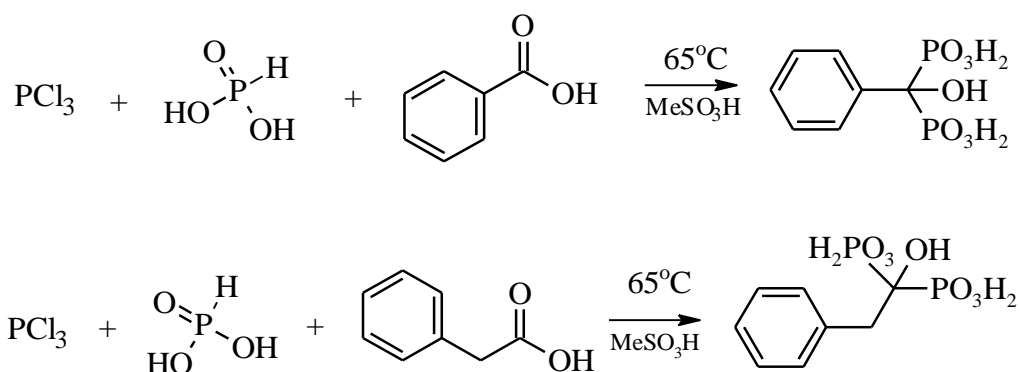


Schéma 1 Chemické rovnice přípravy látek H_4L^1 a H_4L^2 .

Obečný princip (Schéma 2) přípravy těchto bis(fosfonových) kyselin byl již publikován.²⁰ Karboxylová kyselina reaguje v prostředí kyseliny methansulfonové s chloridem fosforitým za vzniku chloridu kyseliny. Tento chlorid následně reaguje s další molekulou chloridu fosforitého za vzniku keto-sloučeniny a ta reaguje s molekulou kyseliny fosforité za vzniku bis(fosfonátu). Reakce lépe probíhá za zvýšené teploty a v přítomnosti inertního plynu. Reakce byla ukončena přidáním vody, která způsobí hydrolyzu P-Cl vazeb. Produkt krystalizuje z roztoku po jeho částečné neutralizaci ve formě disodné soli. Látka $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ byla získána s výtěžkem 31 % a látka $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ s výtěžkem 49 %.

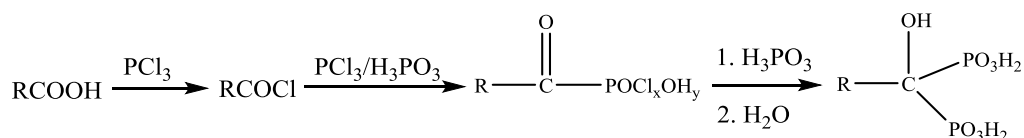


Schéma 2 Obečné schéma reakce přípravy látek H_4L^1 a H_4L^2 .

4.1.2 Syntéza tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonátu) (L⁴)

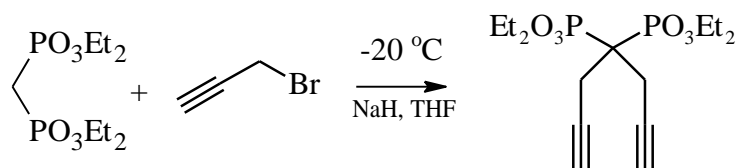


Schéma 3 Chemické rovnice přípravy látky L⁴.

Pro přípravu tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonátu) byla použita metoda již dříve publikovaná v odborné literatuře.^{21, 22} Tetraethyl methylen-bis(fosfonát) obsahuje na svém můstkovém atomu uhlíku dva kyselé protony, které je možné oddisociovat pomocí silné báze. Karbanion reaguje s propargyl bromidem za vývoje bromovodíku a propargylovaného derivátu. Touto reakcí je možné získat mono- a disubstituovaný derivát. Pro přípravu disubstituovaného derivátu je nutné použít nadbytek báze i alkylačního činidla. Disubstituovaná forma byla získána s výtěžkem 87 %.

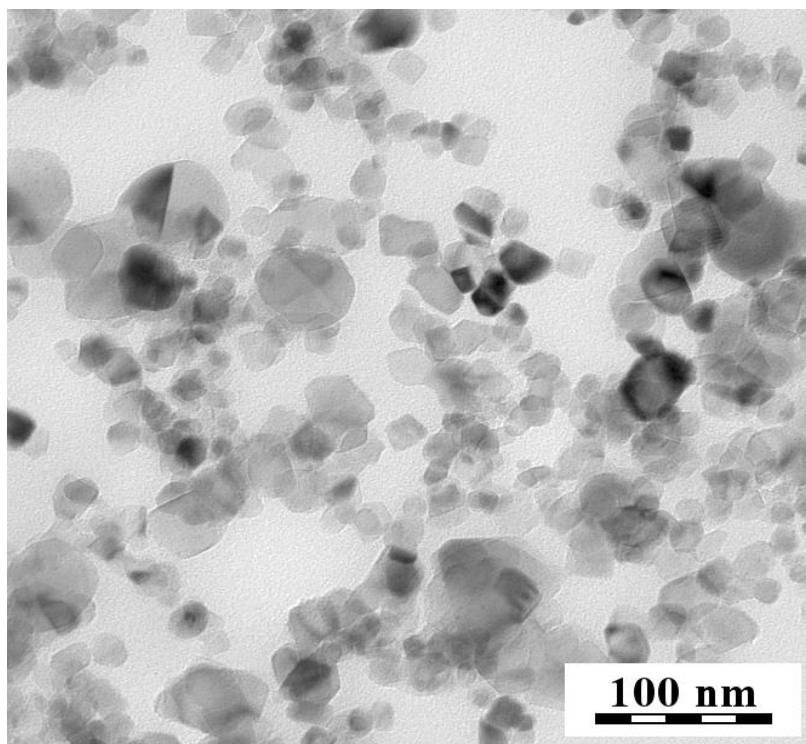
Propargylované deriváty nacházejí intenzivní uplatnění v tzv. click-chemii. Úkolem tohoto chemického oboru je příprava složitějších látek z jednodušších molekul. Deriváty obsahující na konci řetězců trojnou vazbu reagují velice ochotně, za mírných reakčních podmínek, s molekulami, jejichž skelet je zakončen azidovou skupinou.

