

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**KOMPLEXY MAKROCYKlickÝCH LIGANDŮ
POUŽITELNÉ PRO KONSTRUKCI
DUÁLNÍCH SOND PRO ¹⁹F MRI**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor: Bc. Vladimír Maňas
Studijní obor: Anorganická a bioanorganická chemie –
specializace Bioanorganická chemie
Typ studia: Prezenční
Vedoucí práce: doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci sepsal samostatně pod dohledem vedoucího diplomové práce a že jsem uvedl všechnu použitou literaturu na konci práce. Prohlašuji, že jsem v souvislosti s vytvořením této diplomové práce neporušil autorská práva.

Souhlasím s tím, aby byla tato práce přístupná v knihovně katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne 30. 4. 2024

Bc. Vladimír Maňas

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval doc. RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. za cenné rady a veškerou pomoc při tvorbě této diplomové práce. Také děkuji všem doktorandům i zaměstnancům katedry anorganické chemie, kteří mi byli vždy nápomocní a podporovali mě v mém úsilí. V neposlední řadě nesmím zapomenout na svou rodinu a všechny své blízké; také jejich pomoci a podpory si velmi vážím a děkuji za ni.

Dále děkuji za finanční podporu projektu Studentské grantové soutěže na UP IGA_PrF_2024_009.

Bibliografická identifikace:

- Jméno a příjmení autora: Bc. Vladimír Maňas
- Název práce: Komplexy makrocyclických ligandů použitelné pro konstrukci duálních sond pro ^{19}F MRI
- Typ práce: Diplomová
- Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
- Vedoucí práce: doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.
- Rok obhajoby práce: 2024
- Abstrakt: Tato diplomová práce obsahuje teoretické základy zobrazovacích metod využívaných v klinické praxi, především pak MRI a PET. Dále uvádí rešerši zabývající se využívanými i studovanými kontrastními látkami pro ^1H a ^{19}F MRI a pro ^{18}F PET s přihlédnutím k duálním sondám využívaných těmito metodami. V praktické části se práce zaměřuje na syntézu a charakterizaci makrocyclických ligandů obsahující $-\text{CF}_3$ skupiny a jejich komplexů s paramagnetickými ionty lanthanoidů (Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+}) a pro srovnání také s diamagnetickým iontem Y^{3+} . Nakonec uvádí výsledky studia chování připravených komplexů ve vodném roztoku v souvislosti s koordinací fluoridových aniontů jako koligandů.
- Klíčová slova: Kontrastní látka, duální sonda, ^{19}F MRI, ^{18}F PET, makrocyclický ligand, komplex, europium, gadolinium, terbium, yttrium, fluoridový anion
- Počet stran: 85
- Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Bc. Vladimír Maňas

Title: Complexes with macrocyclic ligands applicable in construction of ^{19}F MRI dual probes

Type of thesis: Master

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Supervisor: doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.

Year of presentation: 2024

Abstract: This master's thesis contains the theoretical basics of imaging methods used in medicine, especially MRI and PET. It also presents review of the used and studied contrast agents for ^1H and ^{19}F MRI and for ^{18}F PET, focusing on the dual probes combining these methods. In the experimental part, the thesis deals with the synthesis and characterization of macrocyclic ligands containing $-\text{CF}_3$ groups and their complexes with paramagnetic lanthanide ions (Eu^{3+} , Gd^{3+} and Tb^{3+}), and for comparison also with the diamagnetic Y^{3+} ion. Finally, it presents the results of studying the behavior of prepared complexes in water solution in the context of the coordination of fluoride anions as co-ligands.

Keywords: Contrast agent, dual probe, ^{19}F MRI, ^{18}F PET, macrocyclic ligand, complex, europium, gadolinium, terbium, yttrium, fluoride anion

Number of pages: 85

Language: Czech

OBSAH

ÚVOD	9
CÍLE PRÁCE.....	10
TEORETICKÁ ČÁST.....	11
1. Zobrazovací metody používané v medicíně	11
1.1 MRI	11
1.1.1 Princip metody	12
1.1.2 Kontrastní látky pro ¹ H MRI.....	16
1.1.3 Kontrastní látky pro ¹⁹ F MRI	18
1.2 PET.....	23
1.2.1 Princip metody	23
1.2.2 Kontrastní látky pro ¹⁸ F PET.....	24
2. Duální kontrastní látky pro MRI a PET.....	27
2.1 Duální kontrastní látky pro ¹ H MRI a ¹⁸ F PET.....	27
2.2 Duální kontrastní látky pro ¹⁹ F MRI a ¹⁸ F PET	28
2.3 Duální kontrastní látky pro ¹⁹ F MRI a další typy PET	29
3. Komplexy s makrocyclickými ligandy a fluoridovými anionty.....	31
3.1 Komplexy s centrálním atomem kovu patřícím mezi p-prvky nebo d-prvky.....	31
3.2 Komplexy s centrálním atomem kovu patřícím mezi f-prvky.....	33
PRAKTICKÁ ČÁST.....	35
SEZNAM POUŽITÝCH CHEMIKÁLIÍ	35
METODY CHARAKTERIZACE	37
1. Příprava ligandu L1	39
1.1 Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-tris(terc-butylacetát) hydrobromidu (t-Bu ₃ do3a·HBr)	39
1.2 Příprava chloracetylchloridu (a)	40
1.3 Příprava 2-chlor-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (b-Cl).....	40
1.4 Příprava 2-brom-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (b-Br)	41
1.5 Příprava 1,4,7-tris(terc-butylesteru) kyseliny 10-[[2-(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (c).....	41
1.6 Příprava kyseliny 10-[[2-(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (L1)	42
2. Příprava ligandu L2	43
2.1 Příprava 2-brom-N-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (d).....	43

2.2	Příprava 1,4,7-tris(terc-butylesteru) kyseliny 10-{{3,5-bis(trifluormethyl)fenylkarbamoyl}methyl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (e)....	43
2.3	Příprava kyseliny 10-{{3,5-bis(trifluormethyl)fenylkarbamoyl}methyl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (L2)	44
3.	Příprava komplexů s ligandy L1 a L2.....	45
3.1	Příprava yttritého komplexu s ligandem L1	45
3.2	Příprava europitého komplexu s ligandem L1.....	45
3.3	Příprava gadolinitého komplexu s ligandem L1	45
3.4	Příprava terbitého komplexu s ligandem L1.....	46
3.5	Příprava yttritého komplexu s ligandem L2	46
3.6	Příprava europitého komplexu s ligandem L2.....	46
3.7	Příprava gadolinitého komplexu s ligandem L2	47
3.8	Příprava terbitého komplexu s ligandem L2.....	47
	VÝSLEDKY A DISKUZE	48
1.	Příprava t-Bu ₃ do3a·HBr	48
2.	Příprava a charakterizace ligandu L1.....	49
3.	Příprava a charakterizace ligandu L2.....	58
4.	Příprava a charakterizace Y ³⁺ , Eu ³⁺ , Gd ³⁺ a Tb ³⁺ komplexu typu [M(L1)(H ₂ O)]	62
5.	Příprava a charakterizace Y ³⁺ , Eu ³⁺ , Gd ³⁺ a Tb ³⁺ komplexu typu [M(L2)(H ₂ O)].....	68
6.	Příprava a charakterizace Y ³⁺ , Eu ³⁺ , Gd ³⁺ a Tb ³⁺ komplexní částice typu [M(L1)F] ⁻ a [M(L2)F] ⁻	73
	ZÁVĚR	78
	POUŽITÁ LITERATURA.....	80
	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	86
	SEZNAM PŘÍLOH.....	88
	PŘÍLOHY	89

ÚVOD

Tato diplomová práce se zabývá komplexními sloučeninami s makrocyclickými ligandy, které mohou být použitelné pro konstrukci duálních sond v oblasti ^{19}F MRI. Jednou z velmi využívaných diagnostických metod v klinické praxi je zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance. Tato metoda byla vyvinuta na počátku 70. let 20. století [1] a využívá přítomnosti jader izotopu vodíku ^1H , která jsou v lidském těle zastoupena ve veliké míře. Podobné vlastnosti, které předurčují dobrou využitelnost daného jádra různých izotopů pro oblast magnetické rezonance, mají také jádra izotopu fluoru ^{19}F . Tento prvek se v lidském organismu příliš nevyskytuje, na získaných snímcích tedy nebude přítomno rušivé pozadí; na druhou stranu je pro případné vyšetření pomocí tomografie magnetické rezonance potřeba zavést pacientovi fluorovanou kontrastní látku. Bohužel i přes dlouholetý vývoj těchto sloučenin se zatím v klinické praxi žádná ^{19}F MRI sonda nevyužívá. [2]

Duální sondy jsou takové kontrastní látky, pomocí kterých lze v rámci jednoho podání pacientovi využít dvě různé diagnostické metody založené na odlišných fyzikálně-chemických principech. Častým jevem je zobrazení tkáně s nejvyšším výskytem podané kontrastní látky v těle, přičemž se jedná především o nádorovou tkáň, neboť ta má zpravidla rychlejší metabolismus než tkáň ostatní. Tato diplomová práce je primárně zaměřená na konstrukci potenciálních duálních sond, které by byly použitelné pro zobrazování pomocí ^{19}F tomografie magnetické rezonance – tuto skutečnost zapřičiňuje přítomnost atomů fluoru v jejich strukturách (makrocyclické ligandy obsahující $-\text{CF}_3$ skupiny), důležitá je také přítomnost paramagnetické složky (paramagnetické ionty lanthanoidů). Kromě těchto dvou složek je ve strukturách komplexů přítomna také molekula vody jako koligand – druhou zobrazovací metodou by tak mohlo být klasické ^1H MRI.

Tuto molekulu vodu je nicméně možné substituovat za fluoridový anion; pokud by byl za tímto účelem použit fluoridový anion s radioizotopem fluoru ^{18}F , stala by se připravená kontrastní látka navíc využitelnou v oblasti ^{18}F pozitronové emisní tomografie. Směs obou komplexních sloučenin pak předpokládá tvorbu trimodální sondy kombinující využití pro všechny tři výše zmíněné diagnostické metody.

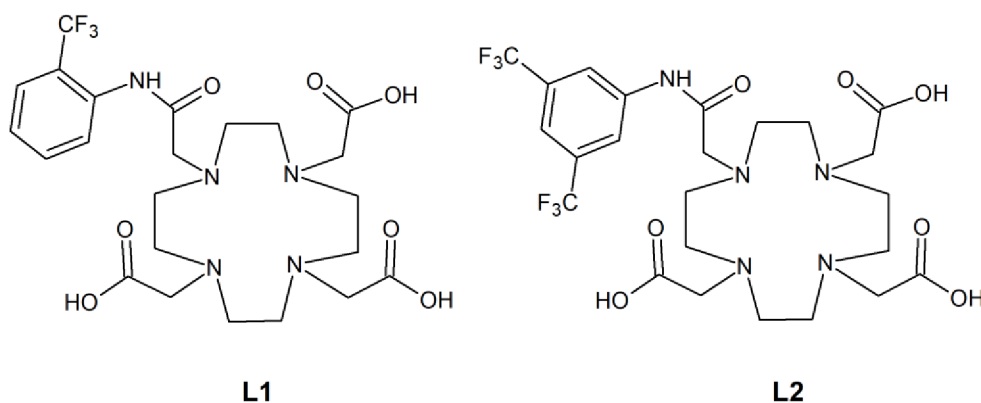
CÍLE PRÁCE

Tato diplomová práce si klade za cíl shrnout teoretické základy zobrazovacích metod využívaných v medicíně, a to především zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance (MRI) a pozitronové emisní tomografie (PET) včetně popisu klinicky používaných kontrastních látek.

Jedním z cílů je také provedení rozsáhlé literární rešerše zabývající se komplexními sloučeninami iontů kovů s makrocyclickými ligandy, které mohou být využitelné v oblasti ^{19}F MRI a ^{18}F PET s přihlédnutím na duální sondy kombinující tyto metody. Zároveň je cílem uvést příklady komplexů s makrocyclickými ligandy, ve kterých byly jako koligandy využity fluoridové anionty.

Experimentálním cílem této diplomové práce je příprava makrocyclických ligandů **L1** a **L2**, v jejichž strukturách se nachází jedna nebo dvě $-\text{CF}_3$ funkční skupiny a jejichž strukturní vzorce jsou uvedeny na Obrázek 1, a také jejich charakterizace především pomocí NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie. Dále jím je příprava jejich komplexů s vybranými ionty paramagnetických kovů jako jsou ionty lanthanoidů (Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+}) a pro srovnání dále také s diamagnetickým iontem yttritým.

Mezi další experimentální cíle patří charakterizace všech připravených komplexních sloučenin za využití dalších fyzikálně-chemických metod (rentgenová strukturní analýza, luminiscenční spektroskopie) a především naměření jejich ^{19}F relaxačních časů T1 a T2. Jedním z cílů je potom také studium chování připravených komplexů v roztoku v souvislosti s koordinací fluoridových aniontů jako koligandů.



Obrázek 1 Strukturní vzorce ligandů **L1** a **L2**

TEORETICKÁ ČÁST

1. Zobrazovací metody používané v medicíně

V lékařské diagnostice hrají velmi důležitou roli zobrazovací metody. Pomocí těchto technik lze dosáhnout poskytnutí snímků tkání a orgánů. V současnosti se v klinické praxi využívá mnoho různých zobrazovacích metod, které se vzájemně liší v tom, na jakých fyzikálních principech jsou založeny. Drtivá většina zobrazovacích metod využívá určitý druh elektromagnetického záření, výjimku z tohoto tvrzení pak tvoří metoda ultrazvukového zobrazování (ultrasonografie), v jejímž případě se využívá vlnění mechanického, konkrétně ultrazvuku. Následující text se již bude věnovat pouze metodám, které určitým způsobem využívají elektromagnetické záření. V tomto případě lze zobrazovací metody dále rozdělit na metody nevyužívající, anebo využívající ionizujícího záření.

Do první uvedené skupiny patří neinvazivní metody jako je například zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance (MRI), které využívá radiofrekvenční záření. Také zde lze zařadit optické zobrazování (OI) nebo endoskopii, ve kterých se využívá záření blízké infračervené, samozřejmě viditelné a v neposlední řadě také ultrafialové. Mezi metody, jež využívají ionizující záření, se pak řadí rentgen nebo výpočetní tomografie (CT) – v obou případech je využíváno rentgenové záření – a nukleární zobrazovací metody. Mezi nukleární metody patří scintigrafie, jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET). Společným principem těchto tří metod je zavedení příslušné radioaktivní kontrastní látky do těla pacienta a následná detekce jí vyzařovaného γ záření. [2]

1.1 MRI

Zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance je neinvazivní zobrazovací metoda, která využívá neionizující záření, konkrétně záření radiofrekvenční. Vyznačuje se velmi dobrým kontrastem měkkých tkání, na druhou stranu však vyžaduje poměrně technicky složitě vybavení. Stručně řečeno je princip MRI založen na sledování odezvy jader vhodných atomů, která jsou vložena do velmi silného magnetického pole a která interagují s RF pulzy. Získaný signál je následně zpracován počítačem a výsledkem vyšetření je snímek poskytující informace o vnitřní stavbě těla a o fyziologii, patofyziologii a o funkci jednotlivých orgánů.

Při zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance jsou z mnoha důvodů, jež budou dále podrobněji vysvětleny, nejvhodnějšími jádry jádra vodíková (^1H) – pro přiblížení a pochopení principu této metody se následující text bude věnovat především ^1H MRI, avšak obdobné zákonitosti platí také pro ^{19}F MRI či další typy MRI využívající vhodná jádra. [3]

1.1.1 Prinicíp metody

Magnetická rezonance patří mezi tomografické metody – to znamená, že zobrazuje tělo ve vrstvách. Jednotlivé struktury těla jsou odlišovány především díky jejich různým vlastnostem v silném magnetickém poli. [1] Při MRI vyšetření je tělo umístěno do silného homogenního magnetického pole. Jelikož se tělo skládá z mnoha různých molekul a ty se skládají z mnoha různých atomů, je k dispozici obrovské množství atomových jader. Pro MRI jsou však vhodná pouze taková jádra, která mají nenulový magnetický moment μ a zároveň se hodnota jejich spinového kvantového čísla I rovná celočíselnému násobku $\frac{1}{2}$. Prakticky se tak jedná o jádra izotopů, která jsou složena z lichého počtu nukleonů (tj. součet počtu protonů a neutronů v jádře), přičemž zdaleka nejdůležitějším a v klinické praxi nejpoužívanějším izotopem je izotop vodíku ^1H neboli protium. [3][4]

Tento izotop vodíku totiž svým výskytem v přírodě výrazně převládá (99,98 %) [5] nad dalšími izotopy vodíku – deuteriem a tritiem. Zároveň vodík patří mezi hojně zastoupené prvky v biologické tkáni – nachází se téměř ve všech organických sloučeninách jako mohou být například proteiny, sacharidy nebo lipidy. Především je ale součástí vody, která je přítomná v biologických tkáních ve velkém množství (tvoří 60–70 % hmotnosti lidského těla). [3][4] Její distribuce v těle tak ukazuje na složení dané tkáně. V neposlední řadě je protium nejvhodnější izotop díky velmi vysoké hodnotě gyromagnetického poměru γ ($42,6 \text{ MHz} \cdot \text{T}^{-1}$), což je poměr mezi magnetickým momentem μ a momentem hybnosti J a je charakteristický pro každý izotop. [4] Celkově tedy vodík může poskytnout až $1000\times$ silnější signál než ostatní prvky. [6] Dalšími izotopy s vhodnými magnetickými jadernými vlastnostmi jsou například ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na nebo ^{31}P , které jsou však pro účely MRI zatím stále využívány především v rámci vědeckých experimentů. [3][4]

Jak již bylo řečeno výše, vhodná jádra pro MRI jsou taková, která mají nenulový magnetický moment μ . Magnetický moment μ je vektorová veličina, která charakterizuje magnetické vlastnosti jádra a platí pro ni vztah 1.1:

$$\mu = \gamma I \frac{h}{2\pi} \quad (1.1)$$

kde γ je gyromagnetický poměr, I je spinové kvantové číslo a h je Planckova konstanta ($6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$). [3][7] Dále již bude pro jednoduchost a důležitost tohoto izotopu text orientován na protium, respektive jeho jádra neboli protony. Pokud jsou protony s nenulovým magnetickým spinem umístěny mimo vnější magnetické pole, jsou jejich vektory uspořádány zcela náhodně a všechny protony mají stejnou energii – tedy jsou na stejné energetické hladině.

Výsledná magnetizace je pak vektorový součet jednotlivých magnetických momentů a označuje se jako vektor magnetizace M . V tomto případě dojde k vyrušení všech jednotlivých magnetických momentů mezi sebou a vektor magnetizace se bude rovnat nule. V praxi se tedy tělo bude navenek jevit jako magneticky neutrální. [3]

Situace se nicméně změní, vloží-li se organismus do silného vnějšího magnetického pole o magnetické indukci B_0 . V důsledku Zeemanova jevu dojde kvůli odlišné prostorové orientaci magnetických momentů jader vzhledem k vnějšímu magnetickému poli B_0 (ve směru a proti směru) k rozštěpení původní jedné energetické hladiny. Protony se tedy rozdělí do dvou energetických hladin podle vztahu 1.2 daným Boltzmannovým rozdělením:

$$\frac{N_{E^-}}{N_{E^+}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \quad (1.2)$$

kde N_{E^-} a N_{E^+} jsou počty protonů na nižší/vyšší energetické hladině, ΔE je energetický rozdíl mezi jednotlivými hladinami, k je Boltzmannova konstanta ($1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1}$) [7] a T je termodynamická teplota. [4] Pokud jsou magnetické momenty orientovány ve směru paralelním ke směru vnějšího magnetického pole, jedná se o hladinu s menší energií. Pokud jsou orientovány antiparalelně, nachází se na energeticky bohatší hladině. Oba stavy jsou téměř stejně pravděpodobné, energetický rozdíl je velmi malý a stejně tak je velmi malý rozdíl v obsazenosti obou hladin. [6] Toto nerovnovážné rozdělení způsobí, že ve zvoleném objemu tkáně lze detekovat vektor podélné magnetizace M , který má stejný směr jako vnější magnetické pole B_0 . [3]

Zároveň koná vektor magnetického momentu jádra μ precesní pohyb, který spočívá v otáčení osy rotace jádra kolem siločar vnějšího magnetického pole B_0 , přičemž opisuje plášť kužele s vrcholem v jádře. Vektor magnetického momentu jádra μ tak svírá se siločarami vnějšího magnetického pole úhel θ . Precesní pohyb vektoru magnetického momentu jádra μ je vykonáván s frekvencí, která se nazývá Larmorova frekvence ν – viz vztah 1.3:

$$\nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \quad (1.3)$$

ze kterého plyne, že se hodnota Larmorovy frekvence ν odvíjí od využívaného izotopu, respektive gyromagnetického poměru γ daného jádra, a magnetické indukce vnějšího magnetického pole B_0 . [3]

Jelikož mají vektory magnetické indukce B_0 i podélné magnetizace M stejný směr, nelze tato dvě pole odlišit. Aplikací externího magnetického pole B_1 , nejčastěji formou

radiofrekvenčního pulzu emitovaného vysílací cívkou o frekvenci shodné s Larmorovou frekvencí ν , je proto dosaženo „sklopení“ vektoru magnetizace M do roviny XY, která je kolmá ke směru vnějšího magnetického pole B_0 . Působením RF pulzu dochází k absorpci energie a k přechodu nízkoenergetických jader do vyšší energetické hladiny, dokud se počet jader na obou energetických hladinách nevyrovná. Také dochází ke sfázování precesního pohybu jader a vzniká vektor příčné magnetizace M_{xy} . Rotací vektoru příčné magnetizace M_{xy} v rovině kolmé ke vnějšímu magnetickému poli B_0 vzniká signál, který je pomocí přijímacích cívek detekován jako indukovaný, časově proměnný elektrický proud (FID). Následně dochází ke zpracování FIDu různými matematickými operacemi, například Fourierovou transformací, která signál převede z časové do frekvenční domény. Úhel sklopení φ závisí na RF pulzu, tedy externím magnetickém poli B_1 , a na době jeho působení t na soubor jader, což vyjadřuje vztah 1.4:

$$\varphi = \gamma B_1 t \quad (1.4)$$

přičemž nejčastěji se využívá sklopení vektoru magnetizace M o 90° ; u rychlých sekvencí se mohou používat i menší úhly. [3][4][6]

Po skončení působení RF pulzu se celý systém postupně vrací z excitovaného stavu do stavu základního působením relaxačních mechanismů – tedy probíhá proces relaxace, jehož trvání je specifické pro jádra různých izotopů. Rozlišují se dva typy relaxace: podélná a příčná. Nejprve probíhá příčná relaxace (transverzální, spin-spinová nebo T2 relaxace), která je kratší než relaxace podélná. Během příčné relaxace dochází k interakci jaderných spinů; původně synchronizovaný pohyb jader se postupně rozfázuje a zaniká vektor příčné magnetizace M_{xy} . Rychlost příčné relaxace je nepřímo úměrně popsána relaxačním časem T2, což je doba, potřebná k poklesu vektoru příčné magnetizace M_{xy} na 37 % své původní velikosti. [3]

Podélná relaxace (longitudinální, spin-mřížková nebo T1 relaxace) způsobuje návrat antiparalelních jader, v důsledku čehož se navrátí vektor magnetizace M do směru paralelního vůči směru vnějšího magnetického pole B_0 . Rychlost této relaxace udává relaxační čas T1, což je doba potřebná k dosažení 63 % původní velikosti vektoru magnetizace M . Relaxační čas T1 se prodlužuje s rostoucím vnějším magnetickým polem B_0 a je charakteristický pro různé tkáně. Pro jádra protia v biologickém prostředí je hodnota relaxačního času T1 asi 150 až 2000 ms; například pevně vázaná jádra vodíku v tukové tkáni relaxují mnohem rychleji než slabě vázané protony v mozkomíšním moku. [3][4]

Pro získání MRI snímků ze signálu, který se detekuje pomocí přijímacích cívek, je potřeba, aby byla v signálu obsažena prostorová informace. To je dosaženo aplikací gradientu magnetického pole, což je proměnné magnetické pole, které narůstá na síle v určitém směru a je vytvářeno gradientními cívkami. Gradients magnetického pole jsou krátkodobě aktivovány jako pulzy v přesně definovaných okamžicích. Rychlé zapínání a vypínání gradientních cívek je pak příčinou nepříjemných hlasitých zvuků během vyšetření. Použití různých speciálních cívek určených pro vyšetření konkrétních anatomických oblastí pak zlepšují poměr signál/šum. [1][6]

Samotné MRI vyšetření probíhá pomocí přístroje, který se nazývá tomograf pro magnetickou rezonanci (fotografie viz Obrázek 2). Tento tomograf se skládá z několika hlavních částí – hlavního magnetu, který generuje vnější homogenní magnetické pole B_0 (0,5–3 T), gradientního systému s gradientními cívkami, který generuje gradientní magnetické pole, radiofrekvenční systém s vysílacími a přijímacími cívkami a také z počítačového systému, který je potřebný pro ovládání, výpočty a zobrazení výsledného snímku. Pacient je přitom umístěn do gantry tomografu neboli tunelu. V neposlední řadě je součástí pracoviště radiofrekvenční a magnetické stínění místnosti s tomografem, které zajišťuje izolaci od vnějšího RF záření a magnetického rušení – stěny vyšetřovací místnosti jsou izolovány pletivem z nemagnetické oceli, což působí jako Faradayova klec. [3]



Obrázek 2 Tomograf pro magnetickou rezonanci v Nemocnici AGEL Valašské Meziříčí a.s. [2]

Kontrast výsledného snímku určují relaxační procesy a počet excitovaných jader, respektive jejich hustota, která odpovídá velikosti magnetizace M . Jednotlivé snímky se liší podle toho, zda byly více ovlivněny (váženy) relaxačními časy T1 či T2, nebo jadernou hustotou. Tohoto

je dosaženo různými kombinacemi RF pulzů a gradientů a jejich vhodným časováním – tomograf pro magnetickou rezonanci tedy pracuje v různých sekvencích. Základními dvěma typy sekvencí jsou sekvence spinového echa a sekvence gradientního echa. Jedna sekvence může trvat např. jen 20 sekund, ale existují také delší sekvence v trvání 10 minut. Časová náročnost celého MRI vyšetření určité části těla se tedy pohybuje v rozmezí od 15 do 50 minut. [1][4]

Tomografie magnetické rezonance je metoda, která je vhodná obecně pro zobrazení měkkých tkání (mozek, mícha, orgány atd.). Konkrétněji je například velmi vhodná pro diagnostiku degenerativních onemocnění CNS, cévních příhod, vrozených vad a v neposlední řadě nádorů mozku a míchy. Také umožňuje snadné odlišení cév od tkání typu lymfatických uzlin nebo tumorů. Kontraindikacemi pro MRI vyšetření je přítomnost kardiostimulátoru bez možnosti přepnutí na režim vhodný pro toto vyšetření a přítomnost ferromagnetických kovových předmětů v těle pacienta. [3]

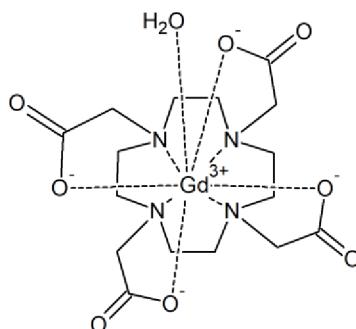
1.1.2 Kontrastní látky pro ^1H MRI

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, kontrast získaných MRI snímků určují relaxační procesy a také počet excitovaných jader (jejich hustota). V případě ^1H MRI jej určuje počet excitovaných protonů – tedy záleží na rozdílné distribuci vody v těle. Jednotlivé snímky se přitom od sebe liší tím, jak akcentují protonovou hustotu, anebo zda jsou více ovlivněny relaxačními časy T1 nebo T2. Jednu identickou biologickou strukturu tak lze zobrazit s různým kontrastem. [4] Relaxační časy lze významně ovlivnit (zkrátit) přítomností magneticky aktivních částic nebo sloučenin, přičemž různé relaxační časy potom zvyšují kontrast mezi tkáněmi s různou distribucí vody a zlepšují rozlišení. [8] Mezi takové částice, respektive sloučeniny, patří kontrastní látky neboli sondy. V případě kontrastních látek pro ^1H MRI se jedná o paramagnetické, superparamagnetické nebo ferromagnetické sloučeniny, které zkracují relaxační časy T1 nebo T2 protonů okolní vody. [9] Paramagnetické sondy zkracují relaxační čas T1 a vytváří pozitivní kontrast – při použití vhodné sekvence zvyšují intenzitu detekovaného signálu a na získaném snímku jsou tak tkáně, ve kterých je přítomná kontrastní látka, zesvětleny. Superparamagnetické sondy naopak zkracují relaxační čas T2 a vytváří negativní kontrast – tkáně s kontrastní látkou jsou na snímku zobrazeny tmavěji. Sondy patřící do druhé uvedené skupiny jsou založeny především na nanočásticích oxidů železa. [8]

Následující text se bude věnovat paramagnetickým kontrastním látkám, které zkracují relaxační čas T1. Paramagnetismus vzniká v atomech, které mají nespárované elektrony – pokud jsou vystaveny vnějšímu magnetickému poli, vykazují výraznou magnetizaci. Jedna

z nejvíce paramagnetických látek je gadolinium, respektive gadolinový kation, který disponuje sedmi nepárovými elektrony, a může tak svými magnetickými vlastnostmi nejvíce ovlivnit okolí maximálním možným způsobem. Proto tento kov obsahují všechny kontrastní látky pro ^1H MRI tohoto typu, které jsou využívány v klinické praxi. Volný gadolinový kation je nicméně velmi toxický, je tedy nutnost, aby se *in vivo* používal pouze ve formě extrémně stálých hydrofilních komplexů. Toto je důvod využití chelátových ligandů – často makrocyclických, jejichž komplexy jsou ještě odolnější vůči rozkladu. Zatímco je tedy gadolinium zodpovědné za paramagnetický efekt, chelátující ligand pak určuje farmakokinetické chování těchto komplexů. [6][8]

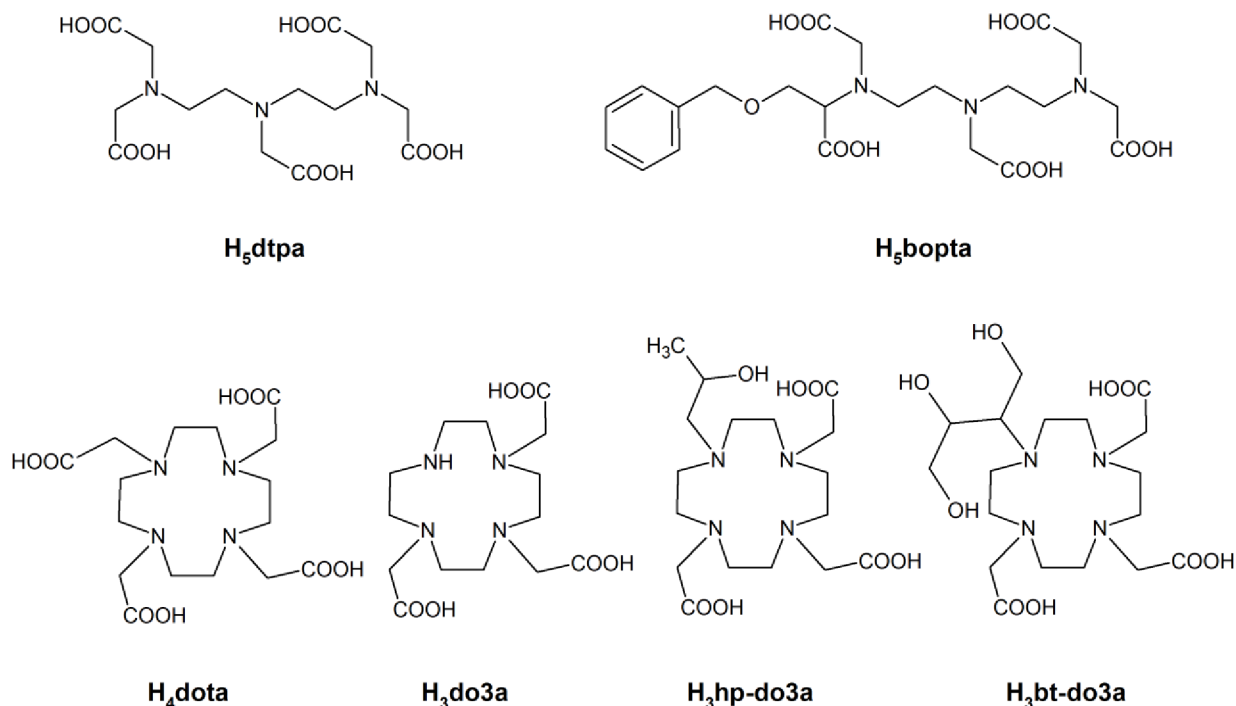
Obecná struktura schválených sond založených na bázi komplexů chelátujících ligandů je následující. Ligand „obejme“ centrální kation kovu (Gd^{3+}) pomocí koordinujících atomů kyslíku a dusíku a současně ponechá dostatek místa pro navázání právě jedné molekuly vody na Gd^{3+} kation (typické koordinační číslo je 9). [8] Pro představu je na Obrázek 3 uveden strukturální vzorec kontrastní látky, která se v klinické praxi používá pod obchodním názvem Dotarem. [10]



Obrázek 3 Strukturální vzorec kontrastní látky pro ^1H MRI známé pod obchodním názvem Dotarem

Pro účinnost sond je důležité, aby probíhala rychlá výměna této molekuly vody s okolními molekulami vody, a byla tak ovlivněna magnetická relaxace co největšího počtu molekul vody. [8] Příkladem klinicky schválené kontrastní látky, která ve své struktuře obsahuje lineární ligand, je Magnevist s ligandem **dtpa** nebo MultiHance s ligandem **bopta**. Mezi další klinicky používané sondy patří takové, které obsahují makrocyclický ligand – například již zmíněný Dotarem využívající ligand **dota**. Dále mezi ně patří ProHance (ligand **hp-do3a**) nebo Gadovist (ligand **bt-do3a**), jejichž ligandy jsou odvozeny od makrocyclického ligandu **do3a**. Všechny diskutované ligandy, respektive jejich strukturální vzorce v protonizované formě, shrnuje Obrázek 4. [10] Pro tento typ sond se hodnota doporučené dávky pro ^1H MRI vyšetření pohybuje v rozmezí $0,1\text{--}0,3 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ tělesné váhy pacienta.

Nezmetabolizované kontrastní látky se vylučují z těla ledvinami, přičemž zcela jsou vyloučeny do 24 hodin od nitrožilní aplikace. [6][9]



Obrázek 4 Strukturální vzorce ligandů diskutovaných v této kapitole v jejich protonizované formě

1.1.3 Kontrastní látky pro ¹⁹F MRI

Úspěšné pozorování ¹⁹F chemického posunu bylo ve vědecké literatuře poprvé diskutováno Dickinsonem roku 1950, přičemž o ¹⁹F MRI lze hovořit od roku 1977, kdy byla zveřejněna Hollandova studie. [11][12] Do současnosti byl pak s tímto jádrem proveden nespočet experimentů; v klinické praxi se však ¹⁹F MRI navzdory dlouholetému výzkumu jako typické zobrazovací metody doposud příliš nevyužívá, a to především z důvodu neexistence ve všech směrech vhodné kontrastní látky. [13] V různých experimentech se využívá NMR vlastností jádra ¹⁹F například pro selektivní značení biomolekul nebo pro zobrazení funkčních vlastností různých orgánů, prozatím především zvířecích. [11] V klinických studiích pak může být ¹⁹F MRI využíváno pro získání dat o farmakokinetickém chování různých léčiv obsahujících fluor jako jsou protinádorová chemoterapeutika (5-fluorouracil), anestetika (halotan) nebo antibiotika (fluorochinolony). [14]

Důvodem intenzivního studia této problematiky jsou pro MRI velmi vhodné vlastnosti jádra izotopu ¹⁹F. Tento izotop je přirozeně monoizotopický, což znamená, že se v přírodě nachází pouze izotop ¹⁹F. Zároveň se hodnota jeho jaderného spinového čísla I rovná $\frac{1}{2}$, stejně jako u protia, a má vůči němu i velmi podobný gyromagnetický poměr γ ($40,1 \text{ MHz} \cdot \text{T}^{-1}$), [4] což

znamená, že pro MRI vyšetření by bylo možné využít stávající používané tomografy pro klasickou vodíkovou MRI. Celkově lze říci, že ^{19}F MRI dosahuje 93 % citlivosti ^1H MRI, a patří tak po něm mezi jedno z nejcitlivějších MRI. [12][13]

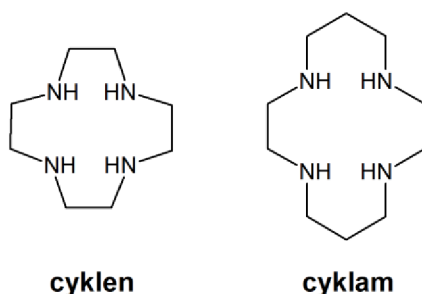
Velký rozdíl mezi těmito dvěma prvky pak je v jejich zastoupení v organismu, respektive v lidském těle. Oproti hojně zastoupenému vodíku je molární koncentrace fluoru v těle jen asi 4 μM . [4] Nachází se totiž pouze v kostech a zubech, jejichž signály lze snadno odstranit vhodně zvolenou sekvencí. Nespornou výhodou této metody tedy je, že se na výsledném snímku nevyskytuje žádné rušivé pozadí. [12] Zároveň však tato skutečnost znamená, že na rozdíl od ^1H MRI, kdy detekovaný signál pochází od v těle hojně zastoupeného vodíku, bude v případě ^{19}F MRI veškerý signál pocházet z přítomnosti kontrastní látky. To má za následek celkovou nižší citlivost metody, respektive nutnost použití vyšších dávek kontrastní látky pro MRI vyšetření (10 až 50 mM). Dalším problémem může být poměrně dlouhý relaxační čas T_1 (0,5 až 3 s) diamagnetických sloučenin fluoru, který je příliš dlouhý pro běžná vyšetření *in vivo* a díky kterému se dosahuje nepříznivého poměru signálu k šumu. Řešení tohoto problému nabízí zavedení vhodného paramagnetického iontu kovu do struktury sondy, což příslušnou ^{19}F relaxaci výrazně zkrátí. [12] Důležitými parametry pro schválení kontrastní látky jsou potom také stejně jako v případě sond pro ^1H MRI jejich vysoká termodynamická stabilita a kinetická inertnost a také dobrá rozpustnost ve vodě. [8]

Obecně existuje několik přístupů, jak zajistit zvýšení citlivosti této metody – nabízí se například řešení pomocí navýšení počtu atomů fluoru v dané struktuře kontrastní látky; to však vede ke snížení její rozpustnosti ve vodě, a tedy ke snížení její biodistribuce a clearance. V tomto případě lze navýšit rozpustnost perfluorovaných sloučenin ve vodě pomocí vytvoření emulze. Jak již bylo zmíněno výše, odlišným přístupem je zvýšení citlivosti pomocí zavedení vhodného paramagnetického iontu kovu do struktury kontrastní látky. Pro účinné zvýšení citlivosti záleží na mnoha parametrech, mezi něž patří například hodnota efektivního magnetického momentu μ_{eff} příslušného paramagnetického iontu kovu nebo vzdálenost tohoto iontu od atomu fluoru. Zároveň platí, že vyšší citlivosti je dosaženo, pokud je také hodnota poměru relaxačních časů T_2 a T_1 (T_2/T_1) vyšší. Toto odpovídá vzdálenosti $\text{M}\cdots\text{F}$ v rozmezí 4,5 až 7,5 Å. [12][15]

Následující text se bude zabývat výhradně sloučeninami, které byly studovány jako kontrastní látky pro ^{19}F MRI a zároveň byla jejich struktura založena na bázi komplexů makrocyclických ligandů s paramagnetickými ionty kovů. Kromě těchto komplexů byly

za tímto účelem nicméně studovány také různé perfluorované sloučeniny ve formě emulzí, fluorem značené polymery nebo dendrimery. [15]

Obdobně jako v případě sond pro ^1H MRI založených na bázi komplexů chelátujících ligandů i zde platí obecná struktura, kdy dochází ke koordinaci paramagnetického centrálního kationtu kovu na polydentátní ligand. Paramagnetickým iontem může být jak lanthanoid (např. Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Er^{3+}), tak vhodný d-prvek (Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}). Chelátový ligand přitom často vychází z ligandu **dota**, respektive **do3a**, přičemž na jeden dusík makrocyklu je navázáno pendantní rameno, na kterém se nachází atom (-F) nebo skupina atomů fluoru ($-\text{CF}_3$). Oba ligandy vhodné především pro lanthanoidy (**dota** a **do3a**) vychází z cyklenu, důležitým základem pro syntézu makrocyclických ligandů je ovšem také cyklam, který je pak svými rozměry (kavitou) naopak vhodnější pro d-prvky (strukturní vzorce viz Obrázek 5).



