

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Anorganická chemie



Bc. Adam Jaroš

Makrocyclické komplexy s neuzavřenou koordinační sférou

Macrocyclic complexes with open coordination sphere

Typ závěrečné práce:

Diplomová práce

Vedoucí práce:

doc. RNDr. Vojtěch Kubíček, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně a uvedl veškeré použité zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 14. 5. 2018

Adam Jaroš

Abstrakt

Tato práce se zabývá přípravou tří makrocyclických ligandů s různě nabitými pendantními rameny a studiem jejich acidobazických a koordinačních vlastností. Pomocí potenciometrie, UV–Vis a NMR byly studovány acidobazické vlastnosti ostatních dvou ligandů a stabilita jejich komplexů s galitými, měďnatými a zinečnatými ionty. Pomocí RTG strukturní analýzy byla studována struktura jednoho z připravených ligandů a jeho komplexu s měďnatými ionty v pevné fázi. Struktura komplexů v roztoku byla studována pomocí výpočetní chemie.

Klíčová slova

Makrocyclické komplexy, termodynamická stabilita, fluoridy, interakce, radiofarmaka

Abstract

The aim of this work was to synthesize and study acid–base and coordination properties of ligands bearing a neutral or negative charge on their pendant arms. Acid–base properties of two ligands and thermodynamic stability of their complexes with gallium, copper, and zinc ions were studied using potentiometry, UV–Vis and NMR. Solid state structure of one of the ligands and its complex with copper ion was studied using RTG structural analysis. Structure of complexes in solution was studied using methods of computational chemistry.

Keywords

Macrocyclic complexes, thermodynamic stability, fluorides, interaction, radiopharmaceuticals

Poděkování

Díky za trpělivost a vedení Vojtovi.

Díky za množství konzultací Sandrovi.

Díky za nekonečnou podporu Šárce.

Seznam použitých zkratk

| | |
|--------|---|
| PET | pozitronová emisní tomografie |
| CT | počítačová tomografie |
| MRI | magnetická rezonance |
| FDG | 2-deoxy-2-[¹⁸ F]fluoroglukóza |
| FDM | 2-deoxy-2-[¹⁸ F]fluoromanóza |
| BODIPY | 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen |
| TACN | 1,4,7-triazacyklononan |
| DTPA | kyselina diethylentriaminpentaoctová |
| NOTA | kyselina 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-trioctová |
| NODA | kyselina 1,4,7-triazacyklononan-1,4-dioctová |
| DOTA | kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklodekan-1,4,7,10-tetraoctová |
| RGD | tripeptidová sekvence Arg-Gly-Asp |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| MS | hmotnostní spektrometrie |
| HPLC | vysokoúčinná kapalinová chromatografie |
| EA | elementární analýza |
| RT | laboratorní teplota |
| BnTACN | 1-benzyl-1,4,7-triazacyklononan |
| RVO | rotační vakuová odparka |
| THF | tetrahydrofuran |
| DCM | dichlormethan |
| mCPBA | kyselina 3-chlorperoxybenzoová |
| MeOH | methanol |
| EtOH | ethanol |
| Py | pyridin |
| Ph | fenyl |
| EtOAc | ethylacetát |

Obsah

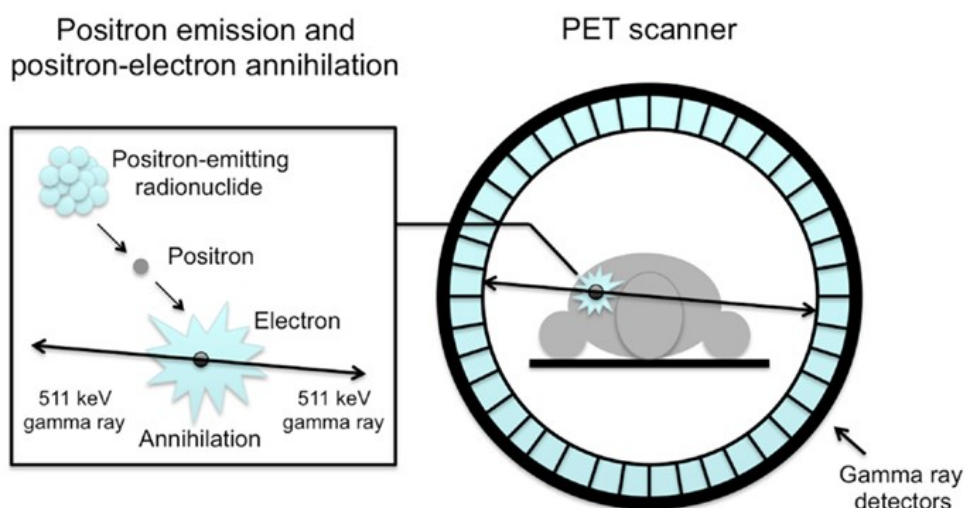
| | |
|---|----|
| 1. Úvod | 9 |
| 1.1. Pozitronová emisní tomografie..... | 9 |
| 1.2. Značení pomocí ^{18}F | 10 |
| 1.2.1. Látky s vazbou B–F | 12 |
| 1.2.2. Látky s vazbou Al–F | 14 |
| 1.2.3. Látky s vazbou Ga–F..... | 16 |
| 1.3. Cíl práce..... | 18 |
| 2. Experimentální část | 19 |
| 2.1. Použité chemikálie..... | 19 |
| 2.2. Použité přístroje..... | 19 |
| 2.3. Syntéza | 20 |
| 2.3.1. Syntéza BnTACN..... | 20 |
| 2.3.2. Syntéza H_2L^1 | 21 |
| 2.3.3. Syntéza H_4L^2 | 22 |
| 2.3.4. Syntéza L^3 | 23 |
| 2.3.5. Příprava ligandů a komplexů v krystalické fázi | 25 |
| 2.4. Titrace..... | 25 |
| 2.4.1. Potenciometrické titrace | 25 |
| 2.4.2. NMR titrace | 26 |
| 2.4.3. UV–Vis titrace..... | 26 |
| 2.5. Modelování struktur v roztoku | 26 |
| 3. Výsledky a diskuze..... | 27 |
| 3.1. Syntéza | 27 |
| 3.1.1. Syntéza BnTACN..... | 27 |
| 3.1.2. Syntéza H_2L^1 | 27 |
| 3.1.3. Syntéza H_4L^2 | 28 |

| | |
|--|----|
| 3.1.4. Syntéza L^3 | 30 |
| 3.2. Acidobazické vlastnosti připravených ligandů..... | 30 |
| 3.3. Koordinační vlastnosti připravených ligandů..... | 33 |
| 3.4. Struktura komplexů v roztoku..... | 41 |
| 3.5. Struktura ligandů a komplexů v pevné fázi..... | 45 |
| 4. Závěr..... | 48 |
| 5. Literatura..... | 49 |

1. Úvod

1.1. Pozitronová emisní tomografie

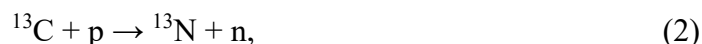
Pozitronová emisní tomografie¹, zkráceně PET, je zobrazovací metoda, pomocí níž lze sledovat metabolické procesy v tělech živočichů. Princip spočívá v použití radioizotopu, jenž je vpraven do těla živočicha, kde vyzařuje pozitrony. Pozitronové záření v těle anihiluje s přítomnými elektrony za vzniku dvou fotonů gama záření o energii 511 keV, které opouští místo anihilace ve vzájemně opačném směru.² Vzniklé gama záření prochází tkáněmi ven z těla, kde je detekováno. Pomocí výpočetní techniky lze následně získat trojdimenzionální snímek, který zobrazuje, kde gama záření vzniká. Anihilaci pozitronu s elektronem za vzniku páru fotonů gama záření a následnou detekci znázorňuje schéma na Obrázku 1.



Obrázek 1. Schéma PET scanneru.³

Přesné určení místa v organismu by však nebylo možné pouze pomocí PET, jelikož záření vzniklé rozpadem radioizotopu nenesou žádnou anatomickou informaci a lze tedy určit pouze přibližné místo v prostoru, ze kterého uniká. Proto jsou používané přístroje kombinací PET detektoru a CT (počítačové tomografie) nebo MRI (snímkování pomocí nukleární magnetické rezonance). Tato kombinace umožňuje získat snímek, na kterém jsou najednou vidět tkáně organismu i místa, ze kterých uniká gama záření.

Jako zdroj pozitronového záření lze použít například izotopy ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{62}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb nebo ^{89}Zr . Zmíněné nekovové radionuklidy jsou nejčastěji získávány z cyklotronu pomocí nukleárních reakcí stabilnějších izotopů s protony či deuterony dle rovnic⁴



Většina zmíněných kovových izotopů je získávána pomocí generátorů (například izotop ^{89}Zr je produkován na cyklotronu), což jsou zařízení, jež obsahují na nosiči mateřský izotop, který se pomalu rozkládá na požadovaný dceřiný izotop, který je z nosiče následně eluován. Díky rozličnosti jednotlivých zářičů, které lze zakomponovat do celé škály biologicky aktivních sloučenin, je možné sledovat specifické děje v různých orgánech. Tabulka 1 shrnuje radioizotopy využívané při PET.

Tabulka 1. Vybrané radioizotopy používané při PET.¹

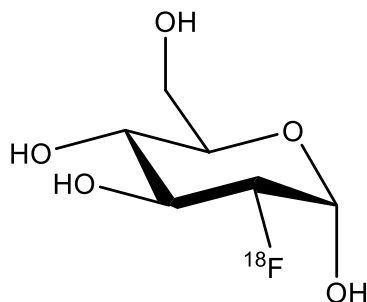
| Izotop | Aplikace |
|------------------|---|
| ^{11}C | Lokalizace tumorů, mozkové dopaminové receptorové vazby, metabolismus srdeční svaloviny |
| ^{13}N | Průtok krve srdeční svalovinou |
| ^{15}O | Metabolismus kyslíku, průtok a objem krve v mozku a srdeční svalovině |
| ^{18}F | Lokalizace tumorů, metabolické reakce |
| ^{82}Rb | Průtok krve srdeční svalovinou |

Jedním z nejpoužívanějších zdrojů pozitronů je ^{18}F , jelikož vyzařuje pozitrony o maximální energii 635 keV. Nejpravděpodobnější energie vyzářeného pozitronu je však pouze 202 keV.⁵ Další výhodou izotopu ^{18}F je poločas rozpadu 109,8 minuty. Ze zmíněných výhod izotopu ^{18}F vyplývá, že radiofarmakum přestává být aktivní již po 24 hodinách a emitované záření o relativně nízké energii nezatěžuje organismus pacienta více, než je nutné.

1.2. Značení pomocí ^{18}F

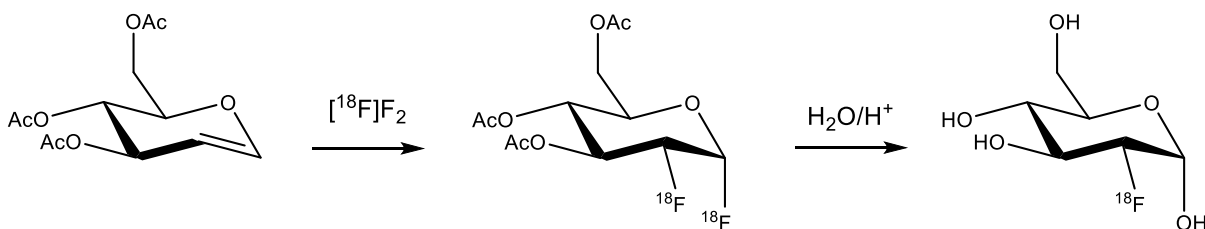
Tradiční způsob přípravy molekul značených ^{18}F spočívá ve vytvoření kovalentní vazby mezi atomem fluoru a atomem uhlíku. Nejpoužívanější látkou, která obsahuje kovalentně vázaný ^{18}F , je 2–deoxy–2–[^{18}F]fluoroglukóza (FDG). FDG (Obrázek 3) byla původně vytvořena za účelem výzkumu nervových drah v mozku pomocí sledování metabolismu glukózy.⁶ Zvýšená míra glykolýzy v nádorech, takzvaný Warburgův efekt⁷, však umožnila využití [^{18}F]FDG

i v onkologii. Syntéza FDG bez radioaktivního izotopu byla prozkoumána již dříve^{8,9}, ale ukázalo se, že postupy přípravy nejsou přenosné na syntézu [¹⁸F]FDG. Vytvořený radioizotop fluoru by musel být nejprve převeden na vhodný prekurzor, tento postup by zvyšoval náročnost přípravy radiofarmaka a prodleva by způsobila další snížení aktivity radioizotopu.



Obrázek 2. Strukturální vzorec [¹⁸F]FDG.

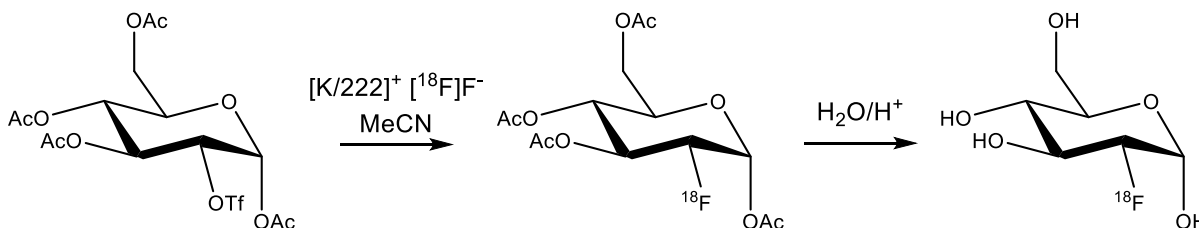
Jeden z prvních navržených postupů přípravy [¹⁸F]FDG zahrnoval použití molekulárního fluoru, jelikož radioaktivní molekula [¹⁸F]F₂ byla dostupná nukleární reakcí ²⁰Ne(d,α)¹⁸F. Tato elektrofilní syntéza, znázorněná na **Obrázku 3**, vyžadovala značnou péči vzhledem k reaktivitě molekulárního fluoru, trvala přibližně 110 minut a radiochemický výtěžek byl 8 %.^{10,11} Později se ukázalo, že všechny reakce vycházející z molekulárního radiofluoru, poskytují jako vedlejší produkt 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoromanózu (FDM), která snižuje ovlivněním metabolismu příjem FDG. Další nevýhodou použití molekuly [¹⁸F]F₂ je fakt, že pouze jeden atom fluoru z molekuly je zakomponován do radiofarmaka, což znamená, že 50 % cyklotronem vytvořené aktivní látky není využito.



Obrázek 3. Schéma elektrofilní syntézy [¹⁸F]FDG.

Jelikož jsou ionty [¹⁸F]F⁻ dostupné nukleární reakcí ¹⁸O(p,n)¹⁸F, dají se snadno separovat od zbytku použité [¹⁸O]H₂O a manipulace s nimi je mnohem bezpečnější a snazší než s plynným fluorem, byl kladen důraz na nalezení syntetické cesty s jejich využitím.¹² Hlavní překážkou ve využití fluoridů byly nízké výtěžky, zapříčiněné nevhodnými protiiony. Zvýšení nukleofilního charakteru fluoridů bylo docíleno například použitím kryptandů¹³, což umožnilo další rozvoj

radiofluorové chemie. Nukleofilní příprava [^{18}F]FDG, znázorněná na **Obrázku 4**, byla dále optimalizována, automatizována a je využívána do současnosti s výtěžky, které přesahují 50 % a dobou přípravy pod 1 hodinu.¹⁴



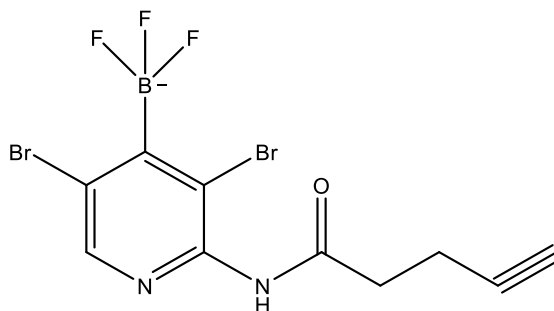
Obrázek 4. Schéma nukleofilní syntézy [^{18}F]FDG.

Mezi další biologicky aktivní látky označené v minulosti izotopem ^{18}F patří například guanin, jehož značenou formu lze využít v genetickém inženýrství, nebo aminokyselina L-DOPA, jež je prekurzorem dopaminu, norepinephrinu a epinephrinu.^{15,16}

Z výše zmíněného plyne, že syntéza látek s kovalentní vazbou C–F je, v současnosti již méně než v 80. letech, náročná, a proto byly zkoumány jiné způsoby označení molekul pomocí radionuklidu ^{18}F . První experimenty zahrnovaly výzkum binárních sloučenin jako například SiF_4 , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- a SbF_6^- .¹⁷ Výzkum byl dále rozšířen o některé organické sloučeniny, například Me_3SiF , jež byl připraven v roce 1985.¹⁸ V návaznosti na tento výzkum byla navržena metoda použití sloučenin křemíku, které byly využity k označení některých biomolekul a snímkovány *in vivo*.¹⁹ Další podstatnou skupinou zkoumaných látek byly sloučeniny radionuklidu ^{18}F s prvky 13. skupiny periodické soustavy prvků – borem, hliníkem a galiem.

