

**Univerzita Karlova v Praze**  
**Přírodovědecká fakulta**

Katedra anorganické chemie  
Studijní obor Chemie



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Filip Koucký

Kontrastní látky pro  $^{19}\text{F}$  MRI  
Contrast agents for  $^{19}\text{F}$  MRI

Vedoucí práce:  
Doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Praha, 2016

Ne všechny cesty vedou do cíle, však slepý ulice, ty vedou za poznáním...

Daniel Landa

### **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, dne 27. 5. 2016

Filip Koucký

## **Abstrakt:**

Pro metodu  $^{19}\text{F}$  MRI jako takovou je nezbytné využití fluorovaných kontrastních látek s krátkými relaxačními časy. Paramagnetické kovy značně zkracují relaxační časy v závislosti na vzdálenosti relaxujícího jádra od paramagnetického iontu kovu. Tato práce si dala za úkol syntetizovat vhodný ligand obsahující atomy fluoru a vytvořit komplexy s  $\text{Ni}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{2+}$ . Vzhledem k výběru zkoumaných iontů byl zvolen jako výchozí makrocycklus 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan (cyklam), který byl substituován koordinujícími pendantními skupinami obsahujícími atomy fluoru.

## **Abstract:**

For  $^{19}\text{F}$  MRI the fluorinated contrast agents should be endowed by short relaxation times. Paramagnetic metal ions make relaxation times shorter and this effect depends on the distance between the metal ion and  $^{19}\text{F}$  nuclei. The aim of this thesis is the synthesis of suitable ligand containing fluorine atoms, and a preparation of its  $\text{Ni}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  complexes. Macrocyclic 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (cyclam) was selected as a starting material as it has optimal ring-size for complexation of the selected ions. The parent macrocycle was substituted by fluorine-containing coordinating pendant arms.

## **Klíčová slova:**

Cyklam; Kontrastní látky; Fosfinové kyseliny,  $^{19}\text{F}$  MRI, Paramagnetická relaxace, *d*-kovy

## **Poděkování:**

V první řadě bych rád poděkoval mým úžasným rodičům. Bez jejich morální a materiální podpory by spousta věcí byla úplně jinak a s velkou pravděpodobností bych nedělal to, co mám rád, chemii. Obrovské díky!

Rád bych poděkoval všem lidem, kteří věnovali čas a energii mým vzorkům. Jmenovitě pak paní doktorce Ivaně Císařové za měření RTG struktur, Honzovi Blahutovi za šestistovkové NMR a Ondrovi Zemkovi za hmotníky, které byl schopen měřit i v brzkých ranních hodinách.

Děkuji všem lidem z velkého labu, že vždy, když jsem potřeboval, tak mi nabídli pomoc, radu a případně útočiště na odparce, či v digestoři.

Velké díky patří mým kolegům a doufám si říct i kamarádům z malého labu, kteří již od počátku mého působení v laborce byli pro mne zdrojem poznání na poli laboratorním, studijním, kulturním i na poli mezilidských vztahů. Mončo, Terko, Peter, Honzo... všem Vám moc děkuju za rady, ale hlavně za tu energii a dobrou náladu, kterou mi každý den předáváte. Je to pracovní prostředí o jakém se mi ani nezdálo.

Dále bych chtěl poděkovat Maruš za získání titulu Lanýžáka, Markovi za přátelské cepování mých nervů, Jirkovi za sdílení stolu a také všem zbylým přátelům... těm novým, ale i těm starým... těm českým, ale i těm slovenským za obecnou pohodu, kterou vytváří.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat celému kolektivu kolem Běstvin. Tento tábor značně nasměroval mou životní cestu právě sem, ke studiu chemie na PřF UK. Lví podíl na tom má Petr Slavíček a hlavně můj vždy dobře naladěný školitel Honza Kotek, který se nebál vést mou práci a mnohokrát ji připomínkovat. Honzovi Kotkovi bych také speciálně rád poděkoval za trénink mého kritického myšlení i přes jeho neortodoxní tréninkové metody.

Všem výše uvedeným bych chtěl ještě říci jedině: „Jste pro mě inspirativní lidé a za to Vám děkuju!“

# Obsah

<b>1</b>	<b>Teoretický úvod</b>	<b>7</b>
1.1	Přínos přírodních věd medicíně	7
1.2	Zobrazovací metody v medicíně	7
1.3	MRI	8
1.4	$^{19}\text{F}$ MRI	11
1.4.1	Požadavky na $^{19}\text{F}$ MRI kontrastní látku	11
1.4.2	Typy kontrastních látek pro $^{19}\text{F}$ MRI	12
1.5	Makrocyclické ligandy	14
1.5.1	Deriváty cyklamů	15
1.6	Syntetická strategie	17
<b>2</b>	<b>Výsledky a diskuze</b>	<b>19</b>
2.1	Syntéza trifluorethylfosfinové kyseliny (6)	19
2.2	Syntéza ligandů $\text{H}_2\text{L}^1$ a $\text{H}_2\text{L}^2$	20
2.3	Komplexace $\text{H}_2\text{L}^1$	22
2.4	Komplexace $\text{H}_2\text{L}^2$	24
<b>3</b>	<b>Experimentální část</b>	<b>27</b>
3.1	Seznam použitých chemikálií	27
3.2	Metody charakterizace připravených látek	27
3.2.1	NMR	27
3.2.2	MS	27
3.2.3	TLC	27
3.2.4	RTG difrakce	28
3.3	Syntetická část	29
3.3.1	Souhrnné schéma syntézy ligandů	29
3.3.2	Příprava benzylového chránění cyklamů	29
3.3.3	Příprava trifluorethylfosfinové kyseliny (6)	31
3.3.4	Příprava ligandu $\text{H}_2\text{L}^1$	33
3.3.5	Příprava ligandu $\text{H}_2\text{L}^2$	35
3.3.6	Příprava $\text{Cu}^{2+}$ komplexu s $\text{H}_2\text{L}^1$	36
3.3.7	Příprava $\text{Ni}^{2+}$ komplexu s $\text{H}_2\text{L}^1$	36
3.3.8	Příprava $\text{Cu}^{2+}$ komplexů s $\text{H}_2\text{L}^2$	37
3.3.9	Příprava $\text{Ni}^{2+}$ komplexu s $\text{H}_2\text{L}^2$	37
<b>4</b>	<b>Závěr</b>	<b>39</b>

<b>5</b>	<b>Použitá literatura .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Použité zkratky .....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Přílohy .....</b>	<b>44</b>
7.1	Vybrané geometrické parametry molekul ze stanovených krystalových struktur komplexů	44

# 1 Teoretický úvod

## 1.1 Přínos přírodních věd medicíně

Rozvoj medicíny byl a je úzce spjatý s rozvojem přírodních věd, jako je chemie, biologie a v neposlední řadě fyzika. Přírodní vědy přinesly do běžné lékařské praxe mnoho technologických vylepšení a dalších poznatků, bez kterých by současná medicína nebyla na takové úrovni, na které ji vidíme dnes.

Pokud bychom chtěli vyjmenovat všechny objevy, které posunuly medicínu dál, byli bychom zde určitě velice dlouho. Za zmínku rozhodně stojí například genetický výzkum, toxikologické poznatky, syntéza léčiv, nebo také rozvoj počítačové techniky, která je dnes používána v celém spektru oborů, medicínu nevyjímaje.

Celá tisíciletí se lékaři, léčitelé a další mohli při stanovování diagnózy spolehnout pouze na symptomy, které byly navenek vidět, nebo měly jiný dobře pozorovatelný projev. Řada věcí však bez chirurgického zákroku vidět nešla. Od té doby však věda a technika velice pokročily a dnes již můžeme neinvazivně vyšetřit člověka pomocí zobrazovacích metod.

## 1.2 Zobrazovací metody v medicíně

O zobrazovacích metodách můžeme hovořit od druhé poloviny 19. století, kdy německý fyzik Wilhelm Conrad Röntgen pozoroval, že jím vytvořené záření proniká měkkou tkání a na stínítku se mu vytváří obraz kostry ruky, kterou ozařoval. Toto záření bylo označeno za záření X.

Röntgenova záření se dnes využívá v metodě CT (Computed Tomography). CT je metoda umožňující 3D vizualizaci, její nevýhodou je však fakt, že nenabízí dobré rozlišení měkkých tkání, jelikož měkké tkáně pohlcují Röntgenovo záření velice slabě.

Další zobrazovací metodou je SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), která využívá záření vycházejícího ze zdroje vpraveného do člověka. Tyto látky jsou zdroji  $\gamma$  záření. (Záření  $\alpha$  a  $\beta^-$  jsou absorbovány uvnitř organismu). [1] Pro 3D vyhodnocení se používají detektory, které jsou zaměřeny na sledovaný objekt pod různými úhly. Z různých naměřených intenzit a poloh detektorů se následně výpočetní technikou získává obraz. Rozlišení této metody je přibližně 0,5–1,5 cm<sup>3</sup>. [2] [3]

Přesnější, ale i dražší alternativou SPECT, je metoda PET (Positron Emission Tomography). Tato metoda je založena na faktu, že pokud dojde k anihilaci pozitronu a elektronu, vznikne dvojice kolineárních (tj. pohybujících se v přesně opačných směrech) fotonů o stejné energii 511 keV. [1] V jednom okamžiku dopadnou oba fotony na protější části detektoru, což zpřesňuje detekci původu záření, a rozlišení PET je tudíž lepší než u SPECT. Určení polohy zdroje pozitronového záření je

možné s přesností přibližně 1–5 mm<sup>3</sup>. [2] [3] Vyšší cena vyšetření PET je dána vyšší cenou samotného zařízení, ale také vyšší cenou β<sup>+</sup> zářičů. [2]

Pro metodu SPECT se převážně používá <sup>99m</sup>Tc. [3] Pro metodu PET se používají nekovové izotopy, jako jsou <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N a <sup>15</sup>O, [3] ale také izotopy kovů, jako jsou například <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga [1] nebo <sup>82</sup>Rb. Velká část těchto izotopů se připravuje v cyklotronech. Syntéza látek obsahující tyto izotopy je poměrně náročná už vzhledem k poločasům rozpadu, které jsou v řádech minut až hodin. Velice výhodnou cestou se ukazuje příprava ligandu a následná komplexace vhodného radionuklidu kovu.

Nejvíce používaným PET radiofarmakem je i přes poměrně krátký poločas rozpadu <sup>18</sup>F (τ<sub>1/2</sub> = 110 min) [4] (v porovnání s kovovými radioizotopy) 2-deoxy-2(<sup>18</sup>F)fluor-D-glukóza, která je hojně využívána při neurologických [5] a onkologických studiích. [6]

U všech výše zmíněných metod je zásadní nevýhoda, že jejich nedílnou součástí je vystavení pacientova těla ionizujícímu záření, které není pro člověka prospěšné. Zobrazovací metoda, která nevyužívá škodlivé ionizující záření, je zobrazování magnetickou rezonancí – MRI (**M**agnetic **R**esonance **I**maging), v češtině v klinické praxi označované obvykle pouze jako „magnetická rezonance“, MR.

### 1.3 MRI

Lékařské využití MRI je založeno na principu nukleární magnetické rezonance (NMR). NMR efekt vykazují jádra, která mají nenulový jaderný spin. Mezi typická jádra měřená metodou NMR jsou například <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P a mnoho dalších. NMR je velice užitečná metoda pro analýzu chemických látek, které obsahují NMR aktivní jádra.

V nepřítomnosti vnějšího magnetického pole jsou různé spinové stavy NMR aktivních jader degenerovány. Pokud se však vzorek NMR aktivní látky vloží do vnějšího magnetického pole, dojde k rozštěpení energetických hladin pro jednotlivé spinové stavy. Pokud ozáříme vzorek radiofrekvenčním pulsem o vhodné vlnové délce, dojde k absorpci energie a ke změně spinového stavu jádra. [7] Frekvence potřebná na energetické vybuzení spinového stavu na vyšší energetickou hladinu se nazývá Larmorova frekvence. Každé NMR aktivní jádro má v závislosti na svém chemickém okolí jinou hodnotu Larmorovy frekvence, tudíž se projeví jiným signálem. Frekvence se přepočítává na chemický posun δ v jednotkách ppm dle vztahu (1)

$$\delta = \frac{\nu_{\nu}}{\nu_0} \cdot 10^6, \quad (1)$$

kde  $\nu_{\nu}$  je rozdíl Larmorovy frekvence studovaného jádra a frekvence standardu s nulovým posunem a  $\nu_0$  je Larmorova frekvence standardu daného typu jádra (pro <sup>1</sup>H se jako standard používá



tetramethylsilan – TMS). Obě frekvence se udávají v Hz. Chemický posun nezávisí na síle vnějšího magnetického pole použitého v měřicím zařízení.

NMR je vcelku málo citlivá metoda, především kvůli malému rozdílu populací spinových stavů. Poměr populací jednotlivých energetických hladin se řídí Boltzmanovým rozdělením, dle vztahu (2)

$$\frac{N_{\alpha}}{N_{\beta}} = e^{\Delta E/(k_B \cdot T)}, \quad (2)$$

kde  $N_{\alpha}$  je populace stavů s nižší energií a  $N_{\beta}$  je populace stavů s vyšší energií.  $\Delta E$  je energetický rozdíl obou hladin,  $k_B$  je Boltzmanova konstanta a  $T$  je termodynamická teplota. Ze vztahu je patrné, že s rostoucím rozdílem energií obou hladin se rozdíl mezi populacemi stavů zvyšuje. Energetický rozdíl těchto hladin závisí na dvou fyzikálních veličinách – jedná se o tzv. gyromagnetický poměr  $\gamma$  a intenzitu magnetického pole  $B$ .

Gyromagnetický poměr je fyzikální veličina, která je charakteristická pro každé jádro a má rozměr Hz/T. Energetický rozdíl obou hladin se následně vypočítá ze vztahu (3)

$$\Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} B, \quad (3)$$

kde  $h$  je Planckova konstanta a  $B$  je intenzita magnetického pole. Ze vztahu (3) vychází, že v silnějším vnějším magnetickém poli získáme větší rozdíl populací a také lepší poměr signálu k šumu. Jádra s vysokým gyromagnetickým poměrem se tedy měří snáze než ta s malým gyromagnetickým poměrem. V neposlední řadě je pro měření důležité zastoupení NMR aktivního izotopu v přírodním izotopovém složení. Gyromagnetické poměry a přírodní zastoupení vybraných NMR aktivních jader jsou uvedeny v Tab. 1.

Tab. 1 NMR vlastnosti vybraných izotopů [8]

Izotop	Spin jádra	Přírodní zastoupení / %	Gyromagnetický poměr $\gamma$ / $10^6 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$	NMR frekvence při 11,74 T ( $\omega_0/2\pi$ ) / MHz
$^1\text{H}$	$\frac{1}{2}$	~100	267,522	-500,000
$^2\text{H}$	1	0,015	41,066	-76,753
$^3\text{H}$	$\frac{1}{2}$	~0	258,349	-533,320
$^{12}\text{C}$	0	98,9		
$^{13}\text{C}$	$\frac{1}{2}$	1,1	67,283	-125,725
$^{14}\text{N}$	1	99,6	19,338	-36,132
$^{15}\text{N}$	$\frac{1}{2}$	0,37	-27,126	+50,684
$^{16}\text{O}$	0	~100		
$^{17}\text{O}$	$\frac{5}{2}$	0,04	-36,281	+67,782
$^{19}\text{F}$	$\frac{1}{2}$	~100	251,815	-470,470
$^{31}\text{P}$	$\frac{1}{2}$	~100	108,394	-202,606

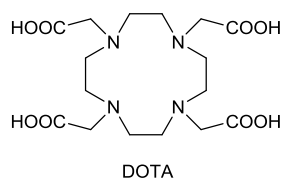
Z dat uvedených v Tab. 1 je patrné, že velice výhodné je měřit  $^1\text{H}$  a  $^{19}\text{F}$  jádra. Tato jádra se využívají při měření MRI hlavně díky vysokému gyromagnetickému poměru a díky vysokému přirozenému zastoupení těchto izotopů v přírodním složení těchto prvků.