4.2 Sorpční experimenty

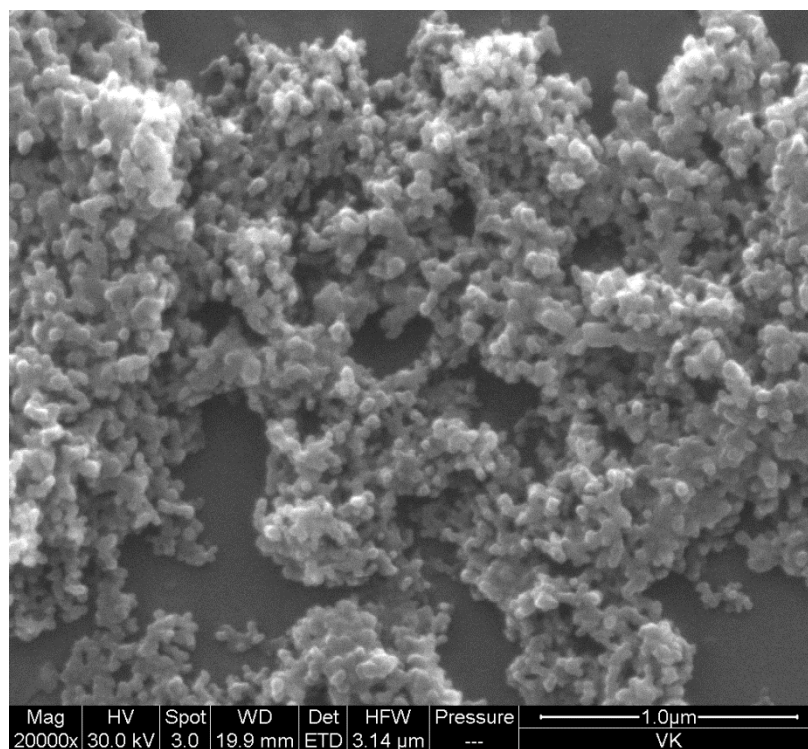
4.2.1 Charakterizace práškového oxidu titaničitého (Degussa, P-25)

RTG strukturní analýzou bylo zjištěno, že materiál Degussa, P-25 obsahuje krystalické modifikace anatas a rutil. Jejich poměrné zastoupení je 3:1. Metodou elektronové mikroskopie (**Obrázky 8 TEM, 9 SEM**) byl stanoven průměrný rozměr částic na 40 nm. Hustota práškového oxidu titaničitého činí $4,23 \text{ g/cm}^3$.

Pro stanovení sorpčních schopností jsou podstatné údaje o velikosti povrchu, který připadá na jeden gram materiálu. Před měřením povrchu je nutné vzorek odplynit. Odplynění probíhalo za laboratorní teploty po dobu 24 hodin. Jako adsorbovaný plyn byl použit dusík, při teplotě 77 K. Měřením bylo stanoveno, že velikost specifického povrchu je $78,7 \text{ m}^2/\text{g}$. Metoda rtuťové porozimetrie umožnila stanovit velikost přítomných pórů. V materiálu jsou přítomny makro- a mesopóry. Velikost makropórů se pohybuje v intervalu od 106 do $0,051 \text{ }\mu\text{m}$. Rozměry mesopóru kolísají mezi 47,6 až 23,6 nm. Z intervalu rozměrů přítomných makropórů je možné usuzovat, že krystaly oxidu titaničitého jsou agregovány do větších útvarů.



Obrázek 8 Práškový oxid titaničitý Degussa, P-25, snímek z transmisní elektronové mikroskopie.



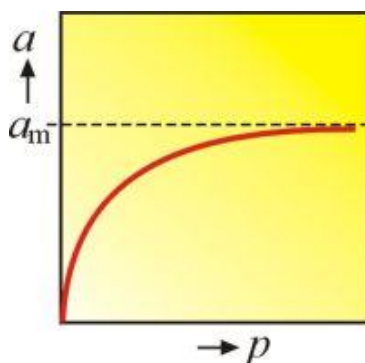
Obrázek 9 Práškový oxid titaničitý Degussa, P-25, snímek ze skenovací elektronové mikroskopie.