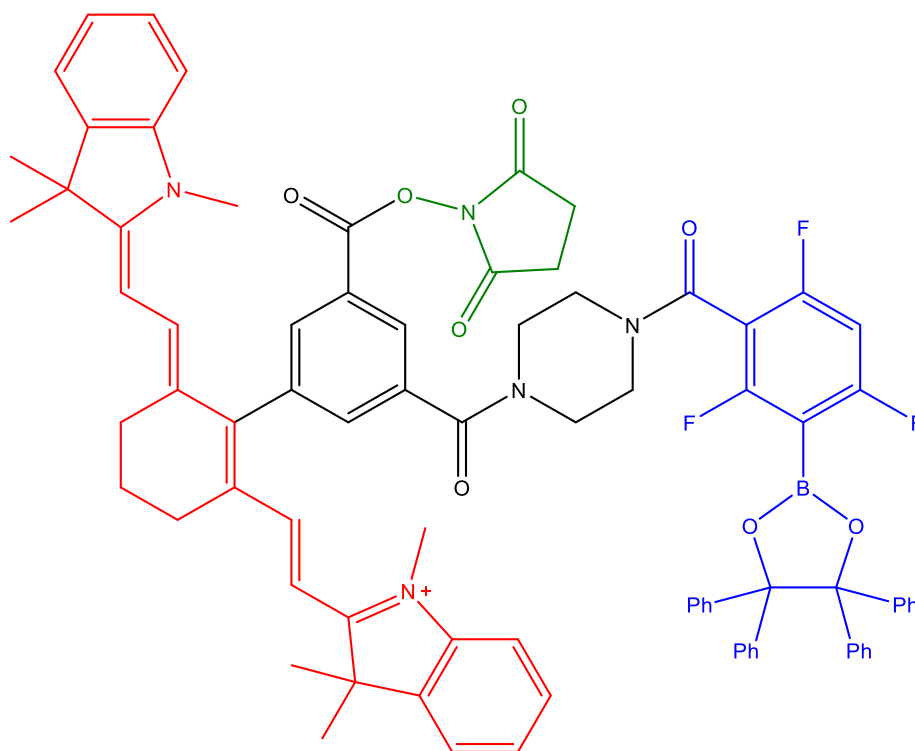
1.2.1. Látky s vazbou B–F

Afinita boru k fluoru je zřejmá ze stability sloučenin obsahujících anion BF_4^- a triarylboranů, jež jsou využívány jako receptory a senzory fluoridových aniontů.²⁰ Reakce, při nichž vzniká kovalentní vazba B–F, jsou většinou velmi rychlé a mohou být provedeny ve vodných roztocích, což je pro aplikaci v radiochemii výhodou. Příklad molekuly, kterou lze označit a následně konjugovat na biomolekuly je zobrazen na **Obrázku 5**.



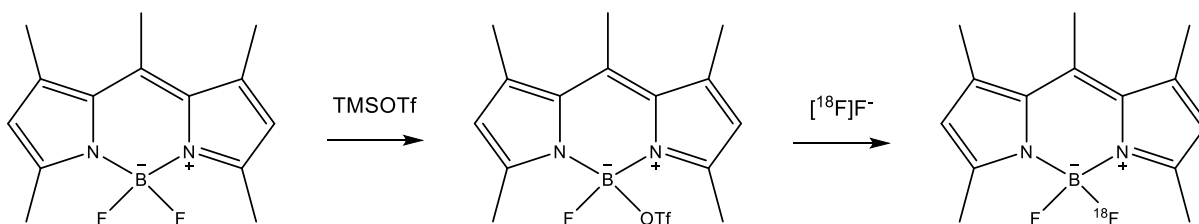
Obrázek 5. Příklad fluorované molekuly, která slouží jako receptor ^{18}F . Alkyn na konci molekuly umožňuje skupinu připojit k biomolekulám.²¹

Jak bylo zmíněno výše, PET je často kombinována s dalšími zobrazovacími metodami. Jednou z těchto metod může být i fluorescenční snímkování, pokud je součástí molekuly nesoucí pozitronový zářič i fluorofor. Snaha o vytvoření takových bifunkčních molekul vedla mimo jiné k poměrně složitým látkám (**Obrázek 6**), jejichž syntéza je komplikovaná a probíhá s nízkými výtěžky.²²



Obrázek 6. Bifunkční molekula použitelná pro kombinaci PET a fluorescenčního snímkování. Modrá část slouží jako receptor ^{18}F , červená část je fluoroforem a zelená část je esterová skupina aktivovaná sukcinimidem, kterou lze použít k navázání na biomolekuly.

Snadno lze získat bifunkční molekuly s barvivou BODIPY, jelikož obsahují ve své struktuře atomy fluoru vázané kovalentně na atomy boru. Tato barviva jsou dobře rozpustnými fluorofory s podstatně jednodušší strukturou, jejichž fluorescenční vlastnosti jsou nezávislé na použitém rozpouštědle.²³ Vazba mezi atomy fluoru a boru je však v dané molekule poměrně stabilní a atomy fluoru tedy nelze snadno substituovat radionuklidem ^{18}F . Z tohoto důvodu byly zkoušeny nové strategie, jak aktivovat danou vazbu. Jedním z vhodných reaktantů je trimethylsilyltriflát, jenž nahrazuje jeden z atomů fluoru v použitém BODIPY barvivo (**Obrázek 7**). Tato molekula je velmi labilní a při kontaktu s anionty $^{18}\text{F}^-$ vzniká analog původního BODIPY s ^{18}F atomem vázaným k atomu boru a kompletní konverze je dosaženo během ~ 2 minut. Dále byly zkoumány izotopické substituce ^{18}F za ^{19}F s použitím Bronstedových a Lewisových kyselin. Nejvyšších radiochemických výtěžků bylo dosaženo při použití chloridu cíničitého v acetonitrilu.^{24,25}



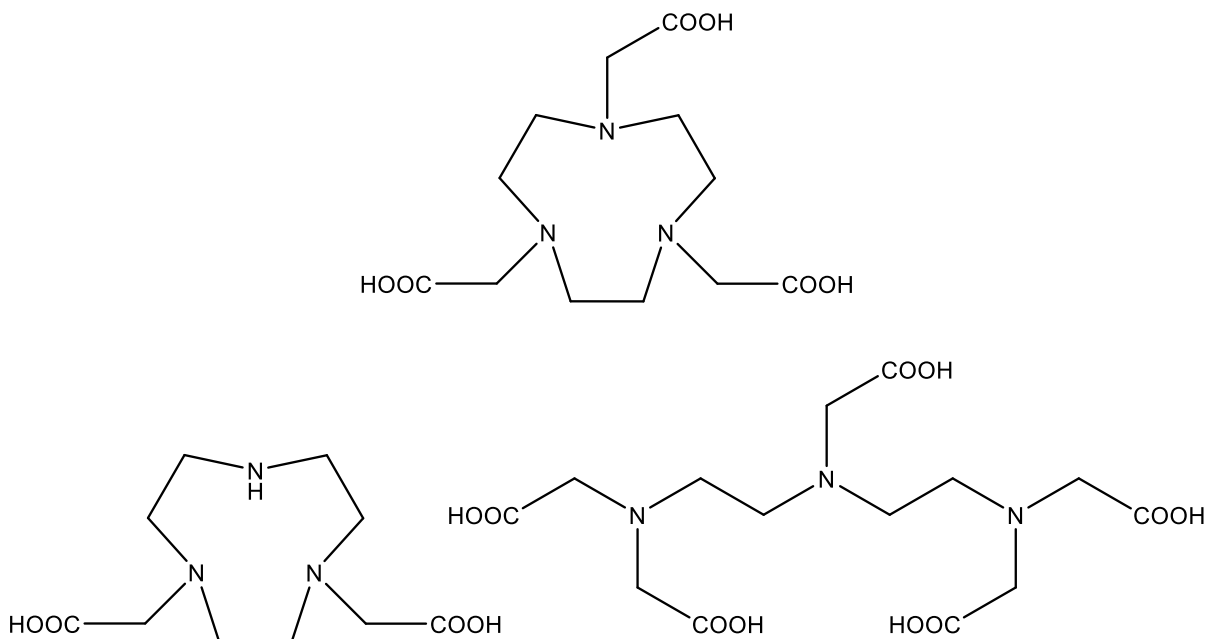
Obrázek 7. Schéma syntézy značené bifunkční molekuly BODIPY barviva.

Oba výše zmíněné přístupy ke značení BODIPY barviv jsou radiochemicky zajímavé, avšak vyžadují nevodná rozpouštědla, což je v praxi značně limitující vzhledem k radiofluoraci konjugátů barviv s biomolekulami. Byl proto připraven derivát BODIPY jádra, který je modifikován trimethylamoniumfenylem, jenž zvyšuje rozpustnost celé molekuly ve vodě.²⁶ Takto upravené jádro s hydroxylovou skupinou navázanou na atom boru bylo ponecháno reagovat s $[^{18}\text{F}]\text{-KHF}_2$ za vzniku značené BODIPY molekuly, jejíž stabilita byla následně testována *in vivo* na laboratorních myších. Tyto testy ukázaly, že molekula je v prostředí organismu dostatečně stabilní a lze ji tedy aplikovat v radiomedicíně. I proto byly následně zkoumány konjugáty bifunkčních BODIPY značených molekul s biomolekulami.²⁷

1.2.2. Látky s vazbou Al–F

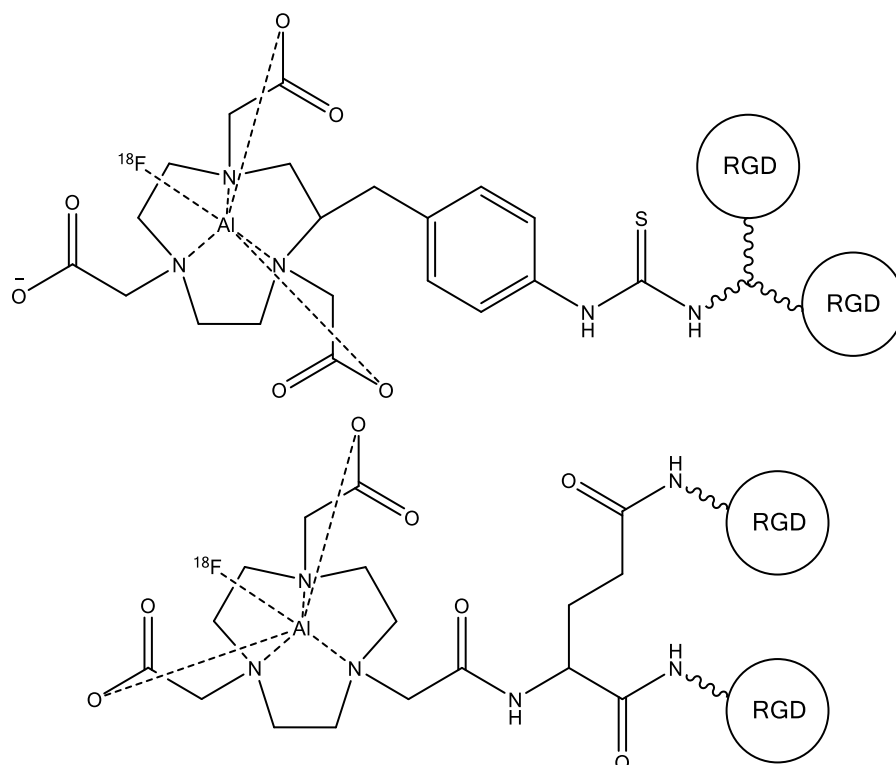
Atomy hliníku vykazují vyšší afinitu k atomům fluoru než atomy boru nebo galia, což znamená, že sloučeniny hliníku jsou ideální pro značení aniony $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$.²⁸ Jelikož stabilní komplex hliníku s ligandem, který lze připojit na biomolekuly, by neohrozil organismus intoxikací hliníkovými ionty, byl výzkum zaměřen na koordinační sloučeniny hliníku.²⁹ Mezi vhodné ligandy pro

komplexaci Al^{3+} patří například DTPA, NOTA nebo NODA (**Obrázek 8**). Jelikož ionty Al^{3+} preferují v komplexu koordinační číslo 6, měl by ideální ligand koordinovat Al^{3+} pět atomů, jelikož poslední pozici by poté obsadil atom fluoru. Toto přímo koresponduje s faktem, že výtěžky vzniklých koordinačních sloučenin byly v případě pentadentátního ligandu NODA přibližně osmkrát vyšší než při použití hexadentátního ligandu NOTA, jelikož třetí acetylová skupina ve struktuře ligandu NOTA konkuruje atomům fluoru.³⁰



Obrázek 8. Strukturální vzorce molekul ligandů vhodných ke komplexaci iontu Al^{3+} . Nahoře NOTA, vlevo NODA a vpravo DTPA.

Výše zmíněné multidentátní ligandy byly konjugovány s biomolekulami a testovány *in vivo* a *in vitro*. Analýza moči laboratorních myši, jimž byly konjugáty podány, ukázala, že izotop ^{18}F byl navázán na ion hliníku v komplexu. U biokonjugátů byla zkoumána účinnost koordinace fluoridových anionů v závislosti na pH a teplotě, protože jde o v organismu podstatné parametry. Optimální rozsah pH se pohybuje kolem hodnoty 5, jelikož při nižších hodnotách pH dochází k protonizaci anionu F^- a při vyšších hodnotách pH dochází k precipitaci hydroxokomplexů hliníku. Nevýhoda tohoto postupu je, že proces komplexace vyžaduje vyšší reakční teplotu. Byl proto zvolen odlišný přístup – nejprve připravit značenou koordinační sloučeninu a následně ji konjugovat s biomolekulami. Některé konjugáty na bázi NOTA již byly použity *in vivo* u pacientů s plicní rakovinou. Konkrétně jde o látky zvané Alfatidy (**Obrázek 9**), které jsou v současnosti ve fázi klinického testování.^{31,32,33,34}



Obrázek 9. Alfatidy – biokonjugáty obsahující koordinační vazbu Al–F. Část molekuly označená RGD, je proteinová sekvence, která se váže na $\alpha_v\beta_3$ integrin v nádorových tkáních.³⁵

1.2.3. Látky s vazbou Ga–F

Sloučeniny galia jsou již v radiomedicíně využívány, a to konkrétně látky s izotopy ^{67}Ga a ^{68}Ga . Rozdíl mezi těmito izotopy spočívá především v různých typech radioaktivních rozpadů, kterým podléhají. Izotop ^{67}Ga je produkován pomocí cyklotronu a rozpadá se elektronovým záchytem ($t_{1/2} = 78,3$ h), v jehož důsledku je vyzářen gama foton, který lze detekovat gama kamerou. Izotop ^{68}Ga lze získat z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru a z 90 % se rozpadá vyzářením pozitronu ($t_{1/2} = 67,7$ min), což z něj činí dostupný a využitelný radionuklid v PET.³⁶

Jedním z prvních radiofarmak značených izotopem ^{67}Ga , byl komplex s kyselinou citronovou.³⁷ Tento komplex není v organismu stabilní a pozdější výzkum ukázal, že v těle dochází ke tvorbě nových komplexů ^{67}Ga s transferrinem a haptoglobinem.³⁸ Rozpad citrátového komplexu a vznik nových komplexů s biomolekulami je přisuzován podobnému iontovému poloměru a koordinačních vlastností ionů Fe^{3+} a Ga^{3+} .³⁹ Z těchto důvodů by ideální radiofarmakum obsahující galium mělo být velmi stabilní. Podobně jako u ionů Al^{3+} vykazují komplexy vyšší stabilitu, pokud jsou ligandy modifikované makrocycly jako NOTA či DOTA. DOTA je známým a často používaným ligandem pro jiné kovy ve stejném oxidačním stavu, například komplex Gd^{3+} je využíván jako MRI kontrastní látka.⁴⁰ Iony galia (62 pm) mají oproti ionům

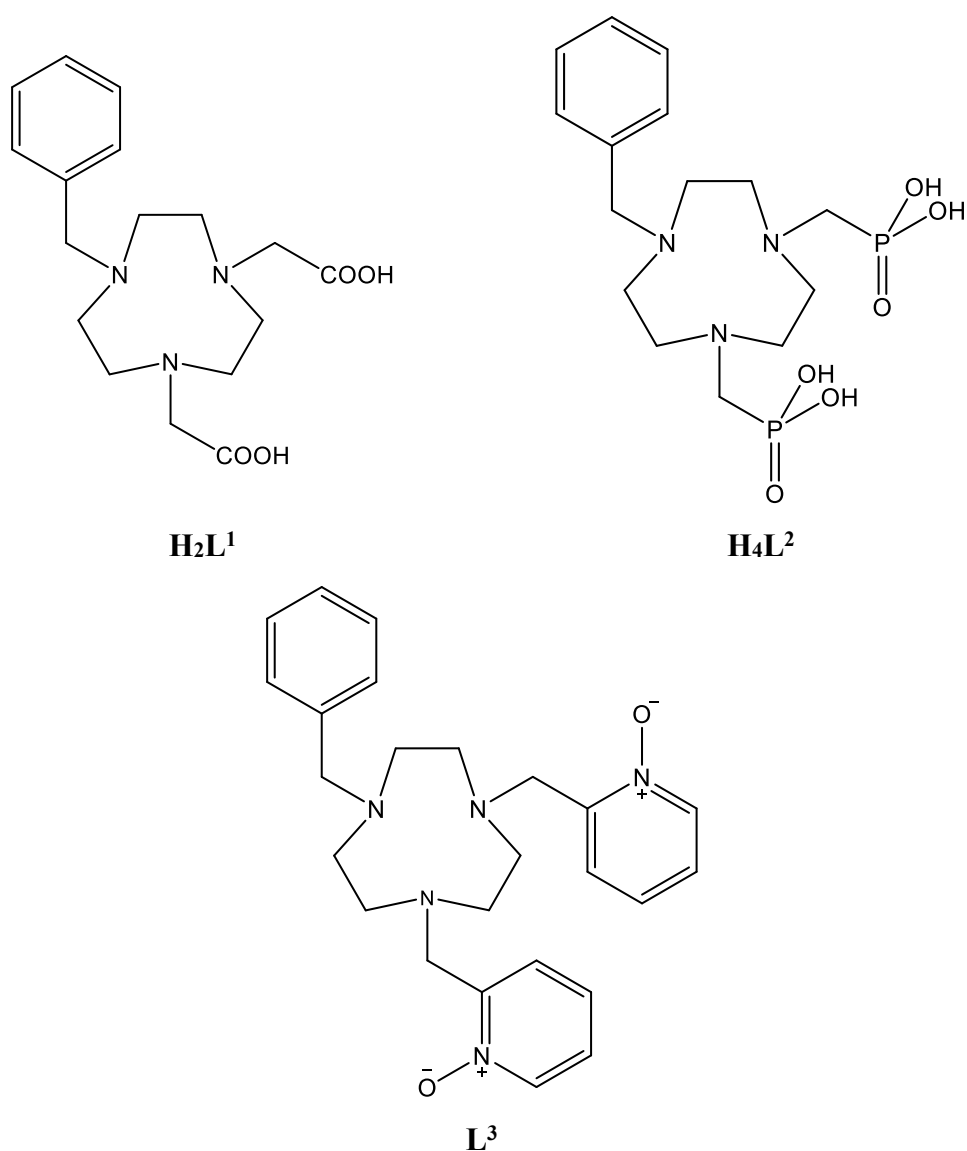
gadolinia (94 pm) menší poloměr⁴¹ a kavita DOTA je pro ně příliš velká, následkem čehož jsou komplexy Ga^{3+} s NOTA stabilnější než s DOTA.^{42,43,44} Komplexace galitých ionů s NOTA je navíc rychlejší oproti kinetice komplexace s DOTA.⁴⁵ Termodynamická stabilita a rychlá kinetika komplexace dokazuje, že ligandy na bázi TACN jsou ideální pro aplikace v medicíně.