Lidské tělo tvoří zhruba 70 % vody. Voda v běžném izotopovém složení  $\text{H}_2\text{O}$  je NMR aktivní látka, která má známý chemický posun, tudíž má snadno dopočitatelnou rezonanční frekvenci pro různé hodnoty intenzity magnetického pole. Při použití gradientu magnetického pole tak lze z hodnoty rezonanční frekvence určit pozici měřeného jádra v gradientu, tj. získat prostorové rozlišení původu signálu. Fyzikální princip MRI je založen na sledování rozložení (koncentrace) vody a jejích vlastností ve sledovaných měkkých tkáních. Primárně se sleduje rozdílná „protonová hustota“ (koncentrace), a sekundárně pak odlišné  $T_1$  a  $T_2$  relaxační časy (relaxační časy magnetizace ve směru magnetického pole respektive v kolmém směru) vody v závislosti na tkáni, ve které jsou tyto veličiny měřeny. Velmi významný pro medicínské využití je fakt, že při zobrazení některých typů tkání je patrný velký rozdíl v intenzitě signálu pro zdravou a patologickou část stejného typu tkáně.

Relaxační časy  $T_1$  a  $T_2$  se mění v závislosti na chemickém okolí dané NMR aktivní látky – v našem případě v okolí vody. Látky, které jsou svou přítomností schopny výrazně změnit hodnoty relaxačních časů vody ve tkáni, se svým charakterem dají řadit mezi kontrastní látky. Kontrastní látky zkracují oba relaxační časy.  $T_2$  relaxační čas je vždy kratší než  $T_1$ . Pro získání kontrastu je nutné zvolit vhodnou měřicí sekvenci pro danou kontrastní látku. Pokud látka snižuje především hodnotu  $T_1$  relaxačního času, je možné volbou vhodné měřicí sekvence dojít k pozitivnímu kontrastu (intenzita signálu vody je

vyšší, tj. při standardním zobrazení se jeví jako světlejší). Pokud látka snižuje hlavně  $T_2$  relaxační čas, dochází k negativnímu kontrastu a intenzita signálu vody se snižuje (oblast je tmavší než před přidáním kontrastní látky). [9] Pokud je měřicí sekvence příliš pomalá, tak se stihne systém ovlivněný kontrastní látkou vrátit do rovnovážného stavu dříve, než se podaří naměřit signál (dochází k negativnímu kontrastu).

Již dříve bylo pozorováno, že ionty paramagnetických kovů jsou schopny snižovat  $T_1$  relaxační čas. Jako velice slibné se ukázaly ionty lanthanoidů, které jsou však jako volné ionty značně toxické. Jako MRI kontrastní látky se dnes používají komplexy gadolinitého iontu s makrocyclickými ligandy odvozených od ligandu DOTA zobrazeného na Obr. 1. [10]



Obr. 1

## 1.4 $^{19}\text{F}$ MRI

Stejně jako  $^1\text{H}$ , tak i  $^{19}\text{F}$  je NMR aktivní jádro. Jádro  $^{19}\text{F}$  má poměrně vysokou hodnotu gyromagnetického poměru a navíc je fluor monoizotopický prvek. Výhodou je také blízkost rezonančních frekvencí  $^1\text{H}$  a  $^{19}\text{F}$ , [11] což vyžaduje pouze drobné úpravy měřicích zařízení a tím pádem lze  $^{19}\text{F}$  MRI měřit i na  $^1\text{H}$  tomografech. Hlavní výhodou fluoru pro využití v MRI je nulové zastoupení fluoru v měkkých tkáních. Tento fakt je velice výhodný pro využití fluoru v kontrastních látkách, jelikož jediný signál fluoru viditelný na  $^{19}\text{F}$  MRI tomogramu bude pocházet právě od fluoru z kontrastní látky. Pro praktické využití je nutné fluorový signál lokalizovat ve tkáni pomocí protonového MRI, které poskytne celkovou anatomickou informaci (pozadí).

### 1.4.1 Požadavky na $^{19}\text{F}$ MRI kontrastní látku

Kvalitní  $^{19}\text{F}$  kontrastní látka by měla: [12]

- 1) Poskytovat jeden ostrý signál
- 2) Obsahovat velký počet symetrických atomů fluoru
- 3) Být jednoduchá, jednoduše syntetizovatelná a přístupná derivatizaci
- 4) Být chemicky definovaná
- 5) Být chemicky a biologicky stálá a snadno skladovatelná
- 6) Být co nejméně *in vitro* a *in vivo* toxická
- 7) Mít co nejvyšší poměr  $T_2/T_1$ , který je pro ideální případ roven 1

## 1.4.2 Typy kontrastních látek pro $^{19}\text{F}$ MRI

K lepšímu signálu a tím pádem i k lepšímu kontrastu vedou v NMR a v MRI dvě cesty. První možnost je měření co největšího množství stejných jader ve vzorku, potažmo v těle pacienta. Druhá cesta, pomocí které můžeme dojít k lepšímu MRI signálu, je použití látky, ve které má měřené jádro znatelně kratší relaxační časy, než je běžné. Díky tomu lze měření opakovat častěji a za jednotku času tak získat lepší poměr signál/šum. Při designování molekuly, která by měla mít potenciální využití v  $^{19}\text{F}$  MRI, je nutné brát v potaz možnosti MRI měřicích zařízení, které se v dnešní době v medicínské praxi používají. I přes velký posun v technice a vývoj měřicích sekvencí existuje spodní hranice, pod kterou by se relaxační čas neměl snížit. Pokud je relaxační čas měřeného jádra příliš krátký, přístroj není schopen jeho signál změřit a přítomnost jádra se nám ve spektru/tomogramu neprojeví.<sup>1</sup>

### 1.4.2.1 Kontrastní látky založené na velkém počtu jader $^{19}\text{F}$ v jedné molekule

Pro jednodušší signál těchto látek je důležitá symetrie, aby si byly atomy fluoru co nejpodobnější. Mezi tyto látky patří perfluorované uhlovodíky, jako například hexafluorbenzen (HFB) nebo perfluordekalin (PFD). HFB je látka používána při měření fMRI (functional MRI), pomocí kterého se sleduje okysličením měkkých tkání. Z dat získaných při fMRI lze lokalizovat nádor, ve kterém je parciální tlak kyslíku odlišný od zbytku těla. [12]

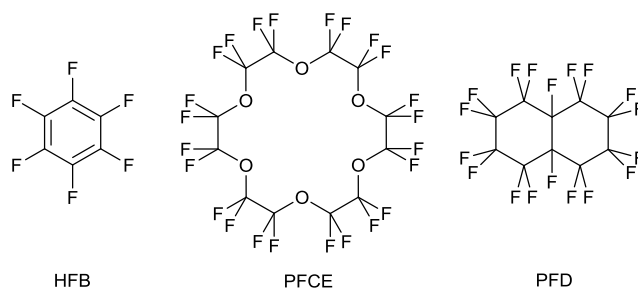
Značným omezením pro použití těchto látek je jejich velmi malá rozpustnost ve vodě a v krvi. Tyto látky se proto aplikují v podobě nanoemulze, tvořené kapičkami o velikosti  $\sim 200$  nm. [12] Kvůli velikosti těchto kapiček tak nelze využít tyto látky například ke sledování migrace implantovaných buněk.

Jako slibnými látkami pro dlouhodobé měření fMRI se zdají být perfluorované crownethery (PFCE). PFCE mají velkou výhodu v jednoduchém signálu, který poskytují ekvivalentní fluorové atomy, kterých je v molekule 16, 20, nebo 24 v závislosti na velikosti kruhu. Hlavními výhodami PFCE je dlouhý čas setrvání v organismu a vysoký poměr signálu k šumu. [12]

Struktury výše zmíněných perfluorovaných látek jsou uvedeny na Obr. 2.

---

<sup>1</sup>Spodní hranice měřitelnosti je závislá na přístroji, na kterém se měření provádí, a také na použitých měřicích sekvencích. V dnešní době lze pomocí speciálních sekvencí měřit látky, jejichž relaxační časy jsou v řádu jednotek až desítek ms. [14]



**Obr. 2**

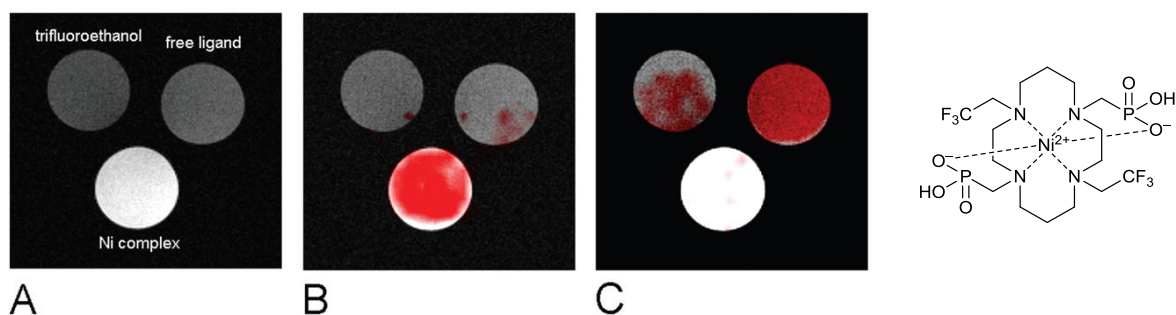
Všechny výše zmíněné látky se vyznačují velice nízkou toxicitou, což jim dává možnost být nasazené do lidského organismu ve velkém množství, aniž by byl pacient ohrožen na zdraví.

### 1.4.2.2 Kontrastní látky s krátkými relaxačními časy

Snížení relaxačního času můžeme dosáhnout přítomností paramagnetického iontu v blízkosti námi sledovaného jádra. Efekt snížení relaxačního času v blízkosti paramagnetického iontu se projevuje u všech NMR aktivních jader, avšak hojně se využívá v protonovém MRI, kde kontrastní látky na bázi  $Gd^{3+}$  komplexů koordinují molekuly vody v organismu a snižují relaxační čas u protonů koordinované vody. Pro tento typ kontrastních látek je podstatný faktor rychlosti výměny koordinované vody, který je zásadním pro účinnost kontrastní látky. [13]

Obdobný vliv mají paramagnetické ionty i na relaxaci  $^{19}F$  signálu. Bylo pozorováno, že paramagnetický vliv se projevuje do vzdálenosti  $\sim 7 \text{ \AA}$ . [14]

Často studované ionty jsou ionty lanthanoidů ( $Eu^{3+}$ ,  $Gd^{3+}$ ,  $Tb^{3+}$ ,  $Dy^{3+}$ ,  $Ho^{3+}$ ), [14] neboť mají vysokou hodnotu magnetického momentu, který je klíčovou veličinou určující rychlost relaxace okolních jader. Bylo však pozorováno, že významného zkrácení relaxačních časů lze docílit i s použitím iontů  $Ni^{2+}$ . [15]



**Obr. 3**  $^1H$  a  $^{19}F$  MRI zobrazení fantomů obsahujících vodné roztoky různých fluor-obsahujících látek – trifluoroethanolu, makrocyclického ligandu a jeho  $Ni^{2+}$  komplexu ukázaného na obrázku. A - zobrazení  $^1H$  MRI; B - překryv  $^1H/^{19}F$  MRI s  $TE = 1,3 \text{ ms}$  a  $TR = 3 \text{ ms}$ ; C - překryv  $^1H/^{19}F$  MRI s  $TE = 40 \text{ ms}$  a  $TR = 2 \text{ s}$ ; struktura  $Ni$  komplexu použitého při měření. [15]

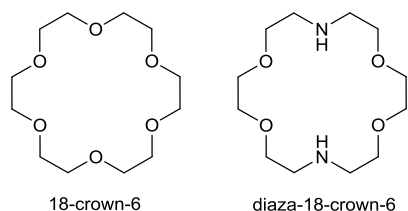
Příklad zobrazení různě rychle relaxujících látek je uveden na Obr. 3. V případě velmi rychle relaxujícího signálu uvedeného nikelnatého komplexu je nutné použít velmi rychlou měřicí sekvenci, během které ostatní látky ztlačně nerelaxují, a proto nevykazují téměř žádný signál (Obr. 3B). Oproti tomu, při použití dlouhé pulsní sekvence stihne komplex zrelaxovat dříve než diamagnetické sloučeniny, a na rozdíl od nich se jeho signál neprojeví (Obr. 3C)

Zkrácení relaxačního času  $T_1$  vede ke snížení potřeby velkého množství jader daného typu. Nižší obsah fluorových atomů v molekule má za důsledek lepší rozpustnost ve vodě, než je tomu u HFB, PFD a PFCE. Výsledkem je, že malá molekula, která netvoří žádné emulzní útvary, lze použít například pro sledování implantovaných buněk, [14] kde jsou velké kapičky emulze perfluorovaných látek nepoužitelné.

## 1.5 Makrocyclické ligandy

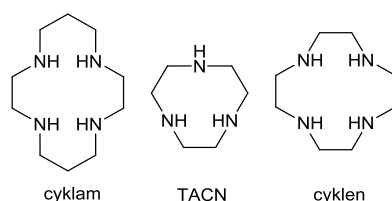
Kovové ionty používané pro snižování relaxačních časů se ve volné formě vyznačují vysokou toxicitou, proto je nezbytné je převést do formy komplexní sloučeniny, kde jejich toxicita klesá. V koordinační chemii je známo několik efektů, které mají vliv na stabilitu komplexů. Pokud použijeme ke komplexaci chelatující ligand, zvýšíme stabilitu komplexu o několik řádů oproti komplexu s monodentátním ligandem. Speciálním případem polydentátních ligandů je skupina makrocyclických ligandů. Makrocycly, které obsahují koordinačně schopné atomy, se vyznačují vysokou stabilitou svých komplexů.

Běžně používané heteroatomy jsou kyslík, dusík a síra. Byly připraveny makrocycly obsahující čistě jeden druh heteroatomu v uhlovodíkovém cyklu, ale také byly připraveny heteromakrocyclické sloučeniny s různými heteroatomy v cyklu. Velmi rozšířenou skupinou kyslíkatých makrocycklů jsou crownethery (příklady viz Obr. 4).