4.2.2 Mechanismus sorpce

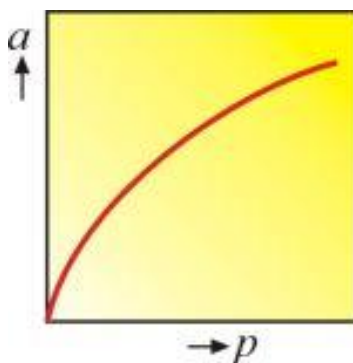
Ústředním parametrem pro určení afinity bis(fosfonátů) k povrchu oxidu titaničitého je charakterizace sorpčních vlastností. Pro popis adsorpce na povrch se nejčastěji používá Langmuirova a Langmuirova-Freundlichova izoterma. Tato adsorpční teorie byla odvozena pro plynné skupenství. Následně se ukázalo, že je ji možné použít i pro popis sorpce v kapalinách.

$$\frac{X}{X_m} = \frac{(Kc)^n}{1 + (Kc)^n}$$

kde X je množství adsorbované látky (mol g^{-1}), X_m je maximální adsorpční kapacita povrchu (mol g^{-1}), K je konstanta afinity ($\text{dm}^{-3} \text{mol}^{-1}$), c je rovnovážná koncentrace v roztoku (mol dm^{-3}) a n je koeficient popisující rozdělení adsorpční energie (pro Langmuirův model $n = 1$, pro Langmuir-Freundlichův model $n \in (0; 1)$). Oba výše zmíněné modely popisují soustavu jako povrch s pravidelným rozdělením volných míst pro adsorpci. Langmuirův model předpokládá, že nasorbované molekuly mezi sebou neinteragují. Langmuir-Freundlichův konstrukt pak předpokládá exponenciální distribuci energie adsorpce, která je způsobena neúplnou homogenitou povrchu sorbentu a/nebo interakcí mezi nasorbovanými molekulami.



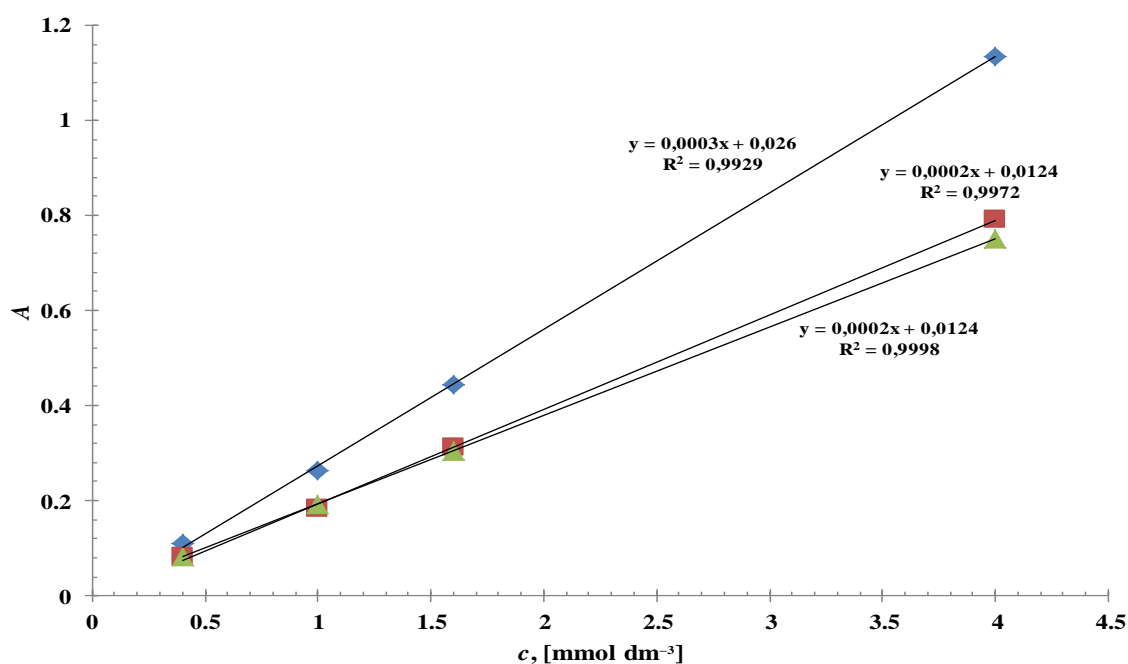
Obrázek 10 Tvar Langmuirovi adsorpční izotermy. p je rovnovážný tlak plynu, a je množství adsorbovaného plynu a a_m je adsorbované množství potřebné k úplnému pokrytí povrchu monovrstvou molekul plynu.¹⁸



Obrázek 11 Tvar Freundlichovi adsorpční izotermy. p je rovnovážný tlak plynu, a je množství adsorbovaného plynu (nevykazuje limitní chování).¹⁹