Přestože výzkum ligandů pro iony Ga^{3+} byl nejprve motivován vytvořením ligandů pro galiové radioizotopy, byly získané poznatky použity pro design sloučenin značených izotopem ^{18}F . Jeden z prvních výzkumů zaměřených na ligandy pro Ga^{3+} se zabýval methylovanými a benzylovanými deriváty TACN. Byly vytvořeny komplexy Al^{3+} , Ga^{3+} a In^{3+} s těmito ligandy a na nich bylo vyzkoušeno značení pomocí $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-KF}$, které vedlo k radiochemickému výtěžku přibližně 30 % při laboratorní teplotě.⁴⁶ Podobné experimenty byly posléze provedeny s ligandem, který obsahoval karboxylová pendantní ramena. Značení takového komplexu vedlo k radiochemickému výtěžku přibližně 70 % při 80 °C.⁴⁷ Dále byly pro účely značení koordinací využity necyklické ligandy, například thiosemikarbazony, se kterými bylo dosaženo radiochemického výtěžku přibližně 6 %.^{48,49}

Ve výše zmíněných výzkumech komplexů galia a jejich vázání s radioaktivním izotopem fluoru ^{18}F bylo zkoumáno pouze několik ligandů s cílem stanovit radiochemický výtěžek. Motivací této práce je tedy příprava nových ligandů, podrobnější zkoumání jejich komplexů (stabilita a kinetická inertnost) a studium koordinace fluoridových aniontů v závislosti na náboji pendantních ramen.

1.3. Cíl práce

Cílem práce bylo syntetizovat pentadentátní ligandy s karboxylovými, pyridin-*N*-oxidovými a fosfonátovými skupinami (**Obrázek 10**) a charakterizovat je pomocí ^1H , ^{13}C a ^{31}P NMR, MS a EA. Ligandy byly navrženy tak, aby docházelo k pentakoordinaci ionů Ga^{3+} se záměrem obsadit volnou koordinační pozici aniony F^- . Dále byly ligandy navrženy tak, aby byly náboje na pendantních ramenech různé – záporné náboje na karboxylovém a fosfonátovém ligandu a neutrální pyridin-*N*-oxidový ligand. Náboje pendantních ramen mohou mít totiž výrazný vliv na koordinaci záporného fluoridového aniontu.



Obrázek 10. Navržené ligandy.

2. Experimentální část

2.1. Použité chemikálie

V průběhu syntézy bylo využito chemikálií z komerčně dostupných zdrojů (Sigma-Aldrich, Fluka, Lach-Ner, Lachema, Lindt, Penta). Deionizovaná voda byla vyrobena na PřF UK reverzní osmózou.

Roztoky iontů kovů (CuCl_2 , $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ a $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$) byly připraveny rozpuštěním rekrystalizovaných solí v deionizované vodě a jejich přesná koncentrace byla stanovena chelatometrickou titrací (pro účely potenciometrie). Titrační roztok hydroxidu tetramethylamonného byl připraven rekrystalizací komerčně dostupného NMe_4Cl z horkého isopropanolu, krystalická sůl byla následně vysušena v evakuovaném exikátoru a převedena na iontoměnič Dowex 1 v OH^- cyklu. Hydroxid byl následně z anexu eluován deionizovanou vodou pod inertní argonovou atmosférou. Přesná koncentrace hydroxidu byla určena titrací hydrogenftalátu draselného.

2.2. Použité přístroje

NMR spektra jader ^1H , ^{13}C , ^{19}F a ^{31}P byla měřena na spektrometrech Varian VNMRS 300 a Bruker Ascend 400 při 25 °C. MS spektra byla získána na spektrometru Bruker ESQUIRE 3000 (zdroj iontů ESI, detekce IT). Flash chromatografie byly provedeny na chromatografu Büchi Sepacore s detektorem Büchi UV Photometer C-240.

Pro potenciometrii byla použita kombinovaná elektroda typu GK 240B a její potenciál byl odečítán pH metrem PHM 240, jehož přesnost byla 0,1 mV. Titrační roztok $(\text{NMe}_4)\text{OH}$ byl přidáván automatickou byretou 2-ml ABU 900 o přesnosti 0,001 ml.

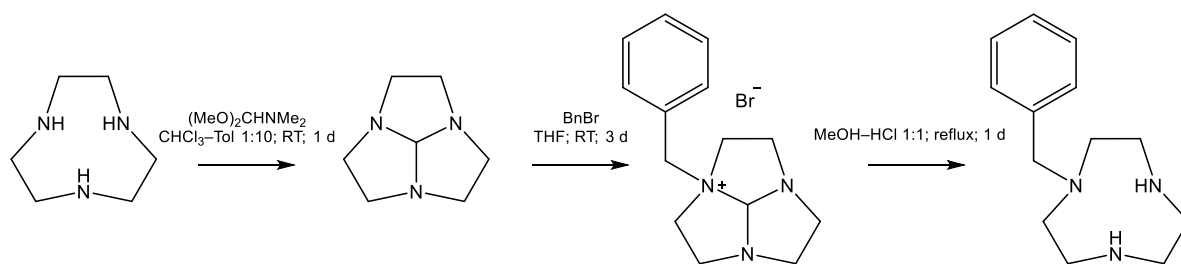
UV-Vis spektra byla měřena na jednopaprskovém spektrofotometru Analytikjena Specord 50.

Hodnoty získané z titrací byly zpracovány v programu OPIUM⁵⁰.

Difrakce RTG záření na monokrystalech připravených látek byly měřeny pomocí difraktometru Bruker D8 VENTURE Kappa Duo PHOTON100 s použitím vlnové délky MoK_α (0.71073 Å) při teplotě 120 K. Měření a vyřešení krystalových struktur (SHELXS97)⁵¹ bylo provedeno Dr. Ivanou Císařovou, vypřesnění struktur (SHELXL2014)⁵² pak doc. Janem Kotkem.

2.3. Syntéza

2.3.1. Syntéza BnTACN



Obrázek 11. Schéma přípravy BnTACN.

Syntéza BnTACN (**Obrázek 11**) je tříkroková a byla provedena na základě literatury.⁵³ Do 100ml baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo převedeno 2,50 g TACN (19,4 mmol) a látka byla rozpuštěna ve směsi 50 ml toluenu a 5 ml CHCl_3 . Po rozpuštění veškerého TACN bylo do baňky převedeno 2,53 g $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ (21,2 mmol; 1,1 eq.) a směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Následně bylo odpařeno veškeré rozpouštědlo na rotační vakuové odparce (RVO). Odparek byl rozpuštěn ve 40 ml THF a za stálého míchání k němu bylo po malých dávkách převedeno 3,64 g benzylbromidu (21,3 mmol; 1,1 eq.) rozpuštěného v 10 ml THF. Reakční směs byla ponechána míchat 3 dny při laboratorní teplotě. Po uplynutí této doby byla směs přefiltrována přes fritu o hrubosti S3, pevná fáze byla promyta THF a filtrát byl následně odpařen do sucha na RVO. Odparek byl rozpuštěn v 50 ml směsi koncentrovaná HCl – MeOH v poměru 1:1 a směs byla zahřívána pod refluxem přes noc. Reakce byla ukončena odpařením roztoku do sucha na RVO. Odparek byl poté rozpuštěn v malém množství isopropanolu a ke vzniklému roztoku byl přikapán diethylether. V chladu došlo k vyloučení krystalů, které byly přefiltrovány přes fritu o hrubosti S4. Opakovanou krystalizací bylo získáno 3,31 g produktu **BnTACN·2HCl·0,5H₂O**, což odpovídá výtěžku 57 %.

Charakterizace:

NMR (400 MHz, D_2O):

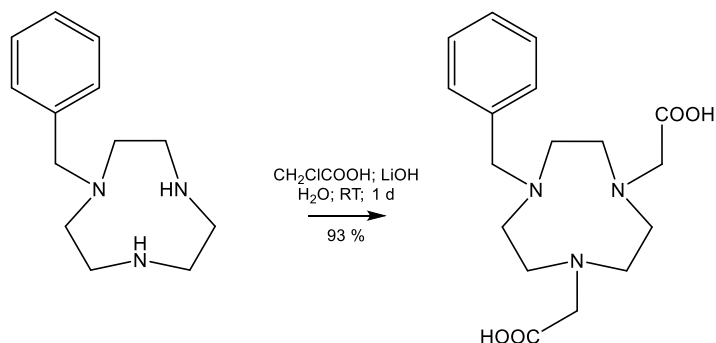
^1H δ 3,07 (cyklus, m, 4H); 3,24 (cyklus, m, 4H); 3,64 (cyklus, s, 4H); 3,95 (CH_2 , s, 2H); 7,48 (Ph, m, 5H)

^{13}C { ^1H } δ 42,3 (cyklus,s); 43,7 (cyklus, s); 47,7 (cyklus, s); 59,1 (CH_2 –Ph, s); 128,3 (Ph, s); 128,8 (Ph, s); 130,2 (Ph, s); 135,4 (Ph, s)

EA: C 52,2 (52,2); H 7,9 (8,0); N 14,1 (14,0); Cl 22,9 (23,1)

MS: (+) 220,5 [$\text{M}+\text{H}^+$]⁺

2.3.2. Syntéza H₂L¹



Obrázek 12. Schéma přípravy H₂L¹.

Syntéza H₂L¹ je jednokroková a byla provedena dle schématu na **Obrázku 12**. Do 50ml baňky bylo převedeno 499 mg BnTACN·2HCl·0,5H₂O (1,66 mmol) a 1,10 g ClCH₂COOH (11,7 mmol; 7,0 eq.) a rozpuštěno v 25 ml deionizované vody. Ke směsi bylo přidáno 805 mg LiOH·H₂O (19,2 mmol; 12,0 eq.). Směs byla zahřáta na 60 °C a ponechána míchat přes noc. Suspenze byla následně převedena na sloupec kationtového iontoměničce DOWEX 50 v kyselém cyklu a produkt byl eluován 10% vodným roztokem pyridinu. Pyridinové frakce byly spojeny a odpařeny do sucha na RVO. Odparek byl rozpuštěn v deionizované vodě a znovu odpařen do sucha, aby došlo k odpaření veškerých zbytků pyridinu. Konečná hmotnost produktu **H₂L¹·H₂O** ve formě bílého prášku byla 561 mg, což odpovídá výtěžku 93 %.

Charakterizace:

NMR (400 MHz, D₂O, pD ~ 4):

¹H δ 2,67–3,77 (cyklus, CH₂–CO, m, 16H); 4,47 (CH₂–Ph, s, 2H); 7,41–7,69 (Ph, m, 5H)

¹³C {¹H} δ 50,8 (cyklus, s); 50,9 (cyklus, s); 51,9 (cyklus, s); 59,3 (CH₂–CO, s); 61,4 (CH₂–Ph, s); 130,1 (Ph, s); 130,2 (Ph, s); 130,9 (Ph, s); 131,8 (Ph, s); 175,9 (CO, s)

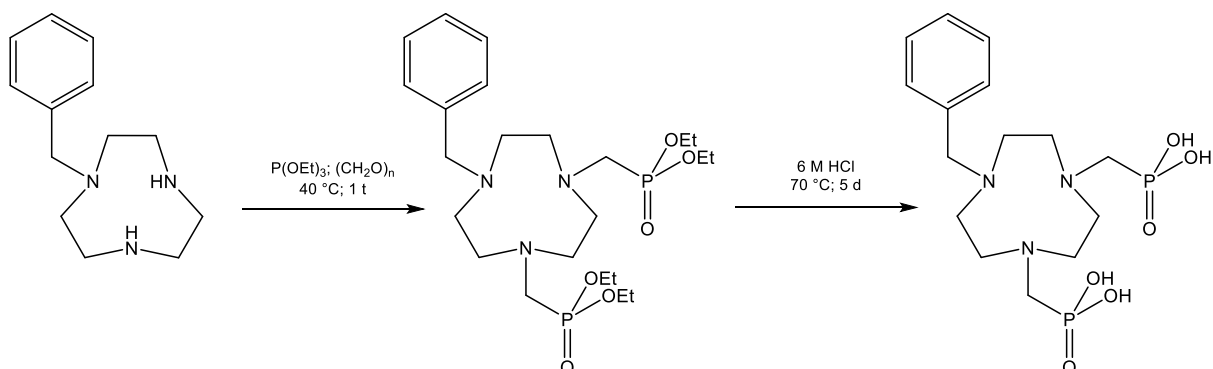
EA: C 57,6 (57,8); H 7,6 (7,7); N 11,8 (11,9); O 23,0 (22,6)

MS (ESI):

(–) 334,0 [M–H⁺][–]

(+) 336,2 [M+H⁺]⁺

2.3.3. Syntéza H₄L²



Obrázek 13. Schéma přípravy L².

Syntéza H₄L² je dvoukroková a byla provedena dle schématu na **Obrázku 13**. Nejprve byl BnTACN·2HCl·0,5H₂O rozpuštěn v 50 ml 10% NaOH a vzniklý roztok byl následně třikrát extrahován 50 ml CHCl₃. Organické frakce byly spojeny a odpařeny do sucha, což vedlo k získání 580 mg BnTACN (2,65 mmol) jako volné báze. K BnTACN bylo přidáno 203 mg paraformaldehydu (6,77 mmol; 2,5 eq.) a směs byla suspendována v 20 ml triethylfosfitu (0,12 mol; 45 eq.). Reakční směs byla ponechána míchat při 40 °C po dobu jednoho týdne. Poté byla směs odpařena do sucha, odparek byl rozpuštěn v EtOH a vzniklý roztok byl opět odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn v 5 ml deionizované vody a roztok byl nanesen na 100ml sloupec iontoměniče DOWEX 50. Nejprve byla provedena eluce 500 ml H₂O, následně 500 ml směsi H₂O–EtOH 1:1 a nakonec 500 ml NH₃–EtOH 1:1. Amoniakální frakce byly spojeny a odpařeny. Odparek byl rozpuštěn v 50 ml 6M HCl a směs byla ponechána míchat při 70 °C po dobu jednoho týdne. Poté byla reakční směs odpařena do sucha, odparek byl rozpuštěn a vzniklý roztok byl znovu odpařen do sucha. 100 mg odparku bylo rozpuštěno v ~1 ml deionizované vody a vzniklý roztok byl nanesen na 50 ml sloupec iontoměniče DOWEX 50. Nejprve byla provedena eluce 250 ml H₂O a následně 50 ml NH₃–H₂O 1:1. Amoniakální frakce byly odpařeny do sucha, čímž byl získán produkt o čistotě ~90 % (dle NMR).

Charakterizace:

NMR (400 MHz, D₂O):

¹H δ 2,66 – 3,20 (cyklus, CH₂–P, m, 16H); 4,16 (CH₂–Ph, s, 2H); 7,30 – 7,54 (Ph, m, 5H)

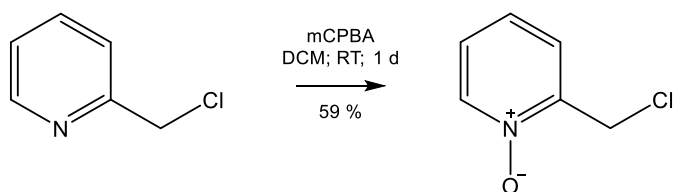
¹³C {¹H} δ 49,3 (cyklus, d, ³J_{CP} = 6 Hz); 49,7 (cyklus, s); 50,7 (cyklus, d, ³J_{CP} = 4 Hz); 52,9 (CH₂–P, d, ¹J_{CP} = 145 Hz); 58,8 (CH₂–Ph, s); 129,1 (Ph, s); 129,5 (Ph, s); 130,8 (Ph, s); 131,5 (Ph, s)

³¹P δ 16,5 (t, ²J_{HP} = 10 Hz)

MS: (+) 408,1 [M+H]⁺

2.3.4. Syntéza L³

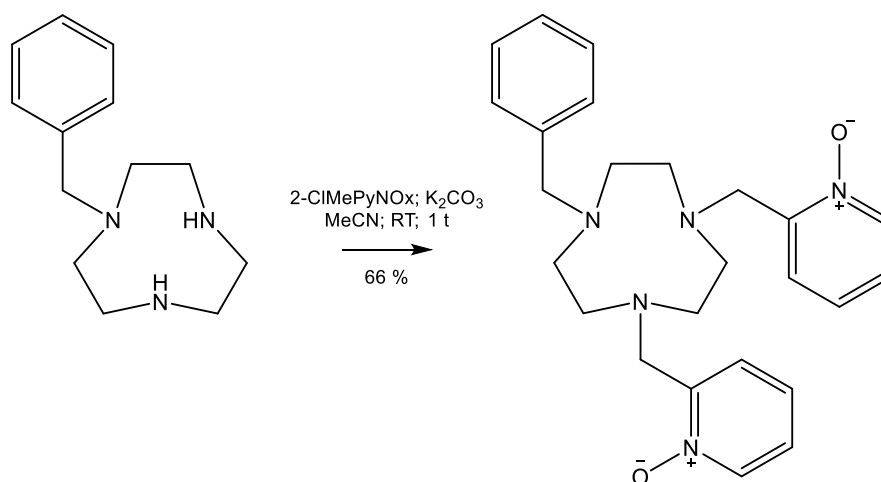
Syntéza prekurzoru



Obrázek 14. Schéma přípravy prekurzoru.