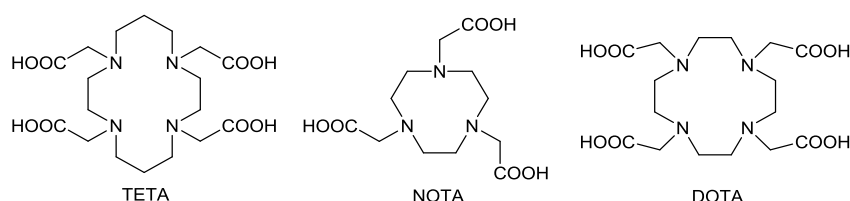
Obr. 4

V laboratorní praxi jsou často využívány dusíkaté makrocycly, které v závislosti na velikosti cyklu preferenčně komplexují určité ionty. Nejmenším zástupcem z této skupiny je triazacyklononan (TACN), který je (po patřičné derivatizaci) schopný komplexovat malé ionty, jako je například  $\text{Fe}^{3+}$  nebo  $\text{Ga}^{3+}$ . Další používané makrocycly jsou cyklen (tetraazacyklododekan) a cyklam (tetraazacyklotetradekan). Výše zmíněné dusíkaté makrocycly jsou zobrazeny na Obr. 5.



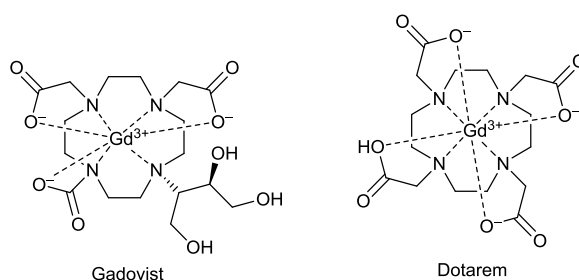
**Obr. 5 Dusíkaté makrocykly**

Pokud jsou u těchto makrocyklů nahrazeny všechny aminové vodíky karboxymethylovými (acetátovými) pendantními rameny, získáváme ligandy označované jako TETA (cyclam), NOTA (TACN) a DOTA (cyclen); všechny tyto ligandy jsou uvedeny na Obr. 6.



**Obr. 6 Dusíkaté makrocykly s karboxylátovými pendantními rameny**

NOTA a její deriváty jsou studovány pro použití v  $^{68}\text{Ga}$ -PET. [16] Jak již bylo zmíněno, motiv ligandu DOTA tvoří základ pro velkou část kontrastních látek pro MRI obsahující  $\text{Gd}^{3+}$ . V klinické praxi jsou používané kontrastní látky Dotarem a Gadovist, jejichž struktury jsou uvedeny na Obr. 7. Vliv Dotaremu na lidské zdraví byl podroben studiím, které poukázaly na zvýšené hromadění  $\text{Gd}^{3+}$  v ledvinách<sup>2</sup>, [17] avšak nebyl prokázán žádný závažně negativní vliv na lidský organizmus<sup>3</sup>. [18] [10] I díky své stálosti je Dotarem používán v současné době v 70 zemích světa. [19]



**Obr. 7 Klinicky používané  $\text{Gd}^{3+}$  MRI kontrastní látky**

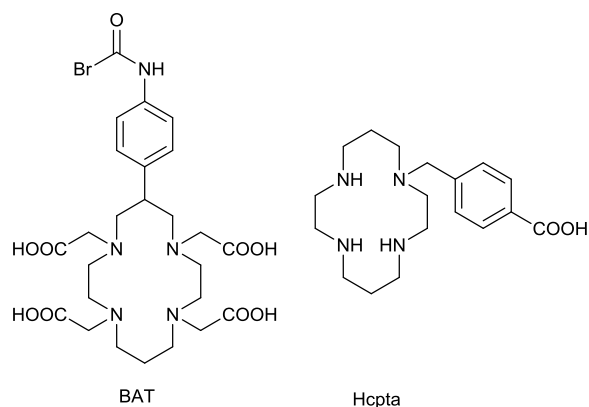
### 1.5.1 Deriváty cyclamu

V souladu s Irwingovou-Williamsovou řadou tvoří cyclam a jeho deriváty nejstabilnější komplexy s iontem  $\text{Cu}^{2+}$ . Díky vysoké stabilitě a izotopu  $^{67}\text{Cu}$  s poločasem  $\beta^-$  rozpadu 62 h [20] je možné využití cyclamových komplexů s mědí v radiomedicině. Další používané radioizotopy mědi jsou  $^{61}\text{Cu}$

<sup>2</sup> Studie byla prováděna na myších a s vyššími koncentracemi než je běžné u lidských pacientů (běžně 0,1 mmol/kg) [17] [18]

<sup>3</sup> Studie zkoumala zdravotní změny u 3,5 tisíce dětských pacientů ve věku 2–17 let, kterým byla podána kontrastní látka Dotarem. [18]

s poločasem rozpadu 3,33 h a  $^{64}\text{Cu}$  s 12,7 h. [21] Z cyklamových ligandů jsou velmi často pro komplexaci radioaktivní mědi používány deriváty TETA s bifunkční postranní skupinou (např. BAT) [20] nebo Hcpta [22], jejichž struktura je uvedena na Obr. 8.

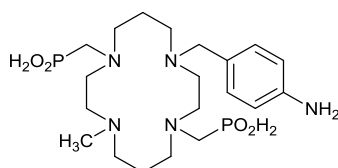


**Obr. 8** BAT, Hcpta

V případě komplexů dvojmocných kovů cyklamových derivátů se čtyřmi pendantními rameny se koordinují pouze dva pendanty (např. TETA), zbylé acetátové skupiny se mohou koordinovat na další (jiné) ionty, přítomné např. v krevní plazmě. Tím může docházet ke tvorbě vícejaderných komplexů, ve kterých může být původní centrální atom nahrazen novým. Přítomnost nekoordinovaných pendantních ramen tedy může snižovat stabilitu komplexu podporou transmetalace. Z tohoto důvodu byly studovány cyklamové ligandy, které obsahovaly pouze dvě pendantní ramena. [23]

Vzhledem k zaměření této práce je však důležitější využití cyklamových derivátů v  $^{19}\text{F}$  MRI. Zde bylo připraveno rovněž několik komplexů založených na derivátech cyklamů a iontech  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Ni}^{2+}$ . Jako příklad lze uvést nikelnatý komplex, u kterého byly pozorovány velice krátké relaxační časy  $^{19}\text{F}$  signálu, ( $T_1 = 2,87$  ms,  $T_2^* \approx 0,90$  ms,  $T_2^*/T_1 = 0,32$ , [15]) jehož struktura je ukázána na Obr. 3.

Deriváty cyklamů mají potenciální využití při čištění radiomědi od nečistot v podobě niklu a zinku. Tyto deriváty se též vyznačují velkou selektivitou pro komplexaci mědi. Tato selektivita je silně ovlivněná hodnotou pH reakční směsi. Například na Obr. 9 zobrazená 4-methyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraaza-cyklotetradekan-1,8-bis(methylenfosfinová) kyselina má vysokou selektivitu pro komplexaci  $\text{Cu}^{2+}$  při pH 4, kdy se prakticky neprojevují konkurenční reakce s  $\text{Zn}^{2+}$  a  $\text{Ni}^{2+}$  a lze ji tak využít v iontově-selektivních separačních kolonách. [24]

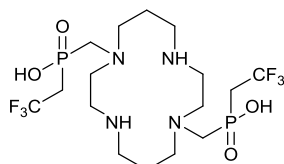


**Obr. 9**



## 1.6 Syntetická strategie

Na základě poznatků, které byly v poslední době v oboru  $^{19}\text{F}$  MRI publikovány, a výzkumu mých kolegů byla designována molekula, která by se měla po komplexaci paramagnetického kovu vyznačovat poměrně krátkým relaxačním časem  $^{19}\text{F}$  MRI signálu. Tato cílová molekula je zobrazena na Obr. 10. Tento ligand by měl být použit pro komplexaci  $\text{Ni}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{2+}$ , které se ukázaly jako slibné pro snížení relaxačních časů  $^{19}\text{F}$  MRI signálu. [15]



Obr. 10 Cílový ligand

Ionty  $\text{Ni}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{2+}$  dobře koordinují ligandy odvozené od cyklamu, proto se jeví jako nejvhodnější z běžně používaných makrocyclů. Cílové komplexy by se měly vyznačovat  $^{19}\text{F}$  NMR signálem s krátkými relaxačními časy. K zajištění vhodné prostorové vzdálenosti  $\text{M}\cdots\text{F}$  a k lepší komplexaci bylo designováno pendantní rameno vycházející z fosfinové kyseliny modifikované trifluorethylovou skupinou.



Obr. 11

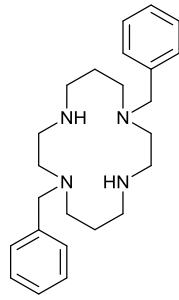
Příprava fosfinové kyseliny (Obr. 11) se provádí alkylací  $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$  pomocí  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$ . Ester lze získat reakcí  $\text{H}_3\text{PO}_2$  s  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  v prostředí DIPEA<sup>4</sup> v inertní argonové atmosféře zamezující oxidaci meziproductů.

Připojení fosfinové kyseliny na cyklus lze provést reakcí Mannichova typu, kde reaguje P-kyselina se sekundárním aminem a formaldehydem za vzniku N-C-P vazeb.

Pendantní ramena by měla být navázána na cyklam v polohách 1 a 8 pro zajištění symetrie molekuly, která vyústí v jeden signál v  $^{19}\text{F}$  NMR spektru. Pro cílenou derivatizaci v polohách 1 a 8 bylo zvoleno benzylové chránění (1,8-dibenzylcyklam, Obr. 12), které lze snadno odstranit katalytickou hydrogenací.

---

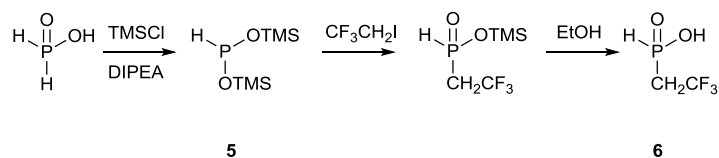
<sup>4</sup>diisopropylethylamin



**Obr. 12 1,8-dibenzylcyklam**

## 2 Výsledky a diskuze

### 2.1 Syntéza trifluorethylfosfinové kyseliny (6)



Kyselina trifluorethylfosfinová byla připravena jako výchozí látka pro syntézu pendantního ramena. Látka byla syntetizována z bezvodé  $\text{H}_3\text{PO}_2$  v inertní atmosféře. Z  $\text{H}_3\text{PO}_2$  byl *in situ* připraven silylovaný meziprodukt  $\text{HP}(\text{OTMS})_2$  reakcí s  $\text{TMSCl}$  a  $\text{DIPEA}$ .  $\text{HP}(\text{OTMS})_2$  byl alkylován komerčním  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$ . Konverze se podle  $^{31}\text{P}$  NMR pohybuje v rozmezí mezi 55 a 75 % vztažených k množství  $\text{H}_3\text{PO}_2$ . Jako vedlejší produkt vzniká  $\text{H}_3\text{PO}_3$ . Nebyl pozorován vznik dialkylované podoby ( $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ ).

Zatím není znám důvod, proč reakce neprobíhá kvantitativně i při použití nadbytku alkylačního činidla oproti stechiometrii. Jedním z důvodů by mohla být rovnováha při vzniku trimethylsilylesteru, která nemusí být kvantitativní. Druhou možností je nedostatečná inertnost prostředí a oxidace  $\text{H}_3\text{PO}_2$  na  $\text{H}_3\text{PO}_3$ . Jako nejpravděpodobnější důvod nekvantitativního průběhu reakce a zároveň absence dialkylovaného produktu je těkavost alkylačního činidla, které velice rychle těká i při pokojové teplotě. Vytěkání  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  z reakční směsi je podporováno proudem argonu, který je zde použit kvůli zajištění inertní atmosféry (intermediát  $\text{HP}(\text{OTMS})_2$  je extrémně citlivý na přítomnost stop kyslíku a vlhkosti).

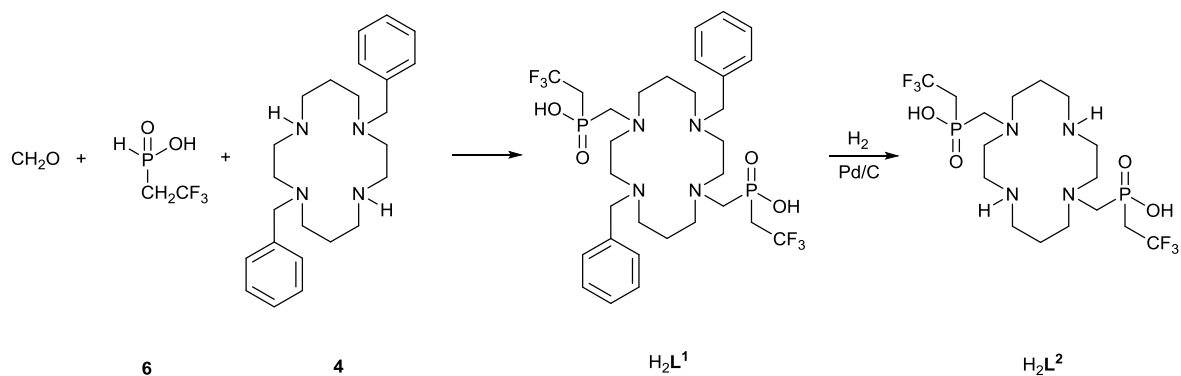
Vedlejším produktem alkylace je  $\text{HI}$ , který v kyselém prostředí a za vyšších teplot generuje  $\text{I}_2$ , který následně může oxidovat produkt ve směsi. Tento fakt se projevuje nemožností skladování produktu ve směsi po delší dobu. Produkt obsahující  $\text{HI}$  je také nevhodný pro další využití, kdy se reakce provádí v kyselém prostředí za zvýšené teploty.

Ionty  $\Gamma$  proto byly odstraněny nadbytkem olovnatých iontů za vzniku  $\text{PbI}_2$ . Přebytek olovnatých iontů byl poté vysrážen pomocí  $\text{H}_2\text{S}$ .

Problematickou nečistotou pro další reakce je  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , která obsahuje vazbu  $\text{P-H}$  a tudíž může být konkurenční při Mannichově reakci. Separace produktu od  $\text{H}_3\text{PO}_3$  se provádí pomocí chromatografie na  $\text{SiO}_2$  s mobilní fází  $\text{NH}_3:\text{EtOH}$  1:20. Vzhledem k malému rozdílu  $R_f$  dělených látek je nutné chromatografii obvykle opakovat.

Vyčištěná volná trifluorethylfosfinová kyselina je stálá látka, která je ovšem v podobě oleje, u kterého lze obtížně určit množství zbytkových rozpouštědel a následně látkové množství, které představuje navážka oleje při dalších reakcích.

## 2.2 Syntéza ligandů $H_2L^1$ a $H_2L^2$



Ligand  $H_2L^1$  byl připraven reakcí Mannichova typu, kdy reagovala fosfinová kyselina s formaldehydem a sekundárním aminem – v tomto případě s chráněným cyklamem. Reakce probíhá v kyselém prostředí. Standardně se používá prostředí zředěné HCl, ale v případě dibenzylcylkamu je použití HCl nevhodné, jelikož vzniká nerozpustný  $Bn_2CAM \cdot 4HCl \cdot 4H_2O$ . Při hledání reakčních podmínek byla jako první zvolena kyselina octová, ve které však reakce při 60 °C neprobíhala a při 80 °C docházelo k oxidaci fosfinové kyseliny.