Obrázek 5 Strukturní vzorce cyklenu a cyklamu.

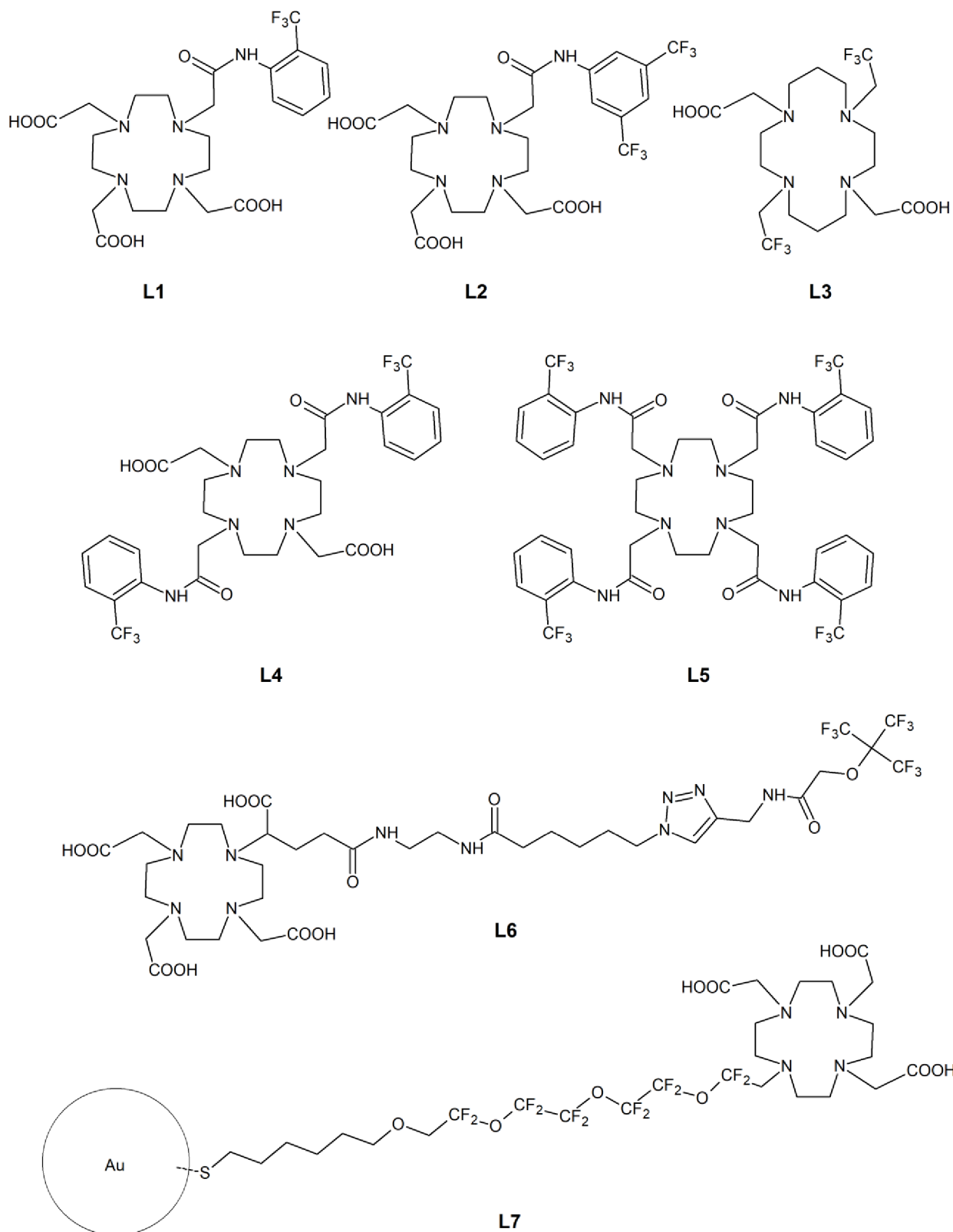
Kromě strukturně relativně jednoduchých ligandů (**L1–L3**), [12][16][17][18][19] byly studovány také ligandy, respektive jejich komplexy, se dvěma či více fluorovanými pendantními rameny (**L4** a **L5**), [16][20] se složitějšími fluorovanými pendantními rameny (**L6**) [21] nebo ligandy zakotvenými na nanočástice (**L7**). [22] Strukturní vzorce vybraných ligandů těchto zmíněných strukturních typů jsou uvedeny na Obrázek 6 (ve své protonizované formě). Při použití značení ligandů jsou pro přehlednost vynechány kyselé vodíky.

S ligandem **L1** byly připraveny komplexní sloučeniny s Y^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} a Tm^{3+} kationtem. [16][20] V případě ligandu **L2** byl studován Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} a Lu^{3+} komplexy. [17][23] Pro některé z těchto uvedených komplexů byly naměřeny ^{19}F NMR chemické posuny δ a také relaxační časy T1 a T2 – tyto získané hodnoty uvádí Tabulka 1 (za účelem sestavení přehledové tabulky byly některé hodnoty přepočítány). V případě pozorování více izomerů, které se vzájemně liší svým naměřeným ^{19}F NMR chemickým posunem δ , je v Tabulka 1 uvedena pouze hodnota pro nejhojněji zastoupený izomer.

Tabulka 1 ^{19}F NMR chemické posuny δ a relaxační časy T_1 a T_2 pro komplexy s ligandy **L1** a **L2** naměřené při $B_0 = 9,4 \text{ T}$. Pro porovnání ($\Delta \delta$) je kromě hodnot pro komplexy paramagnetických kationtů uvedena také hodnota pro komplex diamagnetického Y^{3+} kationtu. Hodnoty chemických posunů δ jsou uvedeny pouze pro nejvíce zastoupený izomer dané komplexní sloučeniny. [12][17][20][23]

Ligand	M^{3+}	δ (ppm)	$\Delta \delta$ (ppm)	T_1 (ms)	T_2 (ms)	T_2/T_1
L1	Y^{3+}	-62,0	-	-	-	-
	Tb^{3+}	-51,9	10,1	8,62	8,40	0,975
	Dy^{3+}	-64,9	-2,9	7,19	4,55	0,632
	Ho^{3+}	-64,2	-2,2	9,17	6,62	0,722
	Er^{3+}	-64,8	-2,8	15,38	6,37	0,414
	Tm^{3+}	-77,4	-15,4	19,61	10,99	0,560
L2	Eu^{3+}	-62,2	-	769,23	126,58	0,165
	Gd^{3+}	-62,5	-	0,87	0,71	0,816
	Tb^{3+}	-74,7	-	22,83	11,30	0,495
	Tm^{3+}	-53,9	-	44,84	21,32	0,475
	Yb^{3+}	-58,7	-	256,41	32,15	0,125
	Lu^{3+}	-63,0	-	1111,11	153,85	0,138

Celkem bylo za účelem vývoje potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI studováno mnoho komplexů založených na bázi makrocyclických ligandů s paramagnetickými ionty kovů (přes 60 různých ligandů), avšak v této práci je uveden pouze jejich zkrácený výčet. Zároveň byly mnohé z těchto sond studovány jako duální sondy ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI) nebo responzivní sondy citlivé na přítomnost různých iontů či sloučenin (např. enzymů). [2]



Obrázek 6 Strukturní vzorce vybraných ligandů (L1–L7) v jejich protonizované formě, jejichž komplexy byly studovány jako potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI

1.2 PET

Metoda pozitronové emisní tomografie patří obdobně jako MRI mezi tomografické metody, tedy zobrazuje v řezech. Podstatným rozdílem oproti MRI je to, že se jedná o metodu, která využívá ionizující záření, neboť nutnou součástí vyšetření je aplikace vhodného radiofarmaka do těla pacienta. V případě PET se jedná o β^+ radiofarmakum, které emituje pozitrony. Tyto pozitrony následně anihilují s nejbližšími elektrony za vzniku fotonů γ , které se detekují. [3]

Pomocí této metody lze získat trojrozměrné zobrazení distribuce radiofarmaka v organismu, lze tedy zobrazit tkáň s nejintenzivnějším metabolismem. Nelze nicméně získat informaci o jejich přesné lokalizaci v organismu, proto je důležité propojení PET s některou další metodou, která tuto anatomickou lokalizaci umožní (fúze obou získaných obrazů v počítači). Nejčastěji se lze setkat s hybridním spojením s CT, v klinické praxi se ovšem využívá také přístroj pro PET/MRI, při jehož použití je pacient zatížen menší dávkou ionizujícího záření, a vyšetření se tak stává šetrnějším. [6]

1.2.1 Princip metody

Při vyšetření pomocí PET je pacientovi aplikována kontrastní látka obsahující radionuklidy, jedná se tedy o radiofarmakum. Radiofarmakum je β^+ zářičem, tedy v místech své distribuce emituje pozitrony, což jsou antičástice elektronu. [3] Mezi nejvyužívanější β^+ radionuklidy patří ^{18}F , dále pak ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{64}Cu nebo ^{89}Zr . [24][25] Tyto zmíněné radionuklidy jsou produkovány cyklotronem (kruhový urychlovač částic), ovšem své využití v PET našly také radionuklidy jako ^{68}Ga nebo ^{82}Rb , které jsou produkovány přímo na daném radiologickém pracovišti pomocí generátoru (^{68}Ge nebo ^{82}Sr). [26] Všechny výše uvedené radionuklidy mají svůj poločas rozpadu v rozmezí od několika jednotek po několik desítek minut (kromě ^{64}Cu s poločasem rozpadu 12,7 h), [24] což jsou dostatečné hodnoty pro hladký průběh vyšetření a zároveň je pacient i jeho okolí vystaven nízké radiační zátěži. Naopak nevýhodou při použití radionuklidů s poměrně krátkými poločasy rozpadu je omezená dopravní vzdálenost od cyklotronu. Mezi další nevýhody patří vysoké náklady spojené s produkcí radionuklidů, respektive radiofarmak, a to jak z hlediska bezpečnosti práce, tak například s provozem cyklotronu. [24][25][26]

Jak již bylo zmíněno výše, jeden z nejvyužívanějších radionuklidů pro PET je ^{18}F , jenž se používá především ve formě radiofarmaka [^{18}F]FDG (dále jen **FDG**). Následující text se tedy bude pro vysvětlení principu metody zaměřovat především na ^{18}F PET s využitím **FDG**. Zánětlivá a nádorová ložiska v organismu vykazují intenzivnější (glukosový) metabolismus než ostatní normální tkáň – to způsobuje, že po aplikaci **FDG** taková ložiska vychytávají

radiofarmakum ve větší míře. Radiofarmakum je tedy akumulováno v těchto ložiscích a dochází v nich k β^+ rozpadu, při kterém se obecně proton přemění na neutron, pozitron a neutrino, podle rovnice 1.5:



příčemž v případě radionuklidu ${}^{18}\text{F}$ dochází k přeměně na izotop kyslíku ${}^{18}\text{O}$. Vzniklý pozitron se po uražení klikaté dráhy v délce několika desetin až jednotek mm, během které ztrácí svoji energii, anihiluje s elektronem ve tkáni a vznikají dva fotony, jejichž dráhy mezi sebou svírají 180° . [6][24][26] Tedy oba tyto fotony (záření γ) vznikají ve stejný okamžik, šíří se od sebe v přesně opačném směru a mají stejnou energii (511 keV). Nakonec jsou zachyceny dvěma protilehlými detektory spojenými koincidenčním obvodem. Detektory na PET kamerách vyžadují speciální scintilátory, které jsou složeny z prvků s vysokou hustotou a vysokým protonovým číslem (Gd, Lu). Počítačovou rekonstrukcí velkého počtu koincidenčních paprsků je vytvořen snímek příčného řezu vyšetřované oblasti. Díky hybridnímu spojení PET s CT nebo MRI je následně provedena fúze získaných obrazů, čímž je zajištěna přesná anatomická lokalizace ložiska. [3][6]

Před PET vyšetřením je z hlediska pacienta důležité dodržovat určitý režim, který spočívá ve vyloučení těžší fyzické aktivity několik dnů předem (falešně pozitivní vychytávání glukosy ve svalech) a také v dostatečném pitném režimu. Zároveň by měl být pacient lačný (zhoršení kontrastu při vysoké hladině glykemie). Po intravenózní aplikaci **FDG** následuje akumuláční fáze, která trvá přibližně hodinu; po ní již dochází k samotnému vyšetření, které obvykle trvá asi 45 minut. [6]

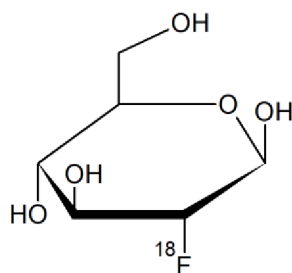
Tato metoda je s úspěchem využívána při podezření na nádorové či zánětlivé procesy nejasné lokalizace, při sledování možné recidivy nádorů, při nádorech hlavy a krku nebo při infekcích cévních protéz a kloubních náhrad. [6] Oproti další metodě tomografické scintigrafie, kterou je SPECT, má PET ve srovnání s ní výhodu v podstatně vyšší detekční účinnosti – má tedy lepší prostorovou rozlišovací schopnost. [3][4]

1.2.2 Kontrastní látky pro ${}^{18}\text{F}$ PET

Jak již bylo zmíněno výše, pro potřeby PET lze využít různé β^+ radionuklidy, např. ${}^{11}\text{C}$, ${}^{13}\text{N}$, ${}^{15}\text{O}$, ${}^{18}\text{F}$, ${}^{68}\text{Ga}$, ${}^{89}\text{Zr}$ nebo ${}^{124}\text{I}$, které se mezi sebou liší ve svých hodnotách poločasu rozpadu. Obecně lze říci, že čím delší je tato hodnota, tím je určitý radionuklid vhodnější pro značení větších molekul. Radionuklid ${}^{18}\text{F}$ má poločas rozpadu 110 min, je tedy vhodnější pro značení nízkomolekulárních látek nebo peptidů; naopak radionuklid ${}^{89}\text{Zr}$ s poločasem rozpadu 78 h je

vhodný pro značení protilátek. Při vývoji radiofarmak je dále důležité zvolit správný radionuklid s ohledem na chemismus látky, její farmakokinetiku, biologické chování, poločas interakce, ale také s ohledem na snadnost a výtěžek syntézy a na dostupnost prekurzoru. [24][25]

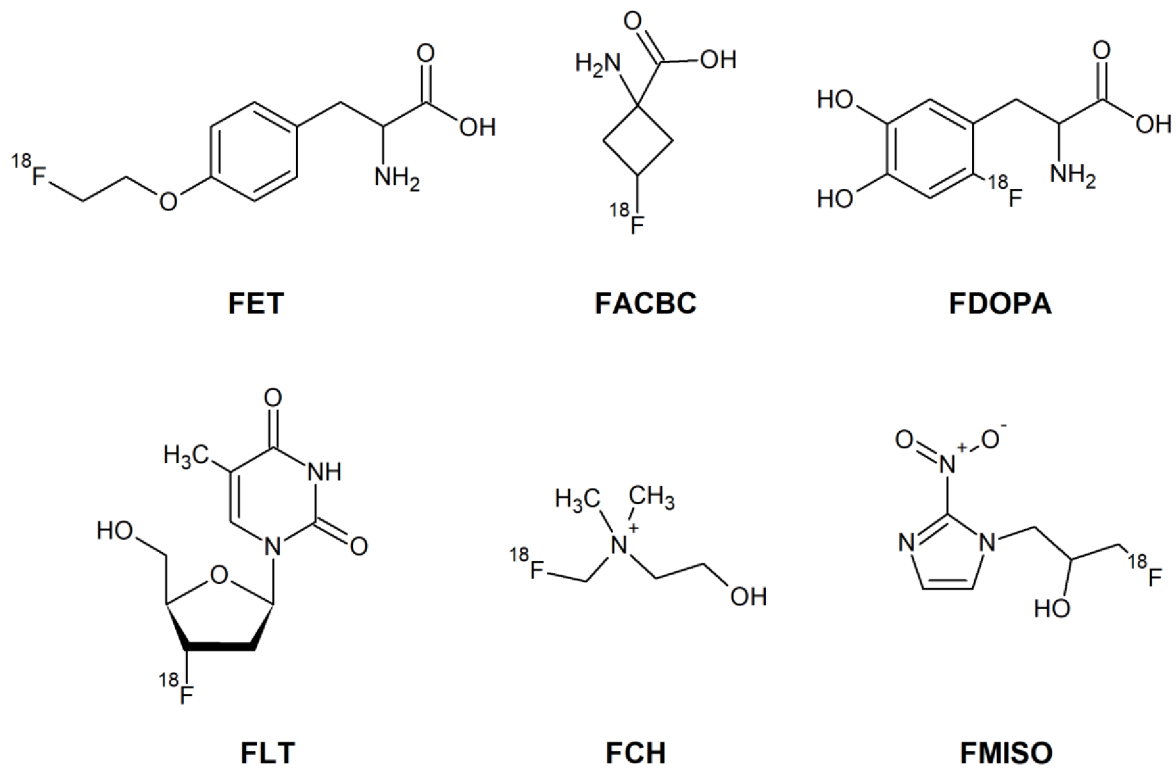
Zdaleka nejdůležitějším a nejrozšířenějším radiofarmakem pro ^{18}F PET je **FDG**. Jedná se o strukturní analog glukosy, jejíž hydroxylová skupina na uhlíku v pozici 2 je nahrazena atomem [^{18}F]fluoru; strukturní vzorec je uveden na Obrázek 7. Toto radiofarmakum je dnes prakticky nenahraditelné v oblasti diagnostiky primárních tumorů a metastáz. Jedná se o metabolický marker, pomocí něhož lze v těle identifikovat místa s nepřírozně zvýšenou či sníženou metabolickou aktivitou. Nevýhodou použití **FDG** je však jeho určitá nespecifičnost (záněty, orgány s přirozně zvýšeným příjmem) a také omezená schopnost posouzení odezvy na léčbu (rozlišení hojící se tkáně od proliferujícího nádoru). I z těchto důvodů nadále probíhá vývoj nových kontrastních látek pro ^{18}F PET – tyto nové sondy sice nedosahují širokospektrálnosti glukosy, avšak jsou vhodnější pro některé specifitější aplikace včetně sledování různých dějů v organismu. [24][25]



FDG

*Obrázek 7 Strukturní vzorec **FDG***

Ačkoliv je použití **FDG** v klinické praxi převažující (97 % aplikací z celkového počtu aplikací všech radiofarmak pro PET; ČR, 2013) [25], využívají se také další radiofarmaka. V oblasti ^{18}F PET se jedná například o [^{18}F]fluorem značené aminokyseliny – **FET**, [27] **FACBC**, [28] a **FDOPA** [29][30] – nebo nukleosidy – **FLT** [31]. Dále mezi klinicky využívaná radiofarmaka patří [^{18}F]fluorem značený cholin (**FCH**) [32] či misonidazol (**FMISO**). [33] Strukturní vzorce těchto radiofarmak jsou uvedeny na Obrázek 8. V neposlední řadě je jako kontrastní látka využíván také [^{18}F]fluorid sodný. [25]



Obrázek 8 Strukturní vzorce β^+ radiofarmak pro ^{18}F PET diskutovaných v této kapitole

2. Duální kontrastní látky pro MRI a PET

První multimodální, respektive duální, přístroje se v klinické praxi začaly využívat roku 1998 – jednalo se o propojení SPECT a CT nebo PET a CT. [34] V současnosti se pak v praxi využívá také například spojení PET/MRI. [6] Obecně lze říci, že výhodou použití multimodálních sond během vyšetření je získání snímku s nejenom anatomickou informací, ale také s fyziologickou nebo funkční. Zároveň dochází ke zvýšení citlivosti a přesnosti celého vyšetření. [34][35] Tato kapitola, která je zaměřená na duální kontrastní látky, se bude zabývat především duálními sondami pro MRI a PET; lze nicméně kombinovat více zobrazovacích metod – například pro metodu MRI byly studovány kombinace také s CT, SPECT, OI, ultrasonografií nebo fotoakustickou tomografií. [36] Pro úplnost je také potřeba opět uvést, že bylo provedeno mnoho studií, které zkoumaly duální sondy pro ^1H a ^{19}F MRI. [2] Tyto sondy ovšem byly zmíněny v kapitole 1.1.3 a dále již v textu nebudou detailněji rozebírány.

2.1 Duální kontrastní látky pro ^1H MRI a ^{18}F PET

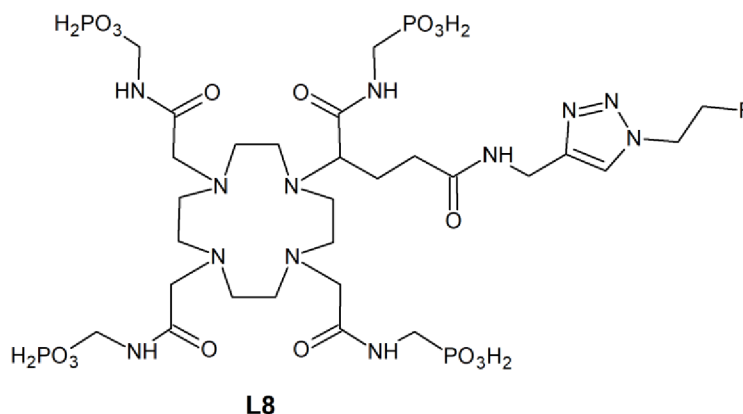
Obecným postupem pro přípravu duální kontrastní látky pro ^1H MRI a ^{18}F PET může být navázání atomu ^{18}F do struktury kontrastní látky pro ^1H MRI. Při spojení těchto dvou metod je však nutno počítat s důležitým problémem – pro vyšetření pomocí samotné ^1H MRI je potřeba aplikovat gadoliniovou kontrastní látku v řádu výsledných milimolárních koncentracích, dávka pro ^{18}F PET se nicméně pohybuje v koncentracích pikomolárních. Snížení tohoto rozdílu koncentrací může být docíleno využitím dextrans, polyethylenglykolem nebo kyselinou polyakrylovou obalených malých částic nebo nanočástic superparamagnetického oxidu železa, neboť jejich používané koncentrace jsou mikromolární. V tomto případě je duální sonda vytvořena navázáním atomu izotopu ^{18}F na povrch superparamagnetické částice; nanočásticové jádro může být například uzavřeno v obálce z hydroxidu hlinitého, který je značený [^{18}F]fluoridovými ionty. [37][38][39]

Zároveň je vhodné zmínit, že byla provedena celá řada studií týkající se vyšetření pomocí hybridní ^1H MRI a ^{18}F PET, ve kterých nicméně nebyly využity duální sondy. Tyto studie byly vedeny v zásadě dvěma přístupy – v prvním případě bylo přistoupeno k aplikaci radiofarmaka pro ^{18}F PET i k aplikaci ^1H MRI sondy; v druhém případě bylo aplikováno pouze radiofarmakum pro ^{18}F PET. Ve většině případů bylo jako radiofarmakum pro ^{18}F PET zvoleno **FDG**. Obdobně byly i pro ^1H MRI část vyšetření zvoleny především již schválené a používané gadolinité kontrastní látky (Dotarem, Gadovist, Magnevist atd.). [40] Nedílnou součástí mnoha těchto studií bylo také porovnání této hybridní metody s dalšími využívanými metodami, například s ^{18}F PET/CT, CT či ^1H MRI. [41][42][43]

2.2 Duální kontrastní látky pro ^{19}F MRI a ^{18}F PET

Pro toto spojení zobrazovacích technik bylo jako duální sonda navrženo chemoterapeutikum 5-fluorouracil, přičemž byla studována jeho biodistribuce v těle pomocí PET ($5\text{-}[^{18}\text{F}]\text{FU}$), a pak jeho metabolismus pomocí MRI ($5\text{-}[^{19}\text{F}]\text{FU}$). Obdobný problém odlišnosti vhodných koncentrací kontrastních látek pospaný v předchozí kapitole platí nicméně také pro duální zobrazování pomocí ^{19}F MRI a ^{18}F PET. Z tohoto důvodu existuje značné omezení pro použití 5-FU v klinické praxi, kterým je právě vysoká koncentrace fluoru vyžadovaná pro MRI (v porovnání s toxicitou apod.). [36][44]

Dále byla studována na pH citlivá duální sonda, která byla připravena navázáním atomů izotopů ^{18}F a ^{19}F do struktury gadolinitého komplexu s ligandem vycházejícího z makrocyclického ligandu **dota**. Strukturální vzorec výsledného fluorovaného ligandu **L8** je uveden na Obrázek 9. Z důvodu již zmíněných velmi odlišných potřebných koncentrací sondy pro MRI nebo PET byla zvolena syntéza tohoto komplexu s izotopem ^{18}F zvlášť od komplexu s izotopem ^{19}F . Až nakonec byly tyto dva komplexy, vzájemně se lišící pouze daným izotopem fluoru, smíchány ve vhodném poměru. [36][45]



Obrázek 9 Strukturální vzorec ligandu **L8**, jehož gadolinitý komplex byl studován jako potenciální duální kontrastní látka pro ^{19}F MRI a ^{18}F PET

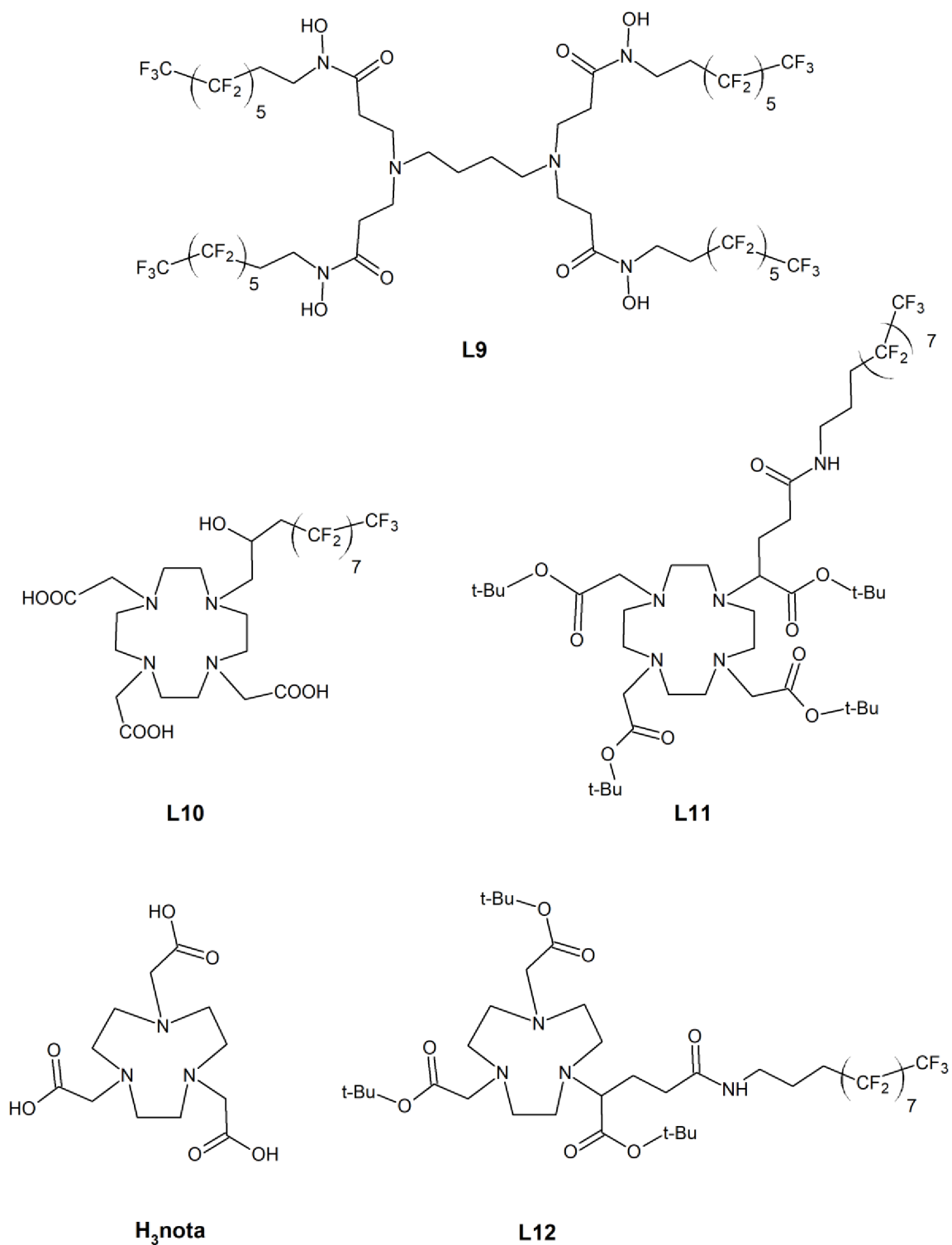
Při hybridním spojení ^{19}F MRI a ^{18}F PET lze koncentrační problém sond překonat také pomocí dvou strukturně odlišných kontrastních látek, které ovšem cílí na totožné místo v organismu; nejedná se tedy o metodu využívající duální kontrastní látku v pravém slova smyslu. Tento přístup byl zvolen pro sledování makrofágů asociovaných s nádorem v těle, přičemž používá radiofarmakum **FDG** pro ^{18}F PET a nanoemulze perfluorovaných uhlovodíků jako sondu pro ^{19}F MRI. [36][46] Pro úplnost lze dodat, že byly provedeny i další, porovnávací studie zaměřené na změny ve tkáních s výskytem nádoru – například byly pomocí

nitroimidazolového derivátu coby sondy pro ^{18}F PET získány snímky tkání s hypoxií, které byly následně porovnávány se snímky získanými pomocí ^{19}F NMR, pro které byla jako kontrastní látka použit perfluorovaný crown ether. [47]

2.3 Duální kontrastní látky pro ^{19}F MRI a další typy PET

Kromě výše zmíněných sond byla provedena celá řada studií týkající se vývoje duálních nebo multimodálních sond pro ^{19}F MRI a pro jiné typy PET než ^{18}F PET. Jednou z takových kontrastních látek je například záměrně připravený, atomem ^{11}C uhlíku značený, substrát pro enzymy monoamin oxidasy, který ve své struktuře obsahuje atom fluoru zodpovědný za ^{19}F MRI signál. Tato sonda je vhodná pro studium enzymatické aktivity MAO. Po působení MAO totiž dochází k rozštěpení substrátu na dvě části – první, pyridinovou, část s atomem uhlíku ^{11}C a druhou, nitrofenolovou, část obsahující atom izotopu ^{19}F . Po enzymatické reakci lze tedy separátně detekovat oba metabolity pomocí ^{19}F NMR nebo ^{11}C PET. [36][48]

Také byla jako duální sonda pro ^{19}F MRI a ^{89}Zr PET studována nanoemulze tvořená ze zirkoničitého komplexu s lineárním, fluorovaným ligandem **L9**, jehož strukturní vzorec uvádí Obrázek 10. [49] Dalšími ligandy vyobrazenými na tomto obrázku a v komplexech s lanthanoidy zamýšlenými jako potenciální duální sonda jsou makrocyclické ligandy **L10** nebo **L11** (vychází z ligandu **dota**) a makrocyclický ligand **L12** (vychází z ligandu **nota**). Pro všechny tyto ligandy je charakteristická $-\text{C}_8\text{F}_{17}$ skupina umístěná na jednom pendantním ramenu vycházejícím z atomu dusíku v makrocycly. Zároveň se na tomto ramenu u ligandu **L10** nachází také hydroxylová skupina, díky níž lze celý makrocycly propojit s bioaktivní molekulou. Vhodnou volbou centrálního atomu radioaktivního kovu při přípravě komplexní sloučeniny je pak zajištěna bimodalita této sondy (PET, nebo SPECT). [50]



Obrázek 10 Strukturní vzorec ligandu **H₃nota** a ligandů **L9–L12** v jejich protonizované formě, jejichž komplexy byly studovány jako duální sondy pro ¹⁹F MRI a jiné typy PET (odlišné od ¹⁸F PET)

3. Komplexy s makrocyclickými ligandy a fluoridovými anionty

Tato kapitola se bude zabývat kovovými komplexy obsahující makrocyclické ligandy a současně fluoridové anionty – a to především ve vnitřní koordinační sféře. Je-li fluoridový anion koordinován přímo na centrální atom kovu, jedná se aniontový ligand ve vnitřní koordinační sféře. Naopak pokud se tento anion vyskytuje ve formě protiiontu, hovoří se již o koordinační sféře vnější. Následující výčet nemá za cíl uvést všechny takové doposud studované komplexy, avšak pro srovnání uvádí pouze jejich vybrané příklady.

3.1 Komplexy s centrálním atomem kovu patřícím mezi p-prvky nebo d-prvky

Byly studovány komplexní sloučeniny s makrocyclickými ligandy a fluoridovými ligandy pro kovy patřící mezi nepřechodné i přechodné prvky. Mezi prvně zmíněné patří například hlinité komplexy. Výhoda využití Al^{3+} kationtu spočívá ve skutečnosti, že hlinitý kation vytváří poměrně silnou vazbu s F^- aniontem (asi $10\times$ silnější než v případě železitého kationtu). [51] Vychází-li se při přípravě výsledného komplexu z hlinitého komplexu s hexadentátním makrocyclickým ligandem (např. **nota**), a koordinační sféra hlinitého kationtu je tak již zcela zaplněna, musí nejprve dojít k dekoordinaci jednoho ramene – to však zároveň může vést ke snížení stability komplexu. Následně pak může proběhnout koordinace fluoridového aniontu na hlinitý kation. Kromě obecné kompetice volného ramene makrocyclického ligandu s fluoridovým aniontem se ve vodném prostředí navíc musí zohlednit také možné nahrazení fluoridového aniontu za anion hydroxidový. [24]

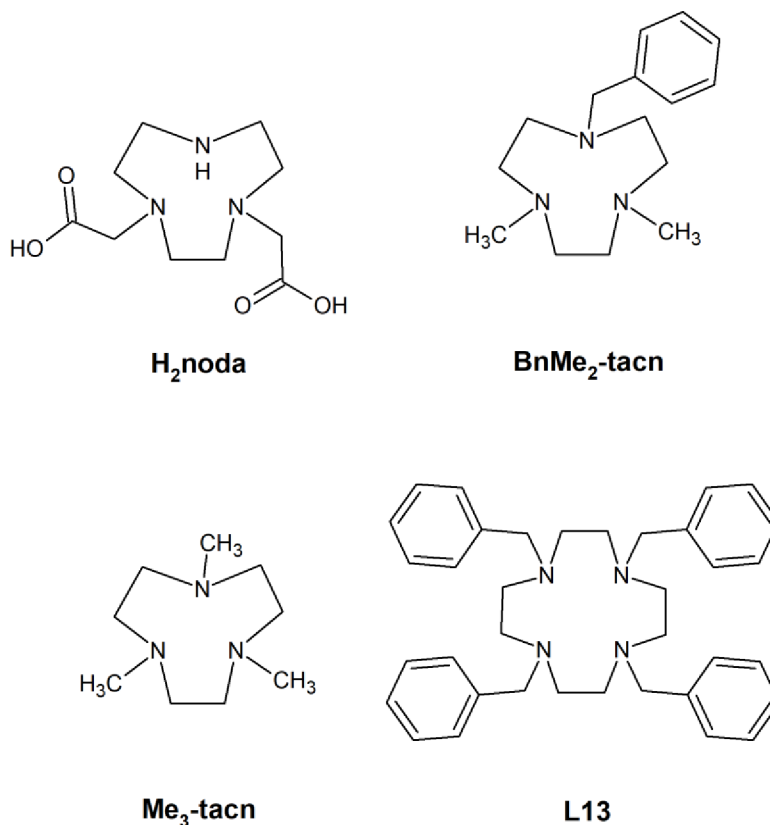
Další možností je využití pentadentátního makrocyclického ligandu (např. **noda**, strukturní vzorec viz Obrázek 11), v jehož hlinité komplexní částici již je přímo dostupné jedno koordinační místo. Obě výše zmíněné studované komplexní sloučeniny byly také připraveny s izotopem fluoru ^{18}F . Na začátku této syntézy proběhla reakce mezi $[^{18}\text{F}]$ fluoridovými anionty a hlinitými kationty za vzniku $(\text{AlF})^{2+}$ kationtů. Následně k nim byly přidány také jednotlivé ligandy za vzniku příslušných komplexů. [51] Dále byly samozřejmě studovány hlinité komplexy také s dalšími penta/hexadentátními ligandy, přičemž velmi často se rovněž jednalo o deriváty **nota** nebo **noda**. [24]

Chemicky podobným kationtem je kation gallitý, který – obdobně jako hlinitý kation – preferuje koordinační číslo 6. Gallitý kation má nicméně větší velikost a silněji se váže na N-donorové ligandy. [24] Pro ilustraci lze uvést gallitý komplex s tridentátním ligandem **BnMe₂-tacn** a třemi nakoordinovanými fluoridovými anionty $[\text{GaF}_3(\text{BNMe}_2\text{-TACN})]$. Strukturní vzorec ligandu **BnMe₂-tacn** je uveden na Obrázek 11. Tento komplex byl připraven

také s izotopy fluoru ^{18}F , a sice z komplexu obsahujícím izotopy ^{19}F pomocí metody izotopové výměny. [52]

Z d-prvků, které byly použity pro přípravu komplexů s makrocyclickými ligandy a fluoridovými anionty, lze zmínit například chromité, manganité, železité nebo kobaltité kationty. S těmito kovy byly studovány například komplexy s tridentátním ligandem **Me₃-tacn** (strukturní vzorec viz Obrázek 11) a jejich složení lze obecně vyjádřit tímto vzorcem $[\text{MF}_3(\text{ME}_3\text{-TACN})]\cdot x\text{H}_2\text{O}$. [53]

Neobvyklým příkladem komplexu bez kovového centrálního kationtu je komplexní sloučenina o složení $[(\text{H}_3\text{L13})\text{F}][\text{SiF}_6]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Ligand **L13** vychází z cyklenu, přičemž je na každém ze čtyř atomů dusíku makrocyclu navázána benzylová skupina – strukturní vzorec ligandu **L13** je uveden na Obrázek 11. V této sloučenině je komplexním kationtem $[(\text{H}_3\text{L13})\text{F}]^{2+}$, ve kterém se uplatňuje kumulativní efekt tří vodíkových vazeb ($\text{NH}^+\cdots\text{F}^-$). [54]



Obrázek 11 Makrocyclické ligandy v protonizované formě, které byly studovány v komplexech nepřechodných anebo přechodných prvků spolu s fluoridovými anionty

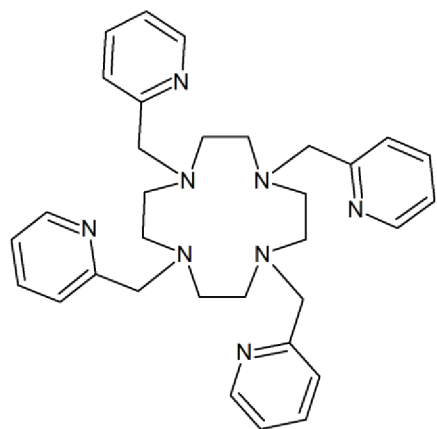
3.2 Komplexy s centrálním atomem kovu patřícím mezi f-prvky

Ze studovaných komplexů vnitřně přechodných prvků s makrocyclickými ligandy a zároveň s fluoridovými anionty lze zmínit jak klasické komplexy typu [MLF], tak dvoujaderné komplexní sloučeniny s fluoridovým aniontem coby můstkovým ligandem $[M_2L_2(\mu-F)]$. Mezi komplexy první uvedené skupiny lze zařadit například komplexy lanthanoidů s ligandem **L14**, jehož strukturní vzorec je uveden na Obrázek 12. Pro přípravu komplexů o obecném složení $[M(\mathbf{L14})F](CF_3SO_3)_2 \cdot H_2O$ byly použity Ce^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} a Yb^{3+} kationty. Zároveň je vhodné podotknout, že některé z těchto komplexních sloučenin vykazují chování jednomolekulových magnetů. Také bylo provedeno jejich studium pomocí luminiscenční spektroskopie. [55][56]

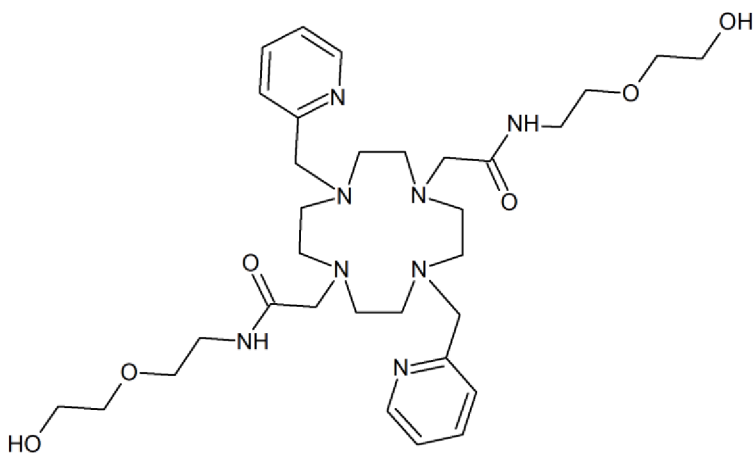
V případě ligandu **L15**, v jehož struktuře jsou v porovnání s ligandem **L14** nahrazena dvě 2-methylpyridylová pendantní ramena (strukturní vzorec viz Obrázek 12), byl připraven jeho europitý a terbitý komplex $[M(\mathbf{L15})(H_2O)]Cl_3$. S těmito komplexy byly následně prováděny luminiscenční spektroskopické titrace s fluoridovými anionty, během nichž byly získány komplexní částice o složení $[M(\mathbf{L15})F]^{2+}$. [57] Dále byl také pomalým odpařením vodného roztoku europitého komplexu s ligandem **L15** v nadbytku NaF připraven jeho dvoujaderný komplexní kation $[Eu_2(\mathbf{L15})_2(\mu-F)]^{5+}$. [58]

Z klasických komplexů typu [MLF] je také důležité zmínit komplexní sloučeniny s ligandem **dota** (strukturní vzorec viz Obrázek 4). V různých studiích využívající například Eu^{3+} , Yb^{3+} , U^{4+} , Pu^{3+} , Am^{3+} nebo Cm^{3+} kationty byla studována koordinace fluoridových aniontů na příslušné komplexní částice s kationtem kovu a ligandem **dota** ve vodném prostředí; případně byla také tato koordinace porovnávána s koordinací dalších ligandů (např. H_2O , OH^- nebo DMSO). Vzájemné interakce všech zúčastněných částic byly studovány z různých hledisek – geometrického, elektronového či termodynamického. Obecně lze shrnout, že v případě koordinace fluoridového aniontu do vnitřní koordinační sféry vzniká komplexní anion o složení $[M(\mathbf{DOTA})F]^{2-}$. Zároveň je pro koordinaci ze studovaných koligandů upřednostňován spíše hydroxidový anion, kdy vzniká silnější kovalentní vazba (oproti H_2O nebo DMSO). [59][60][61]

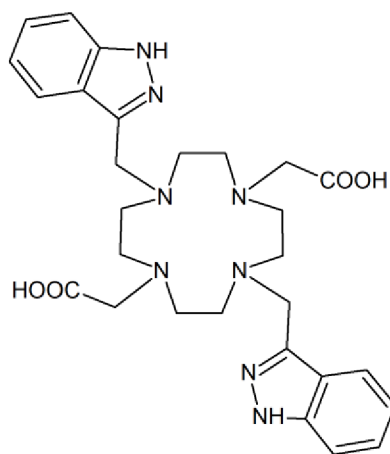
Dalším již zmíněným typem komplexních sloučenin jsou takové, které ve své struktuře obsahují můstkový ligand ve formě fluoridového aniontu. Tyto komplexy jsou dvoujaderné a příkladem může být i komplexní kation europia nebo terbia s ligandem **L16** o složení $[M_2(\mathbf{L16})_2(\mu-F)]^+$. Strukturní vzorec zmíněného ligandu je uveden na Obrázek 12. [62][63]



L14



L15



L16

Obrázek 12 Makrocyclické ligandy v jejich protonizované formě, které byly studovány v komplexech vnitřně přechodných prvků spolu s fluoridovými anionty

PRAKTICKÁ ČÁST

SEZNAM POUŽITÝCH CHEMIKÁLIÍ

Pro syntézu byly použity komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla; jejich seznam uvádí Tabulka 2. Látky byly použity bez dalších úprav nebo čištění (kromě uhličitanu draselného, jenž byl dodatečně vysušen zahříváním na 120 °C za sníženého tlaku po dobu 5 hodin, a acetonitrilu, který byl dodatečně vysušen pomocí regenerovaného molekulového síta.)