Syntéza prekurzoru je jednokroková a byla provedena dle schématu na **Obrázku 14**. 2,00 g 2-(chloromethyl)pyridinu hydrochloridu (12,2 mmol) byly rozpuštěny v 60 ml DCM a vzniklý roztok byl nanesen na sloupec neutrální aluminy (5 g v DCM). Kolona byla promyta dalšími 140 ml DCM. Lehce nažloutlý eluát byl ochlazen v ledové lázni. K roztoku bylo během 5 minut přikapáno 4,66 g mCPBA (27,0 mmol, 2,2 eq.) v 50 ml DCM. Roztok byl ponechán míchat při RT přes noc. Následující den byl roztok odpařen do sucha na RVO, odparek byl resuspendován v 25 ml DCM a přefiltrován přes mikrofiltr. Čirý filtrát byl nanesen na sloupec neutrální aluminy (10 g v DCM). Následně byla provedena eluce 50 ml 3% roztoku MeOH v DCM a eluát byl odpařen do sucha. Odparek byl rozpuštěn v 20 ml DCM a nanesen na sloupec neutrální aluminy (20 g v DCM). Následná eluce byla provedena 100 ml 3% roztoku MeOH v DCM. Produkt byl separován z eluátu pomocí flash chromatografie na silikagelové koloně (80 g SiO₂, mobilní fáze EtOAc–MeOH). Frakce s produktem byly spojeny a odpařeny do sucha. Hmotnost odparku byla 1,03 g, což odpovídá výtěžku 59 %.

Syntéza L³



Obrázek 15. Schéma přípravy L³.

Syntéza L³ je jednokroková a byla provedena dle schématu na **Obrázku 15**. Do 100ml baňky bylo převedeno 800 mg BnTACN·2HCl·0,5 H₂O (2,7 mmol) a rozpuštěno ve 20 ml MeCN.

901 mg prekurzoru (6,3 mmol; 2,3 eq.) bylo rozpuštěno v 10 ml MeCN a vzniklý zelený roztok byl převeden k roztoku BnTACN do baňky, což doprovázela změna barvy roztoku na nažloutlou. Do směsi bylo dále přidáno 2,23 g K₂CO₃ (16,1 mmol; 6 eq.). Směs byla zahřata na 40 °C a ponechána míchat po dobu jednoho týdne. Následně byla provedena filtrace přes fritu o hrubosti S4 a pevná fáze byla promyta MeCN. Filtrát byl odpařen do podoby žlutého oleje, který byl poté rozpuštěn ve 2 ml směsi H₂O–MeCN v poměru 1:1. Směs byla separována na silikagelové koloně v reverzní fázi pomocí flash chromatografie s gradientem H₂O→MeCN (v obou rozpouštědlech byla 5% kyselina trifluoroctová jako aditivum). Frakce, které dle HPLC obsahovaly produkt, byly spojeny a odpařeny do sucha. Produkt **L³·2CF₃COOH·H₂O** byl získán v podobě hnědého oleje o hmotnosti 1,20 g, což odpovídá výtěžku 66 %.

Charakterizace:

NMR (400 MHz, D₂O):

¹H δ 2,45 (cyklus, m, 2H); 2,65 (cyklus, m, 4H); 2,96 (cyklus, m, 2H); 3,30 (cyklus, m, 2H); 3,44 (cyklus, m, 2H); 3,70–3,97 (CH₂–Py, s, 4H); 4,38 (CH₂–Ph, s, 2H); 7,20–7,54 (arom., m, 11H); 8,21 (CH–NO, m, 2H)

¹³C {¹H} δ 50,0 (cyklus, s); 52,0 (cyklus, s); 54,1 (cyklus, s); 60,1 (CH₂, s); 125,7 (arom., s); 127,0 (arom., s); 127,4 (arom., s); 129,4 (arom., s); 129,9 (arom., s); 131,1 (arom., s); 131,7 (arom., s); 140,2 (arom., s); 147,8 (arom., s)

EA: C 51,2 (51,3); H 5,4 (5,2); N 10,2 (10,3); O 15,8 (15,9); F 16,4 (16,5)

MS: (+) 434,4 [M+H]⁺

2.3.5. Příprava ligandů a komplexů v krystalické fázi



6 mg $H_2L^1 \cdot H_2O$ bylo rozpuštěno ve vialce ve 150 μ l deionizované vody. Volnou difuzí EtOH přes plynnou fázi byly získány bezbarvé monokrystaly.



Do vialky bylo převedeno 50 μ l 0,1M $H_2L^1 \cdot H_2O$, 5 μ l 1M $CuCl_2$ a 5 μ l 1M $LiOH \cdot H_2O$. Volnou difuzí isopropanolu přes plynnou fázi byly získány modré krystaly.

2.4. Titrace

2.4.1. Potenciometrické titrace

Interpretace výsledků vyžaduje znalost vztahu potenciálu elektrody a koncentrace protonů ve stanovovaném roztoku. Skleněná elektroda, používaná při pH-metrii vykazuje při konstantní iontové síle v roztoku lineární závislost potenciálu E na koncentraci protonů $[H^+]$ dle rovnice

$$E = E_0 + S \log[H^+] + J_A [H^+] + J_B \frac{K_w}{[H^+]}, \quad (5)$$

kde E_0 je standardní elektrodový potenciál, S je Nernstova směrnice, J_A a J_B jsou koeficienty popisující kyselou a zásaditou chybu při $pH < 2$ a $pH > 12$ a K_w je iontový součin vody.

Do titrační nádoby, ve které byla udržována konstantní teplota $25,0 \pm 0,1$ °C, bylo pipetou s mikrometrickým šroubem převedeno $\sim 2,0$ ml roztoku HCl o koncentraci $\sim 0,03$ M, $\sim 0,5$ ml roztoku HCl o koncentraci $\sim 0,2$ M a $\sim 2,5$ ml deionizované vody. Nad roztokem byla vytvořena inertní atmosféra pomocí argonu, aby nedocházelo k neutralizaci použitého hydroxidu vzdušným oxidem uhličitým, a za stálého míchání byl roztok titrován $\sim 0,2$ M roztokem $(NMe_4)OH$ při iontové síle $I(NMe_4Cl) = 0,1$ M. Tímto byly získány experimentální body kalibrační titrace, ze které byly vypočteny parametry elektrody. Na počátku každého měření bylo kalibrační stanovení provedeno dvakrát, a pokud se parametry elektrody z těchto dvou stanovení nelišily, byla provedena titrace roztoku ligandu.

Při stanovení acidobazických vlastností ligandu byl do titrační nádoby převeden roztok ligandu v takovém množství, aby po zředění na celkový objem ~ 5 ml byla koncentrace ligandu $\sim 0,004$ M. Následně byl roztok titrován za analogických podmínek, jako při provedení

kalibrační titrace. Před a po každé titraci bylo provedeno kalibrační stanovení tak, aby byly známy parametry elektrody v průběhu celého experimentu.

Při stanovení koordinačních vlastností komplexů ligandu s kovy byl do titrační nádoby převeden k roztoku ligandu roztok kovu tak, aby jeho koncentrace byla v poměru 1:1 s koncentrací ligandu.

V případě, že byla kinetika komplexace příliš pomalá na časový rozsah potenciometrických titrací (zejména u galitých a zinečnatých iontů), byly připraveny roztoky pro každý požadovaný bod pH zvlášť do skleněných ampulí a ponechány komplexovat po dobu 2 týdnů. V případě bazické oblasti byly navíc ampule zataveny, aby v průběhu komplexace nedocházelo k neutralizační reakci $(\text{NMe}_4)\text{OH}$ s CO_2 ve vzduchu.

2.4.2. NMR titrace

Do NMR kyvet bylo převedeno 0,25 ml 0,1M roztoku ligandu a tolik 1,5M roztoku $(\text{NMe}_4)\text{OH}$, aby bylo dosaženo požadované hodnoty pH (12,1–13,8). Roztoky ve všech kyvetách byly doplněny na celkový objem 0,5 ml deionizovanou vodou. Konečná koncentrace ligandu v kyvetách byla tedy 0,05 M.

2.4.3. UV–Vis titrace

Do UV–Vis skleněných kyvet bylo převedeno 0,2 ml 0,02M roztoku ligandu a tolik 0,2M nebo 1,0M roztoku HCl, aby bylo dosaženo požadované hodnoty pH (0,1–1,7). Dále bylo do kyvet převedeno 0,08 ml 0,05M roztoku CuCl_2 . Roztoky v kyvetách byly doplněny na celkový objem 1,0 ml deionizovanou vodou. Konečná koncentrace ligandu a kovu v kyvetách tedy byla 0,004 M.

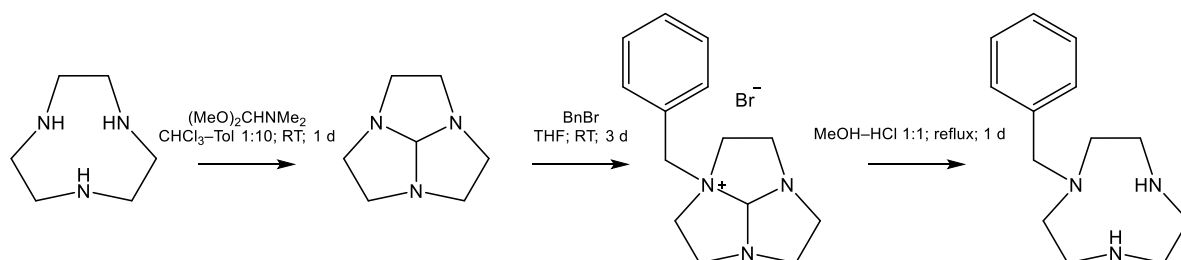
2.5. Modelování struktur v roztoku

Strukturní modely vybraných komplexů v roztoku byly získány kvantově chemickými výpočty pomocí programu Gaussian⁵⁴. K výpočtu byl použit hybridní funkcionál B3LYP⁵⁵ v kombinaci s bází Def2–SVP⁵⁶ a simulace rozpouštědla byla provedena pomocí modelu polarizovaného kontinua⁵⁷. Výpočet struktur byl proveden se všemi možnými izomery a porovnáním jejich energií byl zvolen ten, který se v roztoku vyskytuje s největší pravděpodobností. Pro ověření toho, že se molekula nachází v energetickém minimu, byl proveden výpočet vibračních frekvencí.

3. Výsledky a diskuze

3.1. Syntéza

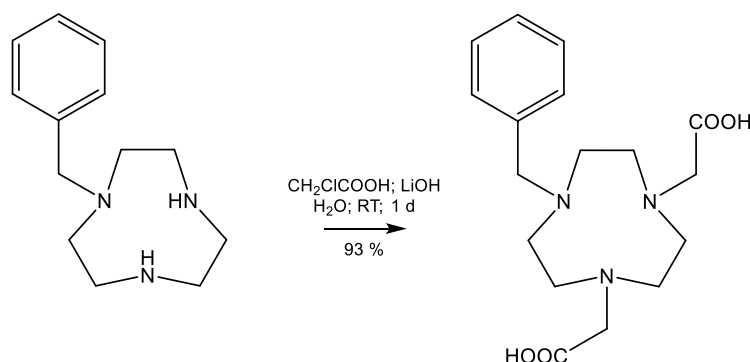
3.1.1. Syntéza BnTACN



Obrázek 16. Schéma syntézy prekursoru BnTACN.

BnTACN byl připraven tříkrokovou syntézou (**Obrázek 16**). V prvním kroku syntézy je nutné navázat chránící skupinu tak, aby došlo k alkylationi pouze na jednom atomu dusíku cyklu. Toho je docíleno pomocí přemostění všech atomů dusíku reakcí s $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$. Ve druhém kroku dochází k alkylationi Menshutkinově reakci s benzylbromidem. Vzniklá kvartérní sůl nepodléhá další alkylationi a je tedy získán pouze monosubstituovaný produkt. V posledním kroku syntézy je hydrolyzou v koncentrované kyselině odstraněna chránící skupina, čímž je získán produkt BnTACN. V závěru syntézy byl produkt rekrystalován z isopropanolu ve formě hydrochloridu. Izolovaný výtěžek syntézy byl 57 %.

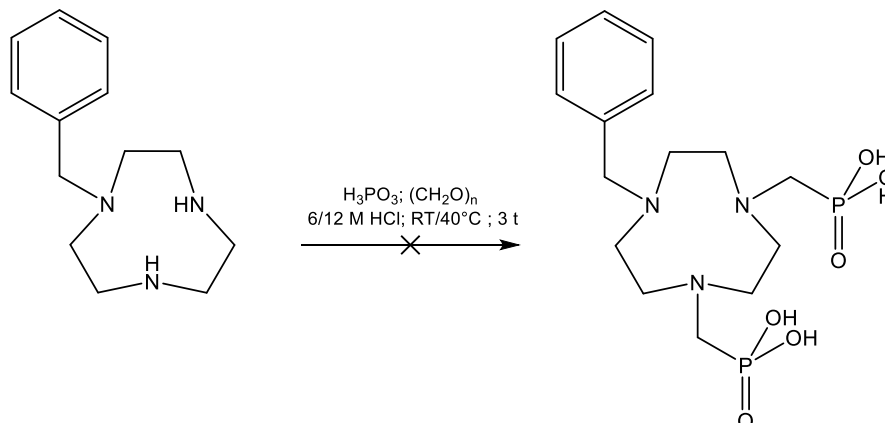
3.1.2. Syntéza H_2L^1



Obrázek 17. Schéma syntézy H_2L^1 .

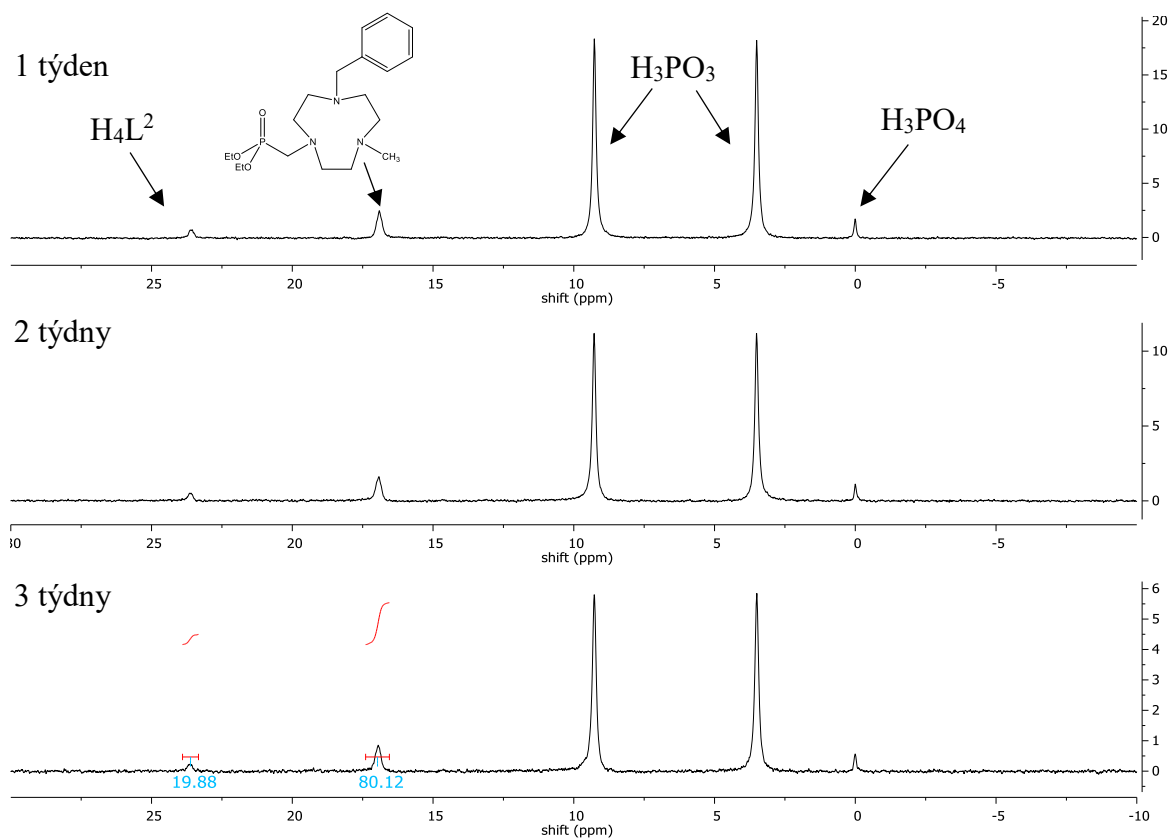
Ligand H_2L^1 byl připraven jednokrokovou syntézou (**Obrázek 17**), která je alkylationi sekundárního aminu kyselinou chloroctovou, která probíhá za přítomnosti LiOH . Nadbytek kyseliny chloroctové byl odstraněn na silném kationtovém iontoměničči DOWEX 50 elucí deionizovanou vodou. Produkt byl z iontoměničče eluován roztokem 10% vodným roztokem pyridinu a izolovaný výtěžek byl 93 %.

3.1.3. Syntéza H_4L^2



Obrázek 18. Schéma původního návrhu syntézy.

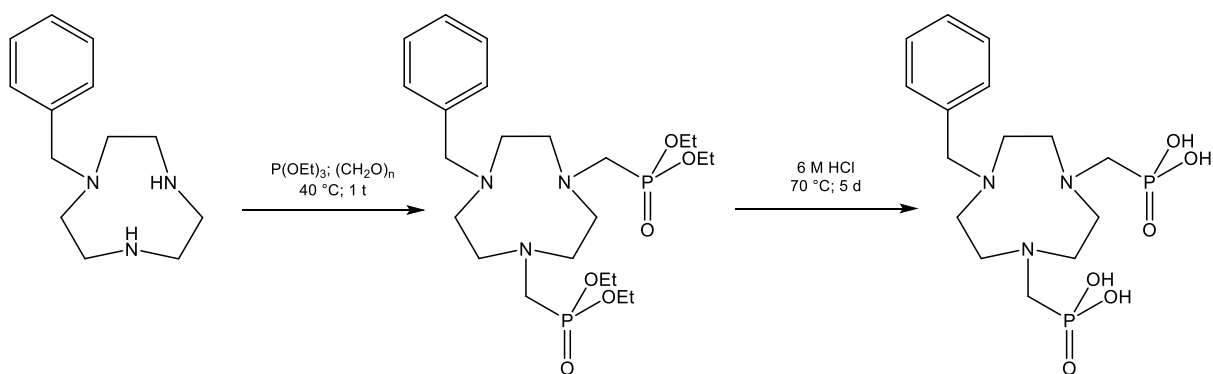
Prvním vyzkoušeným postupem pro přípravu H_4L^2 byla reakce Mannichova typu s kyselinou fosforitou a paraformaldehydem (**Obrázek 18**). Reakce byla provedeny za laboratorní teploty a za teploty 40 °C v 6M a 12M kyselině chlorovodíkové. Dle NMR spekter byl však nezávisle na obou těchto parametrech výsledek identický.



Obrázek 19. ^{31}P NMR spektra reakce BnTACN s paraformaldehydem a kyselinou fosforitou.