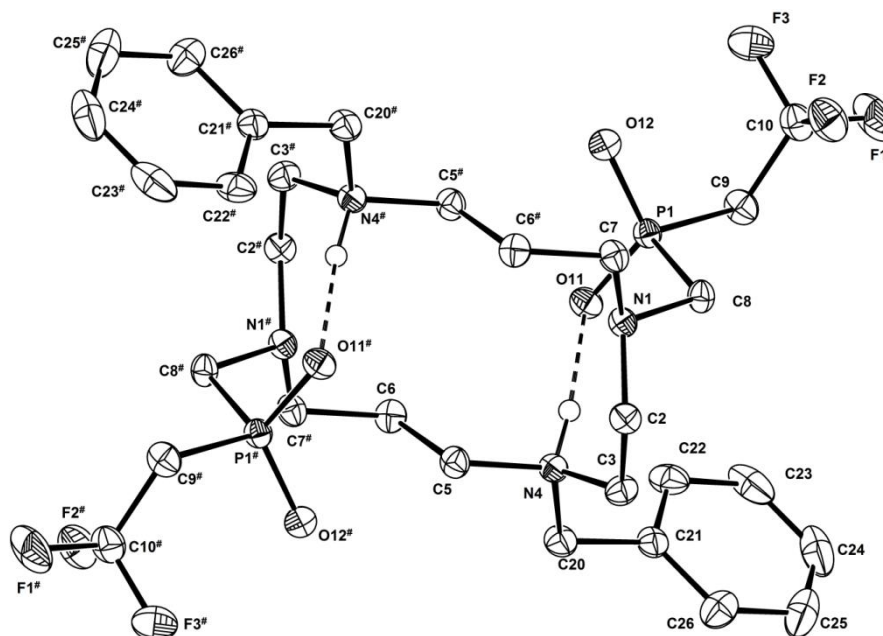
Při optimalizaci reakčních podmínek bylo zjištěno, že ideální rozpouštědlo je směs  $CF_3COOH$  a vody v poměru 1:1, ve které reakce probíhá již při 60 °C bez oxidace fosfinové kyseliny. Jako výhodnější se ukázal postupný přídavek paraformaldehydu do reakční směsi v několika dávkách, jelikož při přidavku nadbytku paraformaldehydu v jedné dávce dochází ke vzniku hydroxomethyl derivátu fosfinové kyseliny.

Fosfinová kyselina byla připravena v podobě oleje, což při dalších reakcích komplikuje práci, jelikož se reálná hmotnost (a látkové množství) kyseliny dá pouze odhadnout. Vzhledem k tomu, že výsledný produkt ( $H_2L^1$ ) je v reakční směsi nerozpustný, je možné produkt odfiltrovat a následně pokračovat v reakci s matečným roztokem za přidavku dalšího volného dibenzylcylkamu. Tímto způsobem lze využít maximální potenciál fosfinové kyseliny i bez znalosti původní navážky. Relativní zastoupení fosfinové kyseliny v reakční směsi lze pohodlně sledovat  $^{31}P$  NMR.

Ligand  $H_2L^1$  dobře krystalizuje z horké vody. Ve studené vodě je jen omezeně rozpustný. O něco lépe je rozpustný v MeOH. Ligand  $H_2L^1$  tvoří adukt s  $CF_3COOH$ , jehož signál je vidět ve  $^{31}P$  NMR spektru jako široký pík při 26 ppm a „volný“ ligand má ostrý pík u 24 ppm. Tato domněnka byla potvrzena přidavkem  $CF_3COOH$  do vzorku, kdy zmíněný signál nabyl na intenzitě. Na přítomnost

tohoto duktu poukazuje také MS spektrum. Podobnou interakci lze vidět i v případě  $\text{Bn}_2\text{CAM}$ , v jehož MS-ESI spektru můžeme nalézt hodnotu  $m/z$  odpovídající přítomnosti aduktu TFA s  $\text{Bn}_2\text{CAM}$ .

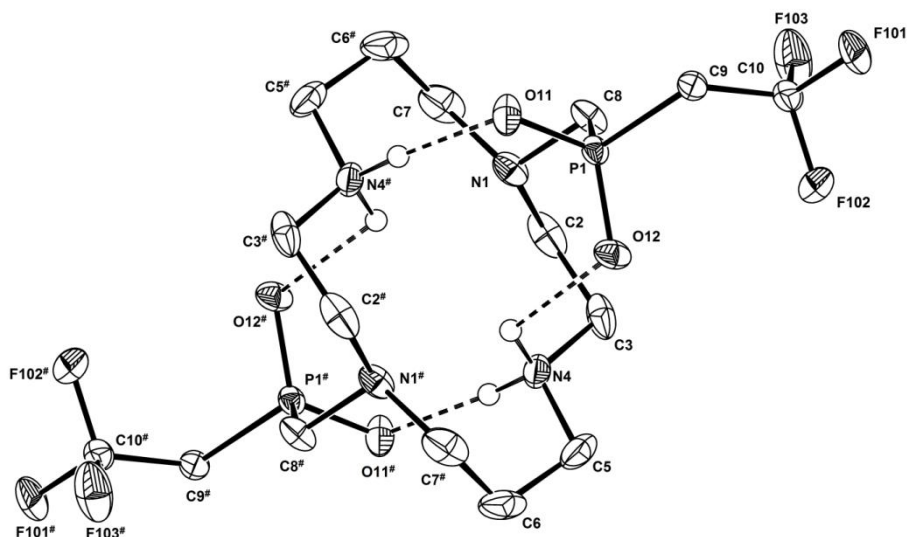
Výsledný produkt krystalizuje v podobě hexahydrátu  $\text{H}_2\text{L}^1 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , jehož struktura byla stanovena rentgenovou difrakcí (Obr. 13).



**Obr. 13** Molekulová struktura  $\text{H}_2\text{L}^1$  z krystalové struktury  $\text{H}_2\text{L}^1 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  s vyznačenými intramolekulárními vodíkovými vazbami.

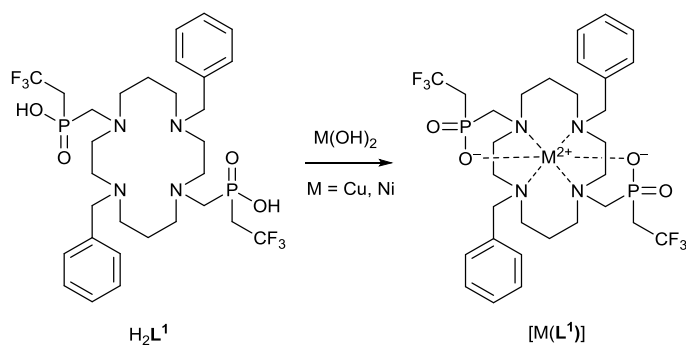
Ligand  $\text{H}_2\text{L}^2$  byl připraven hydrogenací  $\text{H}_2\text{L}^1$  za použití palladiového katalyzátoru na uhlí. Tato redukce chránicích skupin byla prováděna v prostředí 90% kyseliny octové. V malém množství reakce probíhá rychle a bez problému. Ve větším množství je potřeba několikrát doplnit vodík do balónku a případně přidat nový katalyzátor. Průběh reakce lze snadno sledovat pomocí TLC ( $\text{NH}_3:\text{EtOH}$  1:10) a  $^1\text{H}$  NMR (vymizení signálů v aromatické oblasti po důsledném odpaření reakční směsi).

Výsledný produkt má tendenci krystalizovat ze zahuštěného roztoku v kyselině octové v podobě  $\text{H}_2\text{L}^2 \cdot 4\text{CH}_3\text{COOH}$ . Struktura této látky byla stanovena rentgenovou difrakcí (viz Obr. 14).



Obr. 14 Molekulová struktura  $\text{H}_2\text{L}^2$  z krystalové struktury  $\text{H}_2\text{L}^2 \cdot 4\text{AcOH}$  s vyznačenými intramolekulárními vodíkovými vazbami

## 2.3 Komplexace $\text{H}_2\text{L}^1$



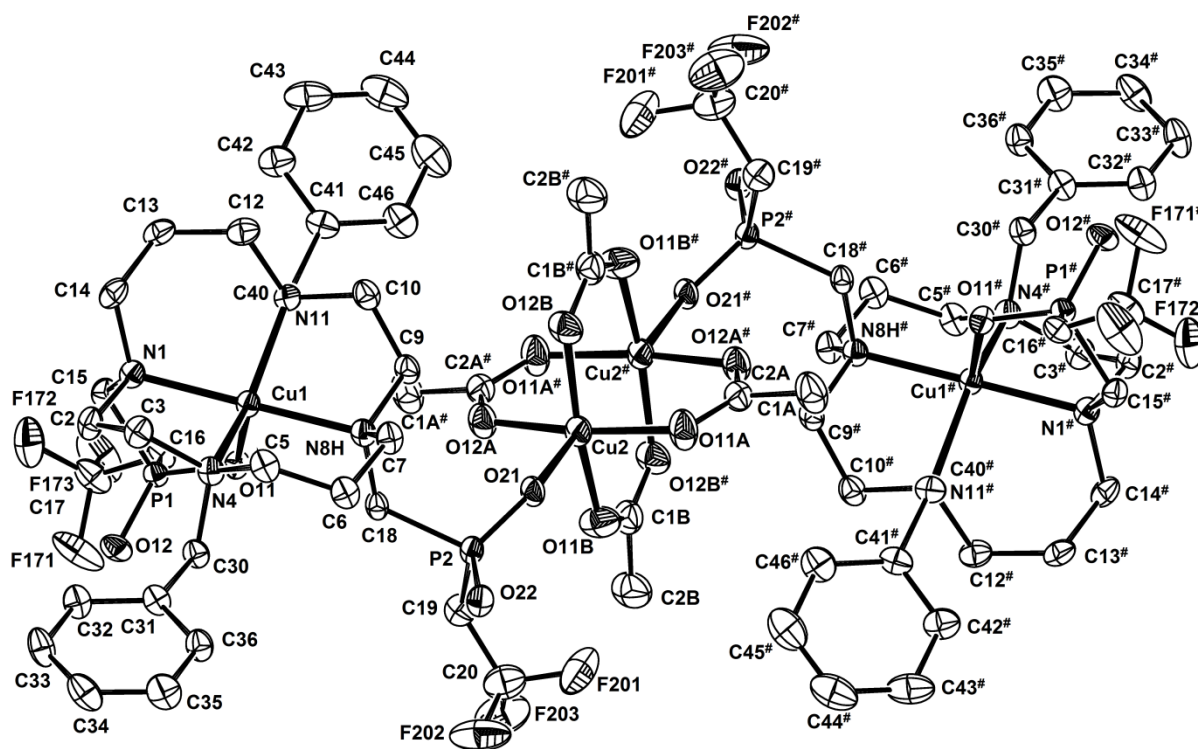
Komplexace  $\text{H}_2\text{L}^1$  byla prováděna v MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  kvůli omezené rozpustnosti ligandu. Vzhledem k zaměření této práce byly prováděny komplexace  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Ni}^{2+}$ . První pokusy o komplexaci byly prováděny za použití chloridů jednotlivých kovů, což se v případě  $[\text{Cu}(\text{L}^1)]$  ukázalo jako nešťastné, jelikož po chromatografickém přečistění v amoniakální mobilní fázi vznikl  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , který se nepodařilo zcela odseparovat. I přes několik filtrací se po odpaření a opětovném rozpuštění v bezvodém etanolu objevil jemný bílý prášek obsahující  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Tento problém byl vyřešen komplexací s využitím čerstvě vysráženého hydroxidu měďnatého.

Měďnatý komplex je zelená látka rozpustná v EtOH i vodě, která krystalizuje pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku. Tento komplex byl izolován v poněkud překvapivém složení jako adukt s dimerní jednotkou karboxylátu měďnatého (viz Obr. 15). Nadbytek kyselin TFA a AcOH se do krystalizovaného vzorku dostal z nedostatečného odpaření TFA po Mannichově reakci, a chromatografickými pokusy o separaci komplexu s využitím MF obsahující AcOH, při kterých se prvně připravený komplex rozložil a ligand byl použit v nové reakci. Při opětovné komplexaci regenerovaného ligandu s  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  se tak rozpustilo větší množství mědi a došlo k vykrytalizování

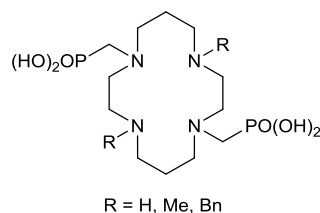
zmíněného aduktu. Koordinační okolí mědi v makrocyclickém komplexu je na pomezí mezi trigonální bipyramidou a tetragonální pyramidou (Příloha 7.1). Podobná hraniční geometrie byla pozorována u komplexů ligandů DIPON. [23]

Nikelnatý komplex je nutné připravovat v bazickém prostředí ( $\text{NH}_3$ ) za zvýšené teploty ( $60\text{ }^\circ\text{C}$ ). Jedná se o látku, která je nerozpustná v nekyselých prostředích ( $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, MeOH, DMSO, DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ , hexan) a v kyselině se rychle dekomplexuje (3% HCl). V pyridinu se tento bleděmodrý komplex zbarvuje do světle zelené barvy, avšak taktéž se nerozpouští.

Rozdílné chování  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ni}^{2+}$  komplexů lze přičíst na vrub jejich rozdílné molekulární struktury – u  $\text{Cu}^{2+}$  komplexu byla pozorována pentakoordinace (s jedním pendantním ramenem nekoordinovaným, viz Obr. 15) vedoucí k molekule s významným dipólovým momentem a tudíž rozpustné, zatímco u nikelnatého komplexu lze předpokládat vznik kompaktní hexakoordinované částice. Podobné chování bylo pozorováno u ligandů skupiny „DIPON“ (Obr. 16) – u ligandů s terciárními aminoskupinami ( $\text{R} = \text{Me}, \text{Bn}$ ) byl měďnatý komplex pentakoordinovaný [25] [26] a nikelnatý komplex měl oktaedrickou geometrii s *trans*-koordinací pendantních skupin.

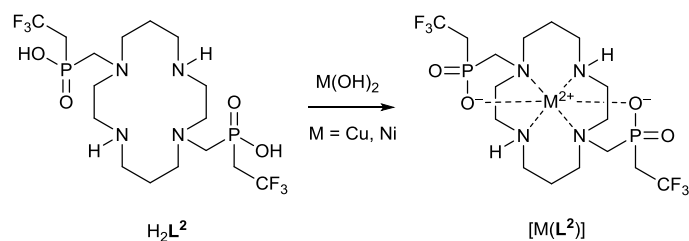


Obr. 15 Molekulová struktura dimeru  $pc\text{-}[\text{Cu}(\text{L}^1)]$  z krystalové struktury  $[\text{Cu}(\text{L}^1)] \cdot [\text{Cu}(\text{AcO})_{0,75}(\text{Tfa})_{0,25}]_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{aceton}$ .