Tabulka 2 Seznam použitých chemikálií

chemikálie	čistota	CAS	výrobce/dodavatel
1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en	-	6674-22-2	Apollo Scientific
2-(trifluormethyl)anilin	99,0 %	88-17-5	Thermo Scientific
3,5-di(trifluormethyl)anilin	99,6 %	328-74-5	BLD Pharmatech
aceton	100,0 %	67-64-1	VWR Chemicals
acetonitril	99,9 %	75-05-8	Fisher Scientific
amoniak – vodný roztok	26,0 %	1336-21-6	Lach-Ner
bromacetyl bromid	98,0 %	598-21-0	Sigma-Aldrich
cyklen	99,0 %	294-90-6	Chemos CZ
deuterium oxid	99,9 %	7789-20-0	Sigma-Aldrich
diethylether	100,0 %	60-29-7	VWR Chemicals
dichlormethan	99,9 %	75-09-2	Lach-Ner
dimethylacetamid	99,0 %	127-19-5	Sigma-Aldrich
dimethylformamid	99,8 %	68-12-2	Lach-Ner
dimethylsulfoxid-d6	99,8 %	2206-7-1	Sigma-Aldrich
ethanol	99,8 %	64-17-5	Fisher Scientific
fluorid sodný	98,0 %	7681-49-4	Lachema
hexahydrát dusičnanu gadolinitého	99,9 %	19598-90-4	Sigma-Aldrich
hexahydrát dusičnanu yttritého	-	13494-98-9	BDH Chemicals
hexahydrát chloridu europitého	99,9 %	13759-92-7	Acros Organics
hexan	99,1 %	110-54-3	VWR Chemicals
chlorid vápenatý bezvodý	93,0 %	10043-52-4	Sigma-Aldrich
chloroform (stabil. amylenem)	99,9 %	67-66-3	Lach-Ner

chloroform-d	99,8 %	865-49-6	Sigma-Aldrich
jod	99,8 %	7553-56-2	Sigma-Aldrich
jodid draselný	99,0 %	7681-11-0	Sigma-Aldrich
kyselina bromovodíková	48,0 %	10035-10-6	Lachema
kyselina chloroctová	99,0 %	79-11-8	Ag + Recycling
kyselina chlorovodíková	36,0 %	7647-01-0	VWR Chemicals
kyselina mravenčí	85,0 %	64-18-6	Penta
kyselina trifluoroctová	99,0 %	76-05-1	Sigma-Aldrich
methanol	99,9 %	67-56-1	Fisher Scientific
mravenčan amonný	99,0 %	540-69-2	Merck
ninhydrin	95,0 %	485-47-2	Fisher Scientific
octan sodný bezvodý	99,0 %	127-09-3	Sigma-Aldrich
pentahydrát dusičnanu europitého	99,9 %	63026-01-7	Sigma-Aldrich
pentahydrát dusičnanu terbitého	99,9 %	57584-27-7	Sigma-Aldrich
síran hořečnatý bezvodý	99,6 %	7487-88-9	Lach-Ner
terc-butyl bromacetát	98,0 %	5292-43-3	Apollo Scientific
thionylchlorid	99,5 %	7719-09-7	Acros Organics
toluen	99,7 %	108-88-3	VWR Chemicals
triethylamin	99,0 %	121-44-8	Merck
uhličitan draselný bezvodý	99,0 %	584-08-7	Mach Chemikálie

METODY CHARAKTERIZACE

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance

Měření ^1H a ^{19}F NMR spekter bylo provedeno na 400 MHz NMR spektrometru od firmy Varian nebo na 400 MHz NMR spektrometru od firmy Jeol. Naměřená spektra byla referencována na signály reziduálního nedeuterovaného rozpouštědla (kromě CDCl_3 – reference na signál TMS: δ ^1H 0 ppm) – DMSO- d_6 : δ ^1H 2,50 ppm; D_2O : δ ^1H 4,75 ppm. Naměřená ^1H NMR spektra paramagnetických sloučenin byla referencována na externí standard – 5% tBuOH v D_2O : 1,24 ppm. Naměřená ^{19}F NMR spektra byla referencována na externí standard – 10% TFA v D_2O : -78,50 ppm. Multiplicita signálů byla označena symboly: s – singlet, d – dublet, t – triplet, br. s – broad singlet, m – multiplet a br. m – broad multiplet. Měření probíhalo při laboratorní teplotě, pokud není uvedeno jinak.

Hmotnostní spektrometrie

Měření hmotnostních spekter bylo uskutečněno na přístroji LCQ Fleet Ion Mass Trap MS od firmy Thermo Scientific s 3D iontovou pastí a ionizací elektrosprejem v kladném módu.

Elementární analýza

Elementární analýza prvků C, H a N byla provedena na elementárním analyzátoru Thermo Scientific Flash 2000.

Infračervená spektroskopie

Měření IČ spekter bylo uskutečněno na přístroji Jasco FT/IR-4700 se spektrálním rozsahem 7800–350 cm^{-1} využívající ATR techniku s diamantovým krystalem.

Luminiscenční spektroskopie

Měření luminiscenčních spekter bylo provedeno na přístroji Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer od firmy Agilent Technologies.

Rentgenová strukturní analýza

Rentgenová strukturní analýza monokrystalů byla provedena na difraktometru XtaLAB Synergy-i (Rigaku) s mikrofokusem RTG zdrojem PhotonJet-i ($\text{CuK}\alpha$) a plošným detektorem HyPix Bantam při pokojové teplotě.

Vysokoúčinná kapalinová chromatografie

Metoda HPLC byla uskutečněna na přístroji Ultimate 3000 firmy Dionex s UV-VIS detektorem diodového pole; chromatografická kolona C18 (2) 3 μ m LUNA[®] 100 Å, 125 \times 4 mm. Jako mobilní fáze byla využita směs 0,01M vodného roztoku mravenčanu amonného a acetonitrilu se změnou složení v čase, viz Tabulka 3.

Tabulka 3 Procentuální složení mobilní fáze vztažené na acetonitril pro různé metody 1 až 5. Složení se měnilo v čase; průtok byl nastaven na 0,4 ml/min, pokud není uvedeno jinak.

Metoda	1 min	7 min	12 min	15 min	25 min
1	10 % CH ₃ CN	70 % CH ₃ CN	10 % CH ₃ CN	0 ml/min	0 ml/min
2	50 % CH ₃ CN	100 % CH ₃ CN	50 % CH ₃ CN	0 ml/min	0 ml/min
3	30 % CH ₃ CN	80 % CH ₃ CN	30 % CH ₃ CN	0 ml/min	0 ml/min
4	10 % CH ₃ CN	70 % CH ₃ CN	10 % CH ₃ CN	10 % CH ₃ CN	0 ml/min
5	50 % CH ₃ CN	100 % CH ₃ CN	50 % CH ₃ CN	50 % CH ₃ CN	0 ml/min

Chromatografie na tenké vrstvě

Metoda TLC byla provedena na TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) nebo na TLC Aluminium oxide 60 F₂₅₄, neutral (Merck). Detekce pomocí UV záření, jodu nebo 1% roztoku ninhydrinu v ethanolu. Jako mobilní fáze byla využita směs chloroform/methanol/amoniak aq. v poměru 39:10:1 nebo směs chloroform/methanol v poměru 9:1.

Sloupcová chromatografie

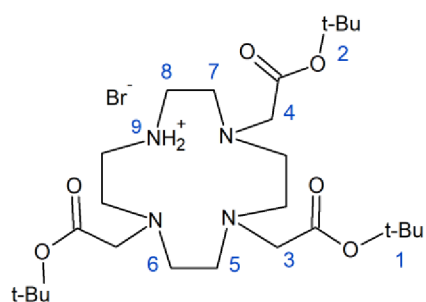
Sloupcová (kolonová) chromatografie byla provedena za využití stacionární fáze Silikagel 60; 0,07–0,2 mm; Carl Roth. Jako mobilní fáze byla využita směs dichlormethan (90 %)/methanol (10 %) nebo jako gradientová mobilní fáze směs chloroform (99 %)/methanol (1 %) → chloroform (90 %)/methanol (10 %) nebo směs chloroform (83 %)/methanol (15 %)/amoniak aq. (2 %) → směs chloroform (78 %)/methanol (20 %)/amoniak aq. (2 %).

1. Příprava ligandu L1

1.1 Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-tris(terc-butylacetát) hydrobromidu ($t\text{-Bu}_3\text{do}3\text{a}\cdot\text{HBr}$) [64]

Do tříhrdlé kulaté baňky bylo vloženo 5,00 g (29 mmol) cyklenu, 7,88 g (96 mmol) bezvodého octanu sodného a 40 ml dimethylacetamidu. Hrdla baňky byla uzavřena vzdušným chladičem s chlorkalciovým uzávěrem, teploměrem (při syntéze je vhodné udržovat teplotu reakční směsi do 25 °C) a zátkou. Heterogenní směs byla při laboratorní teplotě 30 min míchána. Poté byl ke směsi pomocí nálevky po dobu 30 min přikapáván roztok terc-butyl bromacetátu (18,70 g; 14,1 ml; 96 mmol) ve 20 ml dimethylacetamidu. Reakční směs byla při laboratorní teplotě 5 dní míchána, následně k ní bylo přilito 20 ml diethyletheru a směs byla na 2 h umístěna do mrazáku. Vzniklá bílá sraženina byla zfiltrována na fritě S3, dále byla promyta studeným dimethylacetamidem (10 ml), a nakonec také studeným diethyletherem (2×25 ml).

Získaný bílý prášek (16,06 g) byl rozpuštěn ve 100 ml chloroformu a byla provedena extrakce vodou (3×15 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí síranu hořečnatého, směs byla na fritě S4 zfiltrována a promyta chloroformem a rozpouštědlo bylo na RVO zredukováno na objem asi 20 ml. K roztoku bylo za míchání přidáno 250 ml diethyletheru a vzniklá směs byla dále míchána po dobu 30 min v ledové lázni. Následně byla vzniklá suspenze zfiltrována na fritě S4, byla promyta 25 ml studeného diethyletheru a byla vysušena ve vakuovém exsikátoru po dobu několika hodin. Produkt byl izolován ve formě lehkého bílého prášku (11,44 g; 66 %).

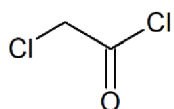


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,46 (s, H1+H2, 27 H); 2,93 (br. m, H5+H6+H7, 12 H); 3,10 (br. m, H8, 4 H); 3,30 (s, H3, 2H); 3,39 (s, H4, 4 H); 9,98 (br. s, H9, 2H).

MS m/z (+): 347,21 (vyp. 347,19) $[\text{M}-\text{Br}-3(\text{t-Bu})+3\text{H}]^+$; 403,20 (vyp. 403,26) $[\text{M}-\text{Br}-2(\text{t-Bu})+2\text{H}]^+$; 459,23 (vyp. 459,32) $[\text{M}-\text{Br}-(\text{t-Bu})+\text{H}]^+$; 515,24 (vyp. 515,38) $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

1.2 Příprava chloracetylchloridu (a)

K thionylchloridu (9,44 g; 5,75 ml; 79 mmol) byla za míchání přidána chloroctová kyselina (2,50 g; 26 mmol) a reakční směs byla 24 h zahřívána na 60 °C (vzdušný chladič, chlorkalciový uzávěr). Poté byl nadbytek thionylchloridu odpařen na RVO za vzniku lehce nažloutlé kapaliny s bílými krystalky, které byly na fritě S4 zfiltrvány. Produkt byl izolován ve formě lehce nažloutlé kapaliny (1,45 g; 49 %).

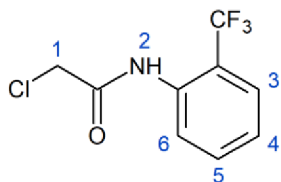


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,52 (s, 2H).

1.3 Příprava 2-chlor-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (b-Cl) [65]

V 10 ml dichlormethanu bylo rozpuštěno 0,48 g (3 mmol) 2-(trifluormethyl)anilinu a bylo přidáno 1,04 g (7,5 mmol) uhlíčitanu draselného. Směs byla v ledové lázni ochlazena na 0 °C a byl k ní po kapkách přidáván roztok chloracetylchloridu (a) (0,56 g; 5 mmol) v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs uzavřená chlorkalciovým uzávěrem byla v ledové lázni míchána po dobu 1 h (postupně se lázeň samovolně oteplovala), načež byla směs vlita do 10 ml vody. Poté byla provedena extrakce chloroformem (3×10 ml); organická fáze byla vysušena pomocí síranu hořečnatého, směs byla na fritě S4 zfiltrována a promyta chloroformem, a následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO za získání světle žluté pevné látky.

Získaná světle žlutá pevná látka byla rozpuštěna v 15 ml chloroformu a byla provedena extrakce zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (5×5 ml; 1:3). Organická fáze byla vysušena pomocí síranu hořečnatého, dále byla směs na fritě S4 zfiltrována a promyta chloroformem. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě slabě nažloutlé pevné látky (0,63 g; 89 %).

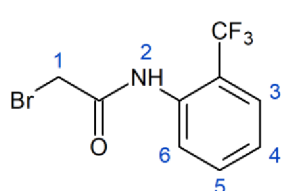


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,23 (s, H1, 2 H); 7,29 (t, H5, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,7$ Hz); 7,59 (t, H4, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz); 7,66 (d, H6, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 8,22 (d, H3, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz); 8,75 (br. s, H2, 1 H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -60,80.

1.4 Příprava 2-brom-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (b-Br) [65]

V 15 ml dichlormethanu bylo rozpuštěno 0,81 g (5 mmol) 2-(trifluormethyl)anilinu a bylo přidáno 1,73 g (12,5 mmol) uhličitanu draselného. Směs byla v ledové lázni ochlazena na 0 °C a byl k ní po kapkách přidáván roztok bromacetyl bromidu (1,21 g; 6 mmol) v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs v baňce uzavřené chlorkalciovým uzávěrem byla v ledové lázni míchána po dobu 1 h (postupně se lázeň samovolně oteplovala), načež byla směs vlita do 15 ml vody. Poté byla provedena extrakce dichlormethanem (3×30 ml); organická fáze byla vysušena pomocí síranu hořečnatého a směs byla zfiltrována na fritě S4 a promyta dichlormethanem. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě lehce nažloutlé pevné látky (1,15 g; 82 %).

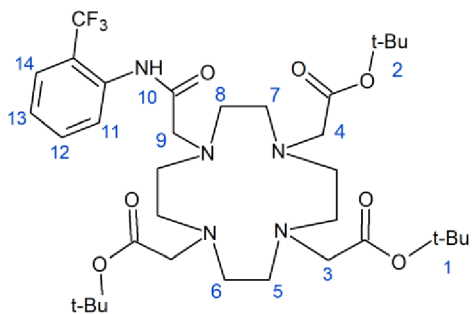


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,07 (s, H1, 2 H); 7,29 (t, H5, 1 H, ³J_{HH} = 7,2 Hz); 7,60 (t, H4, 1 H, ³J_{HH} = 7,7 Hz); 7,66 (d, H6, 1 H, ³J_{HH} = 7,2 Hz); 8,19 (d, H3, 1 H, ³J_{HH} = 7,7 Hz); 8,61 (br. s, H2, 1 H).
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -60,71.

1.5 Příprava 1,4,7-tris(terc-butylesteru) kyseliny 10-[(2-trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (c)

Ve 20 ml acetonitrilu bylo rozpuštěno 0,50 g (0,8 mmol) **t-Bu₃do3a·HBr** a 0,26 g (0,25 ml; 1,7 mmol) DBU. Za stálého míchání při laboratorní teplotě byl po kapkách přidán roztok prekursoru **b-Cl** (0,22 g; 0,9 mmol) v 10 ml acetonitrilu. Reakční směs v baňce uzavřené chlorkalciovým uzávěrem byla při laboratorní teplotě míchána po dobu 48 hodin, a následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO za získání světle oranžového oleje.

Získaný olej byl rozpuštěn v 10 ml chloroformu a byla provedena extrakce vodou (5×5 ml). Dále byla organická fáze vysušena síranem hořečnatým a směs byla zfiltrována na fritě S4 a promyta chloroformem. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě světle oranžového oleje (0,59 g; 98 %).



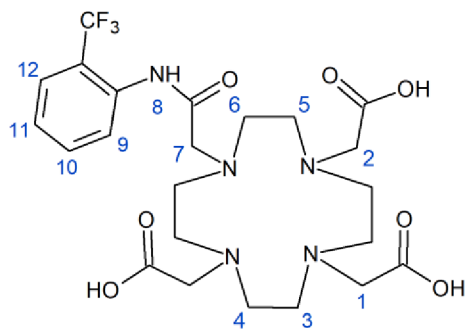
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (m, H1+H2, 27 H); 2,79–3,45 (m, H3+H4+H5+H6+H7+H8+H9, 24 H); 7,23 (t, H12, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz); 7,55 (t, H13, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,7$ Hz); 7,62 (d, H11, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz); 8,20 (d, H14, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 9,99 (br. s, H10, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -56,42.

MS m/z (+): 716,32 (vyp. 716,42) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 738,27 (vyp. 738,40) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

1.6 Příprava kyseliny 10-[[2-(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (L1)

V 8 ml 85% kyseliny mravenčí bylo rozpuštěno 0,41 g (0,6 mmol) prekurzoru **c**. Poté byl vzniklý roztok 48 hod refluxován a rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí RVO. Získaná naoranžovělá pevná látka byla rozpuštěna ve 2 ml H_2O a rozpouštědlo bylo opět odpařeno pomocí RVO. Provedení tohoto kroku bylo dále pětkrát opakováno. Produkt byl izolován jako slabě naoranžovělá pevná látka (0,31 g; 89 %) ve formě monohydrátu a aduktu s kyselinou mravenčí.



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,84–3,40 (m, H1+H2+H3+H4+H5+H6+H7, 24 H); 7,45 (t, H10, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,7$ Hz); 7,55 (d, H9, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 7,66 (t, H11, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz); 7,72 (d, H12, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz); 9,93 (br. s, H8, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ -59,29.

MS m/z (+): 548,20 (vyp. 548,23) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 570,18 (vyp. 570,21) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

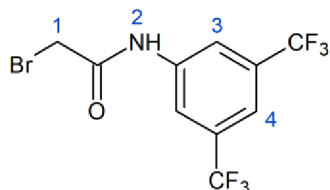
EA pro $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{HCOOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $M_r = 611,57$; nalezeno %: C 47,21 (vyp. 47,13); N 11,40 (vyp. 11,45); H 6,04 (vyp. 5,93).

IR (ATR, cm^{-1}): 3097 $[\nu(\text{O-H})]$; 2970 $[\nu(\text{C-H})]$; 1697 $[\nu(\text{C=O})]$; 1620 $[\nu(\text{C=C})]$; 1474 $[\nu(\text{N-H})]$; 1275 $[\nu(\text{C-O})]$.

2. Příprava ligandu L2

2.1 Příprava 2-brom-N-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (d) [65]

Příprava byla provedena obdobným postupem jako příprava prekurzoru **b-Br** (viz kap. 1.4 Praktické části) – byl však místo 2-(trifluormethyl)anilinu použit 3,5-di(trifluormethyl)anilin (1,15 g; 5 mmol). Produkt byl izolován ve formě nažloutlé pevné látky (1,64 g; 94 %).

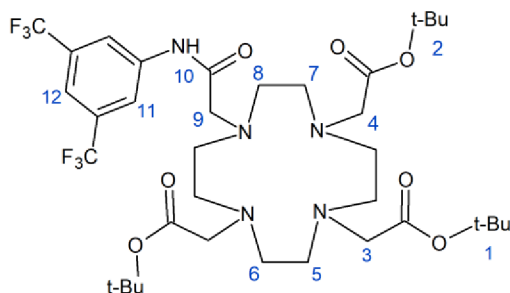


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,07 (s, H1, 2 H); 7,67 (s, H4, 1 H); 8,06 (s, H3, 2 H); 8,46 (br. s, H2, 1 H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -63,10.

2.2 Příprava 1,4,7-tris(terc-butylesteru) kyseliny 10-[[3,5-bis(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (e)

Příprava prekurzoru **e** byla provedena podle totožného postupu jako příprava prekurzoru **c** (viz kap. 1.5 Praktické části) s tím rozdílem, že místo prekurzoru **b-Cl** byl použit prekurzor **d** (0,32 g; 0,9 mmol). Produkt byl izolován ve formě oranžového oleje (0,66 g; 98 %).



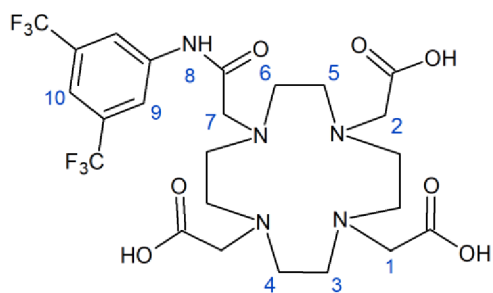
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (m, H1+H2, 27 H); 2,91–3,80 (m, H3+H4+H5+H6+H7+H8+H9, 24 H); 7,56 (s, H12, 1 H); 8,41 (s, H11, 2 H); 12,24 (br. s, H10, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -58,70.

MS m/z (+): 784,32 (vyp. 784,41) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 806,30 (vyp. 806,39) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2.3 Příprava kyseliny 10-[[3,5-bis(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové (L2)

Příprava ligandu L2 byla provedena totožně jako ligandu L1 (kap. 1.6 Praktické části), vycházelo se ovšem z prekurzoru e 0,64 g (0,8 mmol). Produkt byl izolován jako světle oranžová pevná látka (0,50 g; 87 %) ve formě monohydrátu a aduktu s 1,5 molekuly kyseliny mravenčí.



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,73–3,36 (m, H1+H2+H3+H4+H5+H6+H7, 24 H); 7,71 (s, H10, 1 H); 8,51 (s, H9, 2 H); 11,07 (br. s, H8, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6): δ -61,55.

MS m/z (+): 616,19 (vyp. 616,22) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 638,18 (vyp. 638,20) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EA pro $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 1,5\text{HCOOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $M_r=702,58$; nalezeno %: C 43,62 (vyp. 43,59); N 9,75 (vyp. 9,97); H 4,82 (vyp. 5,16).

IR (ATR, cm^{-1}): 3091 $[\nu(\text{O-H})]$; 2973 $[\nu(\text{C-H})]$; 1697 $[\nu(\text{C=O})]$; 1620 $[\nu(\text{C=C})]$; 1479 $[\nu(\text{N-H})]$; 1278 $[\nu(\text{C-O})]$.

3. Příprava komplexů s ligandy L1 a L2

3.1 Příprava yttritého komplexu s ligandem L1

Ke 3 ml roztoku ligandu L1 (0,05 g; 0,08 mmol) v methanolu byl přidán roztok hexahydrátu dusičnanu yttritého (0,04 g; 0,10 mmol) ve 2 ml methanolu. Roztok byl po dobu 2 hodin zahříván na 60 °C, přičemž byl po kapkách v průběhu 1 hodiny přidáván roztok DBU (0,07 g; 0,07 ml; 0,5 mmol) ve 2 ml methanolu. Přidávání roztoku DBU bylo ukončeno při dosažení pH 10 a vysrážení bezbarvého hydroxidu yttritého z roztoku. Reakční směs byla zfiltrována přes filtrační papír, a následně bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Získaný lehce naoranžovělý olej (0,14 g) byl v ledové lázni triturován diethyletherem, který byl poté na RVO odpařen. Produkt $[Y(L1)(H_2O)]$ byl izolován ve formě lehce naoranžovělého oleje (0,11 g).

MS m/z (+): 153,07 (vyp. 153,14) $[DBU+H]^+$; 655,98 (vyp. 656,10) $[L1+Y+Na-3H]^+$; 785,96 (vyp. 786,25) $[L1+Y+DBU-2H]^+$.

3.2 Příprava europitého komplexu s ligandem L1

Ke 3 ml roztoku ligandu L1 (0,05 g; 0,08 mmol) v methanolu byl přidán roztok hexahydrátu chloridu europitého (0,04 g; 0,10 mmol) ve 2 ml methanolu. Roztok byl po dobu 3 hodin zahříván na 60 °C, přičemž byl po kapkách v průběhu 2 hodin přidáván roztok DBU (0,09 g; 0,09 ml; 0,6 mmol) ve 2 ml methanolu. Přidávání roztoku DBU bylo ukončeno při dosažení pH 10–11 a vysrážení bezbarvého hydroxidu europitého z roztoku. Reakční směs byla zfiltrována přes filtrační papír, a následně bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Produkt $[Eu(L1)(H_2O)]$ byl izolován ve formě lehce naoranžovělého oleje (0,16 g).

MS m/z (+): 153,08 (vyp. 153,14) $[DBU+H]^+$; 850,14 (vyp. 850,26) $[L1+Eu+DBU-2H]^+$.

3.3 Příprava gadolinitého komplexu s ligandem L1

Ke 3 ml roztoku ligandu L1 (0,05 g; 0,08 mmol) v methanolu byl přidán roztok hexahydrátu dusičnanu gadolinitého (0,05 g; 0,10 mmol) ve 2 ml methanolu. Roztok byl po dobu 2 hodin zahříván na 60 °C, přičemž byl po kapkách v průběhu 1 hodiny přidáván roztok DBU (0,07 g; 0,07 ml; 0,5 mmol) ve 2 ml methanolu. Přidávání roztoku DBU bylo ukončeno při dosažení pH 10 a vysrážení bezbarvého hydroxidu gadolinitého z roztoku. Reakční směs byla zfiltrována přes filtrační papír, a následně bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Produkt $[Gd(L1)(H_2O)]$ byl izolován ve formě lehce naoranžovělého oleje (0,15 g).

MS m/z (+): 153,07 (vyp. 153,14) [DBU+H]⁺; 725,01 (vyp. 725,11) [L1+Gd+Na-3H]⁺; 854,99 (vyp. 855,26) [L1+Gd+DBU-2H]⁺.

3.4 Příprava terbitého komplexu s ligandem L1

Ke 3 ml roztoku ligandu L1 (0,04 g; 0,07 mmol) v methanolu byl přidán roztok pentahydrátu dusičnanu terbitého (0,04 g; 0,09 mmol) ve 2 ml methanolu. Roztok byl po dobu 3 hodin zahříván na 60 °C, přičemž byl po kapkách v průběhu 2 hodin přidáván roztok DBU (0,07 g; 0,07 ml; 0,5 mmol) ve 2 ml methanolu. Přidávání roztoku DBU bylo ukončeno při dosažení pH 10–11 a vysrážení bezbarvého hydroxidu terbitého z roztoku. Reakční směs byla zfiltrována přes filtrační papír, a následně bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Produkt [Tb(L1)(H₂O)] byl izolován ve formě lehce naoranžovělého oleje (0,15 g).

MS m/z (+): 153,08 (vyp. 153,14) [DBU+H]⁺; 726,11 (vyp. 726,12) [L1+Tb+Na-3H]⁺; 856,20 (vyp. 856,27) [L1+Tb+DBU-2H]⁺.

3.5 Příprava yttritého komplexu s ligandem L2

Příprava probíhala stejným postupem jako při přípravě yttritého komplexu s ligandem L1 (kap. 3.1 Praktické části), byl však použit ligand L2 (0,10 g; 0,14 mmol) a odpovídající množství hexahydrátu dusičnanu yttritého (0,07 g; 0,18 mmol) a DBU (0,12 g; 0,12 ml; 0,8 mmol). Produkt [Y(L2)(H₂O)] byl izolován ve formě světle oranžového oleje (0,19 g).

MS m/z (+): 153,07 (vyp. 153,14) [DBU+H]⁺; 724,00 (vyp. 724,08) [L2+Y+Na-3H]⁺; 853,94 (vyp. 854,23) [L2+Y+DBU-2H]⁺.

3.6 Příprava europitého komplexu s ligandem L2

Příprava probíhala stejně jako příprava europitého komplexu s ligandem L1 (kap. 3.2 Praktické části), byl ovšem využit ligand L2 (0,05 g; 0,07 mmol) a odpovídající množství hexahydrátu chloridu europitého (0,03 g; 0,09 mmol) a DBU (0,07 g; 0,07 ml; 0,5 mmol). Produkt [Eu(L2)(H₂O)] byl izolován ve formě lehce naoranžovělého oleje (0,18 g).

MS m/z (+): 153,08 (vyp. 153,14) [DBU+H]⁺; 918,00 (vyp. 918,25) [L2+Eu+DBU-2H]⁺.

3.7 Příprava gadolinitého komplexu s ligandem L2

Příprava probíhala totožným postupem jako příprava gadolinitého komplexu s ligandem **L1** (kap. 3.3 Praktické části). Místo ligandu **L1** byl použit ligand **L2** (0,05 g; 0,07 mmol) a příslušné množství hexahydrátu dusičnanu gadolinitého (0,04 g; 0,09 mmol) a DBU (0,06 g; 0,06 ml; 0,4 mmol). Produkt $[\text{Gd}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ byl izolován ve formě naoranžovělého oleje (0,14 g).

MS m/z (+): 153,07 (vyp. 153,14) $[\text{DBU}+\text{H}]^+$; 793,01 (vyp. 793,10) $[\text{L2}+\text{Gd}+\text{Na}-3\text{H}]^+$; 922,97 (vyp. 923,25) $[\text{L2}+\text{Gd}+\text{DBU}-2\text{H}]^+$.

3.8 Příprava terbitého komplexu s ligandem L2

Příprava byla provedena stejným postupem jako příprava terbitého komplexu s ligandem **L1** (kap. 3.4 Praktické části), byl však využit ligand **L2** (0,05 g; 0,07 mmol) a odpovídající množství pentahydrátu dusičnanu terbitého (0,04 g; 0,09 mmol) a DBU (0,07 g; 0,07 ml; 0,5 mmol). Produkt $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ byl izolován ve formě lehce naoranžovělého oleje (0,16 g).

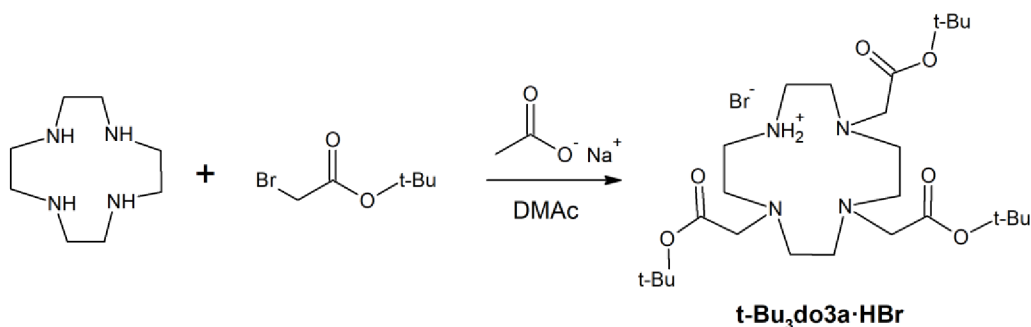
MS m/z (+): 153,08 (vyp. 153,14) $[\text{DBU}+\text{H}]^+$; 793,96 (vyp. 794,10) $[\text{L2}+\text{Tb}+\text{Na}-3\text{H}]^+$; 923,88 (vyp. 924,25) $[\text{L2}+\text{Tb}+\text{DBU}-2\text{H}]^+$.

VÝSLEDKY A DISKUZE

1. Příprava $t\text{-Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$

Prvním nezbytným a společným krokem při syntéze obou ligandů **L1** a **L2** byla příprava $t\text{-Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$. Jedná se o tris(terc-butylester) **H₃do3a**, který byl připraven jedнокrokovou reakcí cyklu s terc-butyl bromacetátem v dimethylacetamidu podle modifikovaného postupu uveřejněného v literatuře. [64] Schéma přípravy je uvedeno na Obrázek 13. Při přípravě $t\text{-Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$ byly použité molární poměry reaktantů a reakční podmínky totožné jako ve zmíněném postupu z literatury; bylo nicméně lehce pozměněno následné zpracování surového produktu za účelem zjednodušení postupu práce a úspory času – a to zároveň bez negativního dopadu na výtěžek reakce.

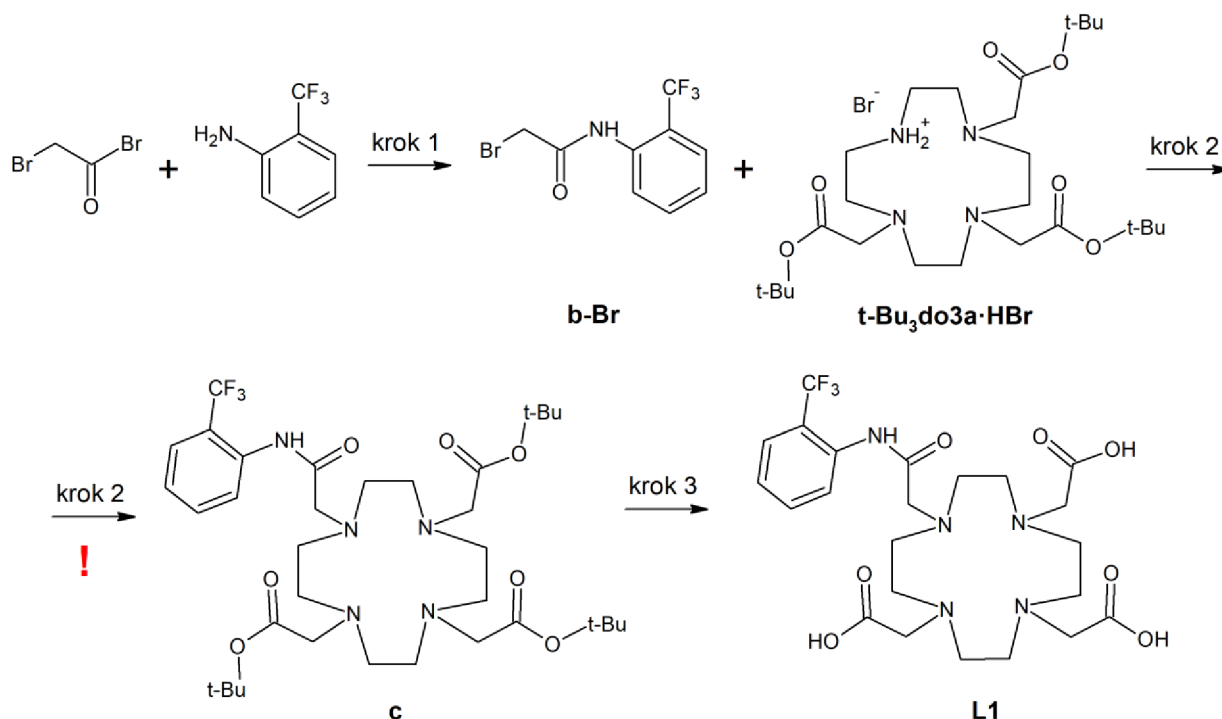
Výtěžnost reakce byla 66 %, přičemž výtěžnost reakce uvedené v literatuře byla obdobná (65 %). [64] Produkt ve formě hydrobromidu byl dle provedených analýz (hmotnostní a ¹H NMR spektra) připraven v dostatečné čistotě pro následující syntézu ligandů **L1** a **L2**.