Příkladem budiž série ^{31}P NMR spekter na **Obrázku 19**, ze které je patrné, že ani prodloužením reakční doby či přidavkem paraformaldehydu nedochází ke změně. Již při laboratorní teplotě tedy pravděpodobně dochází k methylaci na cyklu, který posléze již není možné substituovat. Konkurenční reakce je natolik převažující, že konverze na produkt je pouze $\sim 20\%$.

Další navrženou cestou byla reakce Mannichova typu s diethylfosfitem provedená v roztoku pyridinu. Z analýzy ^{31}P NMR spekter však vyplynulo, že nedochází ke vzniku žádného fosforového produktu. Na základě tohoto zjištění byla prodloužena reakční doba, reakce byla katalyzována pomocí $\text{Py}\cdot\text{HBr}$ a byla zvýšena reakční teplota. Ani tyto kroky nevedly ke vzniku produktu.

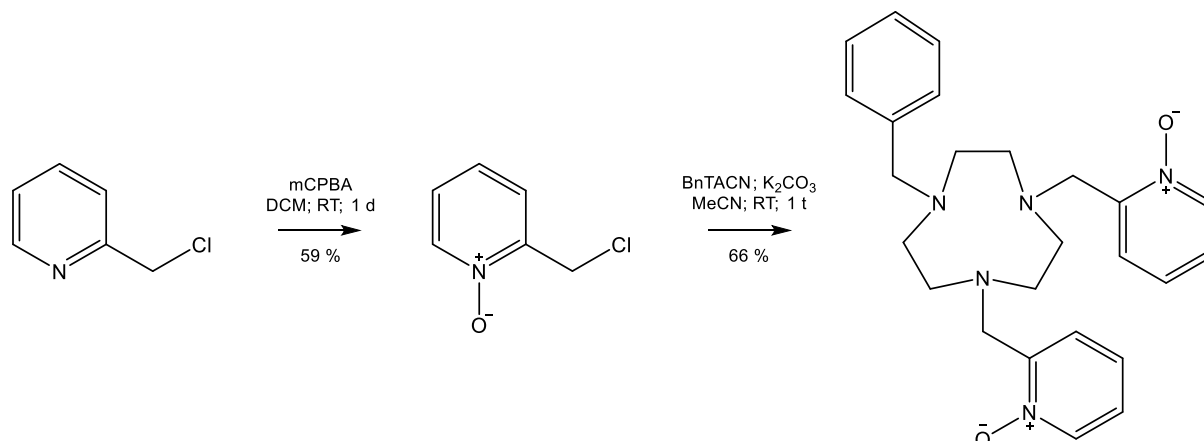


Obrázek 20. Schéma funkční přípravy H_4L^2 .

Úspěšnou cestou byla reakce, při které byl BnTACN suspendován společně s paraformaldehydem v triethylfosfitu (**Obrázek 20**). Ukázalo se, že kinetika reakce je při laboratorní teplotě příliš pomalá, jelikož za týden došlo zhruba k 50% konverzi na produkt. Při teplotě $40\text{ }^\circ\text{C}$ dojde ke vzniku disubstituovaného cyklu právě za týden. Vedlejším produktem syntézy je diethylester kyseliny hydroxymethylfosfonové, který byl spolu s výchozím triethylfosfitem oddělena pomocí chromatografie na kationtovém iontoměničiči. Na rozdíl od navržených reakcí s H_3PO_3 je produktem této syntézy esterová forma ligandu a je tedy nutné provést druhý krok syntézy a ester hydrolyzovat.

Hydrolyza byla provedena v 6M kyselině chlorovodíkové při $70\text{ }^\circ\text{C}$. Jelikož dle ^{31}P NMR nedošlo k úplné konverzi na produkt po dvou dnech, byla syntéza postupně prodlužována až na dobu jednoho týdne. V průběhu posledních dvou dní byla reakční teplota zvýšena na $80\text{ }^\circ\text{C}$. Vzhledem k tomu, že na ^{31}P NMR spektru reakční směsi nedocházelo k výrazným změnám, byla reakce ukončena s tím, že došlo k 80% konverzi na produkt. Posléze bylo provedeno čištění na kationtovém iontoměničiči DOWEX 50, při kterém byla odstraněna část nečistot. Produkt o celkové čistotě $\sim 90\%$ byl následně charakterizován.

3.1.4. Syntéza L³



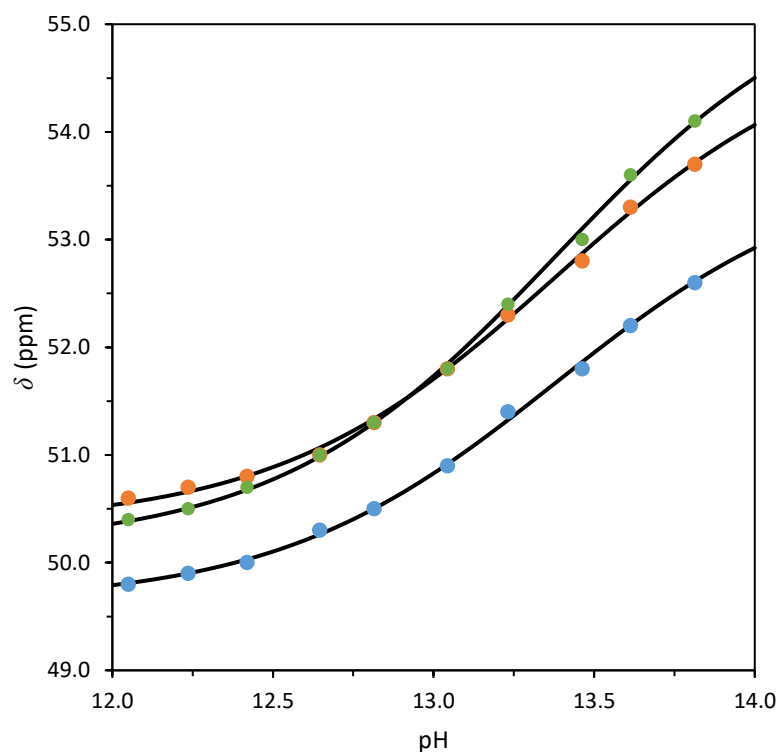
Obrázek 21. Schéma syntézy přípravy L³.

L³ byl připraven dvoukrokovou syntézou (**Obrázek 21**), která je analogická k dříve publikované syntéze s jiným makrocyklem.⁵⁸ Aby došlo ke kvantitativní oxidaci pyridinu na pyridin N-oxid, je nutné provádět reakci s nadbytkem mCPBA. Vedlejším produktem je redukováná forma mCPBA, která je špatně rozpustná a lze ji tedy ze směsi separovat filtrací. Zbylá peroxybenzoová kyselina však při následném čištění způsobuje zahřívání a deformace sloupce Al₂O₃ a chromatografii je proto nutné provést opakovaně, jelikož je snížena její účinnost. Ani po opakované separaci na sloupci neutrální aluminy však nebyla čistota produktu dostatečná a byl proto dočištěn pomocí flash chromatografie (EtOAc → MeOH).

Druhým krokem reakce je alkylace BnTACN za přítomnosti K₂CO₃ pomocí připraveného prekurzoru. Reakce byla nejprve testována v malých navážkách při laboratorní teplotě. Jakmile však došlo k přípravě ve větším množství, nastaly problémy s rozpustností. Finální reakce byla proto provedena při 40 °C. Po jednom týdnu došlo ke kvantitativní alkylationi a reakční směs byla přefiltrována, aby došlo k separaci anorganických solí. Pomocí flash chromatografie (H₂O → MeCN) byl následně produkt separován od zbytků prekurzoru. Izolovaný výtěžek je 66%, k jehož snížení došlo v průběhu čištění.

3.2. Acidobazické vlastnosti připravených ligandů

Acidobazické vlastnosti připravených ligandů byly studovány potenciometricky. V případě ligandu H₂L¹ se nepodařilo získat potenciometrickými titracemi data v bazické oblasti pH, a proto byla provedena NMR titrace při pH 12–14. Ta vychází ze závislosti chemického posunu na pH. Nejzřetelnější změna chemického posunu je u jader, která se vyskytují v blízkosti atomů, na nichž probíhá protonizace nebo deprotonizace. Výsledná závislost chemického posunu na pH je zobrazena na **Obrázku 22**.

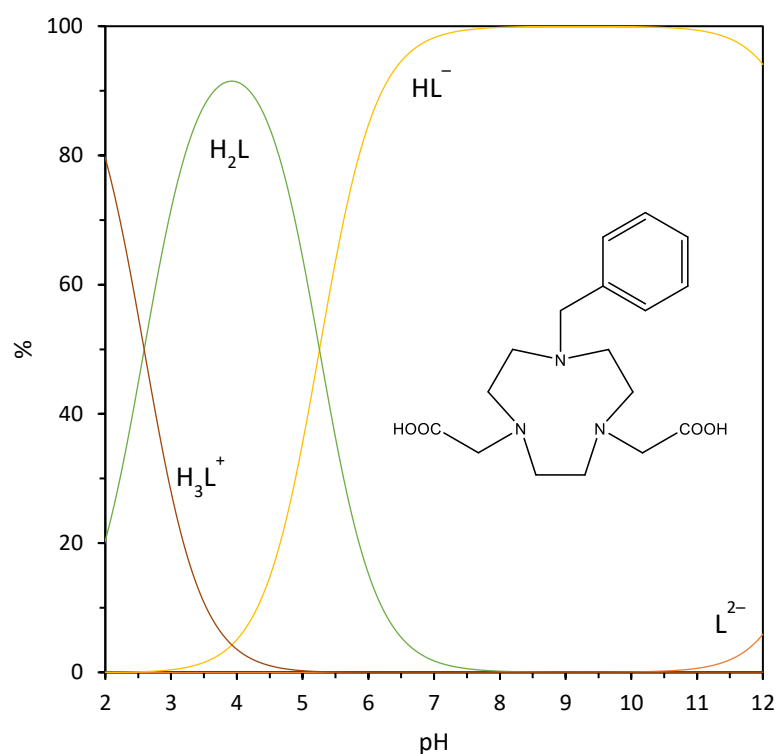


Obrázek 22. Závislost chemického posunu jader ^{13}C makrocyclického kruhu na pH ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$). Černě jsou zobrazeny vypočtené titrační křivky.

Na základě potenciometrických a NMR titrací byly stanoveny protonizační konstanty a konstanty stability připravených ligandů H_2L^1 a L^3 . Získané hodnoty shrnuje **Tabulka 2**, ve které jsou pro srovnání uvedeny konstanty ligandu H_3NOTA převzaté z literatury.

Tabulka 2. Srovnání stanovených protonizačních a stabilitních konstant ligandů H_2L^1 a L^3 s NOTA^{59} ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M}$ (NMe_4)Cl; $c_{\text{L}} = 0,004\text{ M}$). Pro přehlednost byly zanedbány náboje částic.

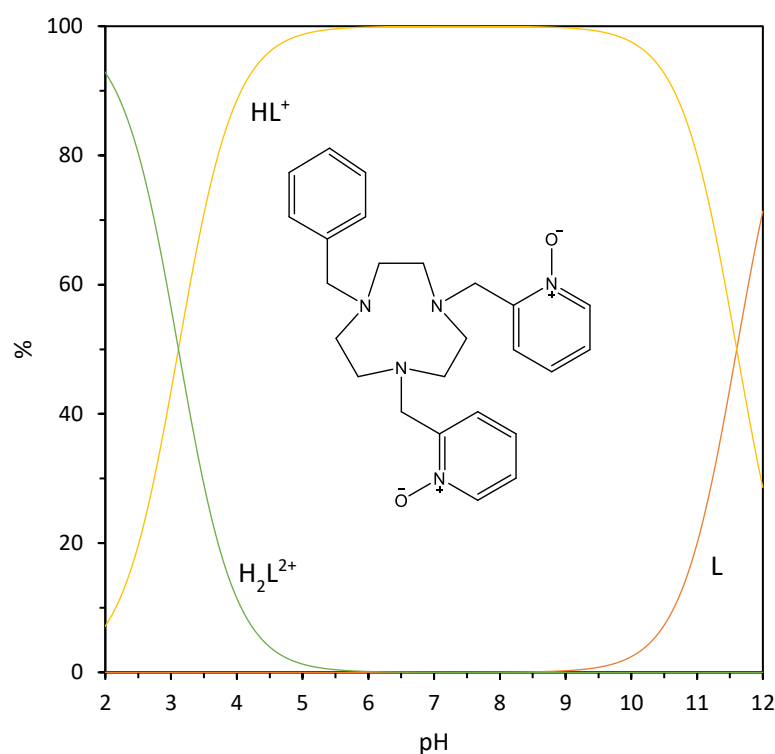
| | H_2L^1 | | L^3 | | H_3NOTA |
|----------------------|------------------------|-------|--------------|--------|-------------------------|
| | $\log\beta$ | pK | $\log\beta$ | pK | pK |
| HL | 13,20(2) | 13,20 | 11,603(7) | 11,603 | 13,17 |
| H_2L | 18,46(2) | 5,26 | 14,72(1) | 3,12 | 5,74 |
| H_3L | 21,05(2) | 2,59 | - | - | 3,22 |



Obrázek 23. Distribuční diagram ligandu H_2L^1 ($T = 25\text{ °C}$; $I = 0,1\text{ M (NMe}_4\text{)Cl}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

Byly stanoveny tři disociační konstanty ligandu H_2L^1 , na jejichž základě byla vypočtena distribuce částic v závislosti na pH (**Obrázek 23**). V kyselém prostředí pH dominují částice H_3L^+ a H_2L , v bazické oblasti částice HL^- .

Byly stanoveny dvě disociační konstanty ligandu L^3 , na jejichž základě byla vypočtena distribuce částic v závislosti na pH (**Obrázek 24**). V kyselém prostředí pH dominuje částice H_2L^{2+} , v rozsahu pH 4–10 částice HL^+ a v bazické oblasti částice L . Z distribučního diagramu je patrné, že ač je ligand L^3 sám o sobě neutrální molekulou, v roztoku se ve většině škály pH vyskytuje jako nabitá protonizovaná částice. Jelikož jsou kovy, které podléhají komplexaci, kladně nabitě, může tato skutečnost negativně ovlivňovat koordinační schopnosti ligandu.



Obrázek 24. Distribuční diagram ligandu L^3 ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M (NMe}_4\text{)Cl}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

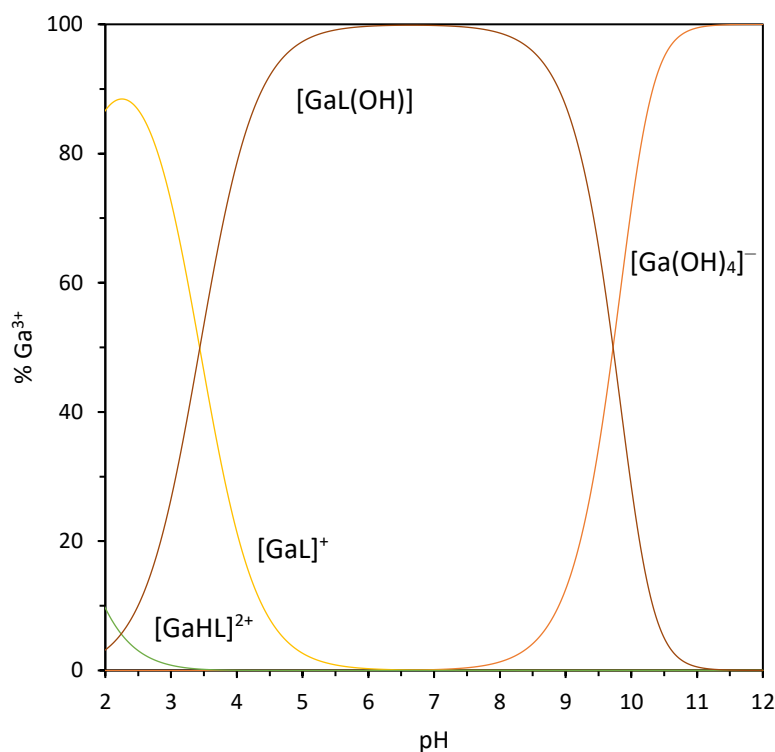
První a druhá stanovená protonizační konstanta u obou ligandů odpovídá protonizaci dusíků na makrocyklu. Z hodnot v **Tabulce 2** je patrné, že H_2L^1 je méně bazický než $H_3\text{NOTA}$. Analogicky je L^3 méně bazický než H_2L^1 , což výrazně ovlivňuje koordinační vlastnosti tohoto ligandu, jak je diskutováno níže. Pokles bazicity ligandů koreluje s klesajícím počtem záporně nabitých pendantních ramen. Třetí protonizační konstanta ligandu H_2L^1 odpovídá protonizaci jednoho z karboxylových pendantních ramen.

3.3. Koordinační vlastnosti připravených ligandů

Tabulka 3. Stanovené konstanty stability ligandů ($\log\beta$) H_2L^1 a L^3 . Pro přehlednost byly zanedbány náboje částic ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M (NMe}_4\text{)Cl}$).