**Obr. 16 DIPON**

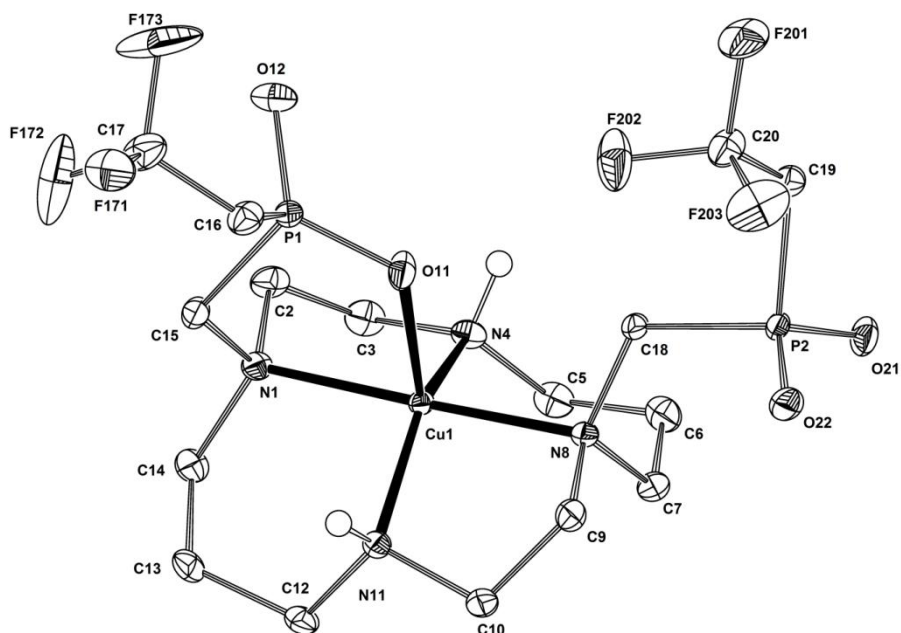
## 2.4 Komplexace $H_2L^2$



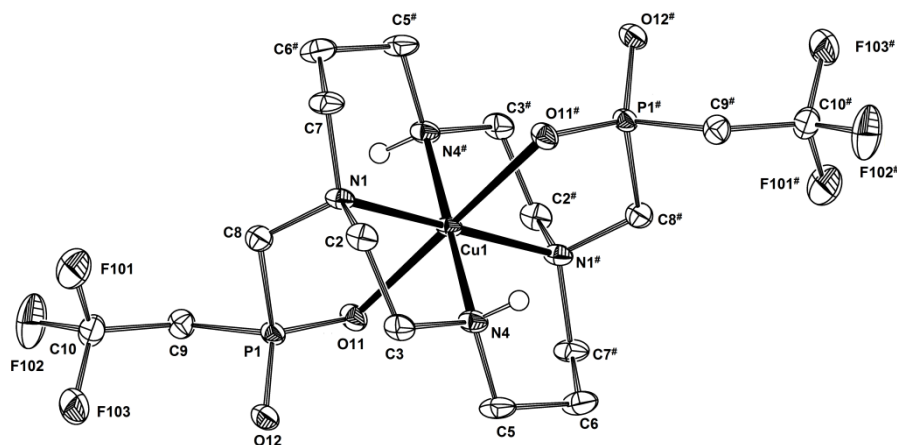
Ligand  $H_2L^2$  byl komplexován  $Cu(OH)_2$  za vzniku temně modrého roztoku. Komplexace probíhá v řádu sekund. Pomocí TLC bylo zjištěno, že při komplexaci vznikají dva různobarevné izomery – modrý a fialový, které jsou chromatograficky separovatelné. Rentgenostrukturní analýza prokázala u modrého izomeru pentakoordinaci (s jedním nekoordinovaným pendantním ramenem), a *trans*-uspořádání u fialového izomeru. Modrý izomer *pc*- $[Cu(L^2)]$  přechází ve vodě pomalu na fialový *trans*- $[Cu(L^2)]$ . Podobné chování bylo pozorováno pro ligand DIPON (Obr. 16) se sekundárními aminoskupinami (R = H).

Oba izomery jsou rozpustné ve vodě a krystalizují pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku. Jejich molekulární struktury jsou uvedeny na Obr. 17 a Obr. 18. Koordinační okolí mědi v pentakoordinovaném komplexu je podobně jako v případě komplexu *pc*- $[Cu(L^1)]$  na pomezí mezi trigonální bipyramidou a tetragonální pyramidou (Příloha 7.1). Koordinační okolí v *trans*-izomeru je tetragonálně-bipyramidální a s významným Jahnovým-Tellerovým prodloužením axiálních vazeb Cu-O (Příloha 7.1).



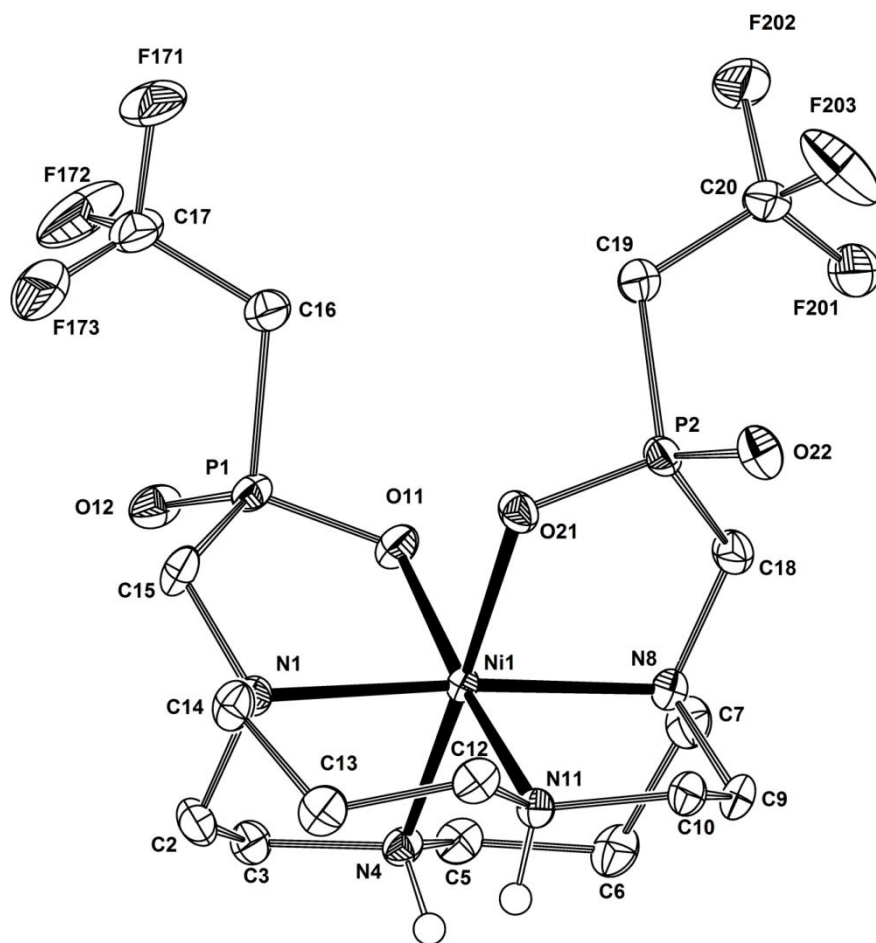


Obr. 17 Molekulová struktura *pc*-[Cu(L<sup>2</sup>)] z krystalové struktury *pc*-[Cu(L<sup>2</sup>)]·3H<sub>2</sub>O



Obr. 18 Molekulová struktura *trans*-[Cu(L<sup>2</sup>)] z krystalové struktury *trans*-[Cu(L<sup>2</sup>)]·NH<sub>4</sub>(Br<sub>0,45</sub>Cl<sub>0,55</sub>)

Nikelnatý komplex *cis*-[Ni(L<sup>2</sup>)] byl připraven komplexací po dobu 5 dní při teplotě 75 °C. Komplex *cis*-[Ni(L<sup>2</sup>)] je rozpustný ve vodě a pomalou difúzí acetonu byly připraveny krystaly vhodné kvality pro stanovení struktury (Obr. 19). Preferenční vznik *cis*-izomeru byl pozorován i u ligandů DIPON se sekundárními aminoskupinami (R = H). [23] Geometrie koordinační sféry je analogická (mírně deformovaný oktaedr, viz Příloha 7.1) jako v případě komplexů s DIPON. [23] [25]



Obr. 19 Molekulová struktura *cis*-[Ni(L<sup>2</sup>)] z krystalové struktury *cis*-[Ni(L<sup>2</sup>)]·3,5H<sub>2</sub>O

Ve změřených krystalových strukturách byly pozorovány vzdálenosti atomů fluoru od paramagnetického centra v rozmezí 5,1–7,8 Å (Příloha 7.1)<sup>5</sup>, tj. ve vzdálenosti, ve které je předpokládáno účinné ovlivnění relaxačních časů. [14]

Komplexy byly charakterizovány <sup>19</sup>F NMR spektroskopií. Naměřená data jsou uvedena v Tab. 2. Je zřejmé, že původní předpoklad krátkého relaxačního času designovaných komplexů byl potvrzen.

Tab. 2 Chemické posuny a relaxační časy *T*<sub>1</sub> připravených komplexů s ligandem H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>

Komplex	<i>pc</i> -[Cu(L <sup>2</sup> )]	<i>trans</i> -[Cu(L <sup>2</sup> )]	<i>cis</i> -[Ni(L <sup>2</sup> )]	H <sub>2</sub> L <sup>2</sup>
<i>T</i> / °C	25	25	25	25
<i>B</i> / T	7,04	7,04	7,04	7,04
pH	8,84	5,34	6,86	4,36*
<sup>19</sup> F δ / ppm	-54,37	-55,05	-50,03	-58,59
<i>T</i> <sub>1</sub> / ms	5,80(3)	5,34(5)	3,34(2)	1,36(7)·10 <sup>3</sup>

\*pD

<sup>5</sup> Průměrné vzdálenosti v roztoku mohou být kratší, jelikož naměřené hodnoty v krystalu odpovídají konformaci s nejnižší energií vynucenou crystal-packingem, ve které trifluorethylová skupina směřuje od paramagnetického centra.

## 3 Experimentální část

### 3.1 Seznam použitých chemikálií

Použité chemikálie jsou komerčně dostupné od řady prodejců, jako je Sigma-Aldrich, Across, Fluka, Penta, Lach-ner, CheMatech. Rozpouštědla nebyla před použitím nikterak čištěna ani sušena. Pouze při syntéze fosfinové kyseliny **6** byl použit sušený  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

### 3.2 Metody charakterizace připravených látek

#### 3.2.1 NMR

Během syntetické praxe byl pro měření spekter za účelem zjištění čistoty používán NMR spektrometr Varian VNMRS300. Na tomto spektrometru byly měřeny standardní experimenty s jádry  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$ .

Rezonanční frekvence na tomto spektrometru jsou 299,9 MHz pro  $^1\text{H}$ , 282,2 MHz pro  $^{19}\text{F}$  a 121,4 MHz pro  $^{31}\text{P}$ . Při některých experimentech byl využit vodíkový dekapling (při měření  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ).

Charakterizační  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektra včetně 2D experimentů byla naměřena na spektrometru Bruker Avance III 600 MHz opatřeném kryosondou a  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$  na spektrometru Varian VNMRS300, pokud není u charakterizace napsáno jinak.

Výsledné zpracování NMR spekter bylo prováděno v prostředí programu MestReNova. Pro referencování NMR spekter byl použit seznam chemických posunů zbytkových rozpouštědel. [27]

Pro měření relaxačního času  $T_1$  signálu  $^{19}\text{F}$  byl použit experiment Inversion Recovery měřený na spektrometru Varian 300 MHz.

#### 3.2.2 MS

Hmotnostní spektra byla naměřena na hmotnostním spektrometru Bruker ESQUIRE 3000 ES-iontrap s ionizací elektrosprejem (detekce v pozitivním i negativním modu). Vzorky byly rozpuštěny v  $\text{H}_2\text{O}$ , nebo v MeOH, a naředěny mobilní fází (MeCN, nebo MeOH). U charakterizací jednotlivých látek jsou uvedeny jen intenzivní signály, které se podařilo interpretovat.

#### 3.2.3 TLC

Tenkovrstvá chromatografie (TLC) byla prováděna na destičkách od společnosti Merck *TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>*. Vizualizace byla prováděna UV lampou při vlnových délkách 254 a 366 nm, případně vybarvením 0,5% roztokem ninhydrinu v ethanolu, 5% roztokem modré skalice ve vodě, nebo v parách  $\text{I}_2$ .

### 3.2.4 RTG difrakce

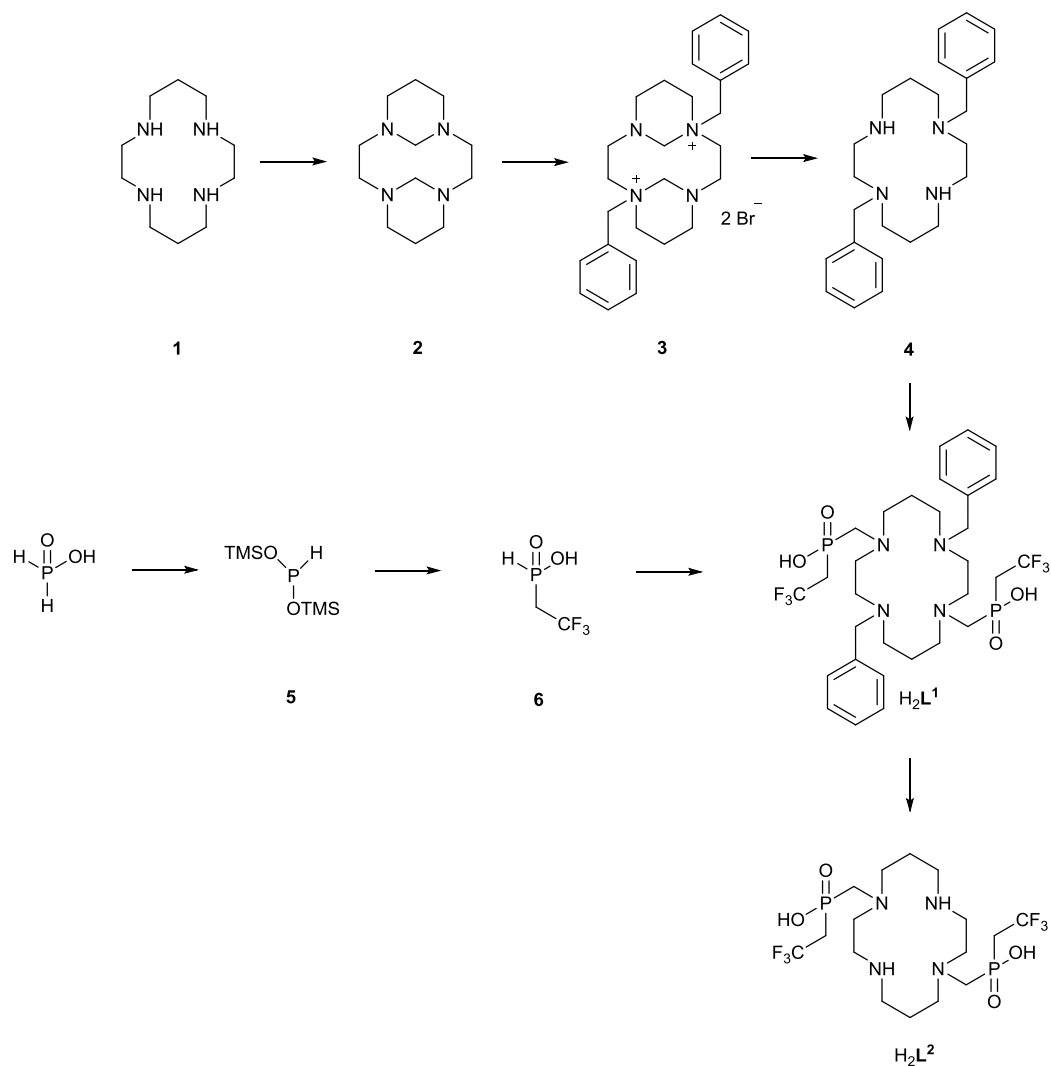
Měření krystalových struktur bylo provedeno Dr. Ivanou Císařovou na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem Bruker APEX-II CCD nebo difraktometru Bruker D8 VENTURE Kappa Duo PHOTON100. Ve všech případech bylo použito záření  $\text{MoK}\alpha$  o vlnové délce 0,71073 Å. Dopřesnění krystalových struktur bylo provedeno školitelem. Experimentální data jsou uvedena v Tab. 3.