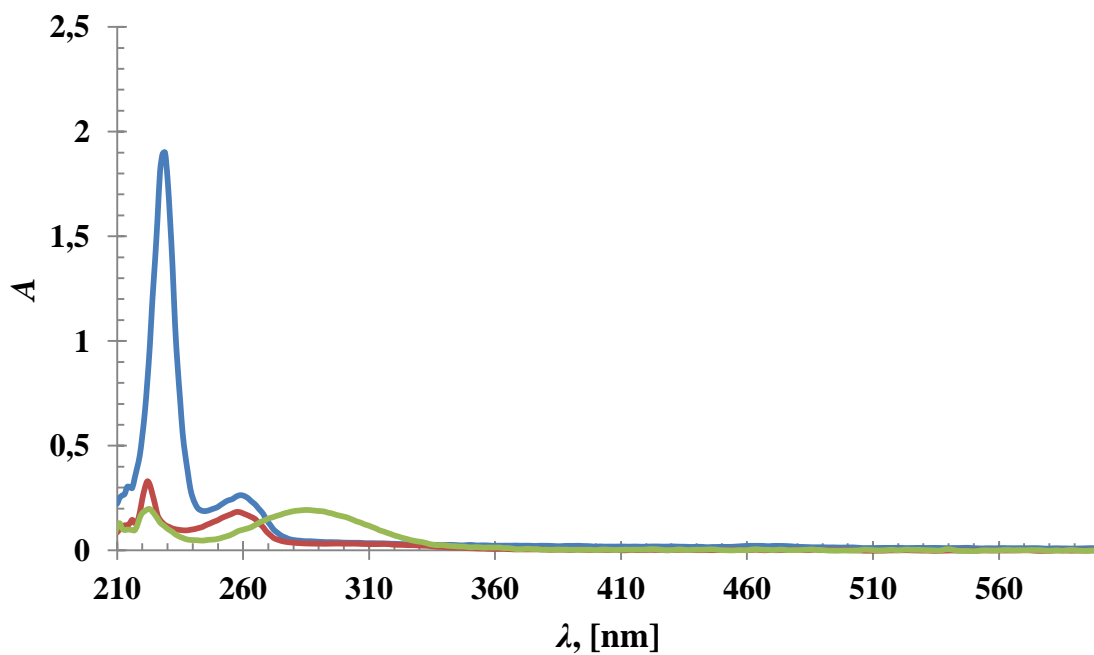
4.2.3 Adsorpční izotermy

Pro nalezení kvantitativního přepočtu mezi absorbancí a koncentrací bis(fosfonátu) v roztoku bylo nutné uskutečnit kalibrační měření. Byla připravena série vzorků, které se lišily koncentrací bis(fosfonátu). Tyto vzorky nebyly inkubovány s oxidem titaničitým a jejich zbytková koncentrace se tedy rovnala koncentraci počáteční. Byla měřena UV-Vis spektra (**Obrázek 13**) v intervalu vlnových délek 200 – 900 nm. Naměřené hodnoty absorbancí při λ_{\max} jsou zobrazeny v **Obrázku 12**.

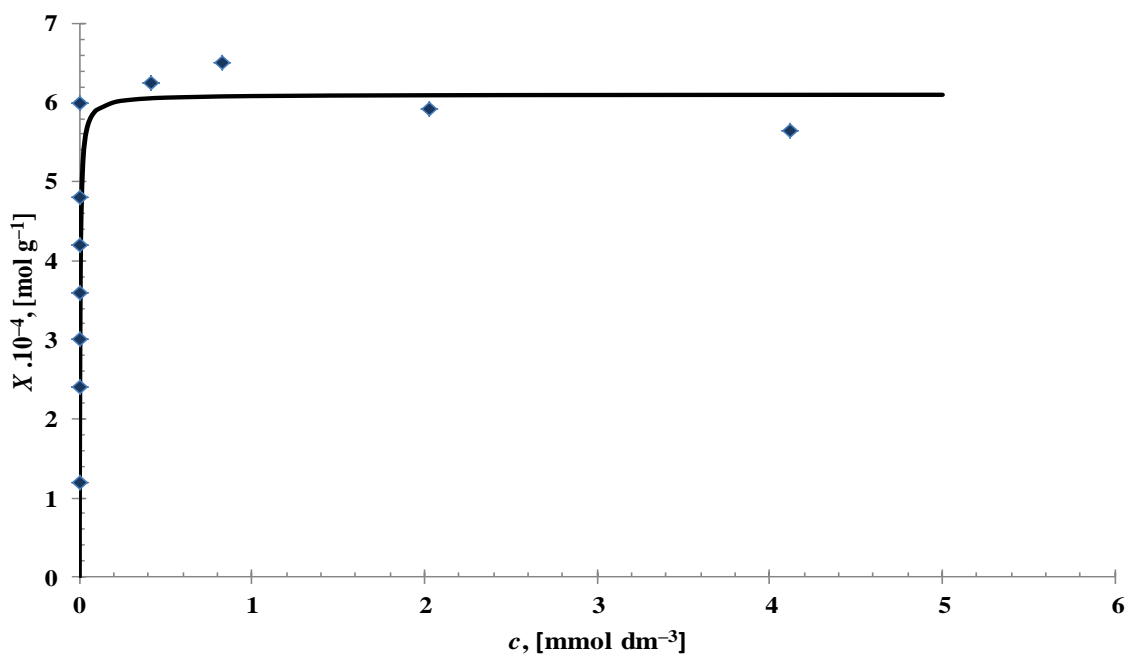


Obrázek 12 Kalibrační přímky vztahů mezi absorbancí a koncentrací bis(fosfonátu) $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ (modrá barva, $\lambda = 259$ nm), $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ (červená barva, $\lambda = 259$ nm), H_4L^3 (zelená barva, $\lambda = 286$ nm) v HEPES ($c = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, pH = 3).