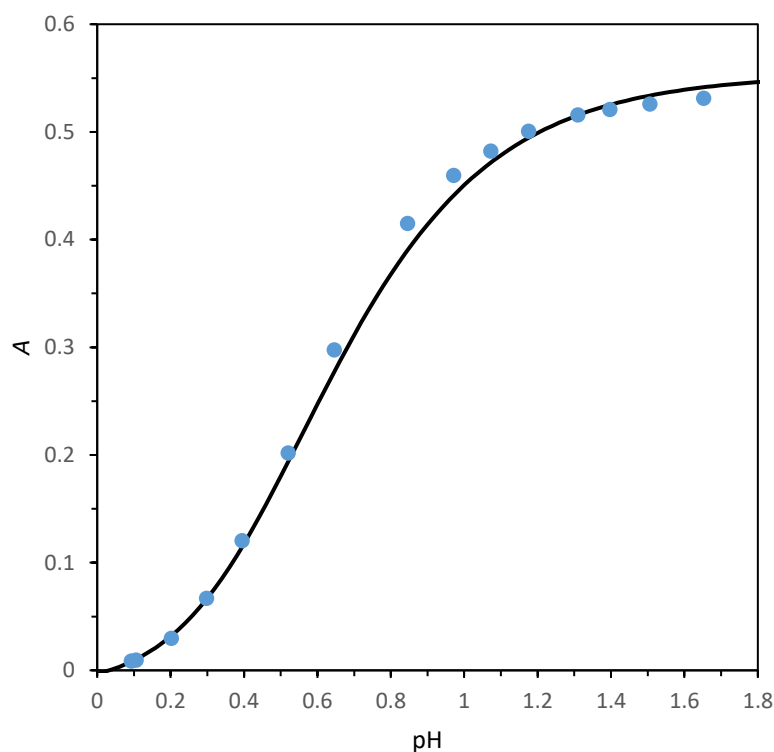
| | H_2L^1 | | | L^3 | | |
|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Ga^{3+} | Cu^{2+} | Zn^{2+} | Ga^{3+} | Cu^{2+} | Zn^{2+} |
| ML | 22,37(9) | 22,04(1) | 17,56(1) | - | 14,19(4) | 10,73(4) |
| MHL | 23,4(1) | - | - | - | - | - |
| ML(OH) | 18,93(5) | 9,68(2) | 6,33(1) | 9,33(6) | 2,50(5) | 0,40(4) |

Koordinační vlastnosti ligandů byly studovány pomocí potenciometrických a UV-Vis titrací roztoků, které obsahovaly ligandy a kovy v poměru 1:1. Vzhledem k výše zmíněné aplikaci byly zkoumány komplexy obsahující ionty Ga^{3+} , Cu^{2+} a Zn^{2+} . Hodnoty stanovených konstant stability komplexů H_2L^1 a L^3 s kovy jsou shrnuty v **Tabulce 3** a **Tabulce 4** a porovnány s ligandem H_3NOTA .^{59,60}



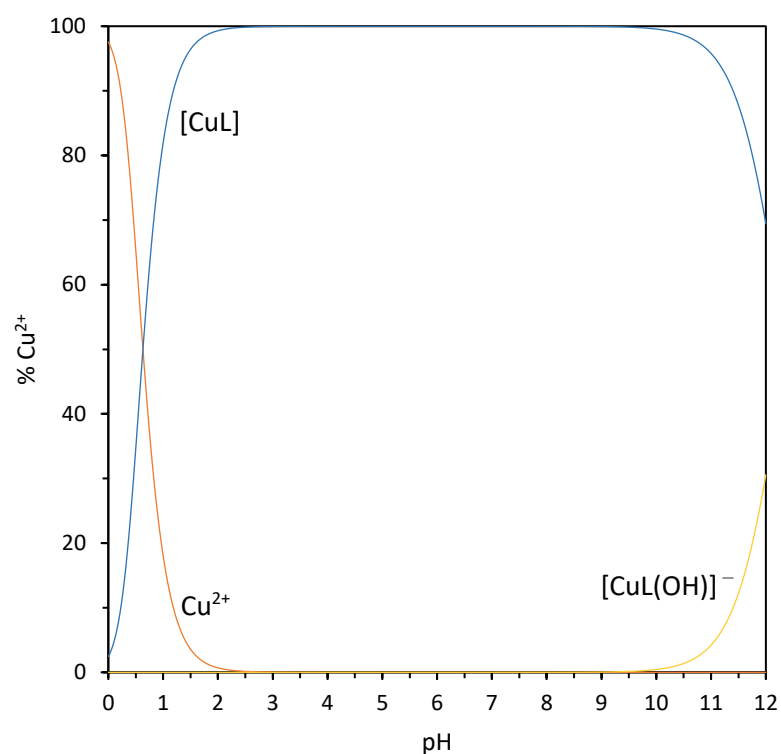
Obrázek 25. Distribuční diagram systému $\text{H}_2\text{L}^1\text{-Ga}^{3+}$ ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M (NMe}_4\text{)Cl}$; $c_M = 0,004\text{ M}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

Z distribučního diagramu systému $\text{H}_2\text{L}^1\text{-Ga}^{3+}$ na **Obrázku 25** je patrné, že kladně nabitá částice $[\text{GaL}^1]^+$ existuje v roztoku pouze do $\text{pH} \sim 4$. Při vyšším pH je majoritní částicí neutrální hydroxokomplex $[\text{GaL(OH)}]$. Od $\text{pH} \sim 9$ dochází ke vzniku tetrahydroxogalitanu.



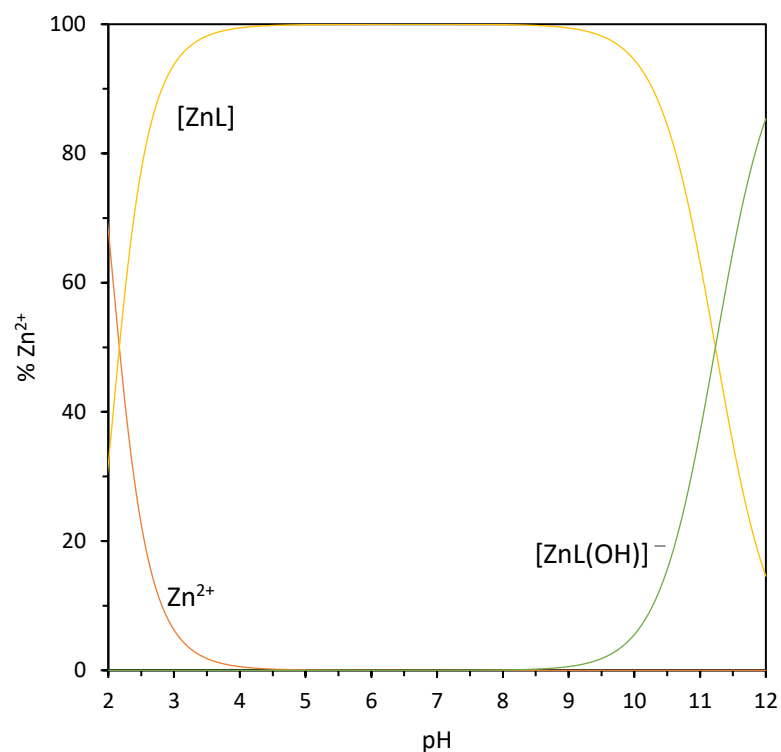
Obrázek 26. Závislost absorbance ($\lambda = 658 \text{ nm}$) komplexu $[\text{CuL}^1]$ na pH ($T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$; $c_M = 0,004 \text{ M}$; $c_L = 0,004 \text{ M}$).

Komplexaci měďnatých iontů ligandem H_2L^1 nebylo možné vyřešit pouze potenciometricky, jelikož při $\text{pH} = 2$ je většina Cu^{2+} již zakomplexována. Byly proto připraveny roztoky ligandu s měďnatými ionty o stejné koncentraci o $\text{pH} 0,1 - 1,7$ a byla změřena jejich absorbance. Závislost absorbance ($\lambda = 658 \text{ nm}$) komplexu na pH byla proložena vypočtenou titrační křivkou (**Obrázek 26**) a z ní byla stanovena konstanta stability komplexu H_2L^1 s Cu^{2+} .



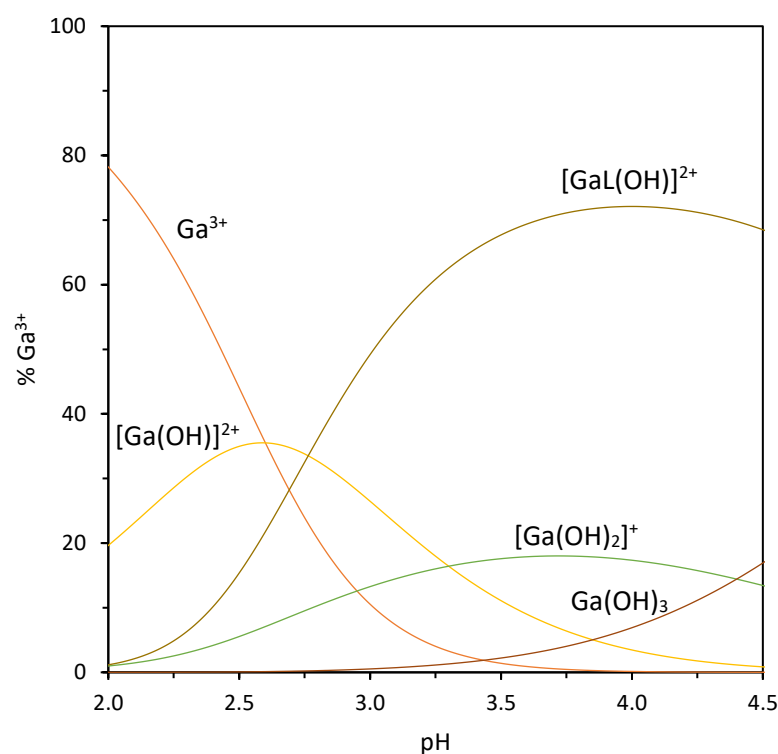
Obrázek 27. Distribuční diagram systému $\text{H}_2\text{L}^1\text{-Cu}^{2+}$ ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M}$ $(\text{NMe}_4)\text{Cl}$; $c_{\text{M}} = 0,004\text{ M}$; $c_{\text{L}} = 0,004\text{ M}$).

Z distribučního diagramu systému $\text{H}_2\text{L}^1\text{-Cu}^{2+}$ na **Obrázku 27** je evidentní, že měďnaté ionty tvoří s ligandem H_2L^1 komplex $[\text{CuL}^1]$, který je stálý ve velkém rozsahu pH, pouze ve velmi bazické oblasti je koordinovaná voda deprotonizována za vzniku hydroxokomplexu $[\text{CuL}^1(\text{OH})]^-$.



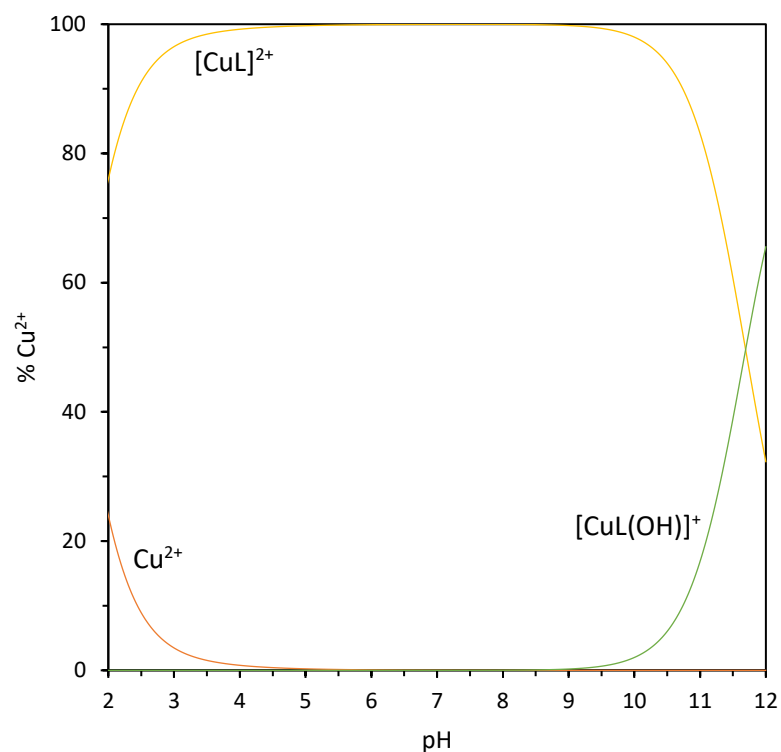
Obrázek 28. Distribuční diagram systému $\text{H}_2\text{L}^1\text{-Zn}^{2+}$ ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M}$ (NMe_4Cl); $c_M = 0,004\text{ M}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

Podobná situace je patrná z distribučního diagramu systému $\text{H}_2\text{L}^1\text{-Zn}^{2+}$ na **Obrázku 28**, rozdíl je v tom, že $[\text{ZnL}]$ je majoritní částicí v roztoku mezi pH 4 a 9. V kyselé oblasti nejsou zinečnaté ionty zcela zakomplexovány, v bazické oblasti vzniká hydroxokomplex $[\text{ZnL}^1(\text{OH})]^-$.



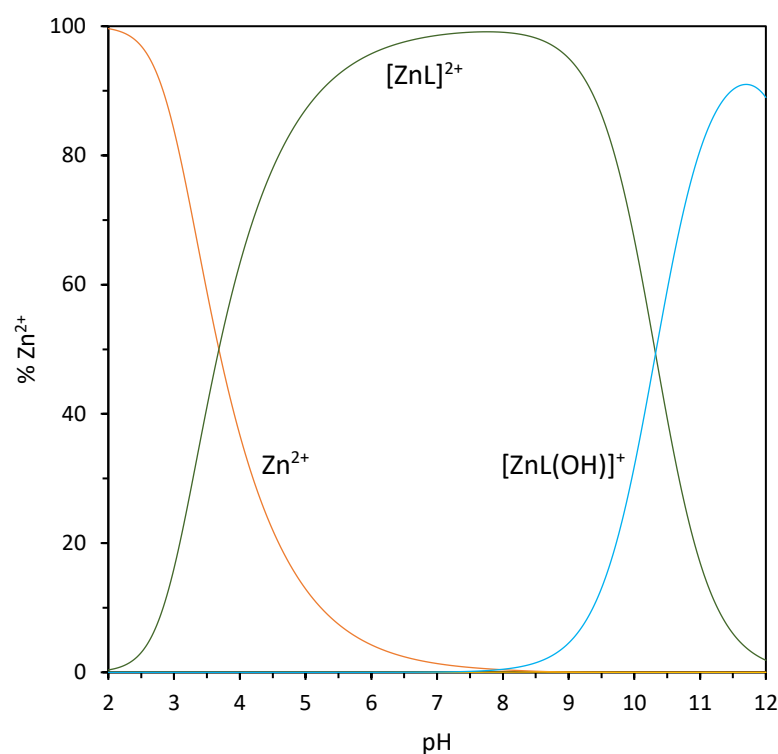
Obrázek 29. Distribuční diagram systému L^3-Ga^{3+} ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M}$ $(NMe_4)Cl$; $c_M = 0,004\text{ M}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

Distribuční diagram systému L^3-Ga^{3+} je ukázán na **Obrázku 29**. Potenciometrická titrace galitých komplexů byla provedena pouze do $pH \sim 4,5$, jelikož při vyšších hodnotách docházelo k vylučování pevného $Ga(OH)_3$. Ke komplexaci dochází při $pH 2,5$, překvapivě však nevzniká částice $[GaL^3]^{3+}$, ale částice $[GaL^3(OH)]^{2+}$. To je dáno vysokou kyselostí koordinované vody, která byla již pozorována u komplexu $[GaL^1]^+$. Částice $[GaL^3(OH)]^{2+}$ je zastoupena maximálně ze 75 % a to při $pH \sim 4,0$. Příčinou je snížená stabilita komplexů z důvodu nižší bazicity ligandu L^3 a také vysoká afinita iontů Ga^{3+} k aniontům OH^- .



Obrázek 30. Distribuční diagram systému L^3-Cu^{2+} ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M (NMe}_4\text{)Cl}$; $c_M = 0,004\text{ M}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

Z distribučního diagramu systému L^3-Cu^{2+} na **Obrázku 30** je patrné, že komplex $[CuL^3]^{2+}$ je dominující částicí v rozmezí pH 4 a 10. Měďnaté ionty jsou zcela komplexovány ligandem L^3 až při vyšších hodnotách pH, v porovnání s ligandem H_2L^1 . Při $pH > 10$ dochází ke vzniku hydroxokomplexu $[CuL^3(OH)]^+$.



Obrázek 31. Distribuční diagram systému L^3-Zn^{2+} ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M}$ $(NMe_4)Cl$; $c_M = 0,004\text{ M}$; $c_L = 0,004\text{ M}$).

Se zinečnatými ionty vzniká relativně stálý komplex podobně jako s měďnatými. Avšak analogicky k situaci u H_2L^1 je zinečnatý komplex L^3 méně stabilní než měďnatý komplex, což se projevuje i na distribučním diagramu systému L^3-Zn^{2+} na **Obrázku 31**. Zinečnaté ionty jsou zcela zakomplexovány až při $pH \sim 8$. Komplex $[ZnL^3]^{2+}$ se v roztoku nikdy nevyskytuje ve 100% zastoupení, jelikož v okamžik úplné komplexace zinečnatých iontů již začíná vznikat hydroxokomplex $[ZnL^3(OH)]^+$.

Tabulka 4. Porovnání konstant stability ligandů (pK) H_2L^1 a L^3 s ligandem H_3NOTA . Pro přehlednost byly zanedbány náboje částic ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; $I = 0,1\text{ M}$ $(NMe_4)Cl$).

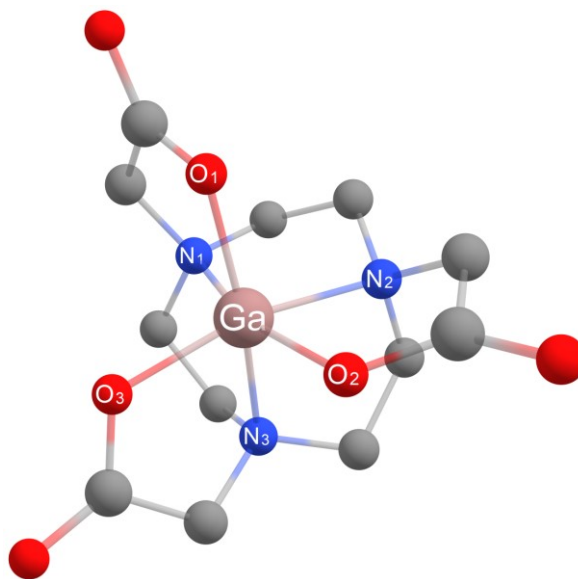
| | H_2L^1 | | | L^3 | | | H_3NOTA | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Ga^{3+} | Cu^{2+} | Zn^{2+} | Ga^{3+} | Cu^{2+} | Zn^{2+} | Ga^{3+} | Cu^{2+} | Zn^{2+} |
| ML | 22,37 | 22,04 | 17,56 | - | 14,19 | 10,73 | 29,60 | 23,33 | 22,32 |
| MHL | 1,0 | - | - | - | - | - | 0,9 | - | - |
| ML(OH) | 4,5 | 12,36 | 11,23 | < 3 | 11,69 | 10,33 | 9,83 | 12,15 | 12,66 |

Ze srovnání plyne, že komplexy galitých a zinečnatých iontů s H₃NOTA jsou mnohem stabilnější než komplexy daných iontů s ligandem H₂L¹. To je dáno tím, že připravený ligand obsahuje o jedno pendantní rameno méně oproti ligandu H₃NOTA. Stabilita komplexu s měďnatými ionty je však srovnatelná. Měď je v komplexech kvůli Jahn–Tellerovu efektu vázána v axiálních polohách oktaedru slaběji a chybějící pendantní rameno tedy nemá na stabilitu komplexu výrazný vliv. Molekula vody, která je koordinovaná na galitý komplex, dle stanovených konstant obsahuje velmi kyselě vázaný proton.