Tab. 3 Experimentální data pro stanovené krystalové struktury.

Sloučenina	$\text{H}_2\text{L}^1 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{H}_2\text{L}^2 \cdot 4\text{AcOH}$	$pc\text{-}[\text{Cu}(\text{L}^1)]$ $\cdot \text{Cu}(\text{AcO})_{0,75}(\text{Tfa})_{0,25}$ $\cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{aceton}$	$pc\text{-}[\text{Cu}(\text{HL}^2)]$ $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$trans\text{-}[\text{Cu}(\text{L}^2)]$ $\cdot \text{NH}_4(\text{Cl}_{0,55}\text{Br}_{0,45})$	$cis\text{-}[\text{Ni}(\text{L}^1)]$ $\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$
Vzorec	$\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_{10}\text{P}_2$	$\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}_2$	$\text{C}_{35,5}\text{H}_{60}\text{Cu}_2\text{F}_{7,5}\text{N}_4\text{O}_{12,5}\text{P}_2$	$\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{CuF}_6\text{N}_4\text{O}_7\text{P}_2$	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{Br}_{0,45}\text{Cl}_{0,55}\text{CuF}_6\text{N}_5\text{O}_4\text{P}_2$	$\text{C}_{16}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_{7,5}\text{P}_2$
$M_r$	808,72	760,60	1074,40	635,97	655,54	640,15
Krystalová soustava	trojklonná	jednoklonná	čtverečná	trojklonná	jednoklonná	jednoklonná
Prostorová grupa	$P-1$	$P2_1/c$	$I4_1/a$	$P-1$	$C2/c$	$P2_1/n$
$a / \text{Å}$	8,9086(3)	8,1091(3)	36,5804(9)	10,0011(4)	15,9852(6)	9,6825(3)
$b / \text{Å}$	10,8155(4)	19,7189(8)	36,5804(9)	10,5012(4)	12,6453(5)	13,4090(4)
$c / \text{Å}$	11,9920(4)	10,8818(5)	15,8953(5)	13,4258(5)	12,6956(4)	20,7058(5)
$\alpha / ^\circ$	63,6730(10)	90,00	90,00	85,7250(10)	90,00	90,00
$\beta / ^\circ$	70,0310(10)	90,755(2)	90,00	71,9070(10)	102,1106(12)	92,3180(10)
$\gamma / ^\circ$	76,3980(10)	90,00	90,00	76,1410(10)	90,00	90,00
$U / \text{Å}^3$	968,51(6)	1739,88(12)	21269,9(10)	1301,29(9)	2509,15(16)	2686,09(13)
$Z$	1	2	16	2	4	4
Difrakce celkem	4447	4007	10478	5984	2907	6178
Difrakce intenzivní	3810	3515	8168	5459	2734	5549
$R(I > 2\sigma(I))$	0,0344	0,0315	0,0525	0,0256	0,0250	0,0243
$R'$	0,0419	0,0374	0,0731	0,0301	0,0275	0,0276
$wR(I > 2\sigma(I))$	0,0890	0,0800	0,1517	0,0618	0,0645	0,0614
$wR'$	0,0944	0,0838	0,1633	0,0637	0,0657	0,0626

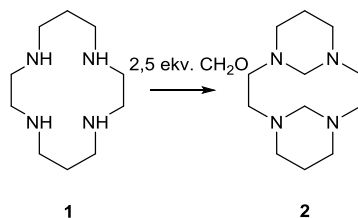
### 3.3 Syntetická část

#### 3.3.1 Souhrnné schéma syntézy ligandů



#### 3.3.2 Příprava benzylového chránění cyklamů

##### 3.3.2.1 Příprava bis(aminalu)cyklamů (**2**)



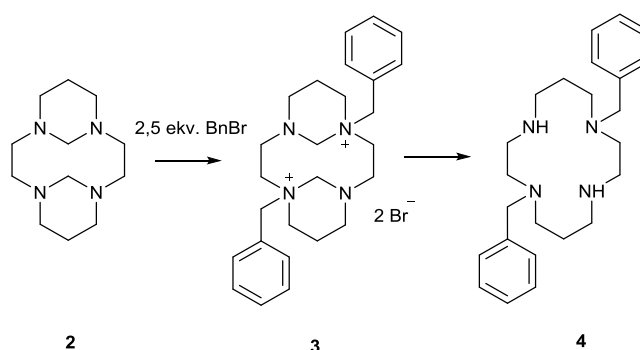
V 1000ml baňce bylo v 600 ml vody rozpuštěno 10,00 g (50,0 mmol) cyklamů **1**. Baňka byla opatřena míchadlem a směs byla míchána v chladicí lázni ze směsi vody a ledu. K roztoku cyklamů **1** bylo

přidáno 10 ml vodného roztoku formaldehydu (0,13 mol). Ve směsi se za míchání vysrážel bis(aminal) cyklam 2. Reakční směs byla ponechána v lázni na magnetické míchače dalších 60 minut.

Sraženina byla odfiltrována na fritě S4 a matečný roztok byl odpařen na RVO. Sraženina 2·6H<sub>2</sub>O byla převedena do 250ml baňky opatřené sušicí trubičkou s CaCl<sub>2</sub> a vatovou ucpávkou. Bisaminal 2 byl sušen při teplotě 100 °C, avšak tato teplota byla nedostatečná (nedostatečný váhový úbytek). Sušení nakonec probíhalo při teplotě 120 °C po dobu 4 hodin. Výsledný produkt se přitavil na stěnu baňky. Celková hmotnost připraveného a vysušeného bis(aminalu) byla 9,9 g (44,2 mmol), což představuje 88% výtěžek.

Charakterizační data byla identická s dříve publikovanými. [28]

### 3.3.2.2 Příprava Bn<sub>2</sub>CAM (4)



Do 250ml baňky s 9,9 g (44,2 mmol) bis(aminalu) cyklam 2 bylo přilito 200 ml bezvodého acetonitrilu. Bis(aminal) 2 se v acetonitrilu pouze špatně rozpouští. Baňka byla opatřena magnetickým míchadlem a připevněna ke stojanu magnetické míchačky tak, aby byla ponořena ve vodní lázni, která pouze zamezovala přehřátí reakční směsi.

K bis(aminalu) 2 v acetonitrilu bylo injektováno 13,2 ml (19 g/110 mmol) BnBr. Reakční směs byla ponechána uzavřená zátkou na magnetické míchače dalších 40 hodin.

Reakční směs byla zfiltrována na fritě S4 a bylo získáno 31 g bílé sraženiny kvarterní soli 3. Tento precipitát byl převeden do 1000ml dělicí nálevky. Do nálevky bylo přilito 500 ml 5% NaOH ve vodě. Po protřepání směsi precipitátu a roztoku NaOH vznikl bílý zakalený roztok obsahující bílé nerozpuštěné shluky.

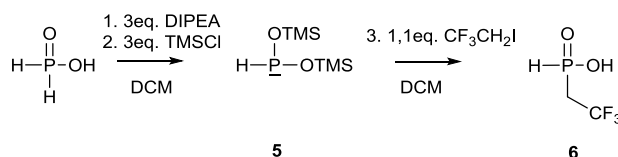
Připravený chráněný cyklam 4 byl extrahován do 3 x 150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Shluky neznámé látky, která se nerozpustila v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, byly společně s produktem odlity v organické fázi. Všechny najímané organické frakce byly sloučeny a přefiltrovány přes fritu S4 a zbaveny neznámé látky.

Filtrát byl odpařen na RVO při 40 °C. Odparek byl v podobě žluto-oranžového oleje. K odparku byla následně přikapána 6M HCl, během několika málo sekund se objevila bílá sraženina. Následně bylo k odparku přilito ≈ 150 – 200 ml 6M HCl a baňka byla vložena do ultrazvuku. Sraženina byla filtrována na fritě S4 a promyta vodou a acetonem. Sraženina byla vysušena prosátím vzduchem. Matečný roztok s HCl a vodou byl odpařen na RVO při 60 °C. Odparek byl rozpuštěn v 5% NaOH a převeden do 500ml dělicí nálevky, kde byl extrahován 2 x 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická fáze byla odpuštěna, najímána do baňky a odpařena na RVO při 40 °C do podoby žluto-hnědého oleje. Tento olej byl stejně jako v prvním případě srážen pomocí 6M HCl, zfiltrován na S4 a promyt acetonem. Čistota obou částí izolovaného chráněného cyklamu **4** byla ověřena pomocí <sup>1</sup>H NMR v D<sub>2</sub>O.

Bylo získáno 21,5 g látky **4** ve formě Bn<sub>2</sub>CAM·4HCl·4H<sub>2</sub>O, což představuje 81% výtěžek.

Naměřená data jsou identická s publikovanými charakterizačními spektry. [28]

### 3.3.3 Příprava trifluorethylfosfinové kyseliny (**6**)



Tato reakce byla provedena ve 250ml trojhrdlé baňce opatřené septem, přívodem argonu s kohoutem a chladičem, který byl bez přívodu vody. Do baňky bylo vloženo magnetické míchadlo a 5,00 g (75 mmol) H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>. Aparatura byla třikrát sekurována. Na aparaturu byla v protiproudu argonu připojena probublávací baňka s nujolem. H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> byla rozpuštěna v argonové atmosféře v bezvodém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o objemu 50 ml. Baňka byla chlazená vodní lázní pro udržení pokojové teploty. Po rozpuštění H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> bylo přidáno injekční stříkačkou skrz septum 29,3 g (225 mmol) DIPEA. Následně bylo postupně přidáno injekční stříkačkou skrz septum 23,8 g (225 mmol) Me<sub>3</sub>SiCl. Rychlost přikapávání byla volena tak, aby skrz probublávací baňku neprocházelo mnoho bílého aerosolu. Po přidání DIPEA a Me<sub>3</sub>SiCl byla reakce míchána po dobu 3 hodin při mírném proudu argonu.

Alkylační činidlo CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I o hmotnosti 17,5 g (83,3 mmol) bylo rozpuštěno ve 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a injektováno skrz septum do míchané reakční směsi. Přikapávání probíhalo takovou rychlostí, aby se směs příliš nezahřívala a aby nevznikalo velké množství „mlhy“ nad hladinou reakční směsi.

Reakční směs byla míchána v mírném proudu argonu po dobu 15 hodin. Z reakční směsi bylo injekční stříkačkou odebráno malé množství reakční směsi, která byla následně smíchána s 96% EtOH. Bylo změřeno kontrolní nedekaplované <sup>31</sup>P NMR spektrum této směsi.

Naměřené  $^{31}\text{P}$  NMR obsahovalo jeden dublet, který představoval produkt oxidace  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , jeden dublet sextetu, který představoval signál fosfinové kyseliny **6** a stopy dubletu multipletu - tento signál se nepodařilo přiřadit. Integrací signálů bylo určeno relativní zastoupení fosforových produktů reakce. Reakce proběhla s konverzí cca 65 %.

Po naměření kontrolního NMR spektra byla celá reakční směs hydrolyzována přidavkem 60 ml 96% EtOH. Byl odpojen přívod argonu.

Reakční směs byla převedena do 500ml baňky a směs byla zahuštěna na RVO při teplotě lázně 60 °C. Zahuštěná reakční směs byla nanášena na silný kationový iontoměnič Dowex 50 v  $\text{H}^+$  cyklu. Kolona byla promývána deionizovanou vodou. Kyselá frakce byla zahuštěna na RVO. Byla naměřena kontrolní  $^1\text{H}/^{31}\text{P}$  NMR spektra pro zjištění přítomnosti produktu **6** a případné stopy DIPEA. Výsledkem měření bylo zjištění přítomnosti fosfinové kyseliny **6** a absence DIPEA.

Do kádinky bylo naváženo 23,75 g (62,5 mmol)  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Octan olovnatý byl rozpuštěn ve 150 ml 10% kyseliny octové. Roztok octanu olovnatého byl přikapáván k reakční směsi obsahující produkt **6** za vzniku žluté sraženiny  $\text{PbI}_2$ . Sraženina byla odsáta na Büchnerově nálevce. K filtraci bylo zapotřebí použít minimálně 7 vrstev filtračního papíru. Při použití menšího množství filtračních papírů jemná sraženina protékala.

Směs obsahující látku **6** byla probublána  $\text{H}_2\text{S}$  z Kippova přístroje. Přebytké  $\text{Pb}^{2+}$  ionty byly sráženy za vzniku jemné černé sraženiny  $\text{PbS}$ . Sraženina byla opět filtrována na Büchnerově nálevce při použití 7 vrstev filtračního papíru. Filtrát byl znovu probublán  $\text{H}_2\text{S}$ . Proces probublávání a filtrace byl opakován do té doby, než se přestala tvořit černá sraženina.

Směs látky **6** a  $\text{H}_3\text{PO}_3$  vyčištěná od DIPEA,  $\Gamma^-$  a  $\text{Pb}^{2+}$  byla zahuštěna na RVO a následně byla nanášena na připravenou chromatografickou kolonu. Chromatografie probíhala na 80 g  $\text{SiO}_2$  za použití mobilní fáze  $\text{NH}_3:\text{EtOH}$  1:20 ( $R_f$  (**6**) = 0,65;  $R_f$  ( $\text{H}_3\text{PO}_3$ ) = 0,35). Byly jímány frakce o objemu 40 ml. Na základě TLC a  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR byly spojené a dohromady odpařeny frakce, ve kterých se vyskytoval produkt **6** a zároveň neobsahovaly  $\text{H}_3\text{PO}_3$ .

Byla získána fosfinová kyselina **6** ve formě amonné soli. Pro další použití bylo nezbytné získat látku **6** ve formě volné kyseliny. Amonná sůl látky **6** byla aplikována na silný kationový iontoměnič Dowex 50 v  $\text{H}^+$  cyklu.

### Charakterizace

$^1\text{H}$  NMR (299 MHz) [ $\text{D}_2\text{O}$ ; 25 °C, pD = 1,3]: 6,48 ppm (d; 1H; HP;  $^1J_{\text{HP}} = 565$  Hz), 2,01 ppm (dq; 2H; P- $\text{CH}_2$ - $\text{CF}_3$ ;  $^3J_{\text{HP}} = 4,5$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 11,8$  Hz)



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz) [ $\text{D}_2\text{O}$ ; 25 °C, pD = 1,3]: 49,34 ppm (dq; P- $\text{CH}_2$ - $\text{CF}_3$ ;  $^3J_{\text{CF}} = 28,2$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 85$  Hz), 138,79 ppm (q;  $\text{CF}_3$ - $\text{CH}_2$ ;  $^1J_{\text{CF}} = 276$  Hz)

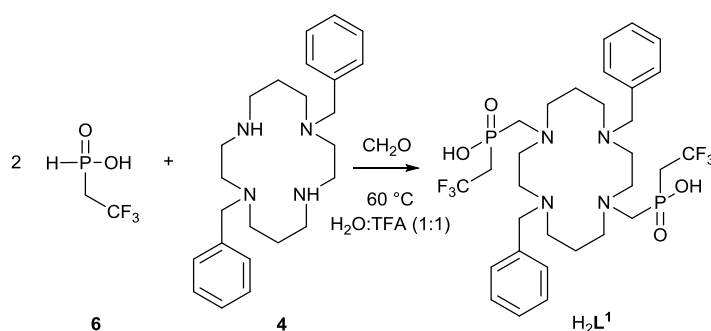
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) [ $\text{D}_2\text{O}$ ; 25 °C, pD = 1,3]: -57,66 ppm (q; 3F;  $\text{CF}_3$ - $\text{CH}_2$ -P;  $^3J_{\text{FH}} \approx ^3J_{\text{FP}} \approx 12$  Hz)

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz) [ $\text{D}_2\text{O}$ ; 25 °C, pD = 1,3]: 15,6 ppm (ds; H-P- $\text{CH}_2$ - $\text{CF}_3$ ;  $^1J_{\text{PH}} = 565$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} \approx ^3J_{\text{PF}} \approx 12$  Hz).