Obrázek 13 Reakční schéma přípravy $t\text{-Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$.

2. Příprava a charakterizace ligandu L1

Příprava ligandu **L1** již byla v literatuře popsána, [16] důležitá část prvního zvoleného syntézního postupu tedy vycházela z tohoto publikovaného postupu, kdy výraznější modifikací (kromě argonové atmosféry) bylo využití odlišných halogenidových prekurzorů – místo 2-chlor-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamidu (**b-Cl**) byl nejprve využit 2-brom-N-[2-(trifluormethyl)fenyl]acetamid (**b-Br**), viz Obrázek 14.



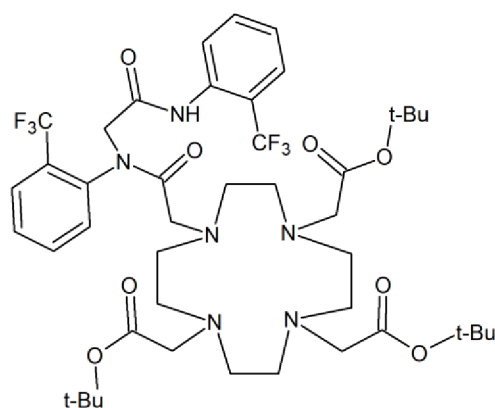
Obrázek 14 Reakční schéma 1 pro přípravu ligandu **L1** s původně navrženými podmínkami.

Krok 1: CH₂Cl₂, K₂CO₃, 0 °C. Krok 2: CH₃CN, K₂CO₃, KI, reflux. Krok 3: TFA, CH₂Cl₂, rt.

Prvním reakčním krokem schématu 1 byla příprava výše zmiňovaného prekurzoru **b-Br**. Tato syntéza probíhala podle modifikované reakce z literatury [65] za chlazení (0 °C) po dobu 1 hodiny v prostředí dichlormethanu s uhlíčitánem draselným jako bází a s výtěžkem 82 %. Podle naměřených ¹H a ¹⁹F NMR spekter byla izolovaná pevná látka získaná v dostatečné čistotě. Naměřené hmotnostní spektrum neobsahovalo odpovídající signály, neboť se látka metodou elektrospreje pravděpodobně špatně ionizovala.

Druhým krokem byla substituční reakce mezi prekurzorem **b-Br** a t-Bu₃do3a·HBr, která probíhala v acetonitrilu při refluxu po dobu 15 hodin v aparatuře uzavřené chlorkalciovým uzávěrem a za využití uhlíčitánu draselného jako báze a jodidu draselného jako katalyzátoru. Podmínky této reakce byly prakticky totožné s literaturou (kromě odlišného halogenidového prekurzoru a argonové atmosféry). [16] Roztok prekurzoru **b-Br** v acetonitrilu byl do reakční

směsi přidáván po kapkách; pro zpracování reakční směsi (filtrace na fritě S4 a odpaření rozpouštědla na RVO) byl získán oranžový olej (0,64 g) a byla naměřena hmotnostní a ^1H a ^{19}F NMR spektra, která ovšem neodpovídala čisté látce. V hmotnostním spektru se kromě signálu, který odpovídal prekuzoru **c** (adukt s K^+ kationtem; m/z (+): nam. 754,35/vyp. 754,38), nacházel také signál odpovídající vedlejšímu produktu uvedenému na Obrázek 15 a identifikovanému jako prekuzor **c**, na jehož amidickém atomu dusíku došlo k další alkylační reakci (adukt s K^+ kationtem; m/z (+): nam. 955,32/vyp. 955,42).



Obrázek 15 Strukturí vzorec vedlejšího produktu vznikajícího při přípravě prekuzoru **c**.

Přečištění vzniklé směsi produktů nejprve pomocí extrakce (chloroform/voda) nebylo dostatečně účinné, což potvrdila naměřená hmotnostní a ^1H a ^{19}F NMR spektra. Poté tedy byla provedena sloupcová chromatografie – jako mobilní fáze byla použita směs methanolu a dichlormethanu (1:9) – za získání oranžového oleje (0,14 g), který ale dle naměřených hmotnostních a ^1H a ^{19}F NMR spekter neodpovídal čistému produktu; dokonce všechna spektra obsahovala více signálů než před čišněním, což naznačilo pravděpodobný částečný rozklad produktu během chromatografie.

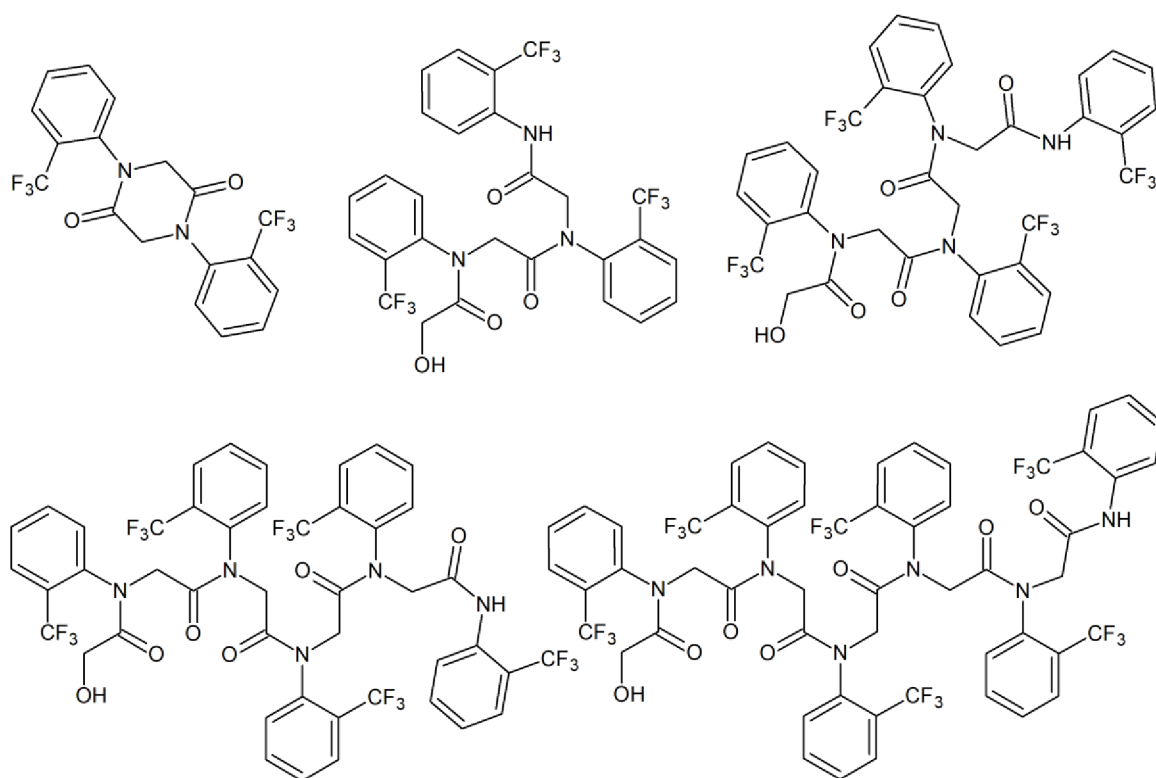
Během dalšího pokusu o syntézu prekuzoru **c** byly upraveny reakční podmínky za účelem snížení reaktivnosti prekuzoru **b-Br** – do reakční směsi již nebyl přidán katalyzátor KI a také byla reakce prováděna za laboratorní teploty; zároveň byl pro reakci použit acetonitril vysušený pomocí molekulového síta, a bezvodý uhličitán draselný, který byl dodatečně dehydratován (byl zahříván na $120\text{ }^\circ\text{C}$ za sníženého tlaku po dobu 5 hodin); ostatní podmínky zůstaly nezměněny. Produkt byl získán ve formě světle žluto-oranžového oleje (0,46 g), který se nepodařilo převést na pevnou látku ani po trituraci hexanem, toluenem nebo diethyletherem za pokojové teploty i za chlazení. Pro úplnost lze dodat, že naměřená hmotnostní i ^1H a ^{19}F NMR spektra opět potvrdila vznik směsi produktů obdobného složení jako při úvodní syntéze

– navíc se například ve hmotnostních spektrech vyskytovaly signály patřící také dalším, strukturně rozsáhlejším vedlejším produktům.

V následujícím pokusu byla ověřena vysoká reaktivita prekurzoru **b-Br** při podmínkách substituční reakce způsobující jeho oligomerizaci. Tento reaktant byl rozpuštěn v acetonitrilu, ke směsi byl přidán uhličitan draselný a vzniklá suspenze byla v aparatuře uzavřené chlorkalciovým uzávěrem několik hodin míchána při laboratorní teplotě, a následně také při refluxu. Tato směs byla průběžně monitorována pomocí MS. Jak již bylo zmíněno výše, zatímco signál pro samotný prekurzor **b-Br** pravděpodobně z důvodu velmi špatné ionizace elektrosprejem nelze pomocí používané metody MS pozorovat, tato skutečnost již neplatí pro jeho oligomerní molekuly. Bylo zjištěno, že již při laboratorní teplotě vznikají různé typy di/tri/tetra a v menší míře i pentamerních struktur vzniklých postupnou alkylací amidických dusíkových atomů původní molekuly. Dalším hnacím faktorem pro vznik těchto sloučenin může být také tvorba šestičlenného cyklu v případě dimerní sloučeniny. Při zvýšené teplotě se pak zároveň zvyšuje relativní intenzita signálů pro vyšší oligomery (tetra/penta/hexa) na úkor nižších. Strukturní vzorce nejhojněji zastoupených produktů uvádí Obrázek 16 (ve stejném pořadí jako jsou uvedeny ve hmotnostním spektru¹ – uvedené hodnoty m/z kladného módu odpovídají jejich aduktu s K⁺ kationtem). Navíc, zpracovaný produkt byl získán jako světle žlutý až oranžový olej, tedy látka vizuálně velmi podobná produktu při přípravě prekurzoru **c**. Tímto pokusem tedy byla ověřena vysoká reaktivita výchozího alkylačního činidla, kdy přednostně dochází k alkylaci amidického dusíku činidla místo reakce s -NH- skupinou **t-Bu₃do3a**.

Během dalšího pokusu přípravy prekurzoru **c** došlo za účelem snížení oligomerizace prekurzoru **b-Br** k významnému snížení jeho molárního nadbytku – místo původního 1,5 ekvivalentu [16] bylo přidáno pouze 1,1 ekvivalentu. Reakce probíhala při laboratorní teplotě, a sice po dobu 48 hodin (s průběžným monitorováním pomocí MS). Bohužel byla opět získána pouze směs produktů ve formě oranžového oleje (0,51 g). Kromě již výše zmíněných vedlejších produktů směs obsahovala také malé množství nezreagované **t-Bu₃do3a** (m/z (+): nam. 515,25/vyp. 515,38 [tBu₃do3a+H]⁺).

¹ MS m/z (+): 440,95 (vyp. 441,04); 660,08 (vyp. 660,09); 861,08 (vyp. 861,13); 1062,05 (vyp. 1062,17); 1263,05 (vyp. 1263,21).



Obrázek 16 Oligomerní produkty alkylačních reakcí prekurzoru **b-Br**.

Po extrakci nečistot vodou byla provedena sloupcová chromatografie za využití gradientové mobilní fáze: směs chloroform (83 %)/methanol (15 %)/amoniak aq. (2 %) → směs chloroform (78 %)/methanol (20 %)/amoniak aq. (2 %). Tato mobilní fáze byla vybrána na základě dosažení nejlepšího rozdělení produktů během provedení TLC s různými poměry těchto tří rozpouštědel (od 5 % methanolu a 0 % amoniaku aq. až po 30 % methanolu a 3 % amoniaku aq.). Bohužel i přesto podle naměřených hmotnostních a ^1H a ^{19}F NMR spekter nedošlo k požadované kvalitě rozdělení složek směsi, a získaný produkt proto nebyl vhodný pro další reakce.

Také byla provedena metoda HPLC/MS, při které byly vyzkoušeny 2 metody s rozdílnými mobilními fázemi, jejichž složení se měnilo v čase (směs 0,01M vodného roztoku mravenčanu amonného a acetonitrilu; viz metoda 2 a 4 – Tabulka 3). Bohužel při použití těchto metod nebylo dosaženo úplného odseparování jednotlivých složek směsi, nicméně lze říci, že při metodě 2 byl retenční čas prekurzoru **c** 9,23 min, prekurzoru **c** s dimerním fluorovaným ramenem 10,01 min a nezreagované **t-Bu₃do3a** 11,33 min. Za využití metody 4 byl naměřen retenční čas pro **t-Bu₃do3a** 13,82 min a pro prekurzor **c** 15,16 min.

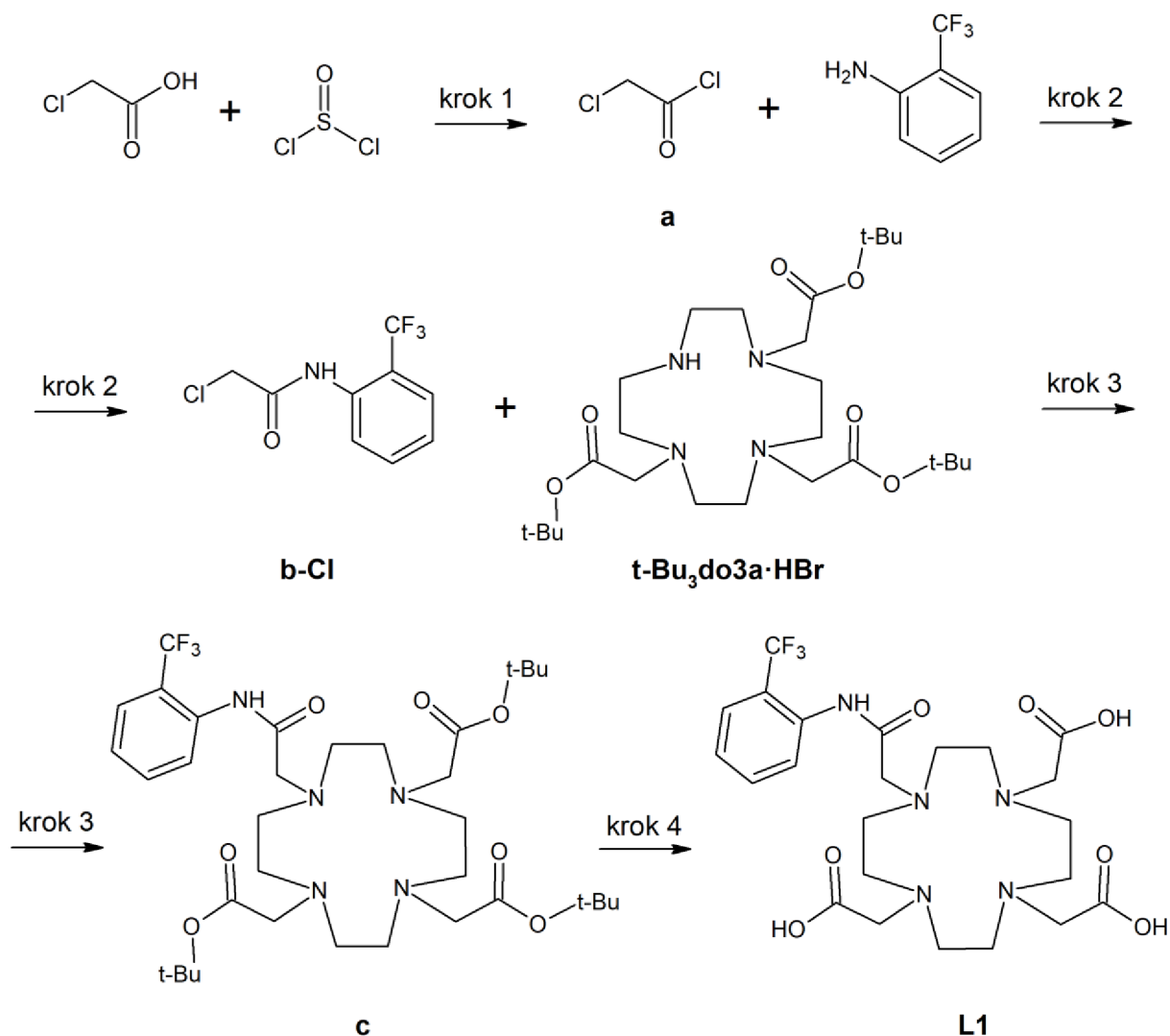
Další modifikací této reakce, která byla užita kvůli očekávanému snížení oligomerizace prekurzoru **b-Br**, bylo využití lineární pumpy pro přidávání jeho postupného plynulého roztoku

do reakční směsi a také zkrácení reakční doby navýšením teploty (reflux). Nejprve byla provedena reakce, při které docházelo k zavádění roztoku prekurzoru **b-Br** do refluxované suspenze **t-Bu₃do3a** a uhličitanu draselného v acetonitrilu v průběhu 2 hodin. Po ukončení přidávání byla reakční směs ještě 1 hodinu refluxována, a následně byla obvyklým způsobem zpracována. Bohužel dle naměřených hmotnostních a ¹H a ¹⁹F NMR spekter reakce opět proběhla již výše popsáním způsobem (za vzniku prekurzoru **c** i vedlejších produktů), navíc se ve směsi produktů nacházelo významné množství nezreagované **t-Bu₃do3a**.

Během dalšího pokusu tedy došlo k výraznému prodloužení času přidávání roztoku prekurzoru **b-Br** pomocí lineární pumpy, a sice na 6 hodin při laboratorní teplotě. Také po ukončení přidávání roztoku reaktantu pomocí lineární pumpy (dle MS reakční směs bohužel již v tento moment obsahovala nezreagovanou **tBu₃do3a** a zároveň směs produktů) byla reakce prováděna za laboratorní teploty, přičemž byl navýšena reakční doba na 72 hodin. Byl získán světle oranžový olej – podle naměření hmotnostního a ¹H a ¹⁹F NMR spektra se opět jednalo o směs produktů. Posledními pokusy o přečištění této směsi bylo provedení krystalizace, a poté i většího počtu extrakcí se změnou pH.

Nejprve tak byla směs produktů rozpuštěna v methanolu za následného přidání vody a chlazení v ledové lázni. Došlo k vysrážení bílé sraženiny, kterou ovšem pomocí frity S4 nebylo možné zfiltrovat (její brzké zanesení). Poté proto byla fritka promyta chloroformem, dokud nedošlo k opětovnému rozpuštění sraženiny, a byla oddělena organická fáze od vodné. Pomocí kyseliny chlorovodíkové bylo upraveno pH organické fáze hodnotu 1. Byla provedena extrakce vodou, k vodné fázi byl přidán amoniak (změna pH na 10), a nakonec byla provedena extrakce chloroformem. Podle naměřených hmotnostních spekter však bohužel nedošlo k výraznějšímu rozdělení. Nadále se již s přípravou prekurzoru **c** pomocí reakce s prekurzorem **b-Br** kvůli jeho velmi vysoké reaktivitě vedoucí k oligomerizaci nepokračovalo.

Byly tedy upraveny podmínky reakčního schématu 1 pro přípravu ligandu **L1**, přičemž nejvýraznější změna spočívala ve využití prekurzoru **b-Cl** – prakticky tak musela být syntéza provedena znovu od prvního kroku; kompletní schéma uvádí Obrázek 17. I upravené schéma původně obsahovalo odlišné reakční podmínky, ty však musely být po několika dalších neúspěšných syntézních pokusech upraveny až do této podoby.



Obrázek 17 Reakční schéma 1 pro přípravu ligandu **L1** s optimálními podmínkami.

Krok 1: $60\text{ }^\circ\text{C}$. Krok 2: CH_2Cl_2 , K_2CO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$. Krok 3: CH_3CN , DBU, rt. Krok 4: HCOOH , reflux.

Prvním krokem upravené reakční cesty 1 byla příprava prekursoru **a**, a sice reakcí chloroctové kyseliny a thionylchloridu. Nejprve byla tato reakce provedena na základě uveřejněného postupu [66] za katalýzy dimethylformamidu při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin, nicméně naměřené ^1H NMR spektrum vzniklého žluto-hnědého oleje (po odpaření přebytku thionylchloridu pomocí RVO) neprokázalo přípravu čisté látky, kterou by bylo možno použít k následné syntéze. Dále tedy byla provedena opětovná syntéza, tentokrát ovšem bez přítomnosti dimethylformamidu. Reakce chloroctové kyseliny a thionylchloridu probíhala při refluxu pod chlorkalciovým uzávěrem po dobu 1 hodiny. Poté byl nadbytečný thionylchlorid pomocí RVO odpařen. Bohužel velmi nízký výtěžek reakce (0,01 g) znamenal, že byl produkt odpařen spolu s thionylchloridem. Nakonec byl prekursor **a** připraven reakcí

chloroctové kyseliny a thionylchloridu při 60 °C; reakce probíhala 24 hodin a poskytovala výtěžnost 49 %. Čistota připraveného prekuzoru **a** byla ověřena naměřením ¹H NMR spektra.

Druhým krokem v upraveném schématu 1 přípravy ligandu **L1** byla modifikovaná reakce [65] prekuzoru **a** (1,2 ekv.) s **2-(trifluormethyl)anilinem** v dichlormethanu za využití uhličitanu draselného jako báze. Reakce probíhala při chlazení v ledové lázni po dobu 1 hodiny, přičemž následně byla tato reakční směs vlita do 10 ml vody a byla provedena extrakce chloroformem. Byla získána nažloutlá pevná látka (0,84 g), která však dle naměřeného ¹H NMR spektra obsahovala kromě produktu (prekuzor **b-Cl**) stále také malé množství reaktantu.

Pro další syntézu prekuzoru **b** byl tedy navýšen molární nadbytek výchozího prekuzoru **a** na 1,7 ekvivalentu. Získaná světle žlutá pevná látka byla navíc následně rozpuštěna v chloroformu a byla provedena extrakce nečistot vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (1:3). Produkt byl získán ve formě lehce nažloutlé pevné látky (výtěžnost reakce 89 %), jejíž čistota byla potvrzena naměřením ¹H a ¹⁹F NMR spekter.

Třetím krokem v upraveném syntézním schématu 1 přípravy ligandu **L1** byla reakce prekuzoru **b-Cl** s **t-Bu₃do3a·HBr**. Tento třetí krok je obdobou problematické substituční reakce schématu s původními podmínkami. V případě prekuzoru **b-Cl** se nicméně místo derivátu s bromem jedná o derivát s chlorem, tedy vychází se již z totožných reaktantů jako v literatuře. [16] Po předchozí zkušenosti s velmi reaktivním prekuzorem **b-Br** byla tato reakce provedena při laboratorní teplotě (ačkoliv v literatuře se jedná o reakci probíhající při refluxu) a také ani nebyl využit jodid draselný jako katalyzátor; ostatní podmínky zůstaly beze změny. Po klasickém zpracování reakční směsi (filtrace na fritě S4 a odpaření pomocí RVO) byl získán žluto-oranžový olej (0,54 g). Bohužel při jeho charakterizaci pomocí hmotnostních² a ¹H a ¹⁹F NMR spekter bylo zjištěno, že se opět jedná o směs produktů (viz strukturální vzorec na Obrázek 15), dále se v ní vyskytovalo také určité množství nezreagované **t-Bu₃do3a**.

Změna reakčních podmínek při dalším pokusu o přípravu prekuzoru **c** spočívala ve snížení teploty při začátku reakce na 0 °C s postupným pomalým oteplováním až na laboratorní teplotu; reakce probíhala 24 hod a byla průběžně monitorována pomocí MS. Bylo zjištěno, že po 2 hodinách od začátku reakce (nejintenzivnější chlazení) se v reakční směsi nevyskytoval žádný vedlejší produkt, nicméně zároveň se ve směsi nacházelo velmi malé množství prekuzoru **c**; dominantní signál ve hmotnostním spektru náležel nezreagované **t-Bu₃do3a**. Po dalších dvou hodinách, kdy se reakční směs postupně oteplovala na teplotu

² MS m/z (+): 515,29 (vyp. 515,38) [tBu₃do3a+H]⁺; 738,26 (vyp. 738,40) [M+Na]⁺; 939,24 (vyp. 939,44) [M+prekuzor b-Cl-H+Na]⁺.

laboratorní, se dle MS v reakční směsi nacházelo stále podstatné množství nezreagované **t-Buzdo3a**, prekurzor **c** a naneštětí již také zmíněný vedlejší produkt. V době ukončení reakce (24 hod) se od posledního monitorování kvalitativní složení reakční směsi příliš nezměnilo, zvýšila se však intenzita píků obou produktů na úkor píku pro **t-Buzdo3a**. Obecně lze říci, že – narozdíl od využití prekurzoru **b-Br** – při této substituční reakci vznikalo pouze velmi malé množství vyšších oligomerních vedlejších produktů. Stále se však dle naměřených hmotnostních a ^1H i ^{19}F NMR spekter nejednalo o čisté látky, které by bylo možné použít pro další syntézu.

Muselo tak být přistoupeno k další výraznější změně – a sice k využití homogenní báze (DBU) namísto báze heterogenní (uhlícitan draselný). Samotná reakce probíhala při laboratorní teplotě v aparatuře zakončené chlorkalciovým uzávěrem po dobu 48 hodin, přičemž při úvodu reakce byl roztok prekurzoru **b-Cl** po kapkách přidáván k roztoku **t-Buzdo3a·HBr** a DBU. Po zpracování reakční směsi byl s vysokou výtěžností 98 % získán oranžový olej, který byl podle naměřených hmotnostních a ^1H a ^{19}F NMR spekter dostatečně čistý, a syntéza ligandu **L1** tedy mohla pokračovat posledním, čtvrtým krokem.

Posledním krokem přípravy ligandu **L1** byla reakce spočívající v ochránění esterových funkčních skupin prekurzoru **c**. Nejprve byla podle literatury [16] provedena reakce prekurzoru **c** s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu při pokojové teplotě (24 hodin). Byl připraven světle oranžový olej (0,19 g); podle naměřeného hmotnostního spektra³ se jednalo o čistou látku, avšak vysoká hmotnost produktu a skutečnost, že se jednalo o olej, nasvědčovaly přítomnosti kyseliny trifluoroctové anebo rozpouštědla ve struktuře produktu.

V rámci dalšího zpracování produktu byl proveden pokus krystalizací, a sice rozpuštěním získaného oleje v methanolu, okyselením vzniklého roztoku pomocí kyseliny bromovodíkové a následným přidáním acetonu a diethyletheru. Byly získány lehce naoranžovělé krystaly, které se však bohužel po jejich dekantaci z matečného louhu změnilo na olej. Po dodatečném vysušení pomocí RVO a ponechání ve vakuovaném exsikátoru byla získána lehce naoranžovělá pevná látka – při krátkodobém kontaktu se vzdušnou vlhkostí se ovšem opět přeměnila na olej. Také byla naměřena ^1H a ^{19}F NMR spektra, podle kterých se nejednalo o zcela čistou látku. Například přítomnost TFA ve struktuře ligandu nebyla příliš vhodná kvůli interferenci ^{19}F NMR signálů kyseliny trifluoroctové se signálem ligandu **L1**.

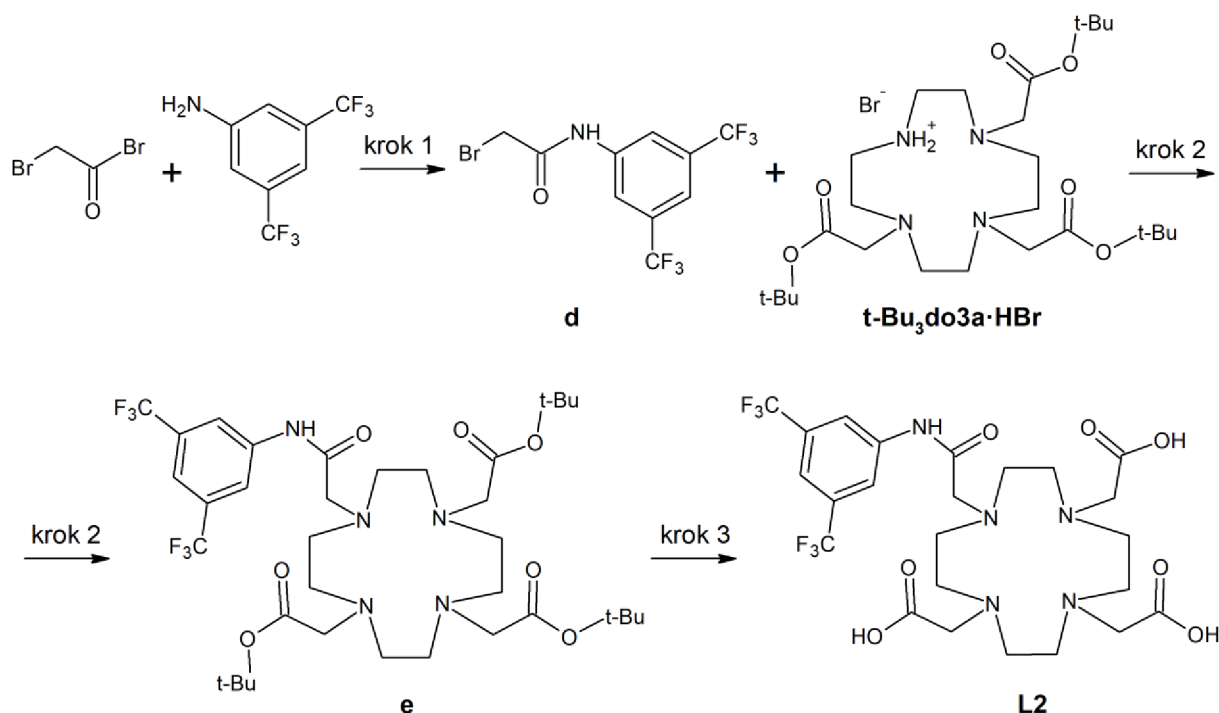
Během další reakce přípravy ligandu **L1** byla pro ochránění karboxylových funkčních skupin zvolena kyselina mravenčí. [23] Prekurzor **c** byl rozpuštěn v kyselině mravenčí

³ MS m/z (+): 548,20 (vyp. 548,23) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 570,18 (vyp. 570,21) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(85% vodný roztok) a reakční směs byla 48 hodin refluxována. Zpracování reakční směsi spočívalo v opakovaném odpaření rozpouštědla pomocí RVO. Ligand **L1** byl izolován ve formě slabě naoranžovělé pevné látky jako monohydrátu a adukt s kyselinou mravenčí (89 %). Podle naměřených hmotnostních a ^1H a ^{19}F NMR se již jednalo o čistou látku (s pouze velmi malým množstvím nečistot). V případě rozpuštění vzorku v dmso- d_6 bylo provedeno naměření ^1H NMR spekter jako při laboratorní, tak při zvýšené teplotě (70 °C), což vedlo k lepšímu rozlišení píků, ale také k potlačení signálu amidického vodíku. Zároveň byla také naměřena NMR spektra vzorku rozpuštěného v D_2O – tato zmíněná ^1H i ^{19}F NMR spektra jsou pro porovnání uvedena v příloze 1 a 2. Dále byla provedena elementární analýza připraveného ligandu **L1**, díky které bylo zjištěno předpokládané složení produktu. Také byla provedena charakterizace pomocí infračervené spektroskopie (viz příloha 3).

3. Příprava a charakterizace ligandu L2

Pro přípravu ligandu **L2** bylo původně navrženo reakční schéma, které bylo svými podmínkami velmi podobné původnímu reakčnímu schématu 1 pro přípravu ligandu **L1**; samozřejmě vycházelo z odlišného reaktantu, a sice z 3,5-di(trifluormethyl)anilinu místo 2-(trifluormethyl)anilinu. Příprava tohoto ligandu probíhala prakticky ve stejné době jako probíhala příprava ligandu **L1** – potýkala se tak s obdobnými problémy. Tyto nedostatky byly nakonec překonány vhodnou úpravou reakčních podmínek; optimální reakční podmínky jsou uvedeny na Obrázek 18.



Obrázek 18 Reakční schéma 2 pro přípravu ligandu **L2** s optimálními podmínkami.

Krok 1: CH_2Cl_2 , K_2CO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$. Krok 2: CH_3CN , DBU, rt. Krok 3: HCOOH , reflux.

Prvním krokem byla příprava prekurzoru **d** reakcí 3,5-di(trifluormethyl)anilinu s bromoacetyl bromidem. Tato reakce byla provedena podle modifikovaného postupu uveřejněného v literatuře [65] v dichlormethanu za přítomnosti uhličitanu draselného při $0\text{ }^\circ\text{C}$ a poskytovala vysokou výtěžnost dosahující 94 %. Stejně jako v případě prekurzoru **b** nebylo možné provést detekci prekurzoru **d** pomocí hmotnostní spektrometrie, byla však naměřena ^1H a ^{19}F NMR spektra, která potvrdila čistotu připraveného produktu.

Druhým krokem v přípravě ligandu **L2** byla substituční reakce mezi prekurzorem **d** a **t-Bu₃do3a**. Nejprve byla tato reakce provedena při téměř totožných podmínkách (1,5 ekv. prekurzoru **d**, katalyzátor KI, reflux) jako v příslušné literatuře. [16]. V naměřeném

hmotnostním spektru⁴ získané oranžovo-hnědé ztuhlé pěny se sice vyskytovaly pouze píky odpovídající prekurzoru **e**, v naměřených ¹H a ¹⁹F NMR spektrech však bylo možné pozorovat signály pro výraznější množství nečistot. Dále tedy byla provedena extrakce (chloroform/voda) a také sloupcová chromatografie. Jako mobilní fáze (gradientová) byla použita směs methanolu (1→10 %) a chloroformu. Byla získána oranžovo-hnědá pevná látka, která však dle naměřených hmotnostních a ¹H a ¹⁹F NMR spekter neodpovídala čistému produktu – spektra obsahovala více signálů než před čistěním pomocí sloupcové chromatografie, pravděpodobně tedy došlo k částečnému rozkladu produktu.

Během dalšího pokusu o přípravu prekurzoru **e** došlo k nastolení mírnějších reakčních podmínek spočívajících ve vynechání přítomnosti katalyzátoru KI a také ve snížení teploty na teplotu laboratorní; reakce probíhala 24 hodin. Po zpracování včetně extrakce byla získána oranžovo-hnědá pěna, bohužel podle provedených analýz opět nastaly obdobné obtíže jako při přípravě ligandu **L1** – docházelo ke tvorbě obtížně dělitelné směsi produktů obsahující kromě prekurzoru **e** také vedlejší produkt vzniklý další alkylací amidického dusíku (podobně jako u strukturálního vzorce uvedeného na Obrázek 15). Tato vzniklá směs produktů byla identifikována pomocí naměření hmotnostních⁵ a ¹H a ¹⁹F NMR spekter.

Přečištění produktu pomocí trituratione hexanem a také studeným diethyletherem podle naměření ¹H a ¹⁹F NMR spekter nebylo úspěšné. Také provedený pokus o krystalizaci, který spočíval mírném zahřátí methanolického roztoku produktu s diethyletherem, v redukci jeho objemu a v ochlazení v lednici nebyl naneštěstí úspěšný.

Na rozdíl od přípravy prekurzoru **c** byla nicméně příprava prekurzoru **e** s heterogenní bází uhličitanem draselným za laboratorní teploty úspěšná, bylo však nutné snížit molární nadbytek prekurzoru **d** na 1,1 ekv. (jeho roztok byl přidáván po kapkách). Reakce probíhala 48 hodin s průběžným monitorováním pomocí MS (bylo zjištěno, že nevznikají vedlejší produkty a zároveň byla doba reakce prodloužena kvůli eliminování přítomnosti nezreagované **t-Bu3dO3a**). Po zpracování reakční směsi dříve uvedeným způsobem byl získán oranžový olej (0,44 g; 96 %), jehož čistota (produkt obsahoval malé množství nečistot) byla potvrzena naměřením hmotnostního a ¹H i ¹⁹F NMR spektra.⁶ Také byla provedena vysokoúčinná kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií, při které bylo vyzkoušeno

⁴ MS m/z (+): 784,28 (vyp. 784,41) [M+H]⁺; 806,26 (vyp. 806,39) [M+Na]⁺.

⁵ MS m/z (+): 784,26 (vyp. 784,41) [M+H]⁺; 806,26 (vyp. 806,39) [M+Na]⁺; 822,16 (vyp. 822,36) [M+K]⁺; 1053,10 (vyp. 1053,44) [M+prekurzor d-Cl]⁺.

⁶ MS m/z (+): 750,17 (vyp. 750,33) [M-(t-Bu)+H+Na]⁺; 784,19 (vyp. 784,41) [M+H]⁺; 806,19 (vyp. 806,39) [M+Na]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41 (m, 27 H); 2,67–3,35 (m, 24 H); 7,56 (s, 1 H); 8,24 (s, 2 H); 10,81 (br. s., 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -62,66.

více metod s rozdílnými mobilními fázemi, jejichž složení se měnilo v čase (směs 0,01M vodného roztoku mravenčanu amonného a acetonitrilu, viz Tabulka 3). V případě první metody byl zjištěn retenční čas pro nezreagovanou **t-Bu3do3a** 10,26 min. Druhá metoda nebyla příliš účinná při separaci jednotlivých složek. Při využití třetí metody pak byl naměřen retenční čas pro nezreagovanou **t-Bu3do3a** 14,06 min. Z důvodu kratšího časového nastavení těchto metod byly následující metody prodlouženy; bohužel při čtvrté ani při páté metodě však přesto nebylo dosaženo účinné separace všech produktů.

Později byla také provedena opětovná syntéza prekurzoru **e** za účasti homogenní báze DBU (na základě zkušeností se syntézou prekurzoru **c**). Tento postup přípravy byl nejvýhodnější – jak po praktické stránce v laboratoři (například odpadá nutnost filtrace), tak z důvodu dosažené vyšší čistoty produktu (nevznikají žádné vedlejší produkty ve výrazněji pozorovatelném množství) při souběžném zachování velmi vysoké výtěžnosti (98 %). Lze nicméně konstatovat, že na rozdíl od přípravy prekurzoru **c** v případě prekurzoru **e** byla příprava úspěšná (byl izolován produkt v dostatečné čistotě) i přes využití obecně reaktivnějšího **bromderivátu** (prekurzor **d**) a uhličitanu draselného. Tato skutečnost je nejpravděpodobněji zapříčiněna odlišnou konstitucí prekurzorů **b** a **d**, konkrétně polohou $-CF_3$ skupin v jejich struktuře (-ortho oproti -meta poloze), které svým mezomerním efektem a případnou tvorbou vodíkové vazby mezi $-NH-$ skupinou a $-CF_3$ skupinou také ovlivňují reaktivitu daných prekurzorů (a tedy ovlivňují jejich tendenci k alkylaci a oligomerizaci). U prekurzoru **b-Cl** tak dochází k částečnému vykompenzování vyššího příspěvku k reaktivitě kvůli $-CF_3$ skupině v -ortho poloze díky menší reaktivitě **chlorderivátu**. To zároveň vysvětluje neúspěšné pokusy přípravy prekurzoru **c** při využití původně navrženého prekurzoru **b-Br**, kdy se spíše oba výše zmíněné faktory sčítaly (reaktivnější -ortho poloha i bromderivát).

Posledním (třetím) krokem reakční cesty 2 pro přípravu ligandu **L2** bylo ochránění terc-butylových esterových skupin. Nejprve bylo – stejně jako při přípravě ligandu **L1** – podle literatury [16] ochránění provedeno reakcí s trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu (2 hod, rt). Reakce byla průběžně monitorována pomocí MS a bylo zjištěno, že po plánovaných dvou hodinách od počátku reakce se v reakční směsi stále vyskytuje významné množství prekurzoru **e**, případně prekurzoru **e** s pouze jednou nebo se dvěma ochráněnými karboxylovými skupinami⁷, reakce tedy dále pokračovala 24 hodin. Po uplynutí této doby se již ve hmotnostním spektru⁸ nenacházel žádný signál, který by odpovídal prekurzoru **e**.