Komplexy ligandu L³ s vybranými ionty kovů (včetně Cu²⁺) jsou o několik řádů méně stabilní než komplexy daných kovů s ligandem H₂L¹. Důvodem je pravděpodobně nižší bazicita ligandu, která vede k výraznému snížení stability komplexů. S ionty galia navíc vůbec nevzniká komplex [GaL³] (s koordinovanou molekulou vody), nýbrž pouze hydroxokomplex [GaL³(OH)]²⁺.

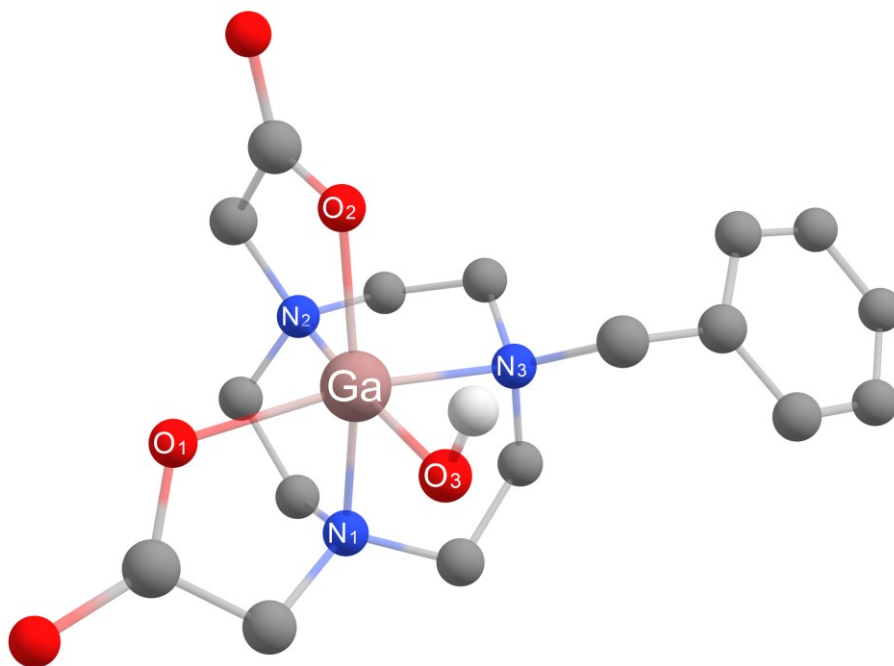
3.4. Struktura komplexů v roztoku

Na základě distribučních diagramů byly vytvořeny strukturní modely pro nejčastěji zastoupené komplexy galitých a měďnatých iontů. Jak bylo zmíněno na počátku práce, ligandy byly navrženy tak, aby zůstala jedna koordinační pozice volná pro pozdější navázání fluoridových aniontů. Ta je v případě jejich nepřítomnosti obsazena koordinovanou molekulou vody nebo hydroxylovým aniontem.



Obrázek 32. Model struktury komplexu GaNOTA.

Prvním vytvořeným modelem je komplex galitých iontů s ligandem H₃NOTA (**Obrázek 32** – ve všech strukturních modelech nejsou pro přehlednost zobrazeny atomy vodíku vázané na atomy uhlíku). Jde o makrocyclický ligand se třemi pendantními rameny, celkem tedy obsahuje 6 koordinujících atomů, což je pro výše zmíněnou aplikaci nevhodné. Na základě tohoto ligandu byly vytvořeny klinicky testované Alfatidy, proto byl zvolen pro porovnání. Vazby Ga–N jsou dlouhé 2,18 Å, vazby Ga–O jsou dlouhé 1,93 Å a tvar koordinační sféry odpovídá deformovanému oktaedru.

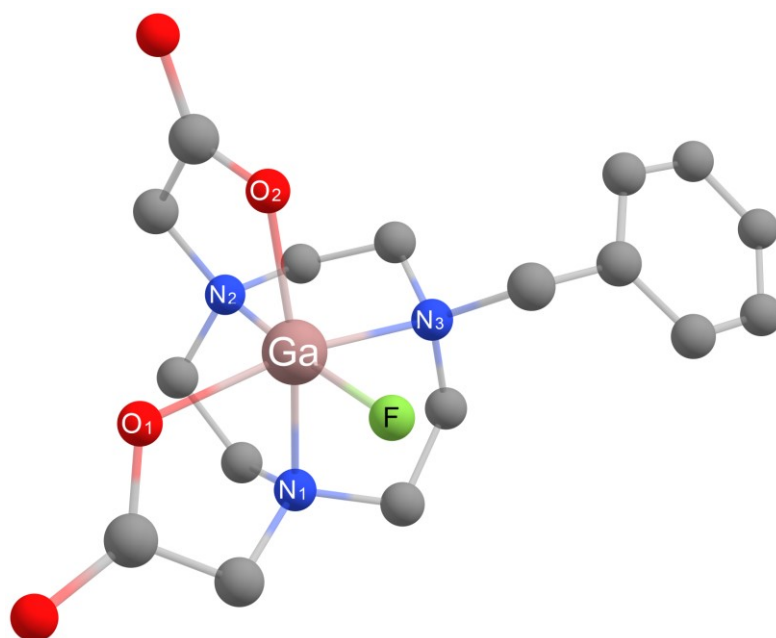


Obrázek 33. Model struktury komplexu [GaL¹(OH)].

Dalším vytvořeným modelem byl komplex [GaL¹(OH)], vzhledem k faktu, že je to částice, která má dle distribučních diagramů největší zastoupení v neutrální oblasti pH (**Obrázek 33**). Volná koordinační pozice je obsazena hydroxidovým aniontem. Tvar koordinační sféry odpovídá deformovanému oktaedru. Délky vazeb v koordinační sféře tohoto i dalších modelovaných komplexů jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5. Vybrané délky vazeb (v Å) modelovaných komplexů.

| | GaNOTA | [GaL ¹ (OH)] | [GaL ¹ (F)] | [GaL ³ (OH)] ²⁺ | [GaL ³ (F)] ²⁺ |
|-------------------|--------|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Ga–N ₁ | 2,18 | 2,16 | 2,16 | 2,14 | 2,12 |
| Ga–N ₂ | 2,18 | 2,24 | 2,20 | 2,19 | 2,16 |
| Ga–N ₃ | 2,18 | 2,26 | 2,21 | 2,19 | 2,18 |
| Ga–O ₁ | 1,93 | 1,99 | 1,96 | 2,04 | 2,01 |
| Ga–O ₂ | 1,93 | 1,94 | 1,93 | 1,99 | 1,97 |
| Ga–O ₃ | 1,93 | 1,86 | - | 1,84 | - |
| Ga–F | - | - | 1,83 | - | 1,82 |

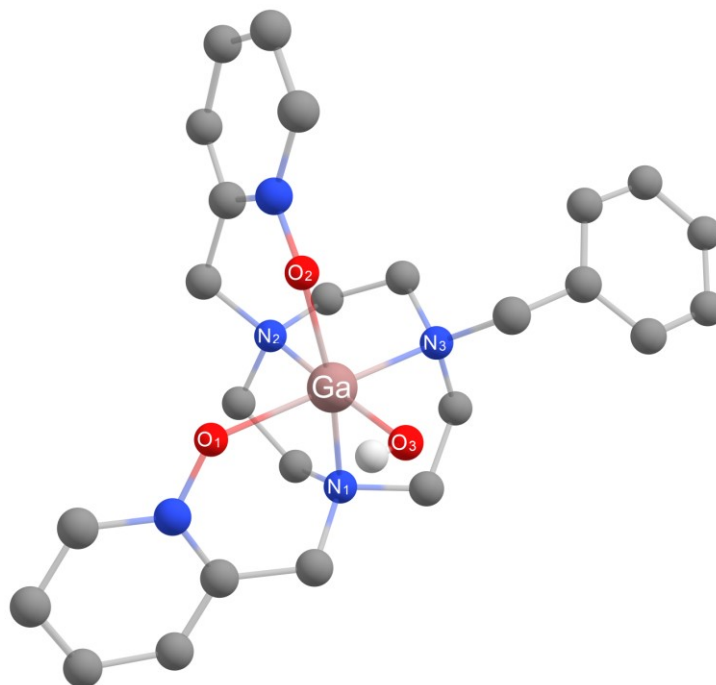


Obrázek 34. Model komplexu [GaL¹(F)].

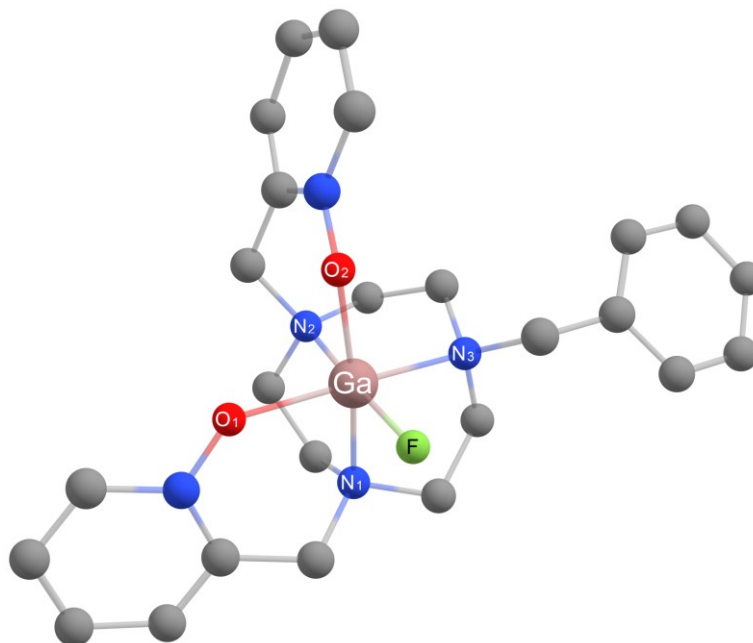
Na předchozí model navazuje model na **Obrázku 34**, jelikož jde o komplex [GaL¹(F)]. Z obrázku i vazebných délek v **Tabulce 5** je patrné, že koordinační sféra se oproti hydroxokomplexu [GaL¹(OH)] mění jen minimálně. Analogicky s těmito modely pro komplexy ligandu H₂L¹ byly vytvořeny modely pro komplexy ligandu L³ (**Obrázek 35** a **Obrázek 36**).

Z dat v **Tabulce 5** plyne, že hydroxylové a fluoridové anionty jsou k centrálnímu kovu koordinovány vazbou o srovnatelné délce, což koreluje s jejich podobnou velikostí a nábojem, a tedy i podobnými koordinačními vlastnostmi. Dále je z vazebných délek patrný rozdíl v náboji pendantních ramen. Záporně nabitá pendantní ramena s karboxylovou skupinou jsou

koordinována k centrálnímu kovu kratší vazbou než neutrální pendantní ramena s pyridin-*N*-oxidovou skupinou.



Obrázek 35. Model komplexu $[\text{GaL}^3(\text{OH})]^{2+}$.



Obrázek 36. Model komplexu $[\text{GaL}^3(\text{F})]^{2+}$.

3.5. Struktura ligandů a komplexů v pevné fázi

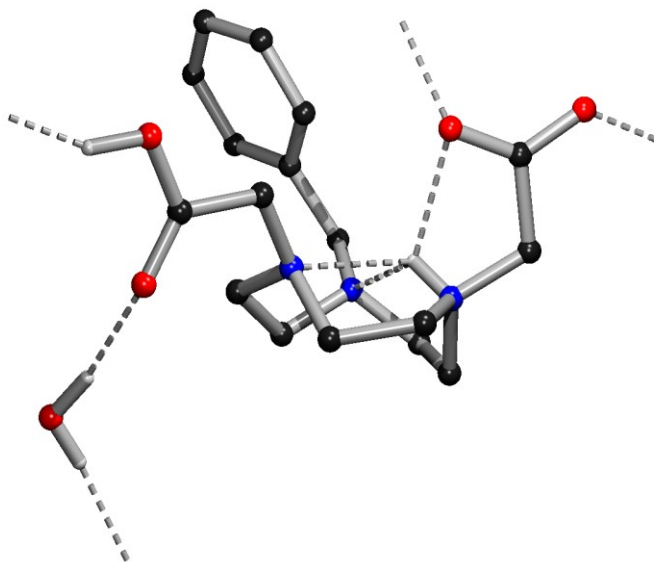
Připravené monokrystaly ligandu H_2L^1 a jeho komplexu s měďnatými ionty byly využity na stanovení struktury látek v pevné fázi pomocí RTG difrakce. Experimentální data krystalových struktur jsou shrnuta v **Tabulce 6**.

Tabulka 6. Experimentální data prezentovaných krystalových struktur.

| | $\text{H}_2\text{L}^1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ | $[\text{CuCl}(\text{HL}^1)]$ |
|--|--|--|
| Vzorec | $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClCuN}_3\text{O}_4$ |
| M_r | 353,41 | 433,38 |
| Rozměry (mm) | 0,158×0,229×0,347 | 0,131×0,205×0,350 |
| Soustava | jednoklonná | kosočtverečná |
| Prostorová grupa | $C2/c$ | $P2_12_12_1$ |
| a (Å) | 14,051(1) | 7,1902(4) |
| b (Å) | 9,8614(8) | 13,3009(8) |
| c (Å) | 26,070(2) | 19,777(1) |
| β (°) | 97,858(3) | – |
| V (Å ³) | 3578,3(5) | 1891,4(2) |
| Z | 8 | 4 |
| ρ_{calc} (g·cm ⁻³) | 1,312 | 1,522 |
| μ (mm ⁻¹) | 0,097 | 1,323 |
| $F(000)$ | 1520 | 900 |
| Unikátní difrakce; pozorované ($I > 2\sigma(I)$) | 4104; 3460 | 4339; 4124 |
| Parametry | 243 | 235 |
| $R_1; R_2$ (všechna data) | 0,0764; 0,0892 | 0,0419; 0,0451 |
| $wR_1; wR_2$ (všechna data) | 0,1667; 0,1708 | 0,0995; 0,1007 |
| Zbytková max.; min. (e·Å ⁻³) | 0,328; -0,286 | 1,222; -0,527 |

Nezávislá jednotka nalezená ve struktuře volného ligandu (**Obrázek 37**) je tvořena jednou molekulou ligandu a jednou molekulou vody. Molekula ligandu je protonizovaná na jednom z atomů dusíku nesoucích acetátové pendantní rameno, a tato protonizace je stabilizována dvěma intramolekulárními vodíkovými vazbami k ostatním atomům dusíku. Druhý proton je vázán na druhé acetátové skupině a slouží ke zprostředkování velmi krátké intermolekulární

vodíkové vazby k sousední molekule ($d_{O111 \cdots O211} = 2,50 \text{ \AA}$). Do systému vodíkových vazeb stabilizujících krystalovou strukturu je zapojena i přítomná molekula vody.



Obrázek 37. Strukturně nezávislá jednotka v krystalové struktuře $H_2L^1 \cdot H_2O$.

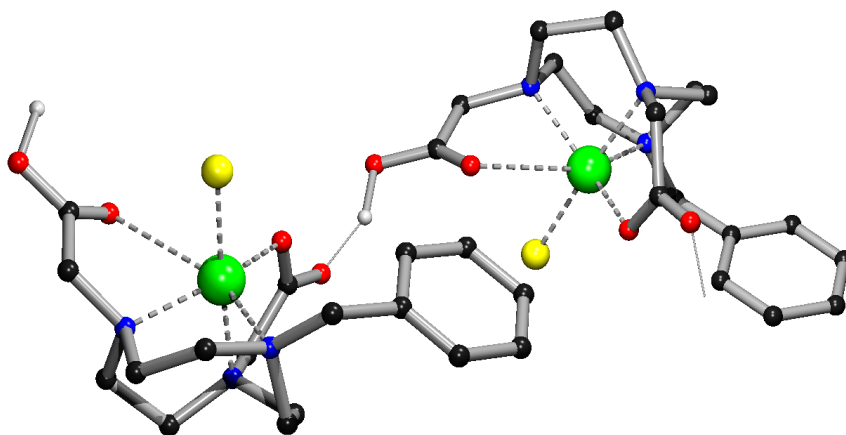
Krystalizací systému $Cu^{2+} - H_2L^1$ v kyselém prostředí ($pH \sim 1$) byly získány monokrystaly o složení $[CuCl(H_2L^1)]$ (**Obrázek 38**). Nezávislou strukturní jednotku tvoří jedna molekula komplexu. Měď je koordinována v deformovaném oktaedrickém N_3O_2Cl okolí.

Tabulka 7. Geometrie koordinačního okolí Cu^{2+} v komplexu $[CuCl(H_2NO_2ABn)]$.

| | Vzdálenost (Å) | Úhly (°) | | | | |
|------|----------------|----------|----------|----------|---------|----------|
| O111 | 1,991(3) | | | | | |
| N1 | 2,045(4) | 83,6(2) | | | | |
| N4 | 2,084(4) | 149,6(2) | 83,1(2) | | | |
| Cl1 | 2,247(1) | 96,6(1) | 174,9(1) | 98,95(1) | | |
| N7 | 2,268(5) | 120,2(2) | 82,8(2) | 85,0(2) | 92,6(1) | |
| O211 | 2,788(4) | 88,5(1) | 103,7(2) | 68,3(1) | 81,3(1) | 151,1(1) |
| Cu1 | | O111 | N1 | N4 | Cl1 | N7 |

Kyslíkový atom jedné z pendantních acetátových skupin je protonizován a druhý kyslíkový atom těžce pendantní skupiny je semi-koordinován v poměrně velké vzdálenosti $2,79 \text{ \AA}$, takže koordinační okolí může být nahlíženo též jako intermediát mezi deformovanou trigonální bipyramidou a čtvercovou pyramidou. Vzdálenost dusíkového atomu koordinovaného trans

vůči tomuto semi–koordinovanému kyslíkovému atomu je relativně delší (2.27 Å) v porovnání s atomy N a O koordinovanými v ekvatoriální rovině. Podobná deformace koordinačního okolí byla dříve pozorována v případě komplexu $[\text{CuCl}(\text{H}_2\text{NOTA})]$.⁶¹ Proton pendantní skupiny slouží jako můstek velmi krátké vodíkové vazby k sousední molekule komplexu, a celý strukturní motiv je tak tvořen cik–cak pospojovaným řetězcem molekul komplexu. Geometrie koordinačního okolí je shrnuta v **Tabulce 7**.