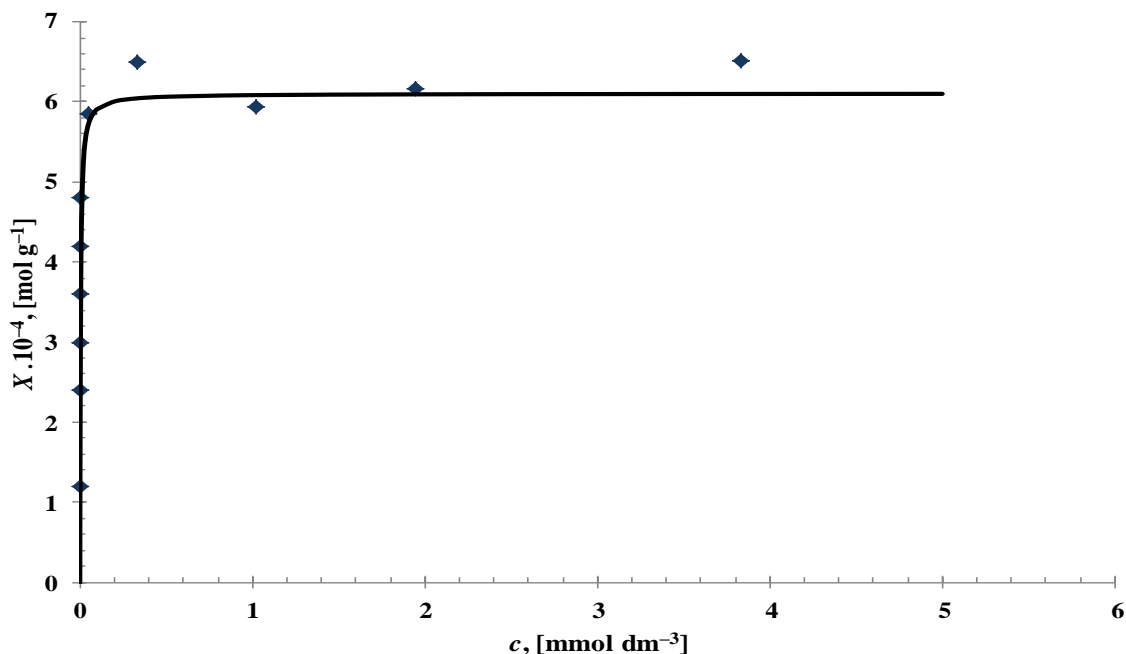
Následně byla měřena UV-Vis spektra vzorků, které byly 24 hodin inkubovány s oxidem titaničitým. Pomocí kalibračních vztahů byly přepočteny naměřené absorbance na zbytkové koncentrace bis(fosfonátu) v roztoku. Látkové množství adsorbovaného bis(fosfonátu) bylo stanoveno z rozdílu mezi vstupní a zbytkovou koncentrací. Adsorbované látkové množství bylo vyjádřeno jako látkové množství na gram materiálu. Pro zjištění afinitní konstanty byly tyto hodnoty vyneseny oproti zbytkové koncentraci (**Obrázek 14, 15**).



Obrázek 13 UV-Vis spektra látek $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ (modrá), $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ (červená), H_4L^3 (zelená) v HEPES ($c = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 3$).



Obrázek 14 Adsorpční izoterma bis(fosfonátu) H_4L^3 (ink. při 80°C), která byla získána zpracováním získaných dat podle Langmuirova modelu.



Obrázek 15 Adsorpční izoterma bis(fosfonátu) H_4L^3 (ink. při RT), která byla získána zpracováním získaných dat podle Langmuirova modelu.

4.2.4 Výsledky

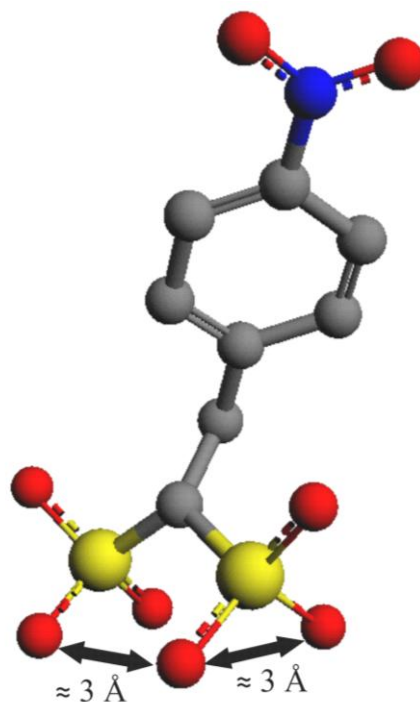
Látka H_4L^3

Vynesením nasorbovaného množství bis(fosfonátu) oproti zbytkové koncentraci byly získány adsorpční izotermy (**Obrázek 14, 15**). Tvar izoterem nasvědčuje velmi silné vazbě na povrch oxidu titaničitého, afinitní konstantu není možné stanovit. Pro účely výpočtu sorpční kapacity byla proto fixována na hodnotě $3 \times 10^{-4} \text{ dm}^{-3} \text{ mol}^{-1}$.

Izoterma konverguje k hodnotě maximální sorpční kapacity. Pro experimentální podmínku, kdy byly vzorky míchány při RT je maximální sorpční kapacita $6,3 \times 10^{-4} \text{ mol g}^{-1}$ a pro teplotu 80°C je hodnota maximální sorpční kapacity rovna $6,1 \times 10^{-4} \text{ mol g}^{-1}$.

Z hodnot maximální sorpční kapacity byla výpočtem stanovena plocha, kterou molekula bis(fosfonátu) obsazuje na povrchu sorbentu. Plocha obsazená molekulou je přibližně 21 \AA^2 . Tato hodnota je pro obě teploty stejná.