⁷ MS m/z (+): 616,32 (vyp. 616,22) [M+H]⁺; 672,29 (vyp. 672,28) [prekurzor e-2(t-Bu)+3H]⁺; 728,33 (vyp. 728,35) [prekurzor e-(t-Bu)+2H]⁺; 784,35 (vyp. 784,41) [prekurzor e+H]⁺; 806,29 (vyp. 806,39) [prekurzor e+Na]⁺.

⁸ MS m/z (+): 616,23 (vyp. 616,22) [M+H]⁺; 638,20 (vyp. 638,20) [M+Na]⁺.

Produkt byl po dosušení ve vakuovaném exsikátoru získán jako velmi slabě nažloutlá pevná látka (**L2**·3 TFA; 0,25 g; 81 %), která se po pár minutách na vzduchu přeměnila na olej a jejíž složení bylo zjištěno pomocí ^{19}F NMR. Z důvodu odstranění interference ^{19}F NMR signálů kyseliny trifluoroctové proběhl pokus o rekrystalizaci ligandu **L2** rozpuštěním v methanolu a přidáním kyseliny bromovodíkové a acetonu. Poté byl přidán také diethylether, načež proběhla tvorba lehce naoranžovělých krystalů, které byly dekantovány; po chvíli se však opět přeměnily na olej. V naměřeném hmotnostním spektru se vyskytoval prakticky jediný signál (protonizovaný ligandu **L1**; m/z (+): nam. 616,18/vyp. 616,22), z důvodu nízké hmotnosti nebyl produkt dále charakterizován.

Během následujícího pokusu přípravy ligandu **L2** již pak byla místo TFA použita kyselina mravenčí (obdobně jako při syntéze ligandu **L1**), [17] reakce probíhala při refluxu po dobu 48 hodin (monitoring pomocí MS). Poté byla nadbytečná kyselina mravenčí a voda opakovaně odpařena pomocí RVO a byla získána světle oranžová pevná látka. Čistota získaného produktu byla potvrzena naměřením hmotnostního, ^1H a ^{19}F NMR spektra. Pro lepší rozlišení jednotlivých píků bylo ^1H NMR spektrum naměřeno také při vyšší teplotě (70 °C). Zároveň byla NMR spektra tohoto ligandu proměřena ve dvou různých rozpouštědlech, a sice v dmsó-d6 a také v D₂O. Pro porovnání jsou všechna tato spektra přehledně uvedena v příloze 4 a 5. Lze například pozorovat změnu ^1H chemických posunů v závislosti na zvoleném rozpouštědle, která je patrná především v alifatické části spektra.

Dále byl připravený ligand **L2** charakterizován pomocí elementární analýzy, přičemž bylo zjištěno, že byl připraven ve formě monohydrátu a aduktu s 1,5 molekuly kyseliny mravenčí; výtěžnost této reakce dosahovala 87 %. Také byl připravený produkt charakterizován pomocí infračervené spektroskopie – naměřené infračervené spektrum je uvedeno v příloze 6.

4. Příprava a charakterizace Y^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} komplexu typu $[M(L1)(H_2O)]$

Pro komplexaci s ligandem **L1** byly zvoleny paramagnetické ionty lanthanoidů – konkrétně Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} – a za účelem srovnání také diamagnetický kation Y^{3+} . Přípravy všech komplexů s ligandem **L1** probíhaly velmi podobným způsobem. Pracovní postup spočíval v rozpuštění ligandu **L1** v methanolu a v následném přidání nadbytku (1,2 ekvivalentu) roztoku soli příslušného kovu v methanolu. Jako výchozí soli byly zvoleny hydratované dusičnany (hexahydrát dusičnanu yttritého, hexahydrát dusičnanu gadolinitého, pentahydrát dusičnanu terbitého) nebo chloridy (hexahydrát chloridu europitého). Dalšími důležitými složkami pro úspěšnou komplexaci byla přítomnost báze, dostatečná délka reakce (minimálně 2 hodiny) a zahřívání reakční směsi (60 °C). Díky těmto faktorům postupně docházelo ke koordinaci kationu kovu „dovnitř“ kavity makrocyklu, tedy docházelo ke tvorbě *in cage* komplexu.

Jako výše zmíněná báze bylo využíváno DBU. Přidávání roztoku DBU v methanolu ovšem muselo probíhat velmi opatrně z důvodu omezení brzké nežádoucí tvorby velmi špatně rozpustného hydroxidu příslušného kovu, a tedy i vysrážení kationtů kovů z roztoku. Přidávání báze tak muselo probíhat po kapkách a velmi pomalu – celkem v rozmezí jedné až dvou hodin. Průběžně bylo kontrolováno pH roztoku pomocí pH indikátorových papírků; ukončení přidávání báze nastalo při dosažení pH hodnoty 10 až 11, kdy došlo k vysrážení nadbytku kationtů kovů z roztoku v podobě špatně rozpustných bílých hydroxidů. Pro splnění těchto podmínek bylo do reakční soustavy potřeba dodat minimálně 5 ekvivalentů DBU, lépe však až 7 ekvivalentů, a to zvláště pro europitý a terbitý komplex.

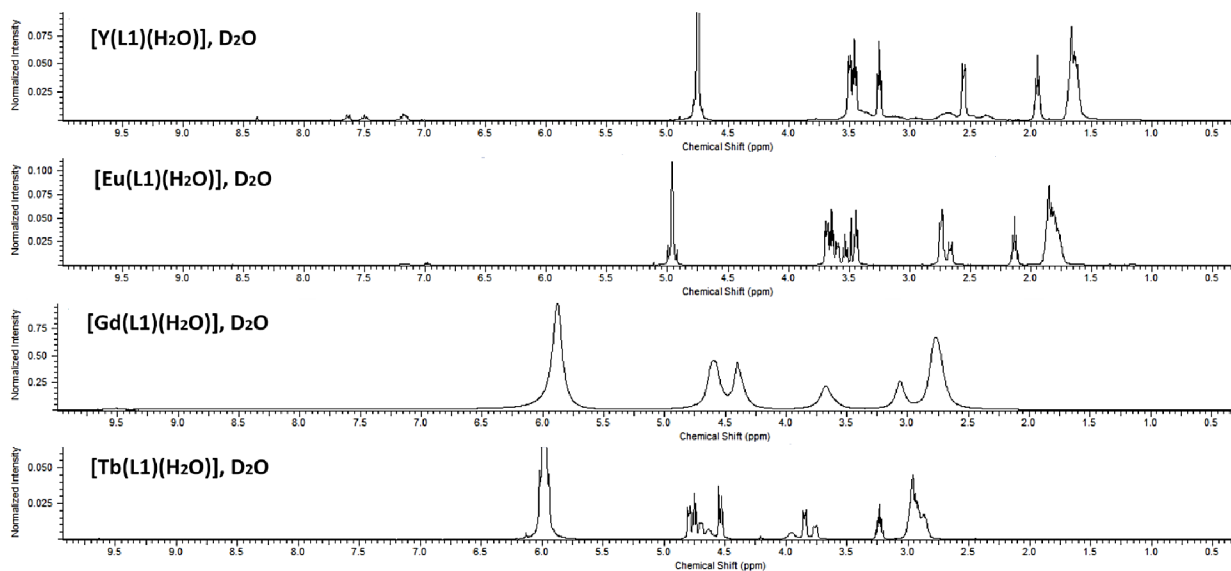
Zároveň byl celý průběh komplexace monitorován pomocí hmotnostní spektrometrie. Měření hmotnostních spekter probíhalo po půl hodině od počátku reakce, dále po 1 nebo 1,5 hodině a nakonec před ukončením reakce. Obecně lze říci, že po půl hodině se v reakční směsi vyskytovalo poměrně zásadní množství volného ligandu, jelikož signály odpovídající volnému ligandu **L1** a komplexu ligandu **L1** s kationtem kovu byly přibližně stejně intenzivní. Po uplynutí asi 1 hodiny již došlo k velmi výraznému snížení intenzity signálů volného ligandu a před ukončením reakce (tedy 2 nebo 3 hodiny od počátku) už se ve hmotnostním spektru nevyskytoval prakticky žádný signál odpovídající volnému ligandu **L1**.⁹ Ve všech naměřených

⁹ Například pro reakční směs s yttritým komplexem po 2 hodinách od počátku reakce bylo naměřeno hmotnostní spektrum: **MS m/z (+)**: 153,08 (vyp. 153,14) [DBU+H]⁺; 656,00 (vyp. 656,10) [L1+Y+Na-3H]⁺; 785,96 (vyp. 786,25) [L1+Y+DBU-2H]⁺.

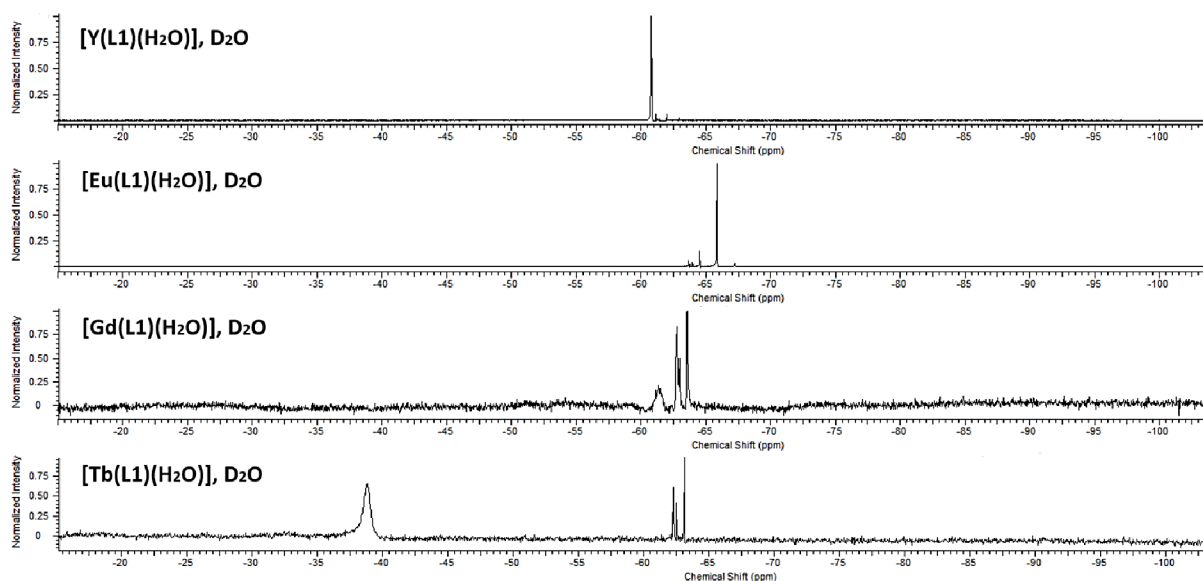
hmotnostních spektrech byl také přítomen signál s vysokou intenzitou, který odpovídal protonizovanému DBU.

Po ověření nepřítomnosti volného ligandu **L1** v roztoku reakční směsi a po ověření formace příslušné komplexní sloučeniny pomocí MS a zároveň po dosažení pH 10–11 a vysrážení nadbytku volného kovu v podobě bílého hydroxidu daného kovu byla reakční směs pomocí filtračního papíru zfiltrována a rozpouštědlo bylo pomocí RVO odpařeno. Všechny komplexy s ligandem **L1** byly připraveny ve formě lehce naoranžovělého oleje. Vyšší hmotnost produktu než byla teoretická hmotnost a forma oleje pak nasvědčovala přítomnosti molekul rozpouštědla. Z tohoto důvodu byla například pro yttritý komplex za účelem zbavení se zbytku rozpouštědla provedena trituration diethyletherem v ledové lázni. Bohužel tato operace nevedla k získání komplexu ve formě pevné látky, a i nadále tedy bylo pracováno s olejem.

Všechny připravené komplexy byly charakterizovány pomocí naměření hmotnostních a ^1H a ^{19}F NMR spekter. Pro porovnání jsou ^1H , respektive ^{19}F , NMR spektra připravených komplexů společně uvedena na Obrázek 19, respektive na Obrázek 20. Dále jsou tato NMR spektra uvedena v příloze 7–11. U ^{19}F NMR spekter yttritého a europitého komplexu s ligandem **L1** byl podle očekávání vždy naměřen pouze jeden dominantní pík; v případě terbitého, případně gadolinitého komplexu však bylo naměřeno více dominantních píků – tento jev byl způsoben přítomností více izomerů (TSA a SA) tohoto komplexu. [8][16][20][57]

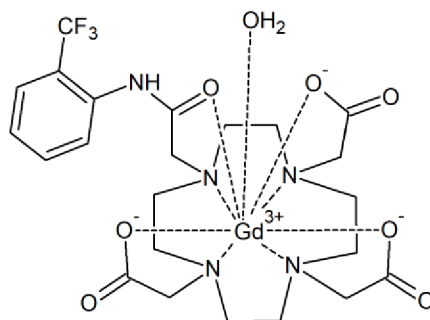


Obrázek 19 Naměřená ^1H NMR spektra připravených komplexů typu $[\text{M}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$; D_2O ; rt.



Obrázek 20 Naměřená ^{19}F NMR spektra připravených komplexů typu $[\text{M}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$; D_2O ; *rt.*

Jelikož byly některé komplexní sloučeniny tohoto ligandu **L1** připraveny a charakterizovány již dříve, předpokládá se totožné složení i těchto připravených komplexů $[\text{M}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$, pro příklad – strukturní vzorec gadolinitého komplexu uvádí Obrázek 21. Konkrétně byl s ligandem **L1** v literatuře [16][20] popsán Y^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} a Tm^{3+} komplex. V této diplomové práci tedy byla provedena resyntéza yttritého, gadolinitého a terbitého komplexu; europitý komplex pak byl připraven poprvé. Je nicméně velmi důležité zmínit, že z poznatků uvedených v dosavadní literatuře byly ^{19}F relaxační časy T_1 a T_2 z těchto čtyř komplexů naměřeny pouze pro komplex terbitý.



$[\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$

Obrázek 21 Strukturní vzorec připraveného gadolinitého komplexu s ligandem **L1**.

Další provedenou důležitou charakterizací všech čtyř komplexů s ligandem **L1** tak bylo naměření ^{19}F relaxačních časů T_1 a T_2 . Relaxační čas T_1 byl získán pomocí NMR experimentu *double pulse* využívající sekvenci *inversion recovery* s průběhem vyjádřeným podle rovnice 2.1:

$$M = M_0 \cdot \left(1 - 2 \cdot e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (2.1)$$

kde M je velikost vektoru podélné magnetizace, M_0 je velikost vektoru podélné magnetizace v rovnovážném (počátečním) stavu a t je *relaxation delay time* (vývojový čas, tj. parametr měnící se během experimentu). Relaxační čas T_2 byl naměřen pomocí experimentu *CPMG* (Carr-Purcell-Meiboom-Gill), jehož průběh vyjadřuje rovnice 2.2:

$$M_{xy} = M_{xy,0} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.2)$$

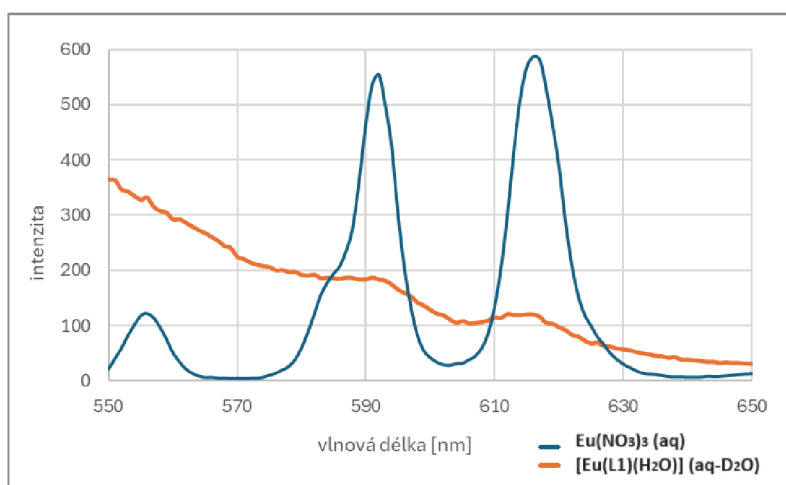
kde M_{xy} je velikost vektoru příčné magnetizace, $M_{xy,0}$ je maximální velikost vektoru příčné magnetizace v okamžiku ukončení působení RF pulzu a t je *relaxation delay time*. [2]

Naměřené ^{19}F relaxační časy T_1 a T_2 a také ^{19}F chemické posuny δ všech čtyř připravených (Y^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+}) komplexů uvádí Tabulka 4. Ve srovnání s hodnotami relaxačních časů T_1 a T_2 pro terbitý komplex uvedenými v literatuře ($T_1 = 8,62$ ms; $T_2 = 8,40$ ms; $T_2/T_1 = 0,975$; viz Tabulka 1) [20] byly naměřené hodnoty sice řádově podobné, nicméně byly nižší – to platí především pro relaxační čas T_2 , v důsledku čehož byla zkrácena také hodnota T_2/T_1 . Tento jev může být způsoben charakterizací odlišného izomeru než v literatuře, podle které byl charakterizován izomer s ^{19}F chemickým posunem $\delta -51,9$ ppm (izomer s chemickým posunem $\delta -36,7$ ppm není uveden jako nejzastoupenější). Naopak v této práci byl nejvíce zastoupeným izomerem Tb^{3+} komplexu izomer s ^{19}F chemickým posunem $\delta -39,4$ ppm. Pro všechna ^1H i ^{19}F NMR měření připravených komplexů byl jako rozpouštědlo použit D_2O .

Tabulka 4 Naměřené ^{19}F chemické posuny δ a relaxační časy T_1 a T_2 pro připravený Y^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} komplex typu $[\text{M}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$ v D_2O (při $B_0 = 9,4$ T). Hodnoty chemických posunů δ jsou uvedeny pouze pro nejvíce zastoupený izomer dané komplexní sloučeniny a jsou porovnány s hodnotou pro připravený diamagnetický Y^{3+} komplex ($\Delta \delta$).

Ligand	M^{3+}	δ (ppm)	$\Delta \delta$ (ppm)	T_1 (ms)	T_2 (ms)	T_2/T_1
L1	Y^{3+}	-60,78	-	827±34	714±40	0,863
	Eu^{3+}	-65,85	-5,07	369±36	127±26	0,344
	Gd^{3+}	-62,68	-1,90	9,001±0,003	4,445±0,004	0,494
	Tb^{3+}	-39,35	21,43	6,20±0,06	2,73±0,02	0,440

Také byla provedena charakterizace europitého komplexu (v D_2O) pomocí luminiscenční spektroskopie. Pro excitaci europitého komplexu bylo využito elektromagnetické záření s vlnovou délkou 396 nm. Díky porovnání naměřeného luminiscenčního spektra komplexu s naměřeným luminiscenčním spektrem standardu (dusičnan europitý) byla prokázána přítomnost výše zmíněného kovu ve studovaném komplexu, viz například lokální maxima intenzity při 592 nm, 616 nm a 695 nm; pro ilustraci jsou na Obrázek 22 uvedeny některé stěžejní části naměřených spekter. Všechna naměřená luminiscenční spektra jsou potom uvedena v příloze 20.



Obrázek 22 Výřez z naměřeného luminiscenčního spektra europitého komplexu s ligandem **L1** (v D_2O) a dusičnanu europitého (v H_2O); excitace při 396 nm; 800 V.

Kromě výše uvedené charakterizace také proběhly pokusy o krystalizaci připravených komplexů s ligandem **L1** (nejprve pouze v případě yttritého komplexu). První využitá metoda spočívala v rozpuštění komplexu v methanolu, načež byl tento roztok v lednici podroben difuzi par diethyletheru; krystalizace však byla neúspěšná. Bylo tedy přistoupeno k odpaření rozpouštědla pomocí zvýšené teploty a komplex byl rozpuštěn v methanolu s následným přidáním acetonu. Vzniklý krystalizační roztok s poměrem rozpouštědel 4:1 (methanol/aceton) byl opět v lednici napařován diethyletherem. Bohužel docházelo ke vzniku oleje. Nakonec byla provedena krystalizace s roztokem, u kterého byl významně navýšen poměr acetonu (1:3). Naneštěstí byl však také tento pokus o krystalizaci yttritého komplexu neúspěšný, neboť opět vznikl pouze olej.

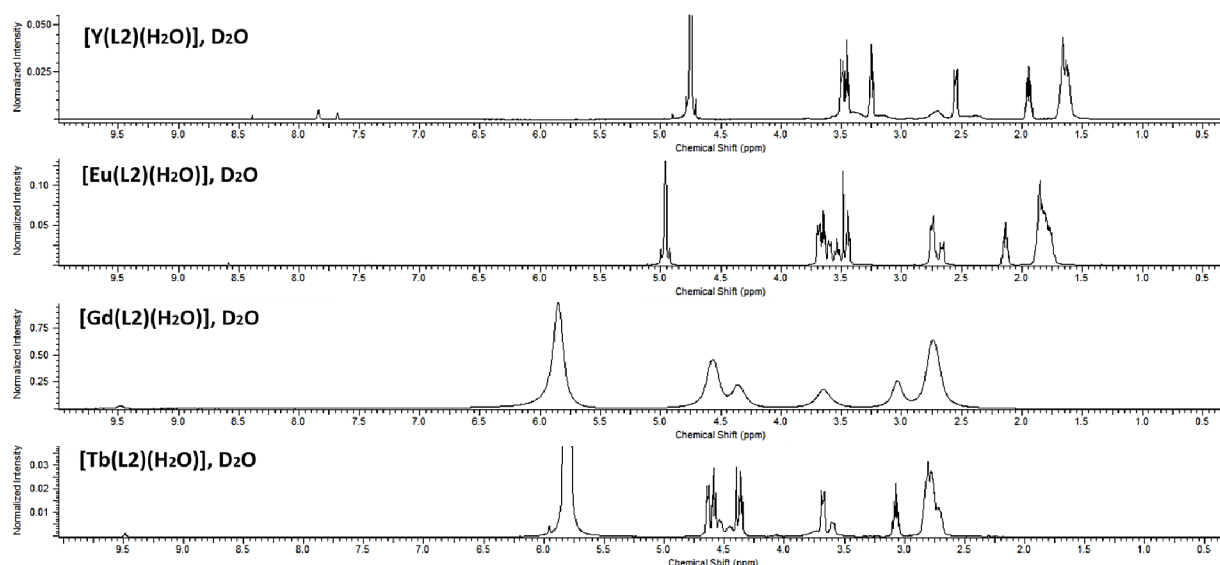
Na základě zkušeností s krystalizací yttritého komplexu bylo při pokusu o krystalizaci paramagnetických komplexů (gadolinitého a terbitého) již rovnou přistoupeno ke směsi methanolu a acetonu; nejdříve byla využita směs v poměru rozpouštědel 4:1. V případě

gadolinitého komplexu došlo ke vzniku oleje, v případě terbitého komplexu pak ke tvorbě bílých krystalů – při pokusu o naměření molekulové struktury pomocí rentgenové krystalografie však bohužel došlo k rozpadu krystalů za vzniku oleje. V obou případech tedy muselo být rozpouštědlo odpařeno a přistoupilo se k poslední metodě, a sice k využití roztoku o objemovém složení 1:3 (methanol/acetan). Zároveň byl tímto způsobem připraven také krystalizační roztok s komplexem europitým.

Výsledkem třetího způsobu krystalizace bylo získání oleje (europitý komplex), bílé sraženiny (gadolinitý komplex) nebo malého množství bílých krystalů (terbitý komplex). Žádná z těchto fází nicméně z důvodu malého množství nebo nevhodné formy nebyla dále charakterizována.

5. Příprava a charakterizace Y^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} komplexu typu $[M(L2)(H_2O)]$

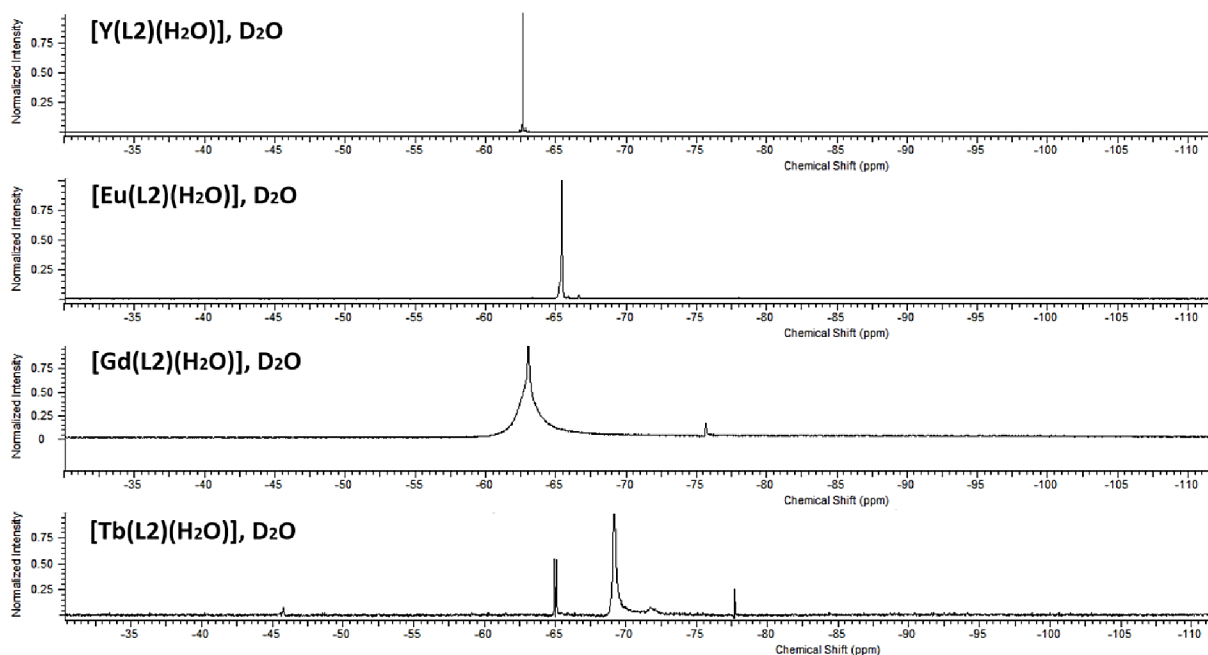
Také v případě ligandu **L2** byla připravena série komplexů s paramagnetickými kovy (resp. s Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} kationty) a pro vzájemné porovnání také s diamagnetickým Y^{3+} kationtem. Přípravy i zpracování komplexů s ligandem **L2** probíhaly prakticky totožně jako u komplexů s ligandem **L1**.¹⁰ Všechny připravené komplexy byly připraveny jako lehce naoranžovělé oleje; jelikož se jednalo o oleje s hmotností převyšující jejich teoretickou hmotnost, nebylo dosaženo úplného odstranění rozpouštědla. Také byly naměřeny jejich hmotnostní a 1H a ^{19}F NMR spektra. Pro charakterizaci pomocí NMR spektroskopie byl jako rozpouštědlo využito D_2O – naměřená spektra jsou uvedena na Obrázek 23 a Obrázek 24 a také v příloze 12–19. Podle naměřeného ^{19}F NMR spektra terbitého komplexu dochází se tvorbě více jeho izomerů (TSA a SA), čemuž odpovídá přítomnost více dominantních píků ve spektru.



Obrázek 23 Naměřená 1H NMR spektra připravených komplexů typu $[M(L2)(H_2O)]$; D_2O ; rt.

Stejně jako v případě komplexů s ligandem **L1** již byly v literatuře [17][23] popsány komplexy také s ligandem **L2**, a předpokládá se tedy obdobné složení typu $[M(L2)(H_2O)]$. Konkrétně byl popsán Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Tm^{3+} , Yb^{3+} a Lu^{3+} komplex, přičemž pro všechny tyto komplexy byly zároveň naměřeny také ^{19}F relaxační časy T1 a T2. [23] Tato diplomová práce avšak mj. doplňuje tuto sérii o přípravu a charakterizaci diamagnetického yttritého komplexu.

¹⁰ Například pro reakční směs s yttritým komplexem po 2 hodinách od počátku reakce bylo naměřeno hmotnostní spektrum: MS m/z (+): 153,08 (vyp. 153,14) $[DBU+H]^+$; 723,98 (vyp. 724,08) $[L2+Y+Na-3H]^+$; 853,90 (vyp. 854,23) $[L2+Y+DBU-2H]^+$.



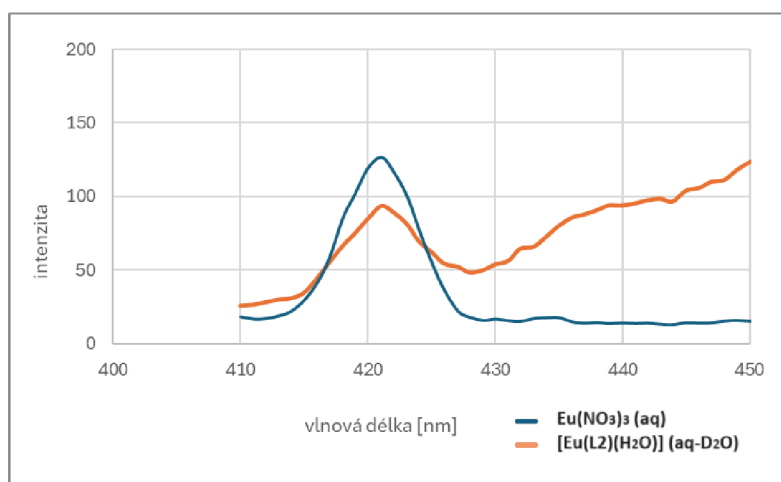
Obrázek 24 Naměřená ^{19}F NMR spektra připravených komplexů typu $[\text{M}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$; D_2O ; *rt.*

Zároveň byly v rámci této práce naměřeny ^{19}F relaxační časy T_1 a T_2 všech čtyř připravených komplexů s ligandem **L2**; tyto naměřené relaxační časy a také ^{19}F chemické posuny δ jsou uvedeny v Tabulka 5 (byly využity stejné experimentální metody jako v případě série komplexů s ligandem **L1**). Naměřené hodnoty ^{19}F relaxačních časů T_1 a T_2 pro Eu^{3+} , Gd^{3+} i Tb^{3+} komplex přibližně odpovídají hodnotám z literatury (viz Tabulka 1), [23] výraznější rozdíl byl zjištěn u hodnoty poměru T_2/T_1 pro Eu^{3+} komplex, kdy došlo k jejímu navýšení (kvůli naměřenému delšímu ^{19}F relaxačnímu času T_2).

Tabulka 5 Naměřené ^{19}F chemické posuny δ a relaxační časy T_1 a T_2 pro připravený Y^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} komplex typu $[\text{M}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ v D_2O (při $B_0 = 9,4 \text{ T}$). Hodnoty chemických posunů δ jsou uvedeny pouze pro nejvíce zastoupený izomer dané komplexní sloučeniny a jsou porovnány s hodnotou pro připravený diamagnetický Y^{3+} komplex ($\Delta \delta$).

Ligand	M^{3+}	δ (ppm)	$\Delta \delta$ (ppm)	T_1 (ms)	T_2 (ms)	T_2/T_1
L2	Y^{3+}	-62,65	-	1326±15	1114±4	0,840
	Eu^{3+}	-65,43	-2,78	898±16	661±31	0,736
	Gd^{3+}	-63,03	-0,38	4,609±0,006	4,28±0,01	0,929
	Tb^{3+}	-69,68	-7,03	14,671±0,004	8,566±0,008	0,584

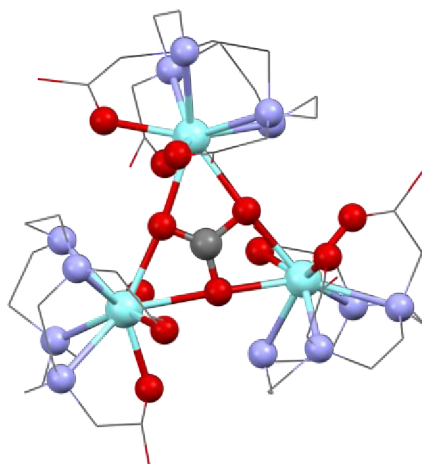
Také byla pro europitý komplex naměřena luminiscenční spektra (v D_2O). Charakterizace byla provedena obdobným způsobem jako pro komplex s ligandem **L1**. Porovnáním naměřeného luminiscenčního spektra komplexu a standardu byla prokázána přítomnost Eu^{3+} kationtu v produktu – například lokální maxima intenzity při 421 nm, 616 nm a 695 nm. Jedno z lokálních maxim intenzity obou naměřených spekter uvádí Obrázek 25. Všechna naměřená luminiscenční spektra jsou poté uvedena v příloze 20.



Obrázek 25 Výřez z naměřeného luminiscenčního spektra europitého komplexu s ligandem **L2** (v D_2O) a dusičnanu europitého (v H_2O); excitace při 396 nm; 800 V.

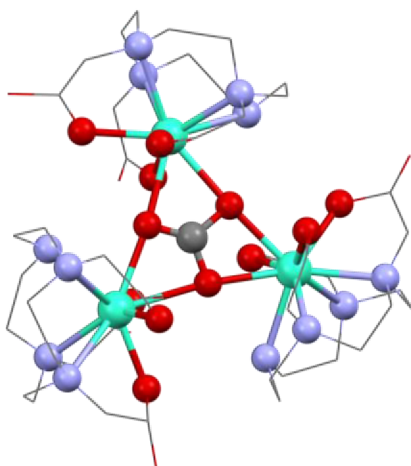
Kromě výše uvedených charakterizací byly provedeny pokusy o krystalizaci připravených komplexů, která probíhaly ve stejném znění jako v případě komplexů s ligandem **L1**. Nejprve byla vyzkoušena krystalizace yttritího komplexu v čistém methanolu s následnou difuzí par diethyletheru v lednici. V tomto případě vznikly bílé krystaly – bohužel při pokusu o naměření jejich molekulové struktury pomocí rentgenové krystalografie došlo k jejich rozpadu za vzniku oleje. Rozpouštědlo tedy bylo pomocí zvýšené teploty odpařeno a dále byla provedena krystalizace s roztokem o složení methanol/acetone (4:1); výsledkem však byla tvorba oleje.

Opět tak bylo přistoupeno k navýšení množství acetonu v krystalizačním roztoku na poměr methanol/acetone – 1:3. Po několika dnech napařování diethyletherem v lednici došlo ke tvorbě bílých jehlicovitých krystalů, které byly následně podrobeny analýze pomocí rentgenové strukturní analýzy; molekulová struktura připravených krystalů je zobrazena na Obrázek 26. Bohužel dle získané molekulové struktury se jednalo o yttritý komplex s ligandem **do3a** místo ligandu **L2**. Pravděpodobně tedy přednostně vykristalizovala nečistota v podobě tohoto komplexu, která mohla vzniknout například hydrolyzou amidické vazby na fluorovaném pendantním ramenu.



Obrázek 26 Molekulová struktura yttritého komplexu s **do3a** získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – modrá; kyslík – červená; yttrium – bílá.

Také byla provedena krystalizace zbývajících paramagnetických komplexů – pro gadolinitý a terbitý komplex byla nejprve provedena krystalizace s roztokem o složení methanol/aceton v poměru 4:1. V obou případech byly získány bílé krystaly, které se ovšem po pár dnech přeměnily na olej. Nakonec byly provedeny krystalizace všech tří komplexů ve směsi methanol/aceton – 1:3. Výsledkem bylo získání oleje v případě europitého komplexu, dále směsi bílé sraženiny a bílých jehlicovitých krystalů pro gadolinitý komplex a bílých jehlicovitých krystalků pro terbitý komplex. Poslední zmiňované krystaly byly analyzovány pomocí rentgenové krystalografie – byla získána molekulová struktura, která je uvedena na Obrázek 27. Bohužel se opět jednalo o terbitý komplex s ligandem **do3a**.



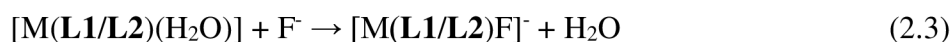
Obrázek 27 Molekulová struktura terbitého komplexu s **do3a** získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – modrá; kyslík – červená; terbium – světle zelená.

Byla znovu naměřena hmotnostní spektra¹¹ všech komplexů, respektive jejich krystalizačních roztoků a bylo zjištěno, že kromě signálů, které byly identifikovány jako adukty příslušných komplexů (s ligandem **L2**) se sodným kationtem nebo s DBU a protonem, se ve spektrech vyskytují signály odpovídající protonizovanému DBU. Kromě toho se však v naměřených hmotnostních spektrech vyskytovaly také píky s velmi nízkou intenzitou, které odpovídaly komplexům s **do3a**. Vyjma těchto nečistot, které se mohly v nepatrném množství v produktu vyskytovat již při jeho přípravě, pak v průběhu delší doby, po kterou probíhaly různé metody krystalizace, pravděpodobně mohlo dojít k částečnému rozkladu produktu hydrolyzou amidické vazby fluorovaného pendantního ramene (například během zahřívání při odpařování rozpouštědla). Získané molekulové struktury yttritěho a terbitěho komplexu s **do3a** vykazují společné vlastnosti – byl shodný jejich makroskopický vzhled (bílé jehlicovité krystaly), koordinační číslo obou centrálních atomů bylo 9 a jednalo se o pravidelně se opakující trimery, ve kterých byly jednotlivé jednojaderné komplexy propojeny přes planární uhličitanový anion. Tento anion se pravděpodobně dostal do reakční soustavy adsorpce vzdušného oxidu uhličitého bazickým roztokem během komplexační reakce.

¹¹ Například pro krystalizační roztok (methanol/acetone 1:3) s terbitým komplexem po 2 týdnech od počátku napařování diethyletherem bylo naměřeno hmotnostní spektrum: **MS m/z (+)**: 153,07 (vyp. 153,14) [DBU+H]⁺; 525,02 (velmi nízká intenzita; vyp. 525,08) [do3a+Tb+Na]⁺; 654,92 (velmi nízká intenzita; vyp. 655,23) [do3a+Tb+DBU+H]⁺; 793,97 (vyp. 794,10) [L2+Tb+Na-3H]⁺; 923,90 (vyp. 924,25) [L2+Tb+DBU-2H]⁺; 1076,80 (vyp. 1076,38) [L2+Tb+2DBU-2H]⁺.

6. Příprava a charakterizace Y^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+} komplexní částice typu $[M(L1)F]^-$ a $[M(L2)F]^-$

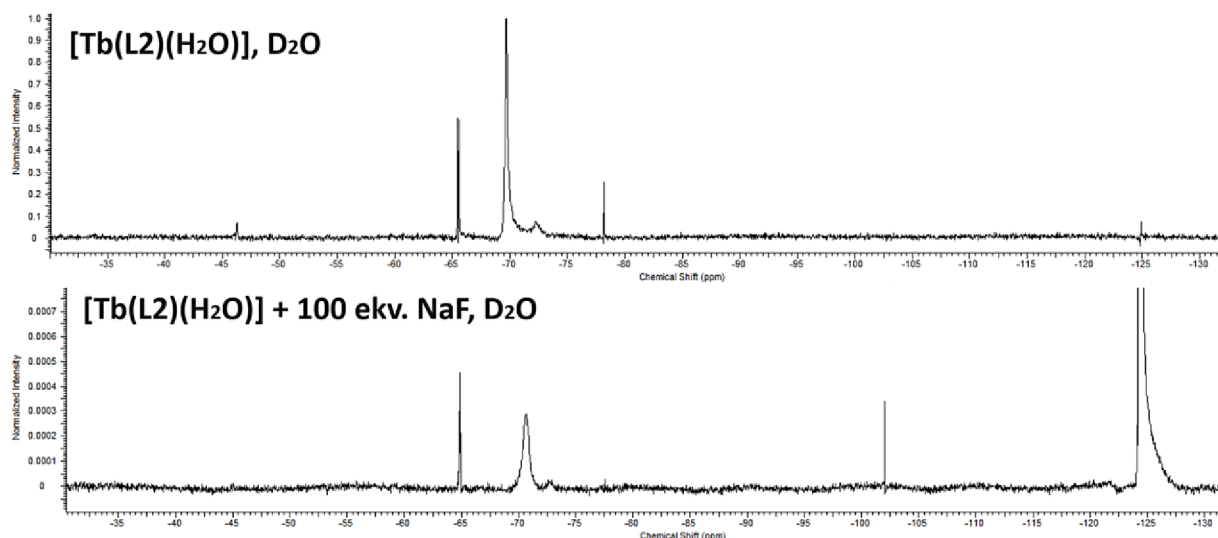
Příprava komplexního aniontu typu $[M(L1)F]^-$ nebo $[M(L2)F]^-$ ($M = Y, Eu, Gd, Tb$) byla založena na přidavku fluoridových aniontů k připraveným komplexům typu $[M(L1/L2)(H_2O)]$. Na základě poznatků z literatury [56][57][67] byla předpokládána substituční reakce vyjádřená rovnicí 2.3.