Obrázek 38. Strukturní motiv v krystalové struktuře $[\text{CuCl}(\text{H}_2\text{L}^1)]$.

4. Závěr

Byly připraveny ligandy H_2L^1 a L^3 a pomocí potenciometrických, NMR a UV–Vis titrací byly studovány jejich acidobazické a koordinační vlastnosti. Acidobazické vlastnosti H_2L^1 jsou srovnatelné s vlastnostmi ligandu H_3NOTA , ligand L^3 je méně bazický než H_2L^1 i H_3NOTA , což má výrazný vliv na jeho koordinační vlastnosti. Ligand H_4L^2 se v uspokojivé čistotě podařilo připravit až v závěru diplomového projektu a nebyly tedy studovány jeho acidobazické a koordinační vlastnosti.

Stabilita komplexu H_2L^1 s ionty Cu^{2+} je srovnatelná se stabilitou komplexu měďnatých iontů s ligandem H_3NOTA , protože Jahn–Tellerův efekt způsobuje slabší vázání donorových atomů v axiálních polohách oktaedru a chybějící pendantní rameno ligandu H_2L^1 nemá tedy výrazný vliv. Naopak stabilita komplexů H_2L^1 s ionty Ga^{3+} a Zn^{2+} je chybějícím ramenem ovlivněna výrazně a je tedy nižší než v případě komplexů s ligandem H_3NOTA . Nízká bazicita ligandu L^3 pravděpodobně způsobuje nižší stabilitu všech studovaných komplexů s ionty Ga^{3+} , Zn^{2+} i Cu^{2+} .

Z vypočtených strukturních modelů plyne, že komplexy galitých iontů jsou i přes svou variabilní stabilitu vhodně navrženy tak, aby existovala šestá koordinační pozice, ve které se může nacházet koordinovaný anion F^- .

Stejně, jako teoretické výpočty, i předběžné výsledky studia koordinace iontů F^- pomocí iontově selektivní elektrody ukazují, že dochází k vázání fluoridových anionů na centrální atom galia ve volné koordinační pozici. Z důvodu dlouhodobých technických problémů s iontově selektivní elektrodou však nebylo možné studium dokončit.

5. Literatura

- ¹ Powsner, R. A., & Powsner, E. R. (2006). *Essential nuclear medicine physics* (2nd ed). Malden, Mass: Blackwell Pub.
- ² DeBenedetti, S., Cowan, C. E., Konneker, W. R., & Primakoff, H. (1950). On the Angular Distribution of Two-Photon Annihilation Radiation. *Physical Review*, 77(2), 205–212.
- ³ van der Veldt, A. A. M., Smit, E. F., & Lammertsma, A. A. (2013). Positron Emission Tomography as a Method for Measuring Drug Delivery to Tumors in vivo: The Example of [¹¹C]docetaxel. *Frontiers in Oncology*, 3.
- ⁴ International Atomic Energy Agency. (2009). *Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods*. Vienna: International Atomic Energy Agency.
- ⁵ Fowler, J. S., & Wolf, A. P. (1982). *Synthesis of Carbon-11, Fluorine-18, and Nitrogen-13 Labeled Radiotracers for Biomedical Applications*. Washington, D.C.: National Academies Press.
- ⁶ Kennedy, C., Des Rosiers, M. H., Jehle, J. W., Reivich, M., Sharpe, F., & Sokoloff, L. (1975). Mapping of functional neural pathways by autoradiographic survey of local metabolic rate with (¹⁴C)deoxyglucose. *Science*, 187(4179), 850–853.
- ⁷ Warburg, O., Wind, F., & Negelein, E. (1927). The metabolism of tumors in the body. *The Journal of General Physiology*, 8(6), 519–530.
- ⁸ Pacák, J., Točík, Z., & Černý, M. (1969). Synthesis of 2-deoxy-2-fluoro- D -glucose. *J. Chem. Soc. D*, 0(2), 77–77.
- ⁹ Adamson, J., Foster, A. B., Hall, L. D., Johnson, R. N., & Heese, R. H. (1970). Fluorinated carbohydrates: Part III. 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose and 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose. *Carbohydrate Research*, 15(3), 351–359.
- ¹⁰ Ido, T., Wan, C. N., Fowler, J. S., & Wolf, A. P. (1977). Fluorination with molecular fluorine. A convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(13), 2341–2342.
- ¹¹ Ido, T., Wan, C.-N., Casella, V., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Reivich, M., & Kuhl, D. E. (1978). Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 14(2), 175–183.
- ¹² Kilbourn, M. R., Hood, J. T., & Welch, M. J. (1984). A simple ¹⁸O water target for ¹⁸F production. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 35(7), 599–602.

- ¹³ Hamacher, K., Coenen, H. H., & Stöcklin, G. (1986). Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *Journal of Nuclear Medicine*, 27(2), 235–238.
- ¹⁴ Fowler, J. S., & Ido, T. (2002). Initial and subsequent approach for the synthesis of ¹⁸FDG. *In Seminars in nuclear medicine*, 32. Elsevier.
- ¹⁵ Shiue, G. G., Shiue, C.-Y., Lee, R. L., MacDonald, D., Hustinx, R., Eck, S. L., & Alavi, A. A. (2001). A simplified one-pot synthesis of 9-[(3-[¹⁸F]Fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine([¹⁸F]FHPG) and 9-(4-[¹⁸F]Fluoro-3-hydroxymethylbutyl)guanine ([¹⁸F]FHBG) for gene therapy. *Nuclear Medicine and Biology*, 28(7), 875–883.
- ¹⁶ Luxen, A., Guillaume, M., Melega, W. P., Pike, V. W., Solin, O., & Wagner, R. (1992). Production of 6-[¹⁸F]fluoro-l-DOPA and its metabolism in vivo—a critical review. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. Nuclear Medicine and Biology*, 19(2), 149–158.
- ¹⁷ Ghorab, M. F., & Winfield, J. M. (1990). Radiotracers in fluorine chemistry. Part XIV. The lability of the fluoroanions BF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, NbF₆⁻ and TaF₆⁻ in acetonitrile solution. A fluorine-18 radiotracer study [1,2]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 49(3), 367–383.
- ¹⁸ Rosenthal, M. S., Bosch, A. L., Nickles, R. J., & Gatley, S. J. (1985). Synthesis and some characteristics of no-carrier added [¹⁸F]fluorotrimethylsilane. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 36(4), 318–319.
- ¹⁹ Schirmacher, R., Bradtmöller, G., Schirmacher, E., Thews, O., Tillmanns, J., Siessmeier, T., Buchholz, H.G., Bartenstein, P., Wängler, B., Niemeyer, C.M., Jurkschat, K. (2006). ¹⁸F-labeling of peptides by means of an organosilicon-based fluoride acceptor. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, 45(36), 6047–6050.
- ²⁰ Wade, C. R., Broomsgrove, A. E. J., Aldridge, S., & Gabbai, F. P. (2010). Fluoride Ion Complexation and Sensing Using Organoboron Compounds. *Chemical Reviews*, 110(7), 3958–3984.
- ²¹ Liu, Z., Hundal-Jabal, N., Wong, M., Yapp, D., Lin, K.-S., Bénard, F., & Perrin, D. M. (2014). A new ¹⁸F-heteroaryltrifluoroborate radio-prosthetic with greatly enhanced stability that is labelled by ¹⁸F–¹⁹F-isotope exchange in good yield at high specific activity. *MedChemComm*, 5(2), 171–179.
- ²² Rodriguez, E. A., Wang, Y., Crisp, J. L., Vera, D. R., Tsien, R. Y., & Ting, R. (2016). New Dioxaborolane Chemistry Enables [¹⁸F]-Positron-Emitting, Fluorescent [¹⁸F]-Multimodality Biomolecule Generation from the Solid Phase. *Bioconjugate Chemistry*, 27(5), 1390–1399.
- ²³ Loudet, A., & Burgess, K. (2007). BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chemical Reviews*, 107(11), 4891–4932.

- ²⁴ Liu, S., Lin, T.-P., Li, D., Leamer, L., Shan, H., Li, Z., Gabbaï, F. P., Conti, P. S. (2013). Lewis Acid-Assisted Isotopic 18 F- 19 F Exchange in BODIPY Dyes: Facile Generation of Positron Emission Tomography/Fluorescence Dual Modality Agents for Tumor Imaging. *Theranostics*, 3(3), 181–189.
- ²⁵ Keliher, E. J., Klubnick, J. A., Reiner, T., Mazitschek, R., & Weissleder, R. (2014). Efficient Acid-Catalyzed 18F/19F Fluoride Exchange of BODIPY Dyes. *ChemMedChem*, 9(7), 1368–1373.
- ²⁶ Li, Z., Lin, T.-P., Liu, S., Huang, C.-W., Hudnall, T. W., Gabbaï, F. P., & Conti, P. S. (2011). Rapid aqueous [18F]-labeling of a bodipy dye for positron emission tomography/fluorescence dual modality imaging. *Chemical Communications*, 47(33), 9324–9326.
- ²⁷ Liu, S., Li, D., Zhang, Z., Prakash, G. K. S., Conti, P. S., & Li, Z. (2014). Efficient synthesis of fluorescent-PET probes based on [18F]BODIPY dye. *Chemical Communications*, 50(55), 7371–7373.
- ²⁸ Böhrer, H., Trapp, N., Himmel, D., Schleep, M., & Krossing, I. (2015). From unsuccessful H₂-activation with FLPs containing B(Ohfp)₃ to a systematic evaluation of the Lewis acidity of 33 Lewis acids based on fluoride, chloride, hydride and methyl ion affinities. *Dalton Transactions*, 44(16), 7489–7499.
- ²⁹ McBride, W. J., Sharkey, R. M., & Goldenberg, D. M. (2013). Radiofluorination using aluminum-fluoride (Al18F). *EJNMMI research*, 3(1), 36.
- ³⁰ D'Souza, C., McBride, W., Todaro, L., Sharkey, R., Karacay, H., Rossi, E., Chang, C., Goldenberg, D. (2011). Evaluation of 1,4,7-triazacyclononane-1,4-diacetate (NODA) ligand for the development of PET imaging agents. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(supplement 1), 577–577.
- ³¹ Wan, W., Guo, N., Pan, D., Yu, C., Weng, Y., Luo, S., Ding, H., Xu, Y., Wang, L., Lang, L., Xie, Q., Yang, M., Chen, X. (2013). First Experience of 18F-Alfatide in Lung Cancer Patients Using a New Lyophilized Kit for Rapid Radiofluorination. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(5), 691–698.
- ³² Zhou, Y., Gao, S., Huang, Y., Zheng, J., Dong, Y., Zhang, B., Zhao, S., Lu, H., Liu, Z., Yu, J., Yuan, S. (2017). A Pilot Study of 18F-Alfatide PET/CT Imaging for Detecting Lymph Node Metastases in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, 7.
- ³³ Laverman, P., McBride, W. J., Sharkey, R. M., Goldenberg, D. M., & Boerman, O. C. (2014). Al 18 F labeling of peptides and proteins: Al(18F) labeling of peptides and proteins. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 57(4), 219–223.
- ³⁴ Yu, C., Pan, D., Mi, B., Xu, Y., Lang, L., Niu, G., Yang, M., Wan, W., Chen, X. (2015). 18F-Alfatide II PET/CT in healthy human volunteers and patients with brain metastases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(13), 2021–2028.

- ³⁵ Plow, E. F., Haas, T. A., Zhang, L., Loftus, J., & Smith, J. W. (2000). Ligand Binding to Integrins. *Journal of Biological Chemistry*, 275(29), 21785–21788.
- ³⁶ Anderson, C. J., & Welch, M. J. (1999). Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging. *Chemical Reviews*, 99(9), 2219–2234.
- ³⁷ Edwards, C. L., & Hayes, R. L. (1969). Tumor Scanning with ⁶⁷Ga Citrate. *Journal of Nuclear Medicine*, 10(2), 103–105.
- ³⁸ Gunasekera, S. W., King, L. J., & Lavender, P. J. (1972). The behaviour of tracer gallium-⁶⁷ towards serum proteins. *Clinica Chimica Acta*, 39(2), 401–406.
- ³⁹ Harris, W. R., & Pecoraro, V. L. (1983). Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. *Biochemistry*, 22(2), 292–299.
- ⁴⁰ Bousquet, J. C., Saini, S., Stark, D. D., Hahn, P. F., Nigam, M., Wittenberg, J., & Ferrucci, J. T. (1988). Gd-DOTA: characterization of a new paramagnetic complex. *Radiology*, 166(3), 693–698.
- ⁴¹ Shannon, R. D. (1976). Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A: Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography*, 32(5), 751–767.
- ⁴² Clarke, E. T., & Martell, A. E. (1991). Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III) chelates of *N,N,N'*-triazacyclononanetriacetic acid. *Inorganica Chimica Acta*, 181(2), 273–280.
- ⁴³ Clarke, E. T., & Martell, A. E. (1991). Stabilities of trivalent metal ion complexes of the tetraacetate derivatives of 12-, 13- and 14-membered tetraazamacrocycles. *Inorganica Chimica Acta*, 190(1), 37–46.
- ⁴⁴ Kubiček, V., Havlíčková, J., Kotek, J., Tircsó, G., Hermann, P., Tóth, É., & Lukeš, I. (2010). Gallium(III) Complexes of DOTA and DOTA–Monoamide: Kinetic and Thermodynamic Studies. *Inorganic Chemistry*, 49(23), 10960–10969.
- ⁴⁵ Velikyan, I., Maecke, H., & Langstrom, B. (2008). Convenient Preparation of ⁶⁸Ga-Based PET-Radiopharmaceuticals at Room Temperature. *Bioconjugate Chemistry*, 19(2), 569–573.
- ⁴⁶ Bhalla, R., Darby, C., Levason, W., Luthra, S. K., McRobbie, G., Reid, G., Sanderson, G., Zhang, W. (2013). Triaza-macrocyclic complexes of aluminium, gallium and indium halides: fast ¹⁸F and ¹⁹F incorporation via halide exchange under mild conditions in aqueous solution. *Chemical Science*, 5(1), 381–391.
- ⁴⁷ Bhalla, R., Levason, W., Luthra, S. K., McRobbie, G., Sanderson, G., & Reid, G. (2015). Radiofluorination of a Pre-formed Gallium(III) Aza-macrocyclic Complex: Towards Next-Generation Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agents. *Chemistry – A European Journal*, 21(12), 4688–4694.
- ⁴⁸ Venkatachalam, T. K., Pierens, G. K., Bernhardt, P. V., Stimson, D. H. R., Bhalla, R., Lambert, L., & Reutens, D. C. (2016). Heteronuclear NMR Spectroscopic Investigations of Gallium Complexes of Substituted Thiosemicarbazones Including X-Ray Crystal Structure, a New Halogen Exchange Strategy, and ¹⁸F Radiolabelling. *Australian Journal of Chemistry*, 69(9), 1033–1048.

- ⁴⁹ Venkatachalam, T. K., Bernhardt, P. V., Stimson, D. H. R., Pierens, G. K., Bhalla, R., & Reutens, D. C. (2018). A Novel Strategy to Introduce ¹⁸F, a Positron Emitting Radionuclide, into a Gallium Nitrate Complex: Synthesis, NMR, X-Ray Crystal Structure, and Preliminary Studies on Radiolabelling with ¹⁸F. *Australian Journal of Chemistry*, 71(3), 81–86.
- ⁵⁰ Kývala, M., Lukeš, I. (1995). *International Conference Chemometrics '95*, 63. Pardubice, Czech Republic.
- ⁵¹ SHELXS (a) G. M. Sheldrick, *SHELXS97* (1997). *Program for Crystal Structure Solution from Diffraction Data*, University of Göttingen, Göttingen.
- ⁵² SHELXL G. M. Sheldrick, *SHELXL-2014/7* (2014). *Program for Crystal Structure Refinement from Diffraction Data*, University of Göttingen, Göttingen.
- ⁵³ Regueiro-Figueroa, M., Gündüz, S., Patinec, V., Logothetis, N. K., Esteban-Gómez, D., Tripier, R., Angelovski, G., Platas-Iglesias, C. (2015). Gd³⁺-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Responsive to Zn²⁺. *Inorganic Chemistry*, 54(21), 10342–10350.
- ⁵⁴ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- ⁵⁵ Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652.
- ⁵⁶ Weigend, F., & Ahlrichs, R. (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(18), 3297–3305.
- ⁵⁷ Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R. (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, 105(8), 2999–3094.
- ⁵⁸ Polášek, M., Šedinová, M., Kotek, J., Vander Elst, L., Muller, R. N., Hermann, P., & Lukeš, I. (2009). Pyridine- N -oxide Analogues of DOTA and Their Gadolinium(III) Complexes Endowed with a Fast Water Exchange on the Square-Antiprismatic Isomer. *Inorganic Chemistry*, 48(2), 455–465.
- ⁵⁹ Kubiček, V., Böhmová, Z., Ševčíková, R., Vaněk, J., Lubal, P., Poláková, Z., Michalicová, R., Kotek, J., Hermann, P. (2018). NOTA Complexes with Copper(II) and Divalent Metal Ions: Kinetic and Thermodynamic Studies. *Inorganic Chemistry*, 57(6), 3061–3072.

⁶⁰ Šimeček, J., Schulz, M., Notni, J., Plutnar, J., Kubiček, V., Havlíčková, J., & Hermann, P. (2012). Complexation of Metal Ions with TRAP (1,4,7-Triazacyclononane Phosphinic Acid) Ligands and 1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7-triacetic Acid: Phosphinate-Containing Ligands as Unique Chelators for Trivalent Gallium. *Inorganic Chemistry*, 51(1), 577–590.

⁶¹ van der Merwe, M. J.; Boeyens, J. C. A.; Hancock, R. D (1985). Crystallographic and thermodynamic study of metal ion size selectivity in the ligand 1,4,7-triazacyclononane-*N,N',N''*-triacetate. *Inorg. Chem*, 24, 1208–1213.