MS-ESI: (+): 149,0 [M+H] $^+$ ; (-): 146,7 [M-H] $^-$

TLC: MF =  $\text{NH}_3/\text{EtOH} = 1:20$ ;  $R_f = 0,67$  (žlutá – ninhydrin)

### 3.3.4 Příprava ligandu $\text{H}_2\text{L}^1$

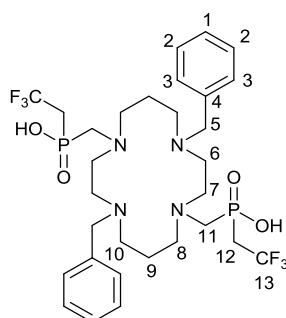


Bylo naváženo 2,09 g (3,5 mmol) látky **4** ve formě  $4 \cdot 4\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , která byla rozpuštěna ve 20 ml vody a roztok byl přelit do dělicí nálevky. Do nálevky byl nalit 5% roztok NaOH ve vodě o objemu ~ 30 ml a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 ml), do kterého byla extrahována volná forma chráněného cyklamenu **4**. Extrakce byla prováděna do vyčerpání vodné fáze. Vyextrahovaná látka **4** byla odpařena od  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na RVO při teplotě lázně ~ 40 °C. Odparek volné látky **4** byl rozpuštěn v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a převeden do 50ml kapkovité baňky se zábrusem NZ14 a znovu odpařen na RVO. Do baňky bylo vloženo magnetické míchadlo. Byla připravena směs TFA: $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (objemový poměr). V 15 ml této směsi byl následně rozpuštěn odparek  $\text{Bn}_2\text{CAM}$ . Z oranžového oleje po chvíli míchání v roztoku TFA vznikla sraženina, která byla rozbita v ultrazvuku na jemný prášek. V 10 ml TFA: $\text{H}_2\text{O}$  1:1 bylo také rozpuštěno 4,2 g (28 mmol) fosfinové kyseliny **6**. Roztok fosfinové kyseliny **6** v TFA 1:1  $\text{H}_2\text{O}$  byl převeden Pasteurovou skleněnou pipetou k suspenzi chráněného cyklu **4**. Bílá sraženina se přidavkem roztoku fosfinové kyseliny **6** rozpustila. Baňka byla doplněna zhruba na 90 % objemu směsí rozpouštědel TFA: $\text{H}_2\text{O}$  1:1. K reakční směsi bylo přidáno 0,4 g (13 mmol) paraformaldehydu a baňka byla uzavřena plastovou zátkou. Reakce probíhala za stálého míchání při teplotě 60 °C. V průběhu následujících tří dní bylo přidáno 2,0 g (66 mmol) paraformaldehydu (první a druhý den 0,8 g, třetí den 0,4 g). Vždy před přidáním paraformaldehydu byl odebrán kontrolní vzorek, který byl následně podroben měření pomocí  $^{31}\text{P}$  NMR.

Paraformaldehyd byl přidáván do reakce do zmizení dubletu výchozí látky **6** v  $^{31}\text{P}$  NMR spektru. Reakční směs byla odpařena od TFA a vody na RVO. Odparek byl znovu odpařen s HCl na RVO kvůli odpaření přebytečného paraformaldehydu. Sraženina byla odfiltrována na S4 fritě. Bylo naměřeno  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum filtrátu, které ukázalo, že chtěný produkt není ve filtrátu obsažen.

Sraženina z předchozí filtrace byla za horka rozpuštěna ve vodě a přefiltrována přes vat. Po ochlazení z roztoku vykristalizoval výsledný produkt.

## Charakterizace



Obr. 20 Číselné označení atomů pro charakterizaci NMR

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz) [ $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 25 °C]: 7,46–7,51 ppm (m;  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ), 7,58 ppm (d;  $\text{H}^3$ ), 4,33 ppm (dd,  $\text{H}^5$ ), 2,92–2,95 ppm (m;  $\text{H}^6/\text{H}^8$ ), 3,26–3,39 ppm (m;  $\text{H}^7$ ), 2,78–2,81 ppm (m;  $\text{H}^8$ ), 2,11–2,28 ppm (dm;  $\text{H}^9$ ), 3,70 ppm (dt,  $\text{H}^{10}$ ), 2,61–2,66 ppm (m;  $\text{H}^{11}$ ), 2,47–2,58 ppm (m;  $\text{H}^{12}$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz) [ $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 25 °C]: 129,7 ppm (s;  $\text{C}^1$ ), 128,8 ppm (s;  $\text{C}^2$ ), 131,8 ppm (s;  $\text{C}^3$ ), 128,5 ppm (s;  $\text{C}^4$ ), 56,5 ppm (s;  $\text{C}^5$ ), 49,8 ppm (s;  $\text{C}^6$ ), 47,5 ppm (s;  $\text{C}^7$ ), 56,25 ppm (s;  $\text{C}^8$ ), 22,30 ppm (s;  $\text{C}^9$ ), 48,1 ppm (s;  $\text{C}^{10}$ ), 52,6 ppm (d;  $\text{C}^{11}$ ), 34,5–35,6 ppm (m;  $\text{C}^{12}$ ), 125,5 ppm (q;  $\text{C}^{13}$ )

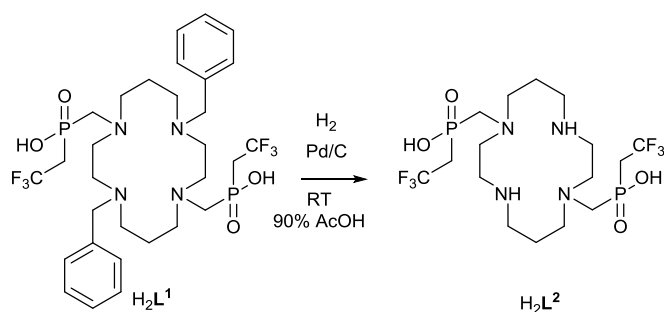
$^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) [ $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 25 °C]: –56,70 ppm (td;  $^3J_{\text{FH}} = 12,1$  Hz,  $^3J_{\text{FP}} = 7,0$  Hz)

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz) [ $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 25 °C]: 23,93 ppm (sep;  $^2J_{\text{PH}(11)} \approx ^2J_{\text{PH}(12)} \approx ^3J_{\text{PF}} \approx 7,0$  Hz)

MS-ESI: (+): 701,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; 723,2 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ; 739,1 [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$ ; (–): 699,0 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^-$

TLC: MF =  $\text{NH}_3/\text{EtOH} = 1:10$ ;  $R_f = 0,8$  (zelená –  $\text{CuSO}_4$ )

### 3.3.5 Příprava ligandu $H_2L^2$

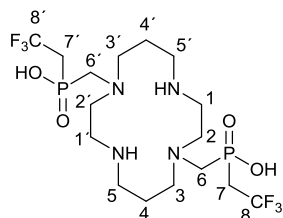


Odstranění benzylového chránění bylo provedeno hydrogenací pomocí palladia na uhlí. Reakce probíhala za pokojové teploty v 50ml baňce, do které bylo naváženo 130 mg Pd/C katalyzátoru a 570 mg  $H_2L^1$ , který byl rozpuštěn v 90% kyselině octové o objemu 15 ml. Baňka byla opatřena velkým míchadlem a napojena na balónek s vodíkem. Baňka byla nakloněna, aby míchadlo vytvářelo pěnu a vmíchávalo tak plynný  $H_2$  do roztoku.

Druhý den byla reakční směs zfiltrována přes filtrační papír. Filtrát byl odpařen na RVO. Výsledný odparek obsahoval pouze čistý produkt.

Látka byla krystalizována z kyseliny octové a charakterizována pomocí rentgenové difrakce.

#### Charakterizace



Obr. 21 Číselné označení atomů uhlíku pro charakterizaci NMR

$^1H$  NMR (300 MHz) [ $D_2O$ ; 25 °C, pD = 4,58]: 1,95 ppm (bs; N- $CH_2-CH_2-CH_2-N$ ), 2,74 ppm (p; P- $CH_2-CF_3$ ), 3,23 ppm (t, N- $CH_2-P$ ), 2,85 ppm (m), 2,93 (bs) ppm a 3,12 ppm (bs) N- $CH_2$  skupiny makrocyklu

$^{13}C$  NMR (151 MHz) [ $D_2O$ ; 25 °C, pD = 4,58]: 125,6 ppm (q;  $C^8$ ), 34,95 ppm (dq;  $C^7$ ), 54,45 ppm (d;  $C^6$ ), 48,17 ppm (s;  $C^1$ ); 45,86 ppm (s;  $C^5$ ), 58,83 ppm (d;  $C^2$ ), 55,36 ppm (d; $C^3$ ), 24,01 ppm (s;  $C^4$ )

$^{19}F$  NMR (282 MHz) [ $D_2O$ ; 25 °C, pD = 4,58]: -58,59 ppm (td; 3F;  $CF_3-CH_2-P$ ;  $^3J_{FH} = 12,4$  Hz,  $^3J_{FP} = 7,3$  Hz)

**<sup>31</sup>P NMR (121 MHz) [D<sub>2</sub>O; 25 °C, pD = 4,58]:** 28,6 ppm (o; -CH<sup>1</sup><sub>2</sub>-P-CH<sup>2</sup><sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; <sup>2</sup>J<sub>PH</sub><sup>2</sup> ≈ <sup>2</sup>J<sub>PH</sub><sup>1</sup> ≈ <sup>3</sup>J<sub>PF</sub> ≈ 6,5 Hz).

**MS-ESI:** (+): 521,1 [M+H]<sup>+</sup>; 543,1 [M+Na]<sup>+</sup>; (-): 518,9 [M-H]<sup>-</sup>

**TLC:** MF = NH<sub>3</sub>/EtOH = 1:5; R<sub>f</sub> = 0,8 (fialová – CuSO<sub>4</sub>)

### 3.3.6 Příprava Cu<sup>2+</sup> komplexu s H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>

Do 25ml kapkovité baňky bylo naváženo 68 mg H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>,<sup>6</sup> která byla následně rozpuštěna v MeOH. K tomuto roztoku byla přikapávána suspenze Cu(OH)<sub>2</sub>, která byla připravena z CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O rozpuštěného ve vodě.

Suspenze hydroxidu byla přikapávána do doby, než se přestal hydroxid rozpouštět. Zelený roztok byl zahuštěn na RVO při 60 °C a chromatografován na silikagelu za použití mobilní fáze NH<sub>3</sub>:EtOH 1:1. Frakce z chromatografie, která podle barevné indikace obsahovala komplex, byla odpařena na RVO při teplotě 60 °C. Odparek byl rozpuštěn ve vodě za vzniku zeleného roztoku a nerozpustného volného ligandu. Ligand byl odfiltrován na fritě S3.

Látka byla krystalizována z koncentrovaného vodného roztoku difúzí acetonu. Ze vzniklého monokrystalu byla získána struktura pomocí rentgenové difrakce.

#### Charakterizace

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz) [10% D<sub>2</sub>O; 25 °C, pD = 4,04]:** -54 ppm (bs)

**MS-ESI:** (+): 762,1 [M+H]<sup>+</sup>; 784,0 [M+Na]<sup>+</sup>

**TLC:** MF = NH<sub>3</sub>/EtOH = 2:3; R<sub>f</sub> = 0,9 (zelená)

### 3.3.7 Příprava Ni<sup>2+</sup> komplexu s H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>

Do 25ml baňky bylo naváženo 0,1 g H<sub>2</sub>L<sup>1</sup>, který byl rozpuštěn v ~ 5ml MeOH. K roztoku ligandu byla přikapávána suspenze Ni(OH)<sub>2</sub> ve vodě vzniknuvší z NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O a NaOH. Přidaná suspenze byla nejprve vymyta do neutrálního pH.

Roztok byl obazičtěn přidávkem NH<sub>3(aq)</sub>. Do baňky bylo vloženo magnetické míchadlo a baňka byla 5 dní zahřívána na teplotu 60 °C. Vzniklý komplex byl v podobě světle modrého prášku, který byl na fritě S4 promyt vodou, EtOH a acetonem.

Vzniklý prášek nebylo možné rozpustit ve vodě, EtOH, MeOH, acetonu, pyridinu, DMSO, DMSO/vodě, hexanu a Et<sub>2</sub>O.

<sup>6</sup> Jak se později ukázalo z rentgenové difrakční analýzy, tak patrně byl tento ligand znečištěný TFA a AcOH, neboť se jednalo o porci ligandu regenerovaného z neúspěšných pokusů o izolaci komplexu

V 3% HCl látka dekomplexovala.

Látka byla vzhledem ke špatné rozpustnosti charakterizována pouze pomocí MS signálem s velmi nízkou intenzitou.

### Charakterizace

**MS-ESI:** (+): 757,1 [M+H]<sup>+</sup>

### 3.3.8 Příprava Cu<sup>2+</sup> komplexů s H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>

Ligand L<sup>2</sup> byl odpařen do podoby oleje a následně rozpuštěn v MeOH a ve vodě. Roztok byl převeden do malé vialky a k němu byla přikapána suspenze Cu(OH)<sub>2</sub>. Ta byla připravena rozpuštěním 71 mg CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O s 0,02 g NaOH ve vodě. Vznikla sraženina Cu(OH)<sub>2</sub> v silně bazickém roztoku NaOH a vzniklého NaCl. Sraženina byla promývána vodou a centrifugována do neutrálního pH. pH bylo indikováno pomocí univerzálního pH papírku. pH neutrální suspenze Cu(OH)<sub>2</sub> byla smíšena s roztokem ligandu za vzniku temně modrého komplexu.

Roztok komplexu po delší době zřívověl a pomocí TLC byla zjištěna přítomnost dvou izomerů a přebytečné volné mědi. Pomocí chromatografie s mobilní fází NH<sub>3</sub> 2:3 EtOH byly odseparovány fialový a modrý izomer. Fialový izomer byl krystalizován převrstvením vodného roztoku acetonem. Modrý izomer byl krystalizován pomalou difúzí acetonu přes plynnou fází do vodného roztoku. Oba izomery byly úspěšně vykrytalizovány a charakterizovány pomocí rentgenové difrakce.