Navázáním fluoridového aniontu do vnitřní koordinační sféry dochází ke změně magnetické anizotropie, jejíž důsledkem je také pozorování změn v naměřených 1H , případně ^{19}F NMR spektrech, které mohou spočívat například v postupném vymizení signálů aqua-komplexů a v souběžném pozorování nových signálů pro vznikající fluoro-komplexy. [56][59][67] Zároveň je z literatury známa poměrně značná afinita fluoridových iontů ke komplexům s ligandy založených na cyklu (např. ligand **dota** a další deriváty). Tato afinita je přitom přibližně srovnatelná s afinitou hydroxidového aniontu, naopak nižší afinita je typická pro molekulu vody. [60]

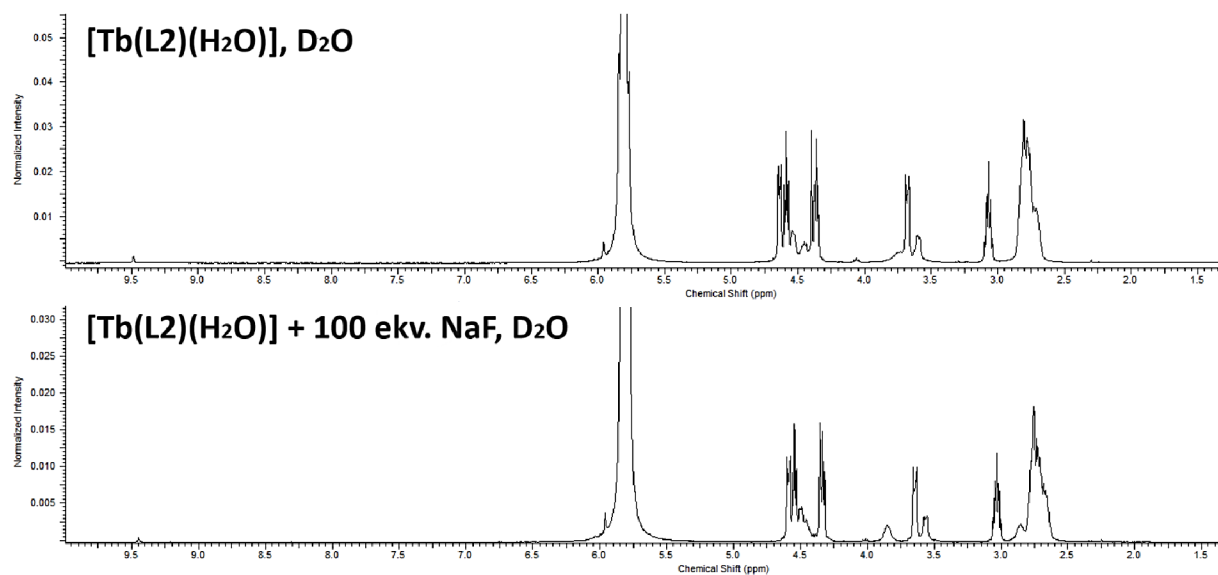
S těmito teoretickými poznatky bylo přistoupeno k vlastnímu provedení substituční reakce – jako první byla zpracována série aqua-komplexů s ligandem **L2**. Pracovní postup spočíval v postupném přidávání asi půl, jednoho a nakonec pěti molárních ekvivalentů fluoridových iontů k roztoku ligandu a zároveň v naměření 1H a ^{19}F NMR spekter v každém stupni přidavku. Kvůli průběžné charakterizaci pomocí měření NMR spekter byl jako rozpouštědlo všech složek použit D_2O ; jako zdroj fluoridových aniontů pak byl využíván fluorid sodný. Naměřená 1H i ^{19}F NMR spektra pro všechny komplexy jsou uvedena v příloze 12–19.

Bohužel u žádného ze studovaných komplexů nedošlo k výrazné změně v naměřených NMR spektrech, která by se dala přisoudit vzniku $[M(L2)F]^-$ aniontu. U terbitého komplexu s ligandem **L2** byla nicméně pozorována změna v ^{19}F NMR chemickém posunu δ dominantního píku o 1,16 ppm (z -69,68 ppm na -70,84 ppm), bylo tedy navíc provedeno také přidání většího nadbytku fluoridových aniontů, a sice 50 a 100 ekvivalentů. Po přidání tohoto vysokého nadbytku F^- iontů došlo k další změně v chemickém posunu δ , a sice o 1,45 ppm oproti píku původního aqua-komplexu (změna na -71,13 ppm); tuto změnu zachycuje Obrázek 28.



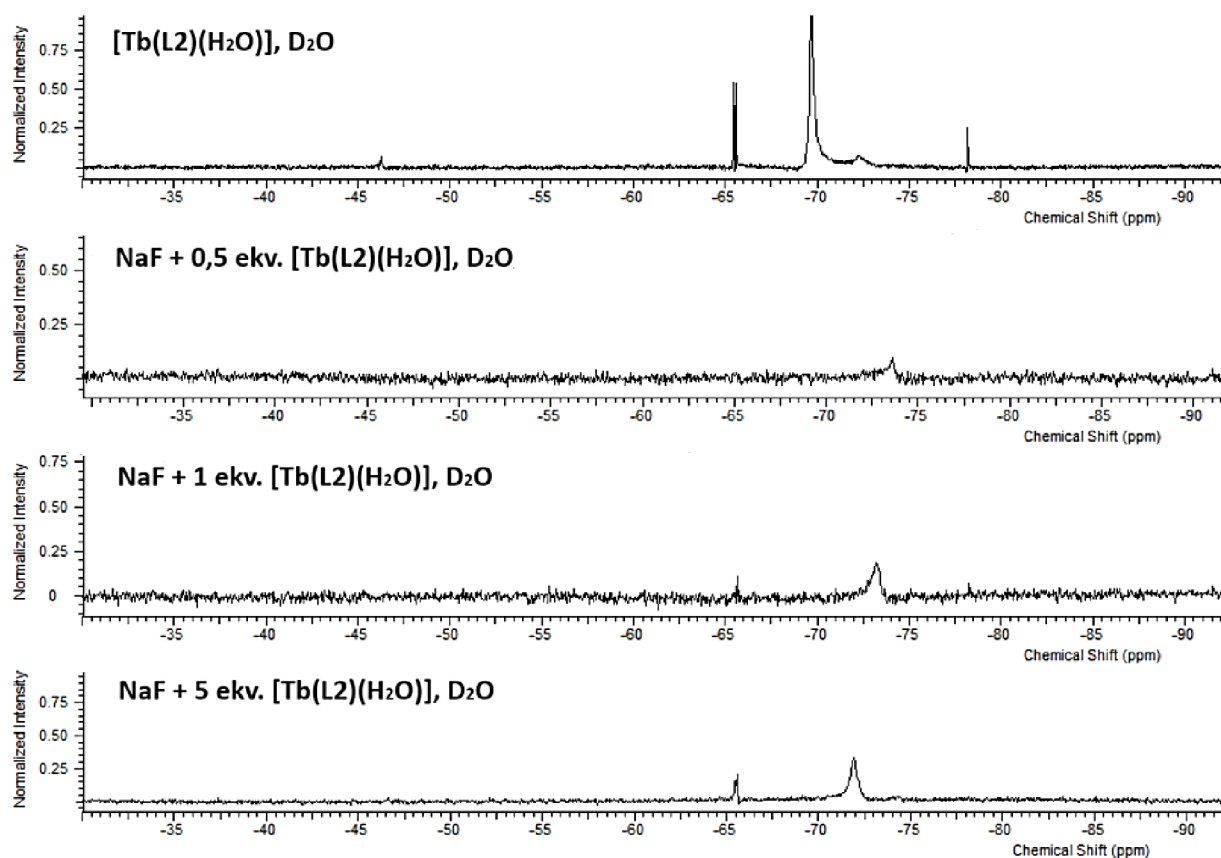
Obrázek 28 Naměřená ^{19}F NMR spektra terbitého komplexu $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ před přidáním NaF a po přidání 100 ekvivalentů NaF; D_2O ; rt.

Pro úplnost lze dodat, že nově vzniklý pík s ^{19}F chemickým posunem δ asi -102 ppm odpovídá nečistotě v použitém fluoridu sodném (který má hodnotu chemického posunu δ asi -125 ppm), neboť se tento pík vyskytoval také v ^{19}F NMR spektru roztoku NaF. Při porovnání naměřených ^1H NMR spekter byl dále poté pozorován vznik signálů při ^1H chemickém posunu 2,85 ppm a 3,85 ppm; viz Obrázek 29.

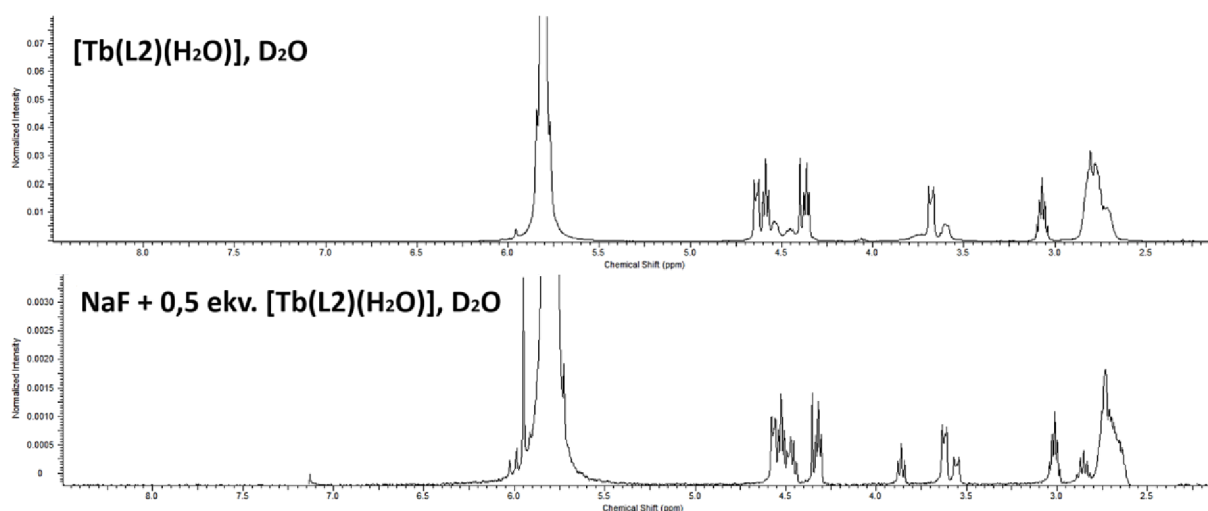


Obrázek 29 Naměřená ^1H NMR spektra terbitého komplexu $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ před přidáním NaF a po přidání 100 ekvivalentů NaF; D_2O ; rt.

Také byl proveden opačný postup pro průběh substituční reakce terbitého komplexu s ligandem **L2**, který spočíval v postupném přidávání půl, jednoho a pěti ekvivalentů tohoto komplexu k roztoku fluoridu sodného (všechny složky byly rozpuštěny v D₂O). Opět byla po každém přidavku naměřena ¹H a ¹⁹F NMR spektra (viz příloha 18 a 19). Bylo zjištěno, že v okamžiku, kdy se v soustavě nacházelo pouze 0,5 ekvivalentu komplexu, tedy v době předpokládaného největšího zastoupení fluorido-komplexu, došlo k výrazné změně ¹⁹F NMR chemického posunu δ původního dominantního píku aqua-komplexu o 4,40 ppm na -74,08 ppm; viz Obrázek 30. Obdobná situace nastala při přidavku 1 či 5 ekvivalentů aqua-komplexu, kdy však postupně začalo docházet ke zmenšování rozdílu naměřených ¹⁹F chemických posunů δ : změna o 3,52 ppm (chemický posun δ -73,20 ppm) pro 1 ekv. aqua-komplexu a změna o 2,15 ppm (chemický posun δ -71,83 ppm) pro 5 ekvivalentů. Objevuje se tak trend přibližování se ke spektru původního aqua-komplexu s navyšováním jeho molárního nadbytku. V naměřených ¹H NMR spektrech se pak opět vyskytují již výše zmíněné píky při ¹H chemickém posunu δ 2,85 ppm a 3,85 ppm, které se v původním aqua-komplexu nevyskytovaly; viz Obrázek 31.



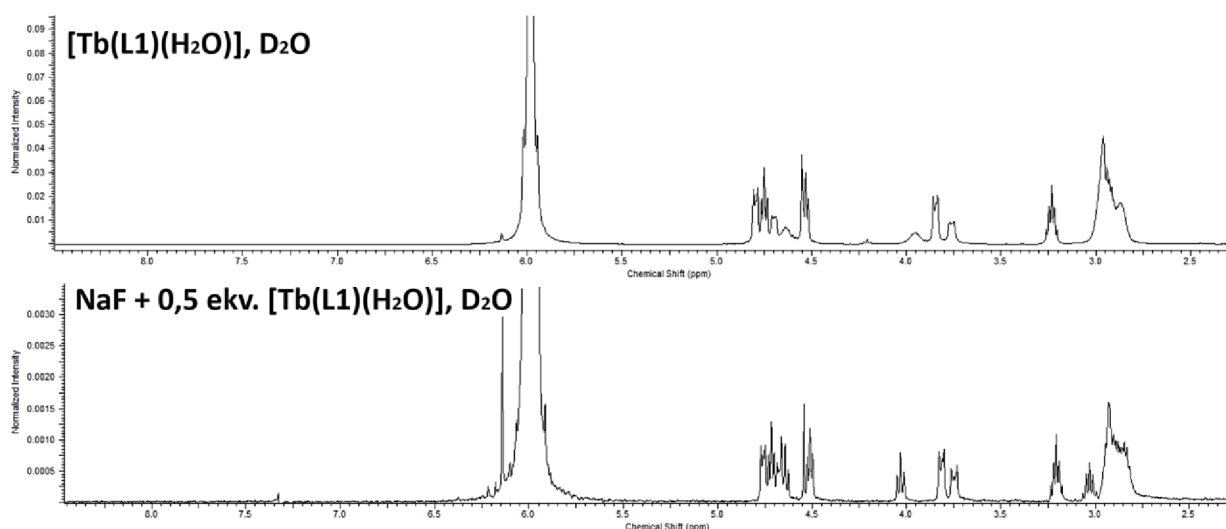
Obrázek 30 Naměřená ¹⁹F NMR spektra terbitého komplexu [Tb(L2)(H₂O)] před přidáním NaF a dále také v okamžiku, kdy bylo k roztoku NaF přidáno 0,5, 1 a 5 ekvivalentů [Tb(L2)(H₂O)]; D₂O; rt.



Obrázek 31 Naměřená ^1H NMR spektra terbitého komplexu $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ před přidáním NaF a dále také v okamžiku, kdy bylo k roztoku NaF přidáno 0,5 ekvivalentu $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$; D_2O ; rt.

Ze série aqua-komplexů s ligandem **L1** byl pro substituční reakci molekuly vody za fluoridové anionty z důvodu pozitivní reakce terbitého komplexu s ligandem **L2** vybrán pouze komplex terbitý (byly provedeny oba výše zmíněné postupy této reakce). Další aqua-komplexy s ligandem **L1** již studovány nebyly, neboť u nich bylo očekáváno totožné chování jako u analogických komplexů s ligandem **L2**. V případě, kdy byl přidáván roztok NaF k roztoku komplexu $[\text{Tb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$, nebyla u naměřených ^1H NMR spekter pozorována žádná změna; u ^{19}F NMR spekter pak došlo pouze k mírné změně v hodnotě ^{19}F chemického posunu δ dominantního píku, a to o 0,38 ppm – z -39,35 ppm na -39,73 ppm pro přidavek 5 ekvivalentů NaF. Všechna naměřená NMR spektra jsou uvedena v příloze 10 a 11.

Během opačného procesu, tedy během přidávání roztoku $[\text{Tb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$ k roztoku fluoridových iontů, bohužel z důvodu vysokého šumu nebyly v ^{19}F NMR spektru při přidavku půl ekvivalentu komplexu pozorovány žádné signály odpovídající komplexu (nízká intenzita). Avšak po přidání 1 ekvivalentu komplexu již byl pozorován pík s hodnotou ^{19}F chemického posunu δ -41,60 ppm – došlo tedy k výraznější změně ve spektru (rozdíl proti původnímu píku aqua-komplexu byl 2,25 ppm). V případě přidání 5 ekvivalentů pak byl pozorován pík, jehož hodnota ^{19}F chemického posunu δ (-39,26 ppm) už byla prakticky stejná jako hodnota pro dominantní pík původního aqua-komplexu. V naměřených ^1H NMR spektrech po přidavku 0,5 a 1 ekvivalentu komplexu (tedy v době předpokládané nejvyšší přítomnosti vznikajícího fluorido-komplexu) došlo ke vzniku nových píků s hodnotami ^1H chemických posunů δ 3,03 ppm a 4,03 ppm; viz Obrázek 32. Všechna naměřená NMR spektra uvádí příloha 10 a 11. I v případě terbitého komplexu s ligandem **L1** tedy během experimentu pravděpodobně došlo ke vzniku jeho fluorido-komplexu.



Obrázek 32 Naměřená ^1H NMR spektra terbitého komplexu $[\text{Tb}(\mathbf{L1})(\text{H}_2\text{O})]$ před přidáním NaF a dále také v okamžiku, kdy bylo k roztoku NaF přidáno 0,5 ekvivalentu $[\text{Tb}(\mathbf{L1})(\text{H}_2\text{O})]$; D_2O ; rt.

Obecně nelze pozorovat signifikantní změnu v naměřených ^1H ani ^{19}F NMR spektrech. Pouze v případě zvyšování nadbytku terbitého komplexu s ligandem **L2** v roztoku NaF (viz Obrázek 30) lze pozorovat postupnou změnu ^{19}F chemických posunů δ studovaného signálu od přibližně -74 ppm (pro 0,5 ekv. komplexu) zpět k původní hodnotě pro aqua-komplex kolem -70 ppm (například -72 ppm pro 5 ekv. komplexu). Tyto naměřené píky mohou odpovídat koalescentním signálům aqua- a fluorido-komplexu v dynamické výměně. Obdobný trend byl nalezen také pro terbitý komplex s ligandem **L1**, zde však byla některá ^{19}F NMR spektra zatížena vyšším šumem.

Z tohoto experimentu by tak mohlo vyplývat, že k substituci fluoridovým aniontem dochází až po výrazném zředění roztoku komplexu (jeho malý objem, cca 30 μl , byl přidán do většího objemu roztoku NaF, cca 600 μl), což by mohlo naznačovat, že by v roztoku komplexu mohlo být přítomno nezanedbatelné množství hydroxido-komplexu, který způsobuje nereaktivitu vůči substituci fluoridovými ionty. Pro potvrzení této hypotézy by bylo potřeba proměřit všechna spektra při konstantní hodnotě pH za použití pufru. Po reakcích bylo kontrolováno pH vzniklých roztoků pomocí pH indikátorových papírků, přičemž bylo zjištěno, že se jeho hodnota pohybovala v rozmezí od 6 do 8.

ZÁVĚR

Jedním z mnoha cílů této diplomové práce bylo vypracování teoretických základů týkajících se zobrazovacích metod využívaných v medicíně. Tyto základy sepsané v první polovině teoretické části se věnují především zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance (^1H MRI) a pomocí pozitronové emisní tomografie (^{18}F PET). Kromě fyzikálně-chemických principů těchto metod se zabývají také jejich klinicky využívanými kontrastními látkami. V případě ^{19}F MRI se tato práce zaměřuje na studované kontrastní látky využitelné v této oblasti, které jsou svou chemickou podstatou založeny na komplexních sloučeninách s makrocyclickými ligandy.

Druhá polovina teoretické části se poté zabývá stručným popisem především studovaných potenciálních duálních sond kombinující výše zmíněné diagnostické metody. Dále poskytuje rešerši týkající se doposud studovaných komplexů s makrocyclickými ligandy, které ve své struktuře zároveň obsahují fluoridové anionty ve funkci koligandu.

Důležitým experimentálním cílem byla syntéza již dříve připravených makrocyclických ligandů **L1** a **L2**, které obsahují jednu nebo dvě $-\text{CF}_3$ funkční skupiny. Přestože se tato syntéza obou makrocyclických ligandů potýkala s řadou problémů, byly nakonec úspěšně připraveny, a došlo tak k výrazné optimalizaci reakčních podmínek. Oba připravené ligandy **L1** a **L2** byly charakterizovány pomocí ^1H a ^{19}F NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie, infračervené spektroskopie a elementární analýzy.

Dalším z experimentálních cílů byla příprava sérií komplexů s těmito dvěma ligandy. Byly připraveny komplexy typu $[\text{M}(\text{L1/L2})(\text{H}_2\text{O})]$, kde M byly vybrané paramagnetické kationty lanthanoidů (Eu^{3+} , Gd^{3+} a Tb^{3+}) a pro vzájemné porovnání také diamagnetický kation yttrity. Všechny připravené komplexy byly charakterizovány pomocí ^1H a ^{19}F NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie; pro europité komplexy byla naměřena také luminiscenční spektra. Dále byly pro všechny tyto komplexy naměřeny ^{19}F relaxační časy T1 a T2. Zároveň tyto naměřené hodnoty spolu s naměřenými ^1H NMR spektry potvrzují paramagnetické vlastnosti použitých kationtů – s více paramagnetickým kationtem dochází ke zkrácení relaxačních časů a také k většímu posunu v NMR spektrech.

Dle stanovených cílů zároveň proběhlo studium chování připravených aqua-komplexů ve vodném roztoku z hlediska koordinace fluoridových aniontů. Dle literatury [56] při substituci molekuly vody za fluoridový anion v podobných systémech dochází ke změnám v naměřených NMR spektrech. Bylo tedy provedeno postupné přidávání molárního nadbytku fluoridových aniontů (0,5, 1 a 5, případně 50 a 100 ekvivalentů) k roztoku aqua-komplexu,

příčemž byla v každém stupni přidavku naměřena ^1H a ^{19}F NMR spektra. Bohužel nebyly pozorovány významnější změny. Také byl proveden opačný způsob pro tuto substituční reakci, kdy byl naopak k roztoku fluoridu sodného postupně přidán molární nadbytek aqua-komplexu. V tomto případě byl zjištěn trend, kdy se po pozorování počáteční výraznější změny v ^{19}F chemickém posunu δ dominantního signálu (po přidání půl ekvivalentu komplexu) s navyšujícím se molárním poměrem komplexu opět hodnota chemického posunu vrací k původní hodnotě pro aqua-komplex. Naměřené píky přitom pravděpodobně odpovídají koalescentním signálům aqua- a fluorido-komplexu v dynamické výměně.

Předpokladem pro nereaktivitu připravených komplexů vůči komplexaci fluoridových iontů může být přítomnost určitého množství hydroxido-komplexu; tomuto vysvětlení by odpovídalo pozorování výraznější změny v ^{19}F NMR spektru v případě naředění (a tedy snížení pH) roztoku komplexu po jeho přidavku do většího objemu roztoku fluoridu sodného. Tímto směrem by zároveň mohlo pokračovat další studium, které by spočívalo v provedení substitučních reakcí při konstantním pH za využití pufru. Dalšími faktory pro menší reaktivitu připravených komplexů může být skutečnost jejich elektroneutrality, kdy je silnější interakce s fluoridovými anionty očekávána spíše u komplexů s kladným nábojem, anebo kvůli případné sterické zábraně způsobené přítomností objemného pendantního ramene s $-\text{CF}_3$ skupinami.

Závěrem lze říci, že ačkoliv nebyla jednoznačně prokázána substituce molekul vody fluoridovými anionty u většiny z připravených komplexů, přesto tato práce uvádí zajímavé poznatky týkající se přípravy duálních, případně trimodálních sond. Díky přítomnosti $-\text{CF}_3$ skupin na pendantním ramenu makrocyclických ligandů lze připravené paramagnetické komplexy potenciálně využít pro ^{19}F MRI. V případě aqua-komplexu zároveň druhou využitou diagnostickou metodou může být ^1H MRI. Následné navázání ^{18}F fluoridových aniontů alespoň do části přítomných molekul komplexu (který by byl ve velkém nadbytku vůči ^{18}F fluoridovým aniontům) poté způsobí využitelnost vzniklého fluorido-komplexu jako radiofarmaka pro ^{18}F PET (pro tuto metodu je potřeba nižší koncentrace kontrastní látky než pro MRI); získaná směs obou komplexů by tak teoreticky mohla být dále využita jako trimodální kontrastní látka kombinující všechny tři výše zmíněné diagnostické metody. Samozřejmě jsou velmi důležitými podmínkami pro využití všech kontrastních látek *in vivo* mj. jejich stabilita, inertnost a netoxičita, nicméně těmito vlastnostmi se tato práce již nezabývala, a mohou tak být předmětem dalšího navazujícího studia.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] MALÍKOVÁ, Hana, Josef BÁRTA, Miroslava BURGHARDOVÁ, et al. *Základy radiologie a zobrazovacích metod*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2019. ISBN 978-80-246-4036-5.
- [2] MAŇAS, Vladimír. *Příprava potenciálních kontrastních látek pro 19F MRI na bázi komplexů s makrocyclickými ligandy*. Olomouc, 2022. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta.
- [3] ROSINA, Jozef, Jana VRÁNOVÁ a Hana KOLÁŘOVÁ. *Základy lékařské biofyziky: pro studenty lékařských fakult*. Praha: Grada Publishing, 2022. ISBN 978-80-271-2574-6.
- [4] BENEŠ, Jiří, Daniel JIRÁK a František VÍTEK. *Základy lékařské fyziky*. 4. vydání. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2645-1.
- [5] KAMENÍČEK, Jiří, Zdeněk ŠINDELÁŘ, Richard PASTOREK a František KAŠPÁREK. *Anorganická chemie*. 4. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009. ISBN 978-80-244-2387-6.
- [6] SEIDL, Zdeněk, Andrea BURGETOVÁ, Eva HOFFMANNOVÁ, Martin MAŠEK, Manuela VANĚČKOVÁ a Tomáš VITÁK. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
- [7] HOUSECROFT, Catherine a Alan SHARPE. *Anorganická chemie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2014. ISBN 978-80-7080-872-6.
- [8] KOTEK, Jan a Ivan LUKEŠ. Cheláty pro využití v biomedicínských oborech. *Chem. Listy*. 2010, **104**(12), 1163–1174.
- [9] CARAVAN, Peter. Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents. *Chem. Soc. Rev.* 2006, **35**(6), 512–523.
- [10] MERBACH, André, Lothar HELM a Éva TÓTH. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*. 2. vydání. John Wiley & Sons, 2013. ISBN 978-1-119-99176-2.
- [11] BACHERT, Peter. Pharmacokinetics using fluorine NMR in vivo. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 1998, **33**(1), 1–56.
- [12] PETERSON, Katie, Kriti SRIVASTAVA a Valérie PIERRE. Fluorinated Paramagnetic Complexes: Sensitive and Responsive Probes for Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging. *Front. Chem.* 2018, **6**, 1–21.
- [13] YU, Yihua. Fluorinated dendrimers as imaging agents for 19FMRI. *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* 2013, **5**, 646–661.
- [14] WOLF, Walter, Cary PRESANT a Victor WALUCH. 19F-MRS studies of fluorinated drugs in humans. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2000, **41**, 55–74.
- [15] HARVEY, Peter, Ilya KUPROV a David PARKER. Lanthanide Complexes as Paramagnetic Probes for 19 F Magnetic Resonance. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012, 2015–2022.

- [16] CHALMERS, Kirsten, Elena DE LUCA, Naomi HOGG, et al. Design Principles and Theory of Paramagnetic Fluorine-Labelled Lanthanide Complexes as Probes for ^{19}F Magnetic Resonance: A Proof-of-Concept Study. *Chem. Eur. J.* 2010, **16**, 134–148.
- [17] PUJALES-PARADELA, Rosa, Tanja SAVIĆ, David ESTEBAN-GÓMEZ, Goran ANGELOVSKI, Fabio CARNIATO, Mauro BOTTA a Carlos PLATAS-IGLESIAS. Gadolinium(III)-Based Dual $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ Magnetic Resonance Imaging Probes. *Chem. Eur. J.* 2019, **25**, 4782–4792.
- [18] BLAHUT, Jan, Ladislav BENDA, Jan KOTEK, Guido PINTACUDA a Petr HERMANN. Paramagnetic Cobalt(II) Complexes with Cyclam Derivatives: Toward ^{19}F MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* 2020, **59**, 10071–10082.
- [19] BLAHUT, Jan, Karel BERNÁŠEK, Andrea GÁLISOVÁ, et al. Paramagnetic ^{19}F Relaxation Enhancement in Nickel(II) Complexes of N-Trifluoroethyl Cyclam Derivatives and Cell Labeling for ^{19}F MRI. *Inorg. Chem.* 2017, **56**, 13337–13348.
- [20] CHALMERS, Kirsten, Mauro BOTTA a David PARKER. Strategies to enhance signal intensity with paramagnetic fluorine-labelled lanthanide complexes as probes for ^{19}F magnetic resonance. *Dalton Trans.* 2011, **40**, 904–913.
- [21] HEQUET, Emilie, Céline HENOUMONT, Vera DJOUANA KENFACK, et al. Design, Characterization and Molecular Modeling of New Fluorinated Paramagnetic Contrast Agents for Dual $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI. *Magnetochemistry*. 2020, **6**(8), 1–20.
- [22] SOLOGAN, Maria, Francesco PADELLI, Isabella GIACHETTI, Domenico AQUINO, Mariangela BOCCALON, Gianpiero ADAMI, Paolo PENGO a Lucia PASQUATO. Functionalized Gold Nanoparticles as Contrast Agents for Proton and Dual Proton/Fluorine MRI. *Nanomaterials*. 2019, **9**(6), 879–893.
- [23] PUJALES-PARADELA, Rosa, Tanja SAVIĆ, Paulo PÉREZ-LOURIDO, David ESTEBAN-GÓMEZ, Goran ANGELOVSKI, Mauro BOTTA a Carlos PLATAS-IGLESIAS. Lanthanide Complexes with ^1H paraCEST and ^{19}F Response for Magnetic Resonance Imaging Applications. *Inorg. Chem.* 2019, **58**, 7571–7583.
- [24] HACAPERKOVÁ, Eliška. *Trivalent and tetravalent metal complexes for radiodiagnostics*. Praha, 2022. Disertační práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra anorganické chemie.
- [25] ADAM, Jan, Jan KADERÁVEK, Filip KUŽEL, Jiří VAŠINA a Zdeněk ŘEHÁK. Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice. *Klin. Onkol.* 2014, **27**(Suppl. 1), S129–S136.
- [26] ŠTRUBLÍKOVÁ, Veronika. *Radiofarmaka pro PET/CT*. Olomouc, 2018. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd, Ústav radiologických metod.
- [27] LANGEN, Karl-Josef, Kurt HAMACHER, Matthias WECKESSER, Frank FLOETH, Gabriele STOFFELS, Dagmar BAUER, Heinz COENEN a Dirk PAULEIT. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-l-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006, **33**(3), 287–294.
- [28] SHOUP, Timothy, Jeffrey OLSON, John HOFFMAN, et al. Synthesis and Evaluation of [^{18}F]l-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic Acid to Image Brain Tumors. *J. Nucl. Med.* 1999, **40**(2), 331–338.

- [29] CHEN, Wein, Daniel SILVERMAN, Sibylle DELALOYE, et al. 18F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with 18F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy. *J. Nucl. Med.* 2006, **47**(6), 904–9011.
- [30] LUXEN, A., M. GUIALLME, W. MELEGA, V. PIKE, O. SOLIN a R. WAGNER. Production of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA and its Metabolism In Vivo-a Critical Review. *Nucl. Med. Biol.* 1992, **19**(2), 149–158.
- [31] BEEN, Lukas, Albert SUURMEIJER, David COBBEN, Pieter JAGER, Harald HOEKSTRA a Philip ELSINGA. [18F]FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004, **31**(12), 1659–1672.
- [32] BAUMAN, G., T. BELHOCINE, M. KOVACS, A. WARD, M. BEHESHTI a I. RACHINSKY. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012, **15**, 45–55.
- [33] MASAKI, Yukiko, Yoichi SHIMIZU, Takeshi YOSHIOKA, et al. The accumulation mechanism of the hypoxia imaging probe “FMISO” by imaging mass spectrometry: possible involvement of low-molecular metabolites. *Sci. Rep.* 2015, **5**, 16802–16811.
- [34] LAHOOTI, Afsaneh, Saeed SARKAR, Sophie LAURENT a Saeed SHANEHSAZZADEH. Dual nano-sized contrast agents in PET/MRI: a systematic review. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2016, **11**(6), 428–447.
- [35] KASTELIK-HRYNIEWIECKA, Anna, Pawel JEWULA, Karolina BAKALORZ, Gabriela KRAMER-MAREK a Nikodem KUŹNIK. Targeted PET/MRI Imaging Super Probes: A Critical Review of Opportunities and Challenges. *Int. J. Nanomedicine.* 2021, **16**, 8465–8483.
- [36] JANASIK, Dawid a Tomasz KRAWCZYK. 19F MRI Probes for Multimodal Imaging. *Chem. Eur. J.* 2022, **28**(5), 1–32.
- [37] YANKEELOV, Thomas, Todd PETERSON, Richard ABRAMSON, et al. Simultaneous PET–MRI in oncology: a solution looking for a problem? *Magn. Reson. Imaging.* 2012, **30**(9), 1342–1356.
- [38] GONZÁLEZ-GÓMEZ, Manuel, Sarah BELDERBOS, Susana YAÑEZ-VILAR, et al. Development of Superparamagnetic Nanoparticles Coated with Polyacrylic Acid and Aluminum Hydroxide as an Efficient Contrast Agent for Multimodal Imaging. *Nanomaterials.* 2019, **9**(11), 1626–1646.
- [39] KIANI, A., A. ESQUEVIN, N. LEPAREUR, P. BOURGUET, F. LE JEUNE a J. GAUVRIT. Main applications of hybrid PET-MRI contrast agents: a review. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2016, **11**(2), 92–98.
- [40] SMERALDO, Alessio, Alfonso PONSIGLIONE, Andrea SORICELLI, Paolo NETTI a Enza TORINO. Update on the Use of PET/MRI Contrast Agents and Tracers in Brain Oncology: A Systematic Review. *Int. J. Nanomedicine.* 2022, **17**, 3343–3359.
- [41] KIRCHNER, Julian, Lino SAWICKI, Saravanabavaan SUNTHARALINGAM, et al. Whole-body staging of female patients with recurrent pelvic malignancies: Ultra-fast 18F-FDG PET/MRI compared to 18F-FDG PET/CT and CT. *PLOS ONE.* 2017, **12**(2), 1–11.

- [42] KIRCHNER, Julius, Cornelius DEUTSCHL, Bernd SCHWEIGER, Ken HERRMANN, Michael FORSTING, Christian BUCHBENDER, Gerald ANTOCH a Lale UMUTLU. Imaging children suffering from lymphoma: an evaluation of different 18F-FDG PET/MRI protocols compared to whole-body DW-MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017, **44**(10), 1742–1750.
- [43] ERFANIAN, Youssef, Johannes GRUENEISEN, Julian KIRCHNER, et al. Integrated 18F-FDG PET/MRI compared to MRI alone for identification of local recurrences of soft tissue sarcomas: a comparison trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017, **44**(11), 1823–1831.
- [44] BRIX, Gunnar, Matthias BELLEMANN, Uwe HABERKORN, Ludwig GERLACH a Walter LORENZ. Assessment of the Biodistribution and Metabolism of 5Fluorouracil as Monitored by 18F PET and 19F MRI: A Comparative Animal Study. *Nucl. Med. Biol.* 1996, **23**, 897–906.
- [45] FRULLANO, Luca, Ciprian CATANA, Thomas BENNER, Dean SHERRY a Peter CARAVAN. Bimodal MR-PET Agent for Quantitative pH Imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**(13), 2382–2384.
- [46] SHIN, Soo, Sang PARK, Se KANG, Seung KIM, Minsun KIM a Daehong KIM. Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography of Tumor-Associated Macrophages and Tumor Metabolism. *Contrast Media Mol. Imaging*. 2017, **2017**, 1–8.
- [47] TRAN, Ly-Binh-An, Anne BOL, Daniel LABAR, Bénédicte JORDAN, Julie MAGAT, Lionel MIGNION, Vincent GRÉROIRE a Bernard GALLEZ. Hypoxia imaging with the nitroimidazole 18F-FAZA PET tracer: A comparison with OxyLite, EPR oximetry and 19F-MRI relaxometry. *Radiother. Oncol.* 2012, **105**(1), 29–35.
- [48] BROOKS, Allen, Lindsey DRAKE, Xia SHAO, Austin ZHAO, Peter SCOTT a Michael KILBOURN. Evaluation of Enzyme Substrate Radiotracers as PET/MRS Hybrid Imaging Agents. *ACS Med. Chem. Lett.* 2018, **9**(11), 1140–1143.
- [49] WANG, Chao, Benjamin LEACH, Deanne LISTER, et al. Metallofluorocarbon Nanoemulsion for Inflammatory Macrophage Detection via PET and MRI. *J. Nucl. Med.* 2021, **62**(8), 1146–1153.
- [50] HOAREAU, Raphael a Peter SCOTT. Synthesis of perfluorinated analogs of DOTA and NOTA: bifunctional chelating groups with potential applications in hybrid molecular imaging. *Tetrahedron Lett.* 2013, **54**(42), 5755–5757.
- [51] SHETTY, Dinesh, Soo CHOI, Jae JEONG, et al. Stable aluminium fluoride chelates with triazacyclononane derivatives proved by X-ray crystallography and 18F-labeling study. *Chem. Commun.* 2011, **47**(34), 9732–9734.
- [52] MONZITTU, Francesco, Imtiaz KHAN, William LEWASON, Sajinder LUTHRA, Graeme MCROBBIE a Gillian REID. Rapid Aqueous Late-Stage Radiolabelling of [GaF₃(BnMe₂-tacn)] by 18F/19F Isotopic Exchange: Towards New PET Imaging Probes. *Angew. Chem. Int. Ed.*: 22. 2018, **57**, 6658–6661.
- [53] BLOWER, Philip, William LEWASON, Sajinder LUTHRA, Graeme MCROBBIE, Francesco MONZITTU, Thomas MULES, Gillian REID a Nadeem SUBHAN. Exploring transition metal fluoride chelates – synthesis, properties and prospects towards potential PET probes. *Dalton Trans.* 2019, **48**(20), 6767–6776.