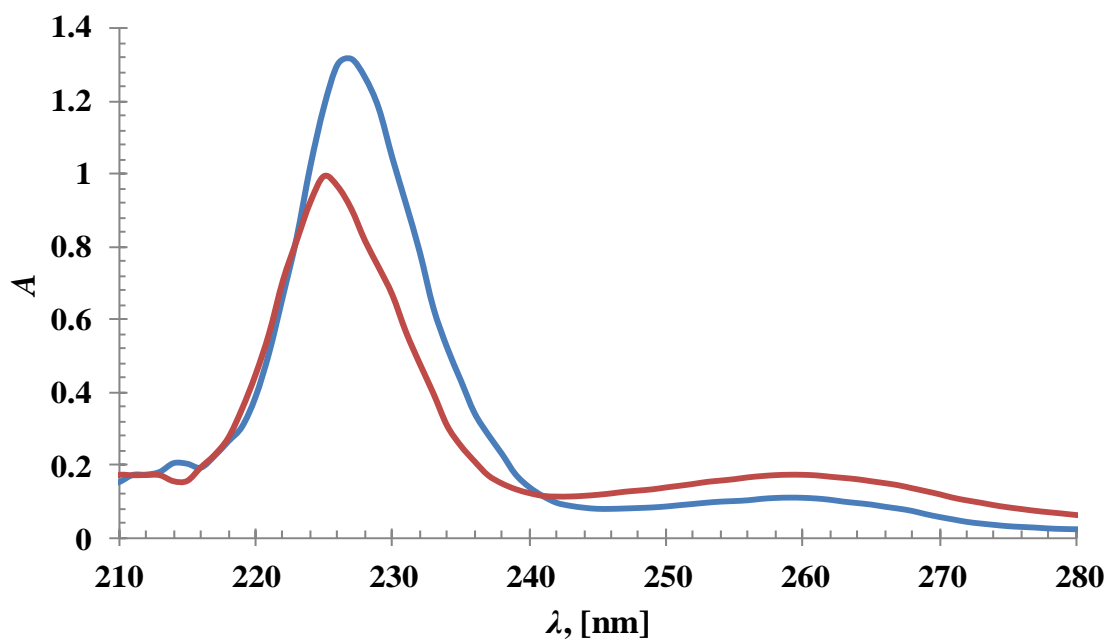
Rozměry samotné skupiny jsou podle simulace (**Obrázek 16**) $3 \times 3 \text{ \AA}$. Plocha obsazená jednou molekulou tedy velmi dobře odpovídá tvorbě monomolekulární vrstvy.



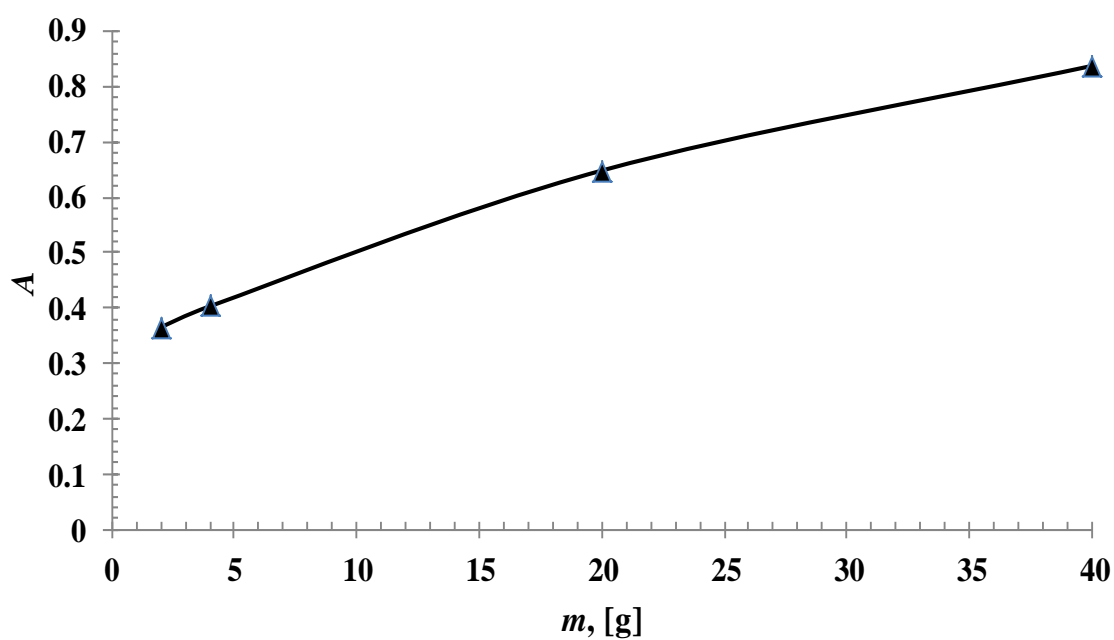
Obrázek 16 Obrázek molekuly bis(fosfonátu) (L^3)⁴⁻ nasimulovaný pomocí programu HyperChem s přibližnými vzdálenostmi atomů kyslíku ve fosfonových skupinách. Atomy vodíku nejsou pro zjednodušení zobrazeny.