### Charakterizace

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz) [10% D<sub>2</sub>O; 25 °C, pH = 0,9]:** *pc*-[Cu(HL<sup>2</sup>)] -54,37 ppm (s; šířka signálu 1850 Hz); *trans*-[Cu(L<sup>2</sup>)] -55,05 ppm (s; šířka signálu 950 Hz)

**MS-ESI:** (+) 581,9 [M+H]<sup>+</sup>; 603,9 [M+Na]<sup>+</sup>

**TLC:** MF = NH<sub>3</sub>/EtOH = 2:3; R<sub>f</sub> = 1,0 (*trans*-[Cu(L<sup>2</sup>)], UV) R<sub>f</sub> = 0,8 (*pc*-[Cu(HL<sup>2</sup>)], UV)

### 3.3.9 Příprava Ni<sup>2+</sup> komplexu s H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>

Do 25ml kapkovité baňky bylo naváženo 80,3 mg (0,16 mmol) H<sub>2</sub>L<sup>2</sup>, který byl následně rozpuštěn v ~5 ml směsi vody a MeOH v poměru 1:1. K tomuto roztoku byla přikapána vodná suspenze Ni(OH)<sub>2</sub>, která byla připravena z 0,17 g (1,3 mmol) NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O a přiměřeného množství 5% vodného roztoku NaOH. Ni(OH)<sub>2</sub> byl promýván vodou a centrifugován, aby pH kleslo na ~7 a došlo k vymytí NaCl ze směsi. Suspenze byla přikapávána k roztoku **6** do doby, než se hydroxid přestal rozpouštět. Směs hydroxidu a ligandu byla zazátkována a ponechána za míchání v olejové lázni vyhřáté na 75 °C po dobu 5 dnů.

Komplex byl krystalizován z vody pomalou difúzí acetonu přes plynnou fázi v uzavřené nádobě. Ze vzniklého monokrystalu byla získána struktura pomocí rentgenové difrakce.

#### **Charakterizace**

**NMR:**  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) [10%  $\text{D}_2\text{O}$ ; 25 °C, pD = 6,86]: -50,03 ppm (s)

**MS-ESI:** (+): 577,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 598,9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

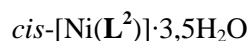
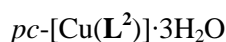
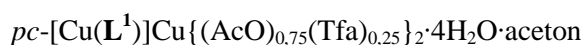
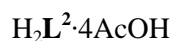
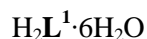
**TLC:** MF =  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$  = 2:3;  $R_f$  = 0,75 (fialová - UV)

## 4 Závěr

V rámci této bakalářské práce byla optimalizována syntéza a purifikace 2,2,2-trifluorethylfosfinové kyseliny **6**, následně byly připraveny ligandy  $H_2L^1$  a  $H_2L^2$ .

Byly připraveny komplexy  $pc$ -[Cu(L<sup>1</sup>)], [Ni(L<sup>1</sup>)],  $trans$ -[Cu(L<sup>2</sup>)],  $pc$ -[Cu(L<sup>2</sup>)],  $cis$ -[Ni(L<sup>2</sup>)].

Byly připraveny monokrystaly vhodné kvality pro zjištění krystalové struktury ligandů a komplexů v podobě:



Byla provedena relaxometrická charakterizace komplexů ligandu  $H_2L^2$ . Zatímco relaxační čas  $T_1$  volného ligandu činí 1,36(7) s, což je hodnota řádově typická pro diamagnetické organické molekuly, u komplexů bylo pozorováno významné zkrácení. Byly naměřeny hodnoty relaxačních časů  $T_1$ , které prokázaly potenciál komplexů pro použití v MRI.  $T_1$  relaxační časy těchto komplexů dosahovaly hodnot v řádu jednotek ms. Pro měďnaté komplexy byly naměřeny hodnoty  $T_1$  relaxačních časů 5,34(5) ms pro  $trans$  a 5,80(3) ms pro  $pc$  izomer. U komplexu  $cis$ -[Ni(L<sup>2</sup>)] byl naměřen relaxační čas  $T_1 = 3,34(2)$  ms.

## 5 Použitá literatura

1. **Thaddeus J. Wadas, Edward H. Wong, Gary R. Weisman and Carolyn J. Anderson.** Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chem. Rev.* 2010, stránky 2852–2902.
2. **Jan Kotek, Ivan Lukeš.** Cheláty pro využití v biomedicínských oborech. *Chem. Listy.* 2010, stránky 1163–1174.
3. **Michela Lecchi, Luisa Ottobrini, C. Martelli, Angelo Del Sole, Giovanni Lucignani.** Instrumentation and probes for molecular and cellular imaging. *Q. J. NUCL. MED. MOL. IMAGING.* 2007, stránky 111–126.
4. **Kazuhiro Sako, Amami Kato, Mirko Diksic, Luxas Y. Yamamoto.** Use of Short-Lived <sup>18</sup>F and long-lived <sup>14</sup>C in Double Tracer Autoradiography for Simultaneous Measurement of LCBF and LCGU. *Stroke.* 1984, stránky 896–900.
5. **Henning Boecker, Alexander Drzezga.** A perspective on the future role of brain PET imaging in exercise science. *NeuroImage.* 2016, stránky 73–80.
6. **Usmar Bashir, Andrew Mallia, James Stirling, John Joemon, Jane MacKewn, Geoff Charles-Edwards, Vicky Goh, Gary J. Cook.** PET/MRI in Oncological Imaging: State of the Art. *Diagnostics.* 2015, stránky 333–357.
7. **Catherine E. Housecroft, Alan G. Sharpe.** *Anorganická chemie.* Praha : Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2014. ISBN 978-0-273-74275-3.
8. **Levitt, Malcolm H.** *Spin dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance.* England : John Wiley & Sons, Ltd, 2007. ISBN 978-0-470-51117-6.
9. **Petr Hermann, Jan Kotek, Vojtěch Kubíček and Ivan Lukeš.** Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. *Dalton Trans.* 2008, stránky 3027–3047.
10. **Martin Maurer, Oliver Heine, Michael Wolf, Tahir Durmus, Moritz Wagner, Bernd Hamm.** Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors. *Eur. J. Radiology.* 2012, stránky 885–890.
11. **Robin K. Harris, Edwin D. Becker, Sonia. M. Cabral de Menezes, Robin Goodfellow, Pierre Granger.** NMR Nomenclature: Nuclear Spin Properties and Convention for Chemical Shifts (IUPAC Recommendations 2001). *Pure Appl. Chem.* 2001, stránky 1795–1818.
12. **Ilaria Tirota, Valentina Dichiarante, Claudia Pigliacelli, Gabriella Cavallo, Giancarlo Terraneo, Francesca Baldelli Bombelli, Pierangelo Metrangolo and Giuseppe Resnati.** <sup>19</sup>F Magnetic Resonance Imaging (MRI): From Design of Materials to Clinical Applications. *Chem. Rev.* 2015, stránky 1106–1129.
13. *Univerzita Karlova v Praze - Skupina koordinační a bioanorganické chemie.* [Online] [Citace: 11. 5 2016.] <https://web.natur.cuni.cz/anorchem/Koordchem/Vyzkum.htm>.



14. **Florian Schmid, Carsten Höltke, David Parker and Cornelius Faber.** Boosting 19F MRI-SNR Efficient Detection of Paramagnetic Contrast Agenes Using Ultrafast Sequences. *Magn. Res. Med.* 2013, stránky 1056–1062.
15. **Jan Blahut, Petr Hermann, Andrea Gálisová, Vít Herynek, Ivana Císařová, Zdeněk Tošner and Jan Kotek.** Nickel(II) complexes of N-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> cyclam derivatives as contrast agents for 19F magnetic resonance imaging. *Dalton Trans.* 2016, stránky 474–478.
16. **Mónica Vilche, Ana Laura Reyes, Elena Vasilskis, Patricia Oliver, Henia Balter and Henry Engler.** 68Ga-NOTA-UBI-29-41 as a PET Tracer for Detection of Bacterial Infection. *J. Nucl. Med.* 2016, stránky 622–627.
17. **Hervé Giorgi, Jennifer Ammerman, Jean-Paul Briffaux, Nathalie Fretellier, Claire Corot, Philippe Bourrinet.** Non-clinical safety assessment of gadoterate meglumine (Dotarem®) in neonatal and juvenile rats. *Regul. Toxicol. Pharm.* 2015, stránky 960–970.
18. **Csilla Balassy, Donna Roberts, Stephen F. Miller.** Safety and efficacy of gadoteric acid in pediatric magnetic resonance imaging: overview of clinical trials and post-marketing studies. *Pediatr. Radiol.* 2015, stránky 1831–1841.
19. Our products/MRI contrast agents. *Guerbet Group*. [Online] 3. 5 2016. [Citace: 25. 5 2016.] <http://www.guerbet.com/en/our-products/mri-contrast-agents.html>.
20. **Ilse Novak-Hofer, August P. Schubiger.** Copper-67 as a therapeutic nuclide for radioimmunotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. I.* 2002, stránky 821–830.
21. **Amir R. Jalilian, Pejman Rowshanfarzad, Mohhamad Sabet, M. Kamalidehghan.** Preparation of [61Cu]DTPA complex as a possible PET tracer. *Nukleonika.* 2006, stránky 111–117.
22. **Kevin Camphausen, Mary Sproull, Steve Tantama, Vincent Venditto, Sandeep Sankineni, Tamalee Scott, Martin W. Brechbiel.** Evaluation of chelating agents as anti-angiogenic therapy through copper chelation. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, stránky 5133–5140.
23. **Jan Kotek, Pavel Vojtíšek, Ivana Císařová, Petr Herman and Ivan Lukeš.** Unusual cis/trans Isomerism In Octahedral Nickel (II) Complexes With 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,8-bis(methylphosphonic acid) As A Ligand. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2001, stránky 363–381.
24. **Monika Paúrová, Jana Havlíčková, Aneta Pospíšilová, Miroslav Vertík, Ivana Císařová, Holger Stephan, Hans-Jürgen Pietzch, Martin Hrubý, Petr Hermann and Jan Kotek.** Bifunctional Cyclam-Based Ligands with Phosphorus Acid Pendant Moieties for Radiocopper Separation: Thermodynamic and Kinetic Studies. *Chem. Eur. J.* 2015, stránky 4671–4687.
25. **Jan Kotek, Přemysl Lubal, Petr Hermann, Ivana Císařová, Ivan Lukeš, Tomáš Godula, Ivona Svobodová, Petr.** High Thermodynamic Stability and Extraordinary Kinetic Inertness of Copper(II) Complexes with 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane-1,8-bis(methylphosphonic acid). *Chem. Eur. J.* 2003, stránky 233–248.
26. **Ivona Svobodová, Jana Havlíčková, Jan Plutnar, Přemysl Lubal, Jan Kotek, Petr Hermann.** Metal Complexes of 4,11-Dimethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,8-bis(methylphosphonic acid) - Thermodynamic and Formation/Decomplexation Kinetic Studies. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009, stránky 3577–3592.

27. **H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman.** NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J. Org. Chem.* 1997, stránky 7512–7515.

28. **Guy Royal, Valérie Dahaoui-Gindrey, Slimane Dahaoui, Alain Tabard, Roger Guillard, Pluton Pullumbi and Claude Lecomte.** New Synthesis of trans-disubstituted Cyclam Macrocycles - Elucidation of the Disubstitution Mechanism on the Basis of X-ray Data and Molecular Modeling. *Eur. J. Org. Chem.* 1998, stránky 1971–1975.

## 6 Použité zkratky

AcOH	- Kyselina octová
Bn	- Benzyl
bs	- Broad signal / široký signál
CAM	- Cyklam
DIPEA	- Diisopropylethylamin
DMSO	- Dimethylsulfoxid
ESI	- Electrospray Ionization
EtOH	- Ethanol
MeOH	- Methanol
MF	- Mobilní fáze
MRI	- Magnetic Resonance Imaging / zobrazování magnetickou rezonancí
MS	- Mass Spectrometry / hmotnostní spektrometri
NMR	- Nuclear Magnetic Resonance / nukleární magnetická rezonance
PET	- Positron Emission Tomography / pozitronová emisní tomografie
$R_f$	- Retardační faktor
RVO	- Rotační vakuová odparka
SPECT	- Single Photon Emission Computed Tomography / jednofotonová emisní počítačová tomografie
TE	- Echo Time / echo čas
TFA	- Trifluoroacetic acid / kyselina triflouroctová
TLC	- Thin Layer Chromatography / chromatografie na tenké vrstvě
TMS	- Trimethylsilyl (O-TMS) / Tetramethylsilan (NMR reference)
TR	- Repetition time / repetiční čas

## 7 Přílohy

### 7.1 Vybrané geometrické parametry molekul ze stanovených krystalových struktur komplexů

Tab. 4 Vybrané geometrické parametry molekul ze stanovených krystalových struktur.

Sloučenina	<i>pc</i> -[Cu(HL <sup>1</sup> )]	<i>trans</i> -[Cu(L <sup>2</sup> )]	<i>pc</i> -[Cu(HL <sup>2</sup> )]	<i>cis</i> -[Ni(L <sup>2</sup> )]
<b>Vazebné vzdálenosti / Å</b>				
M–N1	2.0673(13)	2.0689(14)	2.102(3)	2.1539(11)
M–N4	2.0172(12)	2.0063(13)	2.123(3)	2.1045(11)
M–N8	2.0643(12)	2.0689(14)	2.089(3)	2.1301(11)
M–N11	2.0228(12)	2.0063(13)	2.120(3)	2.0829(12)
M–O11	2.1479(11)	2.4326(12)	2.093(3)	2.0713(10)
M–O21	-	2.4326(12)	-	2.1134(9)
<b>Vazebné úhly / °</b>				
N1–M–N4	87,29(5)	86,33(5)	85,26(13)	84,27(4)
N1–M–N8	177,50(5)	180,00(7) <sup>#</sup>	179,61(14)	175,84(4)
N1–M–N11	93,23(5)	93,67(5) <sup>#</sup>	93,62(13)	92,75(4)
N1–M–O11	85,46(5)	86,25(5)	87,27(12)	88,37(4)
N1–M–O21	-	93,75(5) <sup>#</sup>	-	95,81(4)
N4–M–N8	93,81(5)	93,67(5) <sup>#</sup>	94,76(13)	92,51(4)
N4–M–N11	146,34(5)	180,00(8) <sup>#</sup>	149,31(13)	96,45(4)
N4–M–O11	108,97(5)	93,76(5)	110,73(12)	88,76(4)
N4–M–O21	-	86,24(5) <sup>#</sup>	-	175,61(4)
N8–M–N11	87,10(5)	86,33(5) <sup>#</sup>	86,17(13)	84,98(4)
N8–M–O11	92,06(4)	93,75(5) <sup>#</sup>	93,09(12)	94,20(4)
N8–M–O21	-	86,25(5) <sup>#</sup>	-	87,60(4)
N11–M–O11	104,61(5)	86,24(5) <sup>#</sup>	99,83(12)	174,76(4)
N11–M–O21	-	93,76(5) <sup>#</sup>	-	87,93(4)
O11–M–O21	-	180,00(7) <sup>#</sup>	-	86,86(4)
<b>Vzdálenosti M···F / Å</b>				
M···F171 / F101	6,7006(10)	5,8131(13)	6,2840(3)	6,4151(10)
M···F172 / F102	5,8125(14)	6,9082(13)	5,884(3)	6,2397(10)
M···F173 / F103	6,3378(12)	6,4138(12)	6,768(3)	5,6200(11)
M···F201	6,9659(11)	-	7,648(3)	5,5964(9)
M···F202	5,0750(11)	-	7,173(4)	6,4776(10)
M···F203	6,5903(13)	-	7,750(3)	6,3195(10)

<sup>#</sup> centrosymetricky sdružený atom (N8 = N1<sup>#</sup>, N11 = N4<sup>#</sup>, O21 = O11<sup>#</sup>)