- [54] GELMBOLDT, Vladimir, Eduard GANIN, Stepan BASOK, Ekaterina KULYGINA, Mark BOTOSHANSKY, Victor KRAVTSOV a Marina FONARI. Tetrabenzylcyclen as a receptor for fluoride. *Cryst. Eng. Comm.* 2011, **13**(11), 3682–3685.
- [55] MARTÍ, Emma, Angelos CANAJ, Tanu SHARMA, Anna CELMINA, Claire WILSON, Gopalan RAJARAMAN a Mark MURRIE. Importance of an Axial LnIII–F Bond across the Lanthanide Series and Single-Molecule Magnet Behavior in the Ce and Nd Analogues. *Inorg. Chem.* 2022, **61**(26), 9906–9917.
- [56] BLACKBURN, Octavia, Alan KENWRIGHT, Andrew JUPP, Jose GOICOECHEA, Paul BEER a Stephen FAULKNER. Fluoride Binding and Crystal-Field Analysis of Lanthanide Complexes of Tetrapicolyl-Appended Cyclen. *Chem. Eur. J.* 2016, **22**(26), 8929–8936.
- [57] TRIPIER, Raphaël, Carlos PLATAS-IGLESIAS, Anne BOOS, Jean-Francois MORFIN a Loïc CHARBONNIERE. Towards Fluoride Sensing with Positively Charged Lanthanide Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, **18**, 2735–2745.
- [58] LIMA, Luís, Alexandre LECOINTRE, Jean-Francois MORFIN, Andrés DE BLAS, Dimitris VISVIKIS, Loïc CHARBONNIERE, Carlos PLATAS-IGLESIAS a Raphaël TRIPIER. Positively Charged Lanthanide Complexes with Cyclen-Based Ligands: Synthesis, Solid-State and Solution Structure, and Fluoride Interaction. *Inorg. Chem.* 2011, **50**(24), 12508–12521.
- [59] AIME, Silvio, Mauro BOTTA, Mauro FASSANO, Paula MARQUES, Carlos GERALDES, Dirk PUBANZ a André MERBACH. Conformational and Coordination Equilibria on DOTA Complexes of Lanthanide Metal Ions in Aqueous Solution Studied by ¹H-NMR Spectroscopy. *Inorg. Chem.* 1997, **36**, 2059–2068.
- [60] GAO, Yang, Elumalai VARATHAN, Payal GROVER a Georg SCHRECKENBACH. Computational Characterization of AcIII-DOTA Complexes in Aqueous Solution. *Inorg. Chem.* 2021, **60**(10), 6971–6975.
- [61] GAO, Yang, Abigail JENNIFER, Elumalai VARATHAN a Georg SCHRECKENBACH. Understanding the Coordination Chemistry of AmIII/CmIII in the DOTA Cavity: Insights from Energetics and Electronic Structure Theory. *Inorg. Chem.* 2023, **62**(7), 3229–3237.
- [62] LIU, Tao, Aline NONAT, Maryline BEYLER, et al. Supramolecular Luminescent Lanthanide Dimers for Fluoride Sequestering and Sensing. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, **53**(28), 7259–7263.
- [63] NONAT, Aline, Tao LIU, Olivier JEANNIN, Franck CEMEREL a Loïc CHARBONNIERE. Energy Transfer in Supramolecular Heteronuclear Lanthanide Dimers and Application to Fluoride Sensing in Water. *Chem. Eur. J.* 2018, **24**(15), 3784–3792.
- [64] MOORE, Dennis, Leslie PATTERSON a Marvin MILLER. Selective trialkylation of cyclen with tert-butyl bromoacetate. *Org. Synth.* 2008, 10–14.
- [65] JI, Qinggang, Dan YANG, Xin WANG, et al. Design, synthesis and evaluation of novel quinazoline-2,4-dione derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, **22**(13), 3405–3413.

- [66] EGOROV, S. A., M. A. ISHCENKO, Ya. V. PROKOPOVICH a V. I. IVANOVA. Alkylation of 5-Substituted Tetrazoles with Various Alcohols in 1,2-Dichloroethane in the Presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, **56**(7), 1196–1203.
- [67] BLACKBURN, Octavia, Jack ROUTLEDGE, Laura JENNINGS, Nicholas REES, Alan KENWRIGHT, Paul BEER a Stephen FAULKNER. Substituent effects on fluoride binding by lanthanide complexes of DOTA-tetraamides. *Dalton Trans.* 2016, **45**(7), 3070–3077.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

a (prekurzor)	chloracetylchlorid
b-Br (prekurzor)	2-brom-N-[2-(trifluoromethyl)fenyl]acetamid
b-Cl (prekurzor)	2-chlor-N-[2-(trifluoromethyl)fenyl]acetamid
BnMe ₂ -tacn	1-benzyl-4,7-dimethyl-1,4,7-triazacyklononan
c (prekurzor)	1,4,7-tris(terc-butylester) kyseliny 10-[[2-(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]-methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové
CAS	registrační číslo CAS (divize American Chemical Society)
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie
d (prekurzor)	2-brom-N-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]acetamid
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DMAc	dimethylacetamid
DMSO	dimethylsulfoxid
e (prekurzor)	1,4,7-tris(terc-butylester) kyseliny 10-[[3,5-bis(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctové
EA	elementární analýza
FACBC	kyselina anti-1-amino-3-[¹⁸ F]fluorcyklobutan-1-karboxylová
FDG	2-deoxy-2-[¹⁸ F]fluor-D-glukosa
FDOPA	3,4-dihydroxy-6-[¹⁸ F]fluor-L-fenylalanin
FET	O-(2-[¹⁸ F]fluorethyl)-L-tyrosin
FCH	[¹⁸ F]fluorcholin
FID	<i>angl.</i> free induction decay
FLT	3'-deoxy-3'-[¹⁸ F]fluor-L-thymidin
FMISO	[¹⁸ F]fluormisonidazol
H ₂ noda	kyselina 1,4,7-triazacyklononan-1,4-dioctová
H ₃ bt-do3a	kyselina 10-[2,3-dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctová
H ₃ do3a	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctová
H ₃ hp-do3a	kyselina 10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctová
H ₃ nota	kyselina 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-trioctová
H ₄ dota	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová
H ₅ bopta	kyselina gadobenová
H ₅ dtpa	kyselina diethylentriaminpentaoctová
L1 (ligand)	kyselina 10-[[2-(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctová
L2 (ligand)	kyselina 10-[[3,5-bis(trifluormethyl)fenylkarbamoyl]methyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctová
MAO	monoamin oxidasa
Me ₃ -tacn	1,4,7-trimethyl-1,4,7-triazacyklononan
MRI	zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance
MS	hmotnostní spektrometrie

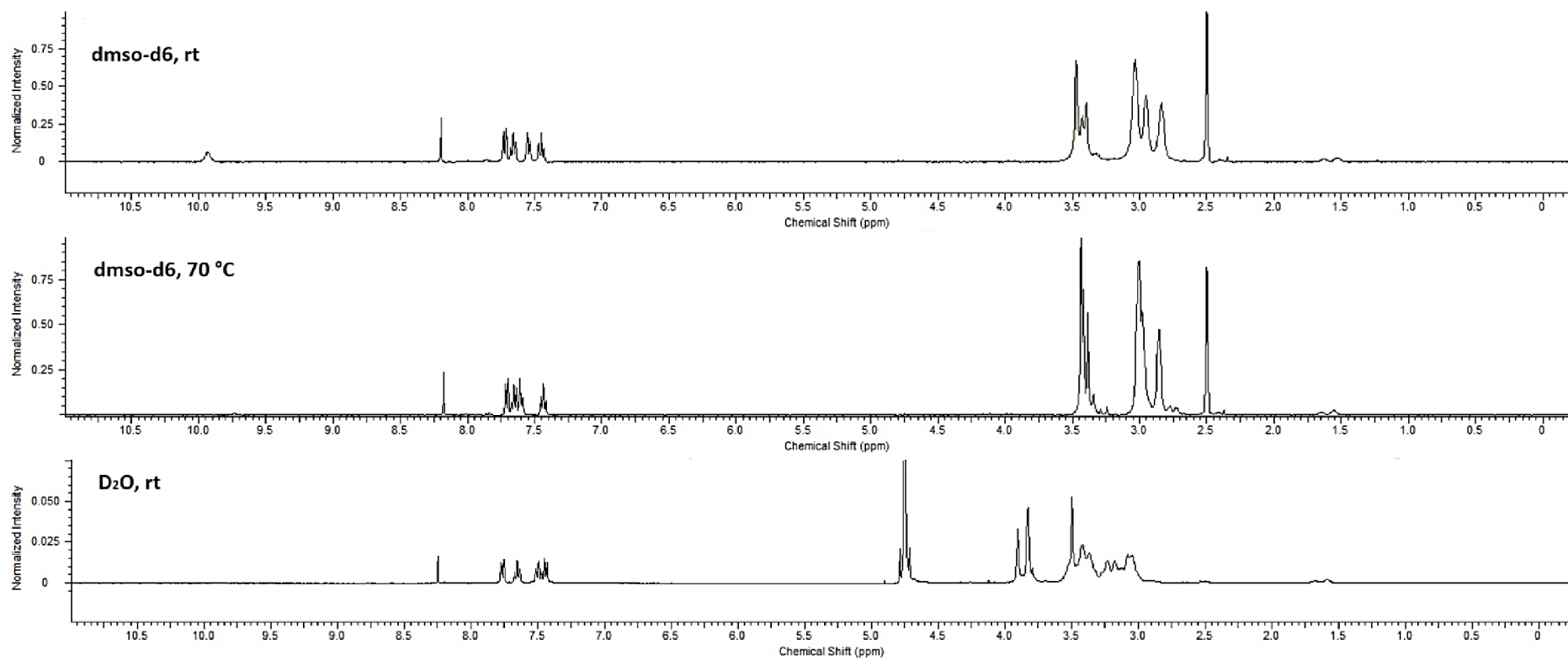
NMR	nukleární magnetická rezonance
OI	optické zobrazování
PET	pozitronová emisní tomografie
RF	radiofrekvenční
rt	laboratorní teplota
RVO	rotační vakuová odparka
SA	<i>angl.</i> square antiprism
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
t-Bu ₃ do3a·HBr	1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-tris(terc-butylacetát) hydrobromid
TFA	trifluorooctová kyselina
TSA	<i>angl.</i> twisted-square antiprism

SEZNAM PŘÍLOH

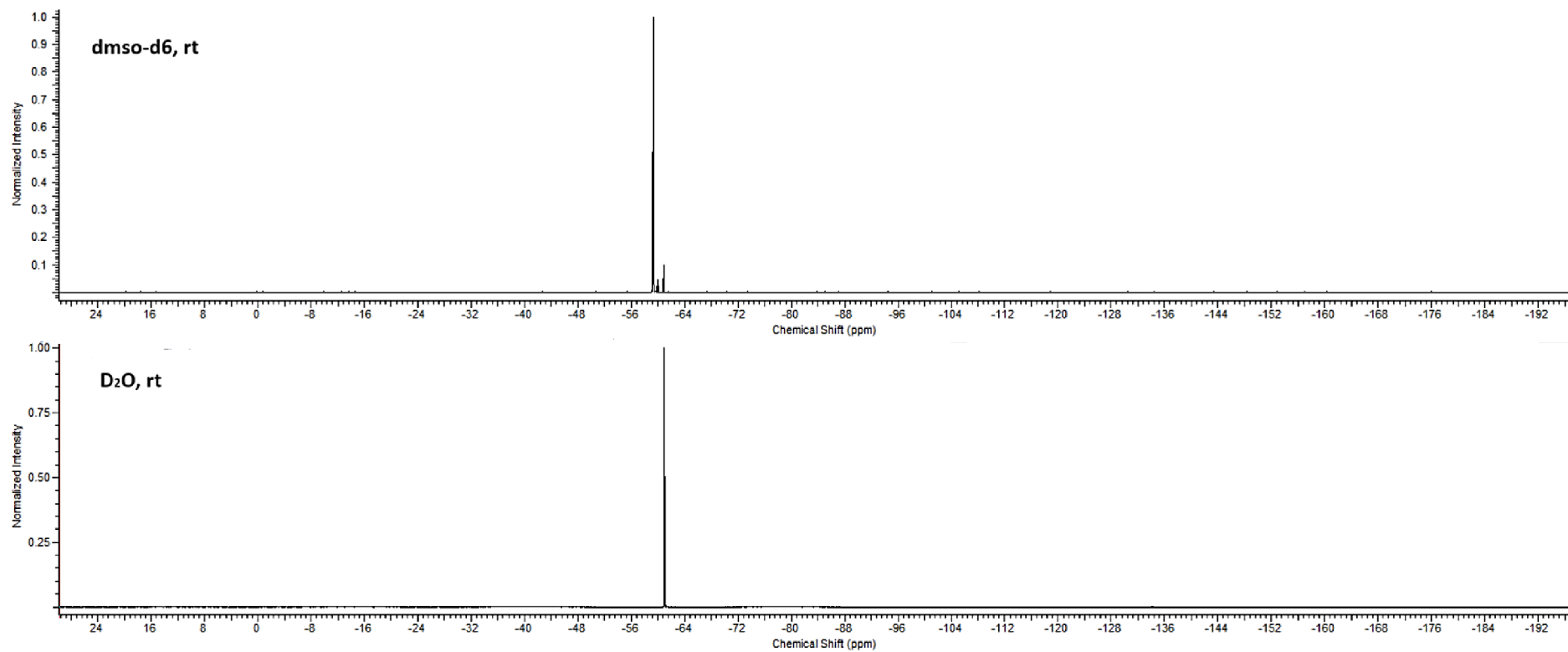
1. Naměřená ^1H NMR spektra ligandu **L1**
2. Naměřená ^{19}F NMR spektra ligandu **L1**
3. Naměřené infračervené spektrum ligandu **L1**
4. Naměřená ^1H NMR spektra ligandu **L2**
5. Naměřená ^{19}F NMR spektra ligandu **L2**
6. Naměřené infračervené spektrum ligandu **L2**
7. Naměřená ^1H a ^{19}F NMR spektra [**Y(L1)**(H_2O)]
8. Naměřená ^1H a ^{19}F NMR spektra [**Eu(L1)**(H_2O)]
9. Naměřená ^1H a ^{19}F NMR spektra [**Gd(L1)**(H_2O)]
10. Naměřená ^1H NMR spektra [**Tb(L1)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
11. Naměřená ^{19}F NMR spektra [**Tb(L1)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
12. Naměřená ^1H NMR spektra [**Y(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
13. Naměřená ^{19}F NMR spektra [**Y(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
14. Naměřená ^1H NMR spektra [**Eu(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
15. Naměřená ^{19}F NMR spektra [**Eu(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
16. Naměřená ^1H NMR spektra [**Gd(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
17. Naměřená ^{19}F NMR spektra [**Gd(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
18. Naměřená ^1H NMR spektra [**Tb(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
19. Naměřená ^{19}F NMR spektra [**Tb(L2)**(H_2O)] včetně přísadků F^- aniontů
20. Naměřená luminiscenční spektra pro $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ a [**Eu(L1/L2)**(H_2O)]

PŘÍLOHY

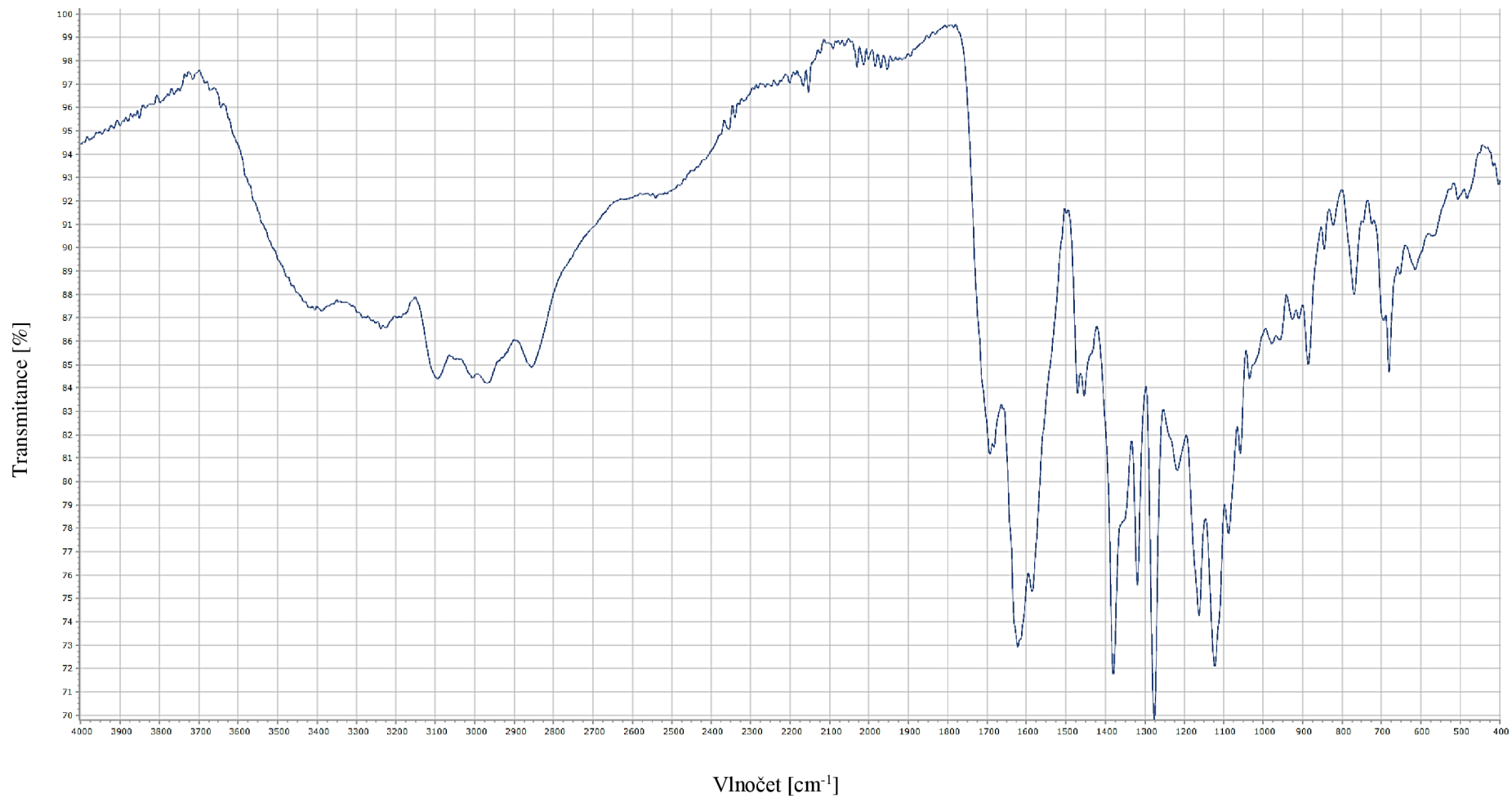
1. Naměřená ^1H NMR spektra ligandu L1



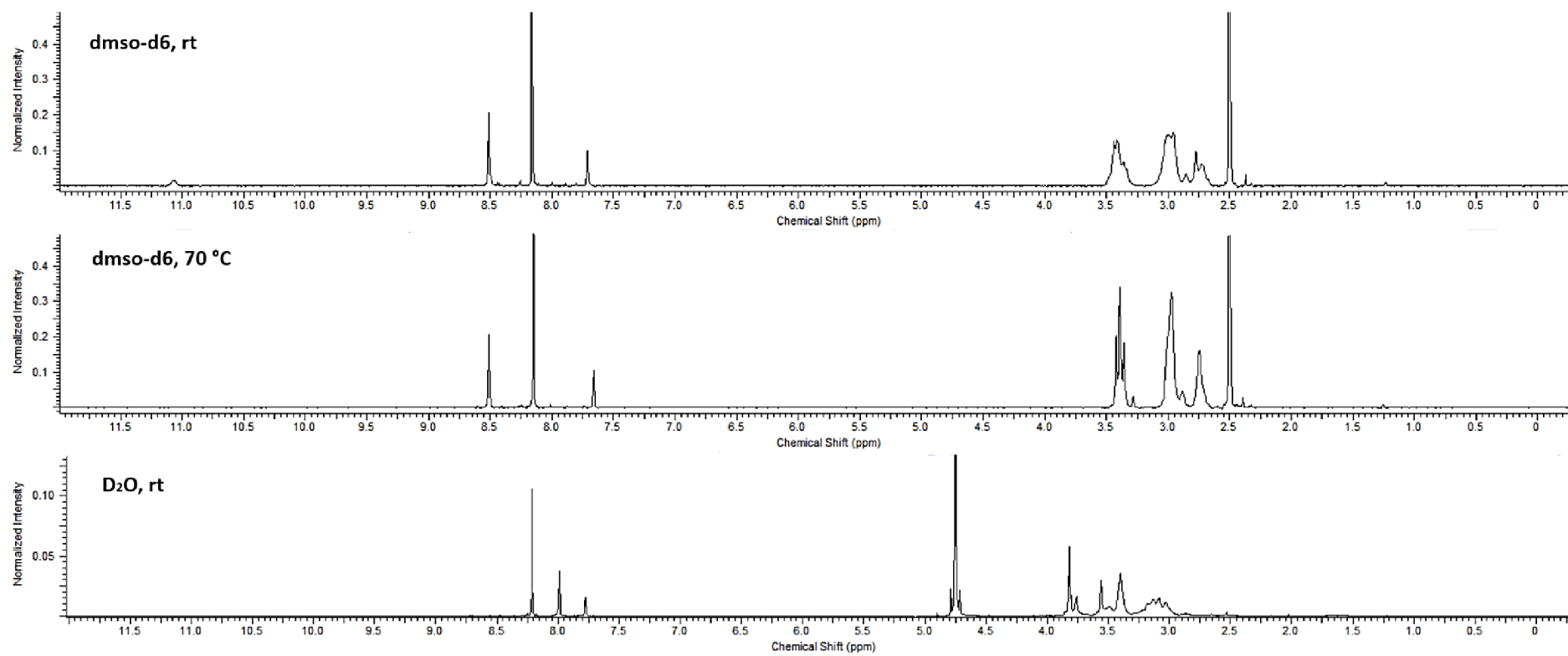
2. Naměřená ^{19}F NMR spektra ligandu L1



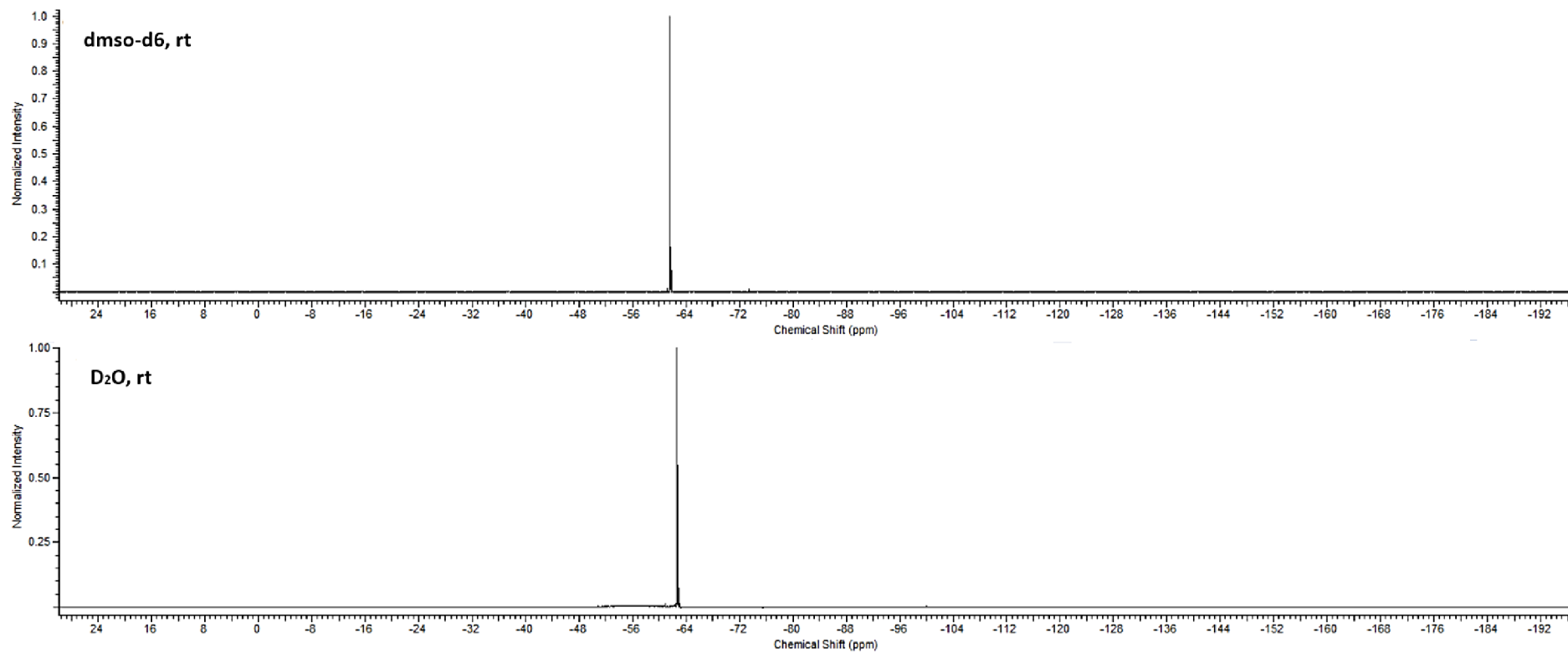
3. Naměřené infračervené spektrum ligandu L1



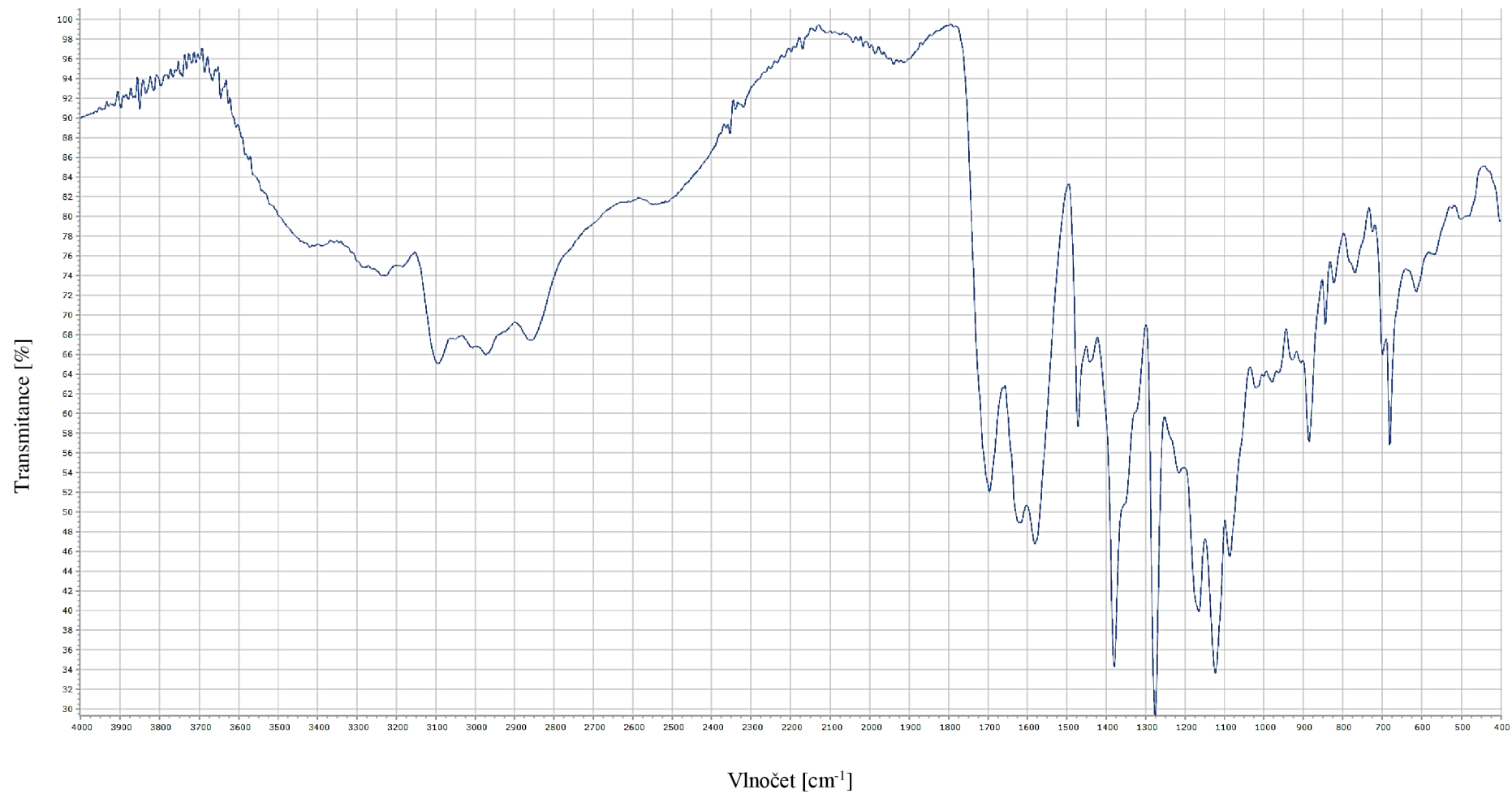
4. Naměřená ^1H NMR spektra ligandu L2



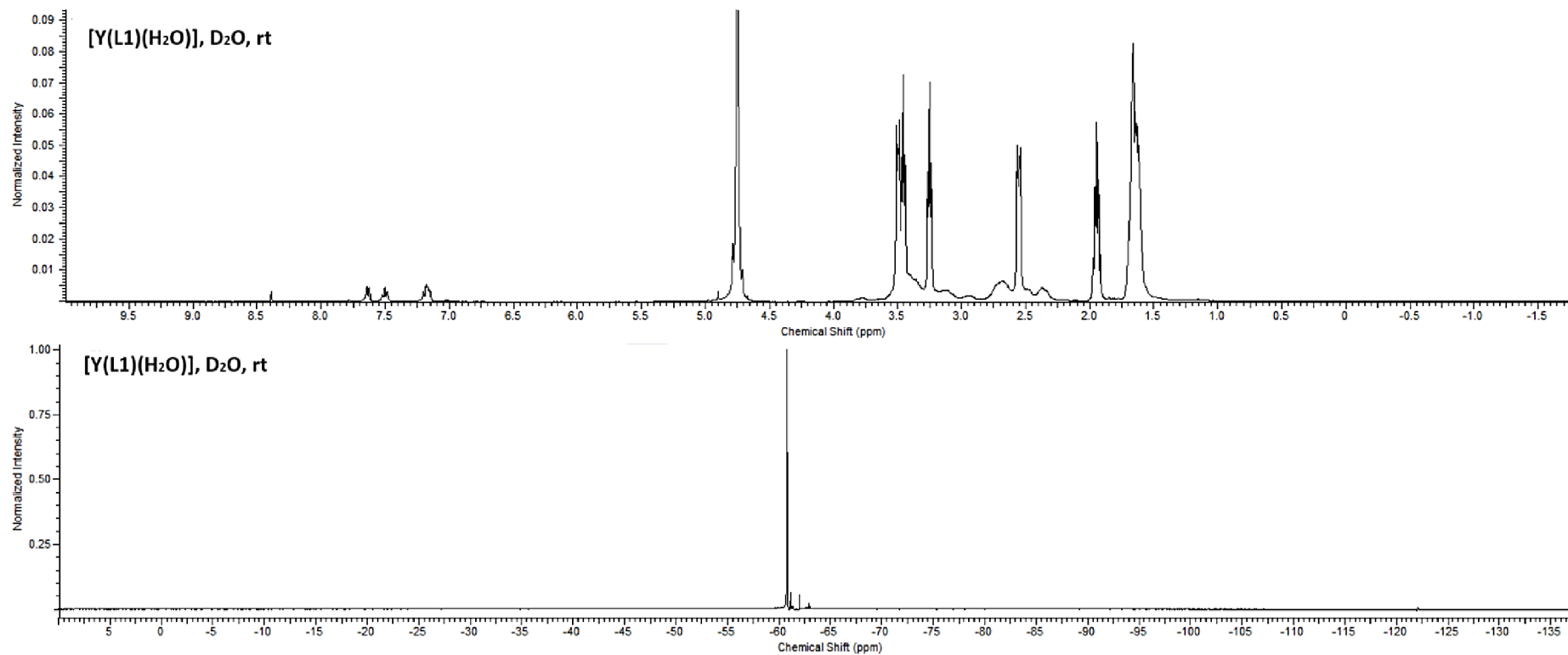
5. Naměřená ^{19}F NMR spektra ligandu L2



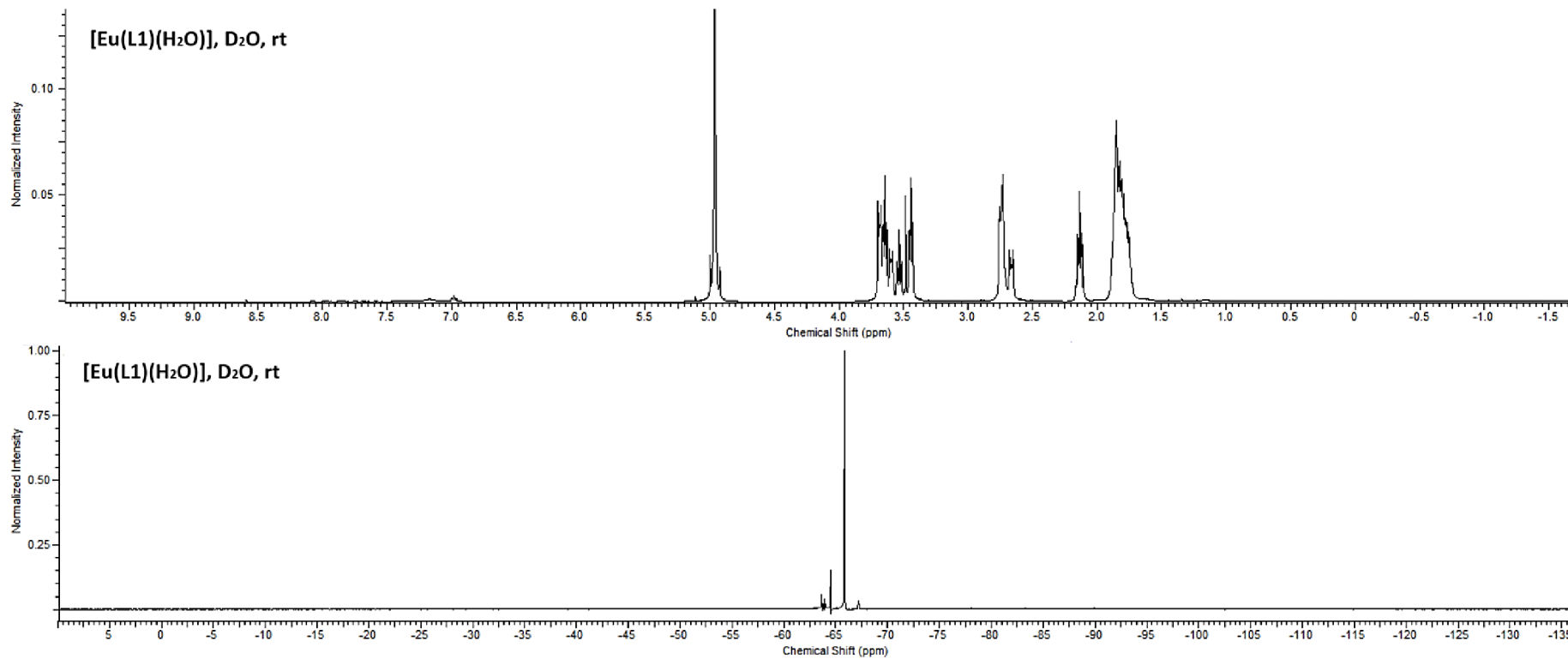
6. Naměřené infračervené spektrum ligandu L2



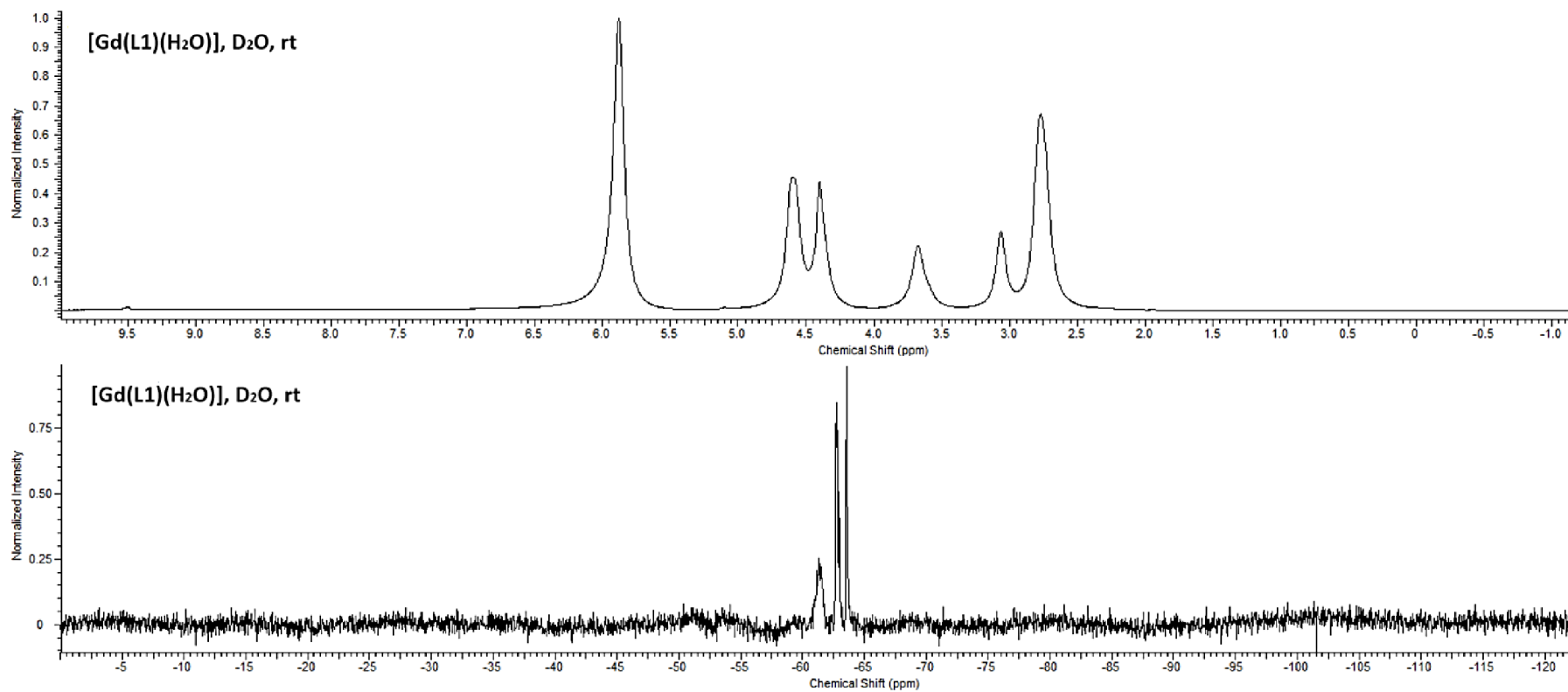
7. Naměřená ^1H a ^{19}F NMR spektra $[\text{Y}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$