Látky $Na_2H_2L^1$ a $Na_2H_2L^2$

Vyhodnocením dat získaných ze sorpčních experimentů týkajících se látek $Na_2H_2L^1$ a $Na_2H_2L^2$ bylo zjištěno, že dochází k fluktuacím zbytkové koncentrace. Zdálo se, že látkové množství bis(fosfonátu) v roztoku po sorpci stoupl. Bylo tedy provedeno srovnání dvou UV-Vis spekter se stejnou vstupní koncentrací bis(fosfonátu). Měřené vzorky se lišily tím, že jeden obsahoval volnou látku a ve druhém byla látka inkubována s oxidem titaničitým a následně byl roztok filtrován. Bylo zjištěno, že spektrum látky navázané na oxid titaničitý vykazuje vyšší absorbanci než volná látka (**Obrázek 17**). Toto zjištění vedlo k domněnce, že dochází k solubilizaci oxidu titaničitého v roztoku a zbytková množství bis(fosfonátu) ve filtrátu jsou tímto zkreslena. Pro potvrzení hypotézy byl proveden experiment **Sorpce 2**. Ten dokázal, že s rostoucí navázkou oxidu titaničitého absorbance vzrůstá namísto toho aby klesala (**Obrázek 18**). Bylo tedy potvrzeno, že k solubilizaci oxidu titaničitého do roztoku dochází. Tento jev následně znemožňuje vyhodnocení a stanovení afinitní konstanty a maximální sorpční kapacity.



Obrázek 17 UV-Vis spektra volné látky $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ (modrá barva) a komplexu oxidu titaničitého s bis(fosfonátem) (červená barva). $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ v HEPES ($c = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$, $\text{pH} = 3$).



Obrázek 18 Graf závislosti absorbance roztoku bis(fosfonátu) $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ na rostoucí navážce oxidu titaničitého.

5 Závěr

V rámci této bakalářské práce byly syntetizovány tři chemické sloučeniny - kyselina hydroxy(phenyl)methandiyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$), kyselina 1-hydroxy-2-phenylethan-1,1-diyl-bis(fosfonová) – disodná sůl ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$), tetraethyl hepta-1,6-diyne-4,4-diyl-bis(fosfonát) (L^4). U těchto látek byla provedena plná chemická charakterizace.

U látek $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ a kyseliny 1-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)ethan-1,1-diyl-bis(fosfonové) (H_4L^3) byly provedeny sorpční studie s cílem určit maximální sorpční kapacitu a afinitní konstantu k povrchu oxidu titaničitého.

Bylo zjištěno, že látky $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^1$ a $\text{Na}_2\text{H}_2\text{L}^2$ mají schopnost solubilizovat částice oxidu titaničitého v roztoku. U takto vzniklého koloidu, není možné provést UV-Vis vyhodnocení a následně stanovit parametry sorpce.

Látka H_4L^3 schopnost solubilizace nemá a bylo tedy možné vyhodnocení pomocí UV-Vis a následné zpracování pomocí Langmuirova modelu. Tvar získaných izoterem nasvědčuje velmi silné vazbě k povrchu oxidu titaničitého a není tedy možné afinitní konstantu stanovit. Hodnota maximální sorpční kapacity je při RT $6,3 \times 10^{-4}$ mol g^{-1} a pro teplotu 80°C je hodnota rovna $6,1 \times 10^{-4}$ mol g^{-1} . Molekula na povrchu zabírá, dle výpočtu, plochu 21 \AA^2 . Srovnáním výsledků simulace a hodnot vypočtených bylo zjištěno, že bis(fosfonát) vytváří na povrchu monomolekulární vrstvu.

Seznam použité literatury

¹ J. GALEZOWSKA, E. GUMIENNA-KONTECKA. Phosphonates, their complexes and bio-applications: A spectrum of surprising diversity. *Coordination Chemistry Reviews*. 2012, roč. 256, č. 1-2, s. 105—124.

Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854511001913>

² V. KUBÍČEK. Funkcionalizované fosfonové kyseliny pro značení kostní tkáně a povrchovou modifikaci materiálů. Praha, 2012. Habilitační práce. Přírodovědecká fakulta UK v Praze.

³ T. VITHA, V. KUBÍČEK, P. HERMANN, Z. KOLAR, H. WOLTERBEEK, A. PETERS, I. LUKEŠ. Complexes of DOTA–Bisphosphonate Conjugates: Probes for Determination of Adsorption Capacity and Affinity Constants of Hydroxyapatite. *Langmuir*. 2008, roč. 24, č. 5, s. 1952—1958.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la702753j>

⁴ U. DIEBOLD, S.-CH. Li, M. SCHMID. Oxide Surface Science. *Annual Review of Physical Chemistry*. 2010, roč. 61, č. 1, s. 129—148.

Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physchem.012809.103254>

⁵ I. ŘEHOŘ, V. KUBÍČEK, J. KOTEK, P. HERMANN, J. SZÁKOVÁ, I. LUKEŠ. Modification of Nanocrystalline TiO₂ with Phosphonate- and Bis(phosphonate)-Bearing Macrocyclic Complexes: Sorption and Stability Studies. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2011, roč. 2011, č. 12, s. 1981—1989.

Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejic.201001100>

⁶ M. KALBÁČ. Interakce fosfonových kyselin s povrchem oxidu titaničitého. Praha, 2002. Dizertační práce. Přírodovědecká fakulta UK v Praze.

⁷ A. FUJISHIMA, K. HONDA. Electrochemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. *Nature*. 1972, roč. 238, č. 5358, s. 37—38.

Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/238037a0>

⁸ B. O'REGAN, M. GRÄTZEL. A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO₂ films. *Nature*. 1991, roč. 353, č. 6346, s. 737—740.

Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/353737a0>

⁹ U. DIEBOLD. The surface science of titanium dioxide. *Surface Science Reports*. 2003, roč. 48, č. 5-8, s. 53—229.

Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167572902001000>

¹⁰ G. B. SMITH, C. G GRANQVIST. *Green nanotechnology: solutions for sustainability and energy in the built environment*. Boca Raton, FL: CRC Press, c2011, xxiii, 447 stran.

¹¹ J. HOŠEK. *Úvod do nanotechnologie*. Vyd. 1. V Praze: České vysoké učení technické, 2011, 170 stran.

¹² J. W. YOUNGBLOOD, S.-H. A. LEE, K. MAEDA, T. E. MALLOUK. Visible Light Water Splitting Using Dye-Sensitized Oxide Semiconductors. *Accounts of Chemical Research*. 2009, roč. 42, č. 12, s. 1966—1973.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar9002398>

¹³ R. WANG, K. HASHIMOTO, A. FUJISHIMA, M. CHIKUNI, E. KOJIMA, A. KITAMURA, M. SHIMOHIGOSHI, T. WATANABE. Light-induced amphiphilic surfaces. *Nature*. 1997, roč. 388, č. 6641, s. 431—432.

Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/abs/10.1038/41233>

¹⁴ A. FUJISHIMA, T. N. RAO, D. A. TRYK. Titanium dioxide photocatalysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 2000, roč. 1, č. 1, s. 1—21.

Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389556700000022>

¹⁵ G. LECOLLINET, N. DELORME, M. EDELY, A. GIBAUD, J.-F. BARDEAU, F. HINDRE, F. BOURY, D. PORTET. Self-Assembled Monolayers of Bisphosphonates: Influence of Side Chain Steric Hindrance. *Langmuir*. 2009, roč. 25, č. 14, s. 7828—7835.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/la8039576>

¹⁶ C. QUEFFELEC, M. PETIT, P. JANVIER, D. A. KNIGHT, B. BUJOLI. Surface Modification Using Phosphonic Acids and Esters. *Chemical Reviews*. 2012, roč. 112, č. 7, s. 3777—3807.

Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr2004212>

- ¹⁷ I. ŘEHOŘ. Titanium dioxide - phosphonate assemblies as medical nanoprobcs. Praha, 2011. Dizertační práce. PŘF Univerzita Karlova.
- ¹⁸ Co je co v povrchové a koloidní chemii: Langmuirova adsorpční izoterma. Co je co v povrchové a koloidní chemii [online]. 2005 [cit. 2013-04-14].
http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/langmuirova_adsorpcni_izoterma.html
- ¹⁹ Co je co v povrchové a koloidní chemii: Freundlichova adsorpční izoterma. Co je co v povrchové a koloidní chemii [online]. 2005 [cit. 2013-04-14].
http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/freundlichova_adsorpcni_izoterma.html
- ²⁰ G.R. KIECZYKOWSKI, R. B. JOBSON, D. G. MELILLO, D. F. REINHOLD, V. J. GREENDA, I. SHINKAI. Preparation of (4-Amino-1-Hydroxybutylidene)bisphosphonic Acid Sodium Salt, MK-217 (Alendronate Sodium). An Improved Procedure for the Preparation of 1-Hydroxy-1,1-bisphosphonic Acids. *The Journal of Organic Chemistry*. 1995, roč. 60, č. 25, s. 8310—8312.
Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00130a036>
- ²¹ H.-J. LEE, J.-M. OH, S.-J. CHOI, H.-K. KIM, S.-K. CHOI. Phosphonated poly(1,6-heptadiyne) derivatives prepared by metathesis polymerization for nonlinear optics. *Polymer Bulletin*. 1994, roč. 32, č. 4, s. 433—438.
Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF00587885>
- ²² H. SKARPOS, S. N. OSIPOV, D. V. VOROB'eva, I. L. ODINETS, E. LORK, G.-V. RÖSCHENTHALER. Synthesis of functionalized bisphosphonates via click chemistry. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2007, roč. 5, č. 15, s. 2361—2367.

Poděkování

V první řadě bych rád poděkoval své rodině, která mi dopřála zázemí, jež mi umožnilo vysokoškolská studia.

Chtěl bych také poděkovat svému školiteli Vojtovi za nekonečnou trpělivost, ochotu a drahocenný čas, který do mě investoval.

Za měření NMR a MS spekter děkuji Sandrovi, Ondrovi a Mírovi.

Mírovi děkuji za vysvětlení interpretace MS spekter.

Petru Novákovi děkuji za výklad NMR spekter a kontrolu NMR charakterizace.

Dále bych rád poděkoval Doc. Ing. Janu Hoškovi, Ph.D. za poskytnutí ilustrací z jeho skript.

Mé poděkování také patří paní Vlastimile Pitterové za provedení RTG analýzy. Rovněž děkuji Doc. RNDr. Davidu Havlíčkovi, CSc. za „rychlokurz“ RTG analýzy.

A v neposlední řadě děkuji všem kolegům z laboratoře „19“ za vytvoření příjemných a podnětných pracovních podmínek.

Dík patří také slečně Kateřině Vobecké za udržení mé duševní svěžesti.

Ingrid děkuji za několikrát čtení této práce ve snaze snížit počet chyb.