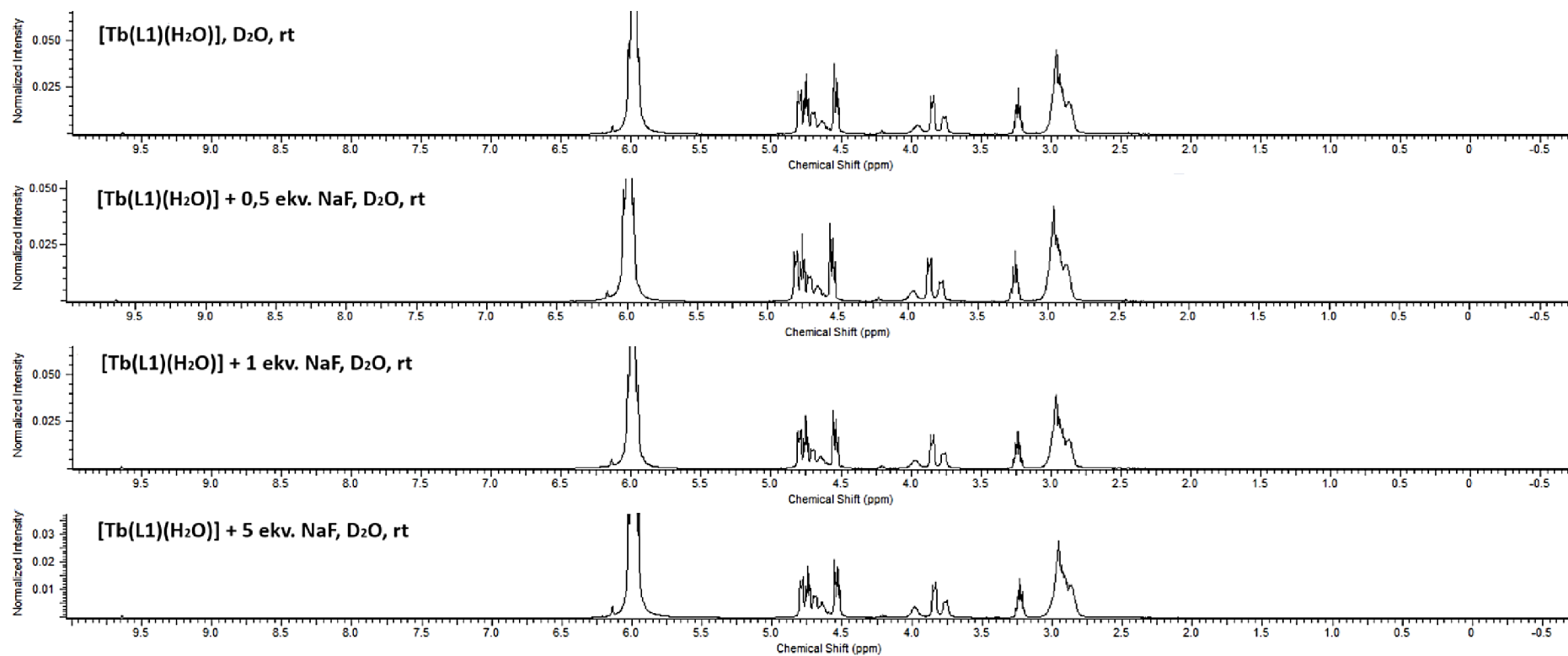
8. Naměřená ^1H a ^{19}F NMR spektra $[\text{Eu}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$

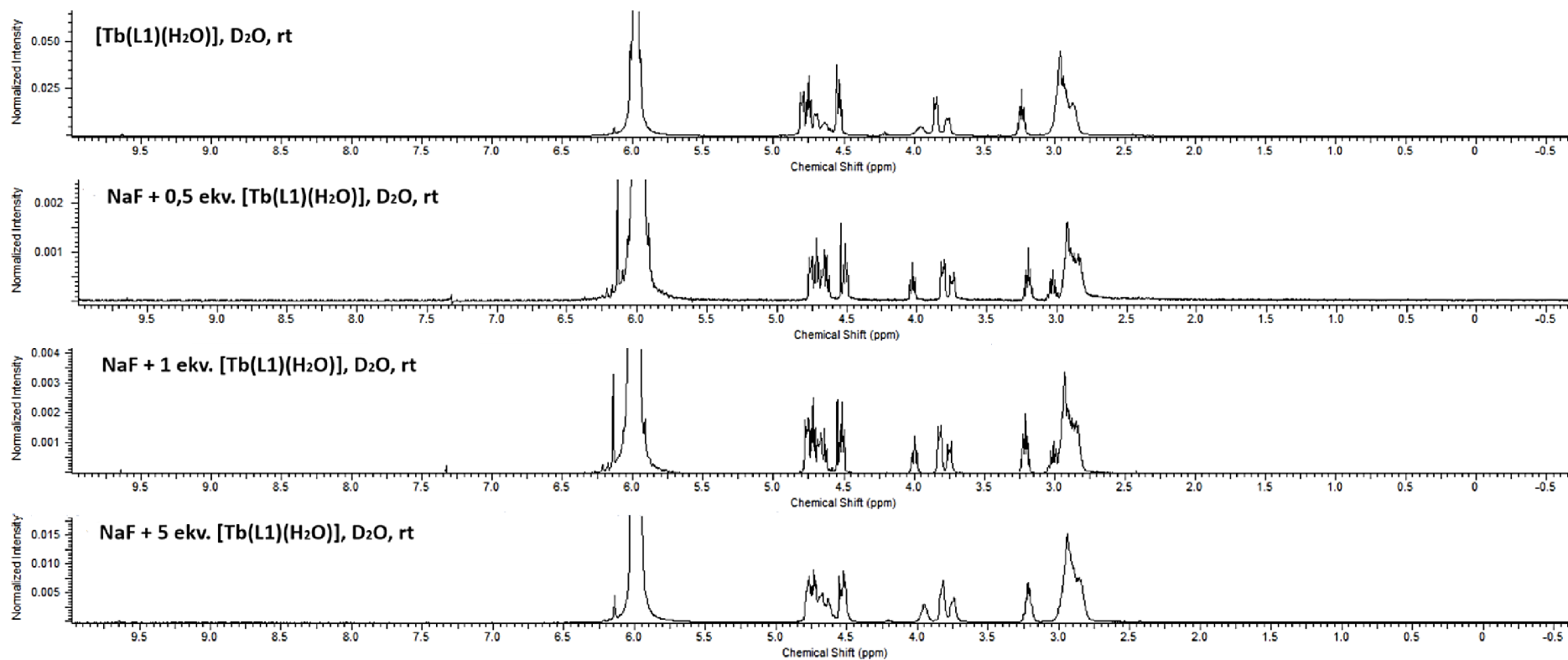


9. Naměřená ^1H a ^{19}F NMR spektra $[\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$

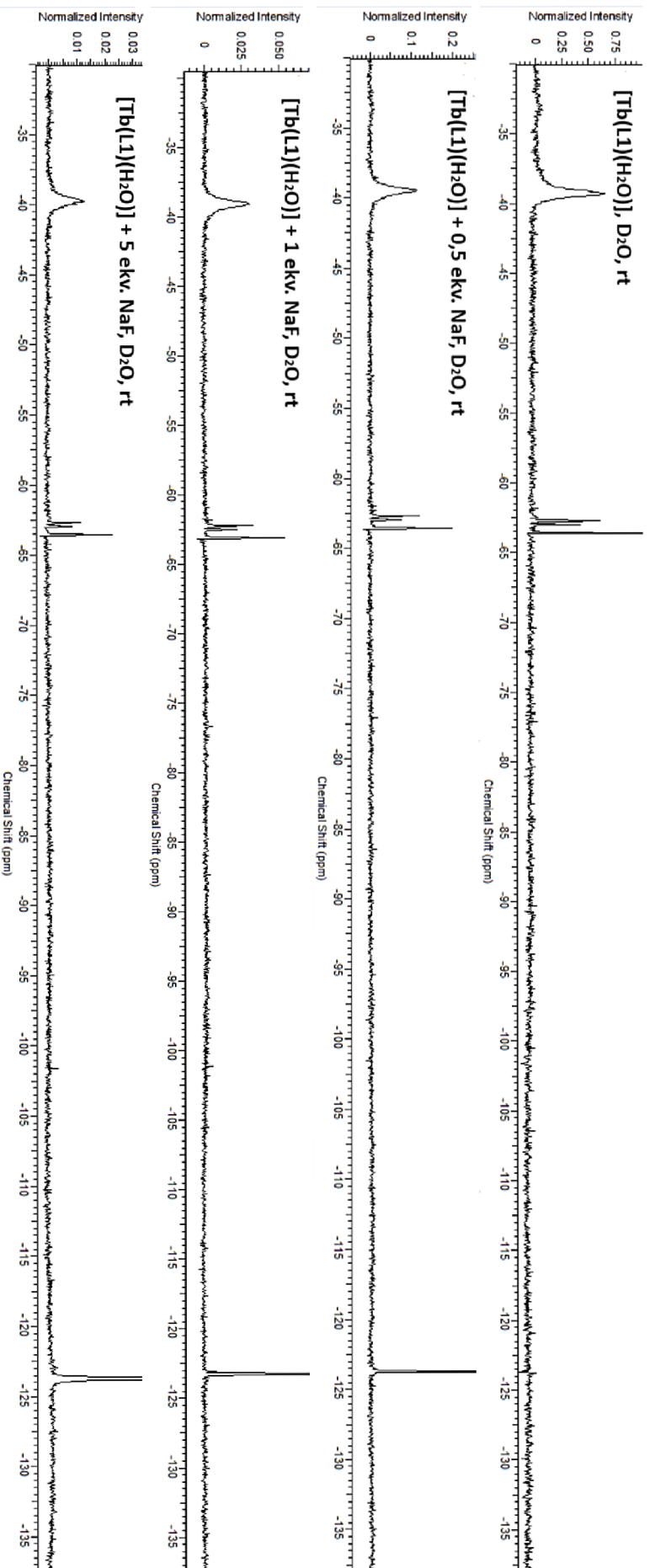


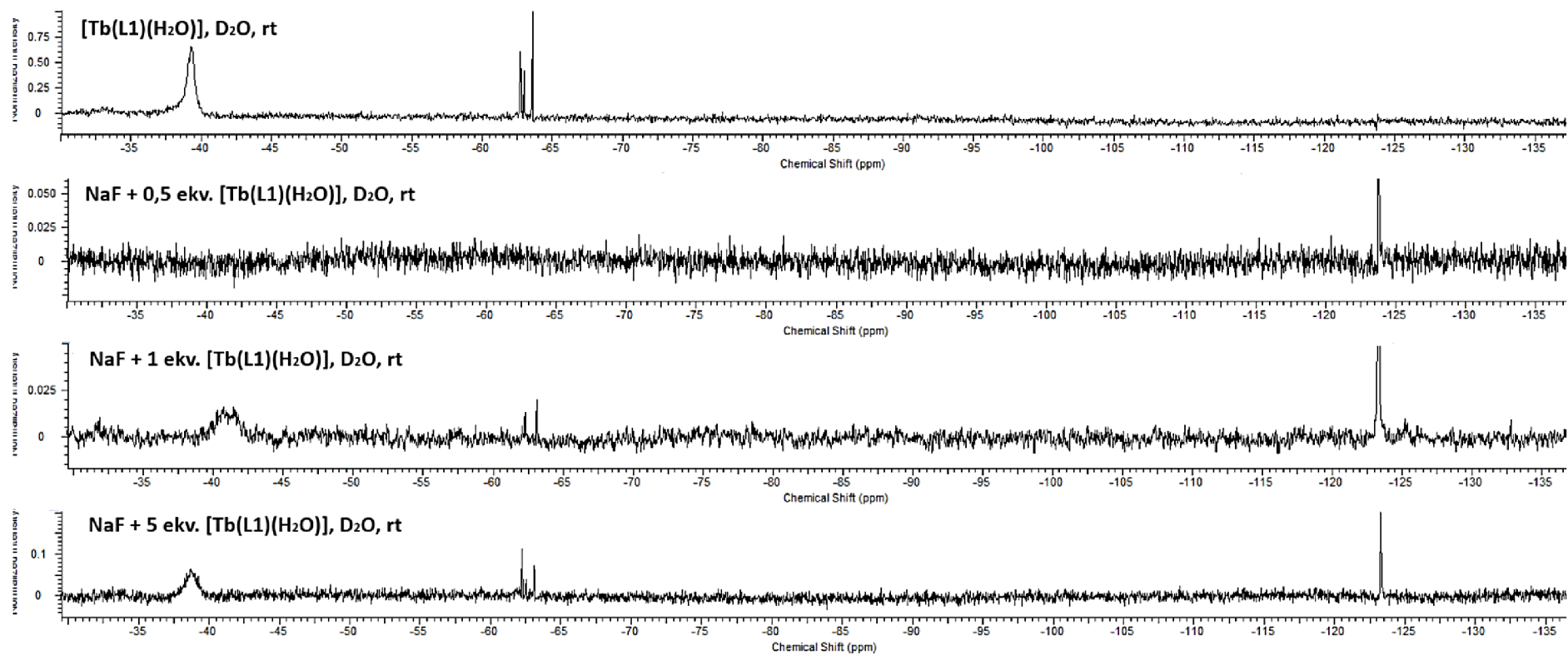
10. Naměřená ^1H NMR spektra $[\text{Tb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přidavků F^- aniontů



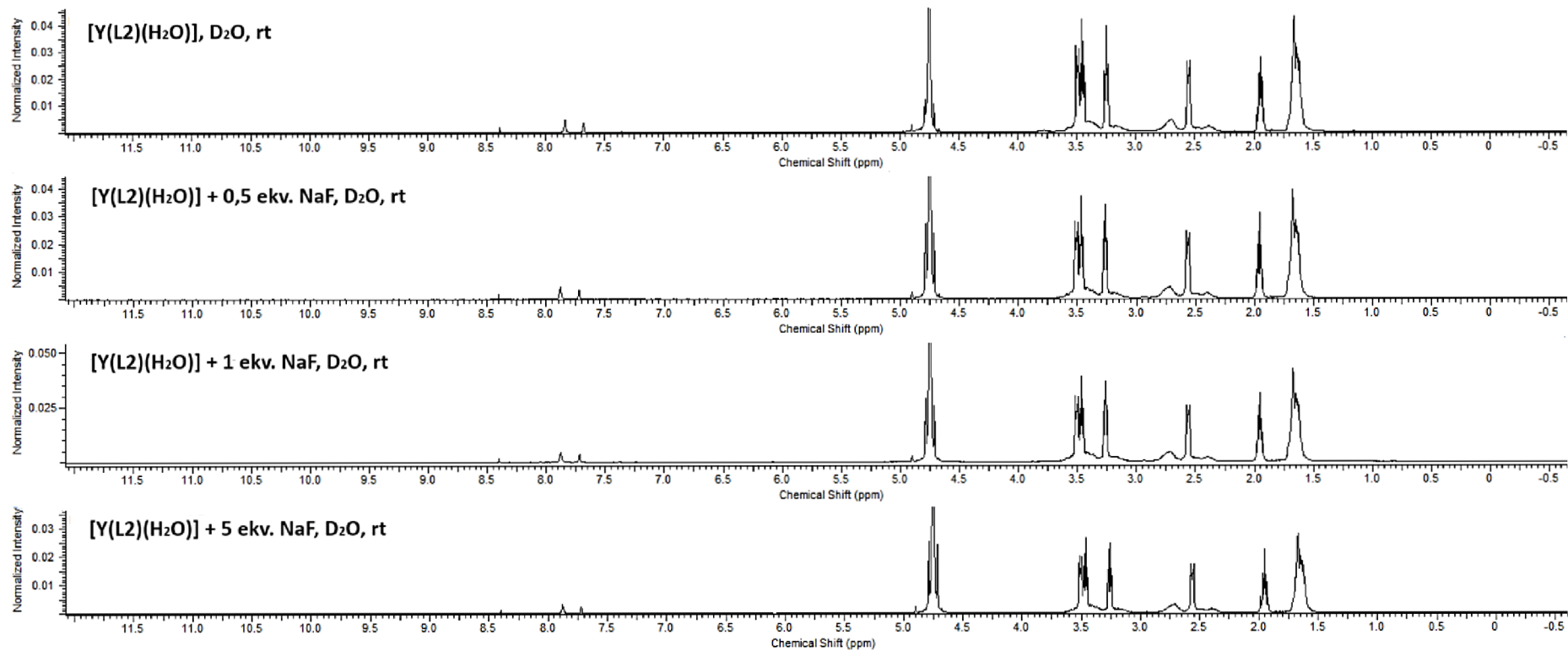


11. Naměřená ^{19}F NMR spektra $[\text{Tb}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přísadků F^- aniontů

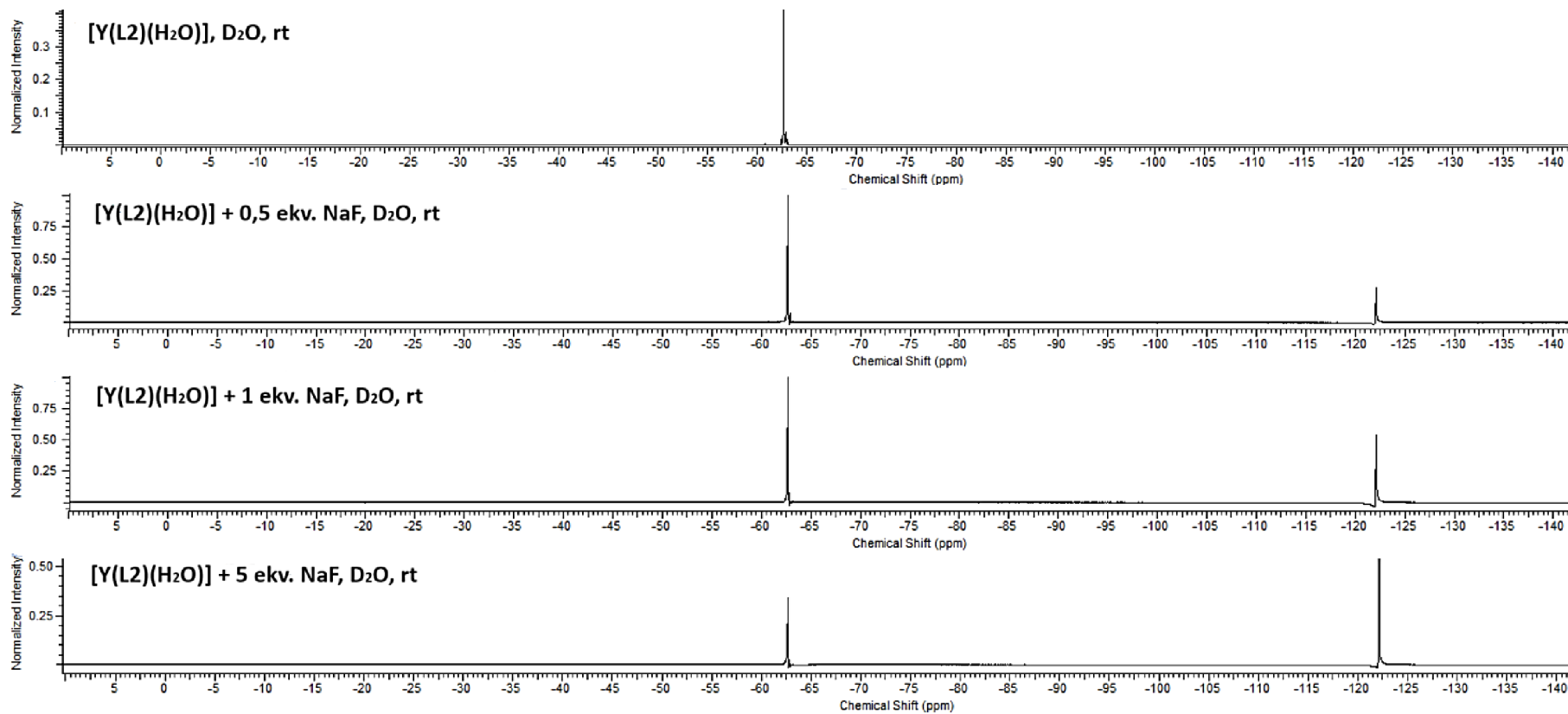




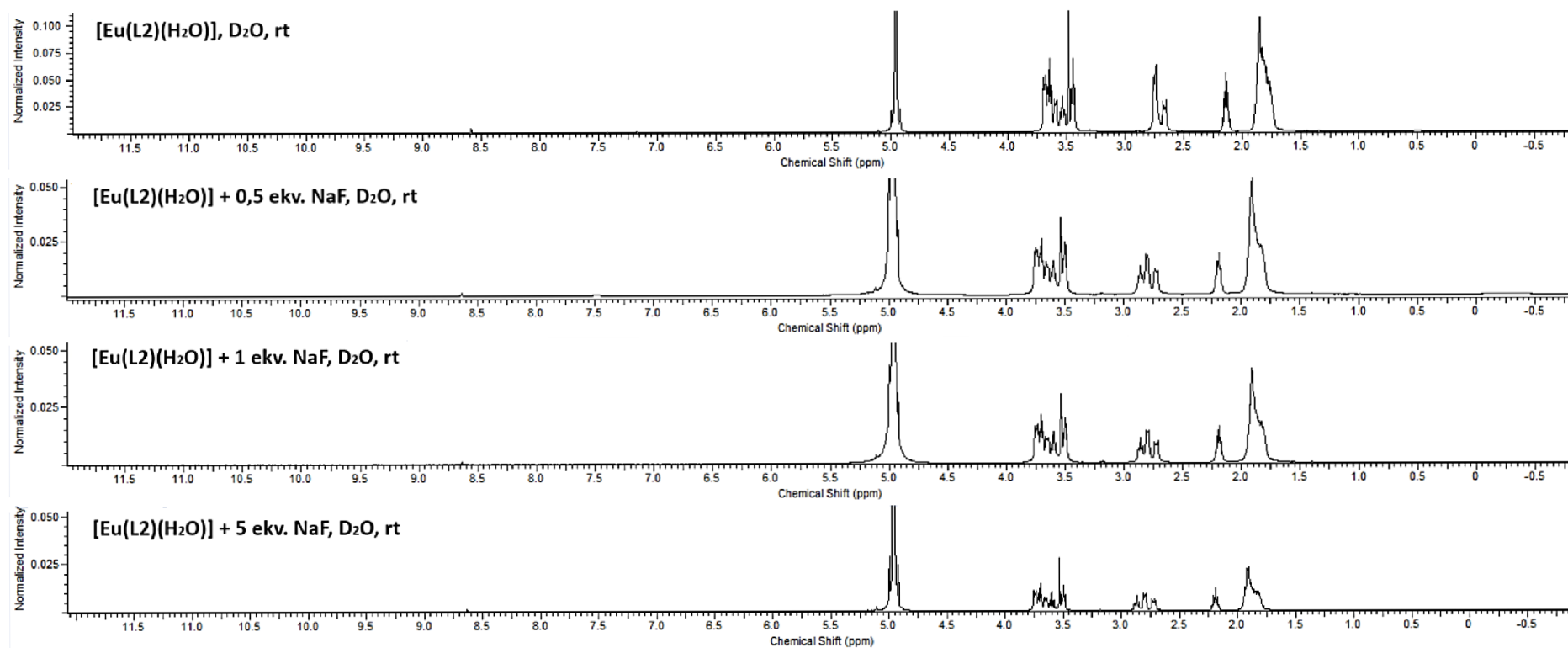
12. Naměřená ^1H NMR spektra $[\text{Y}(\text{L}2)(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přísadků F^- aniontů



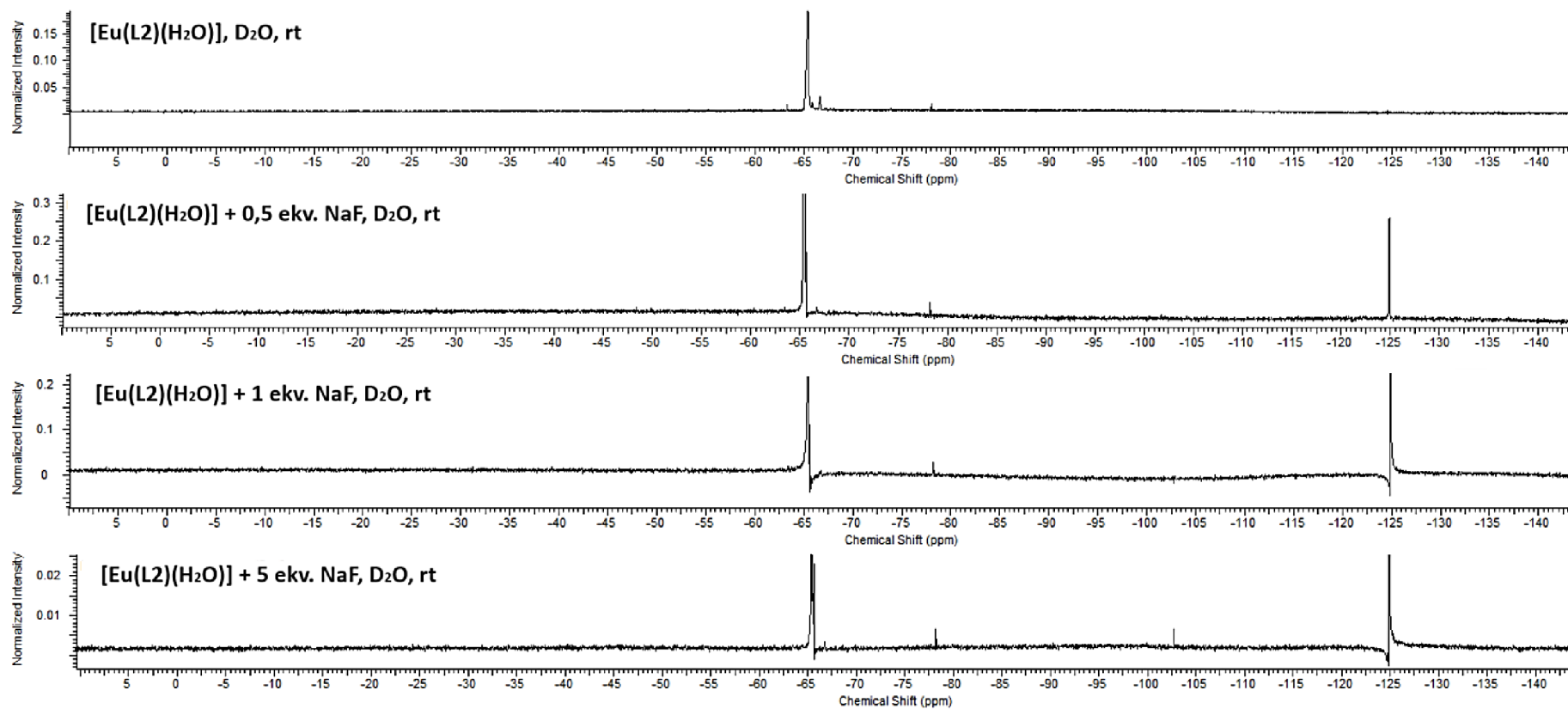
13. Naměřená ^{19}F NMR spektra $[\text{Y}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přídavek F^- aniontů



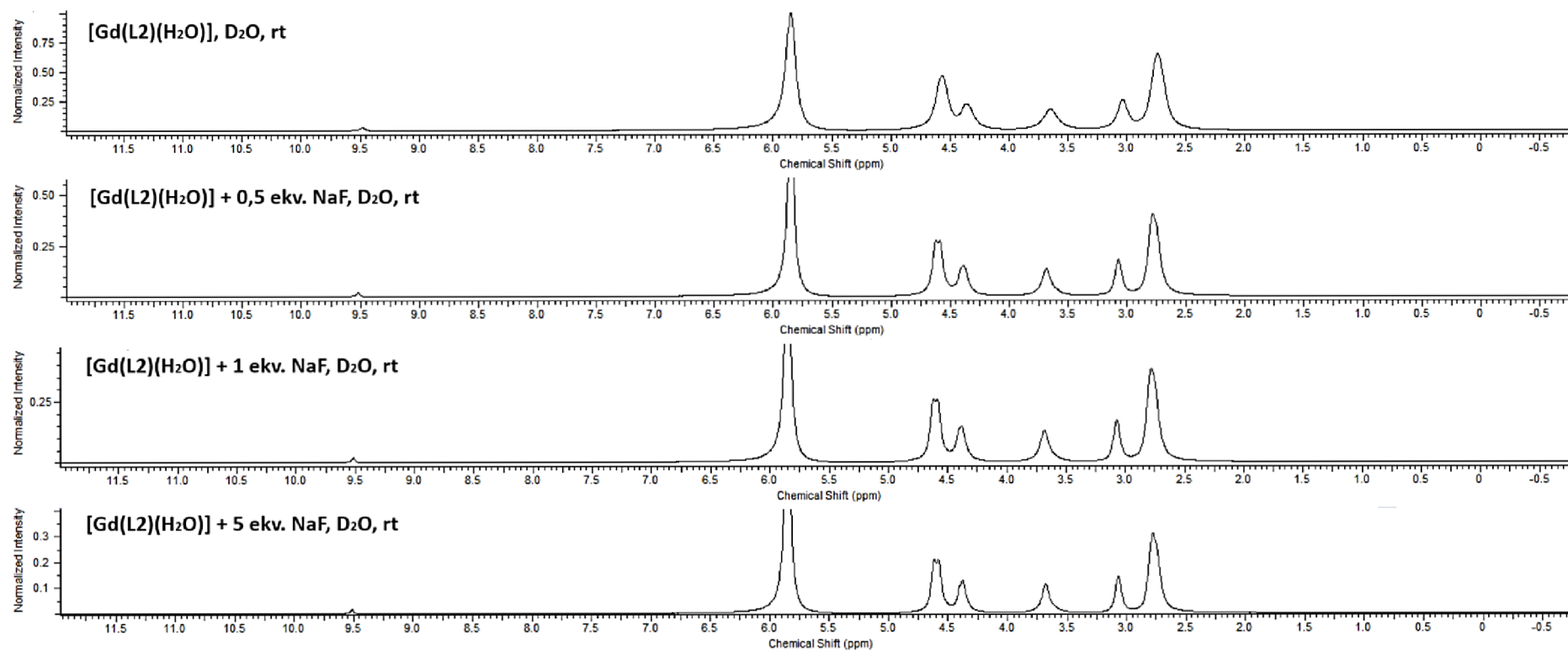
14. Naměřená ^1H NMR spektra $[\text{Eu}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přidavků F^- aniontů



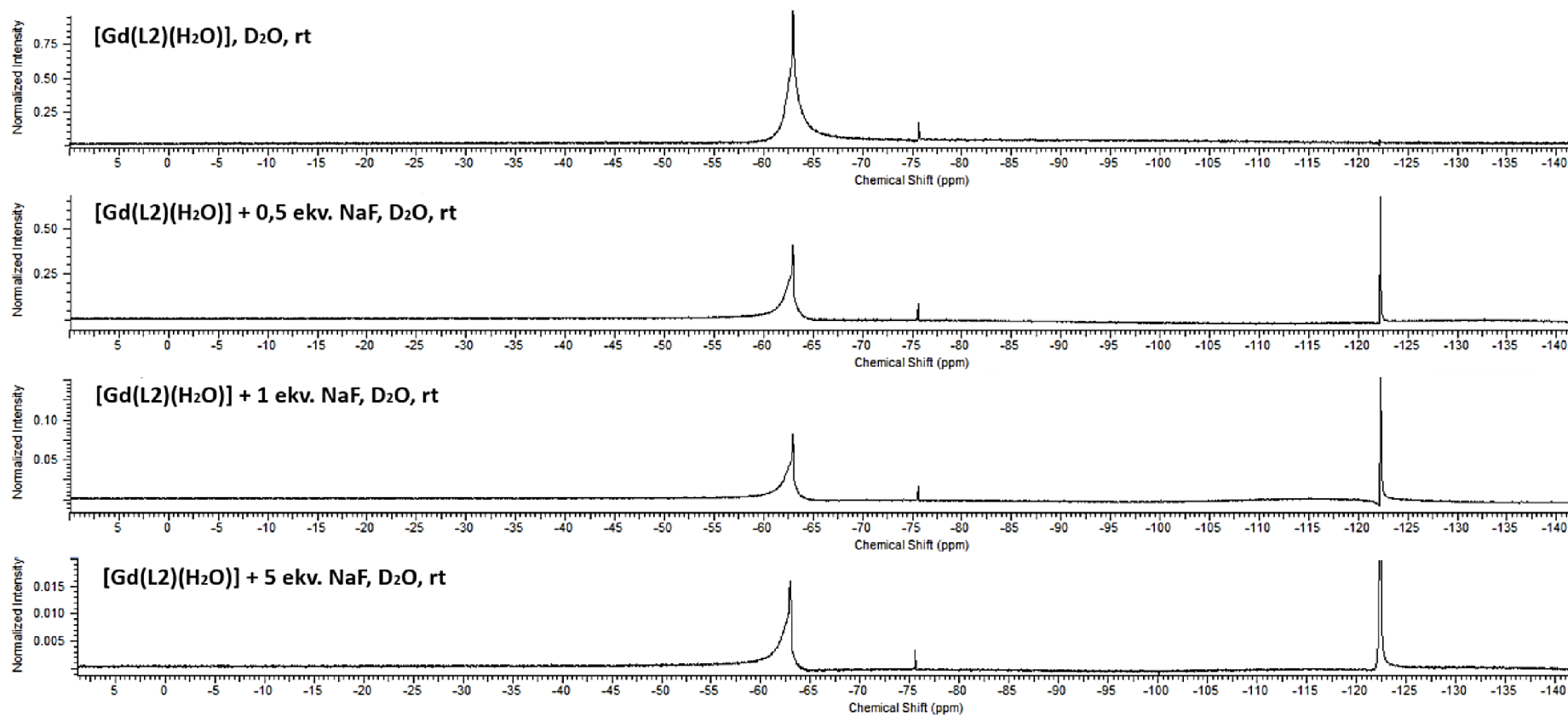
15. Naměřená ^{19}F NMR spektra $[\text{Eu}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přidavků F^- aniontů



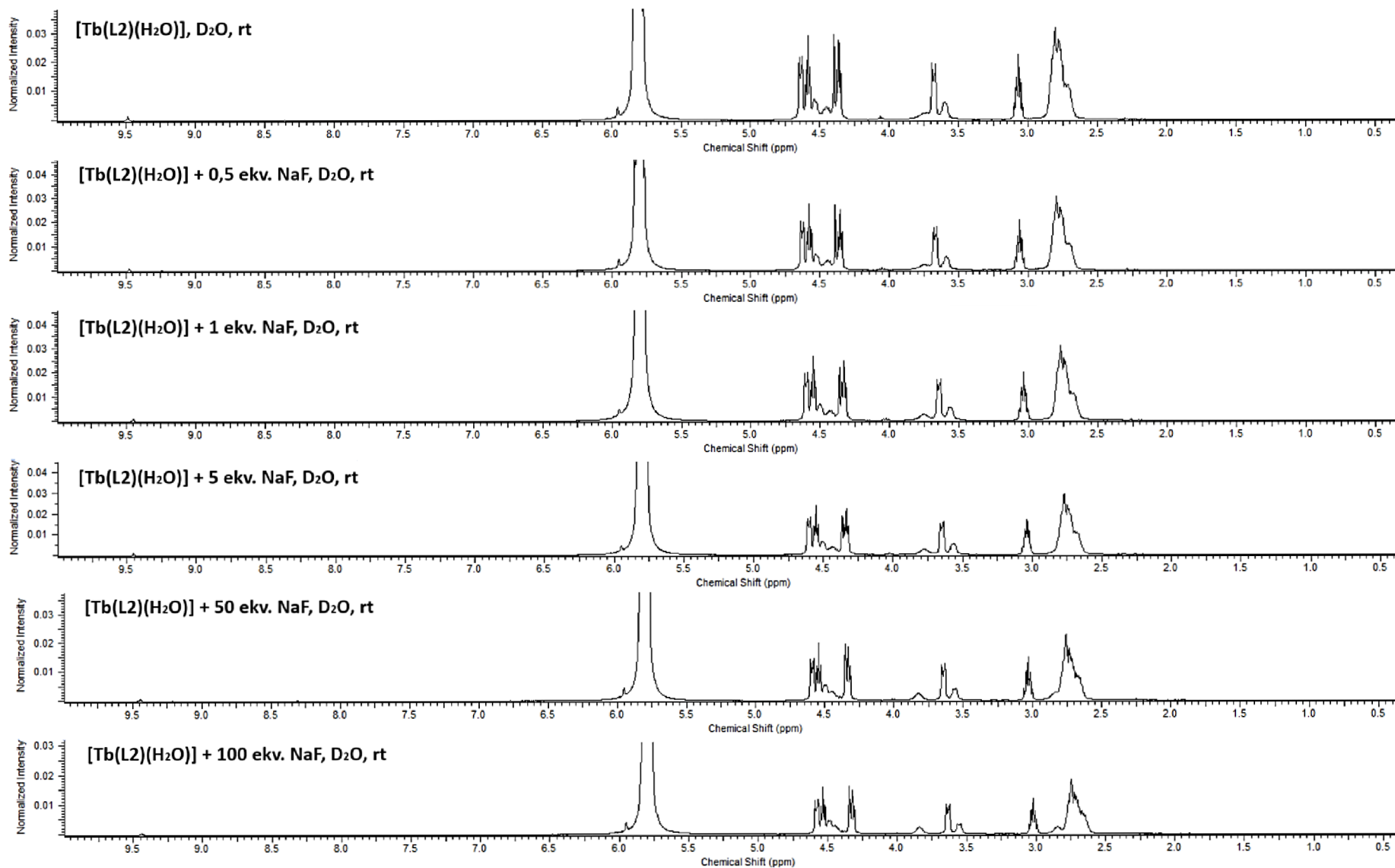
16. Naměřená ^1H NMR spektra $[\text{Gd}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přidavků F^- aniontů

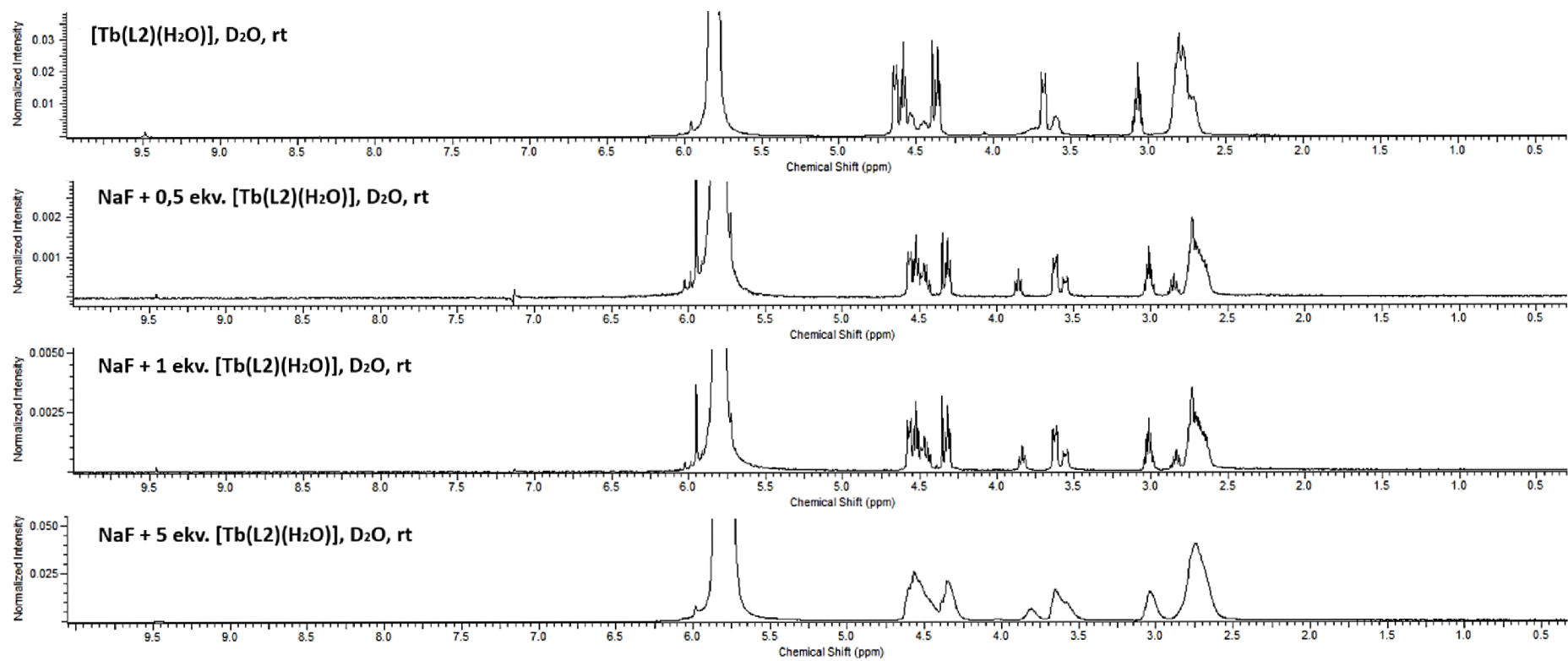


17. Naměřená ^{19}F NMR spektra $[\text{Gd}(\text{L}2)(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přidavků F^- aniontů

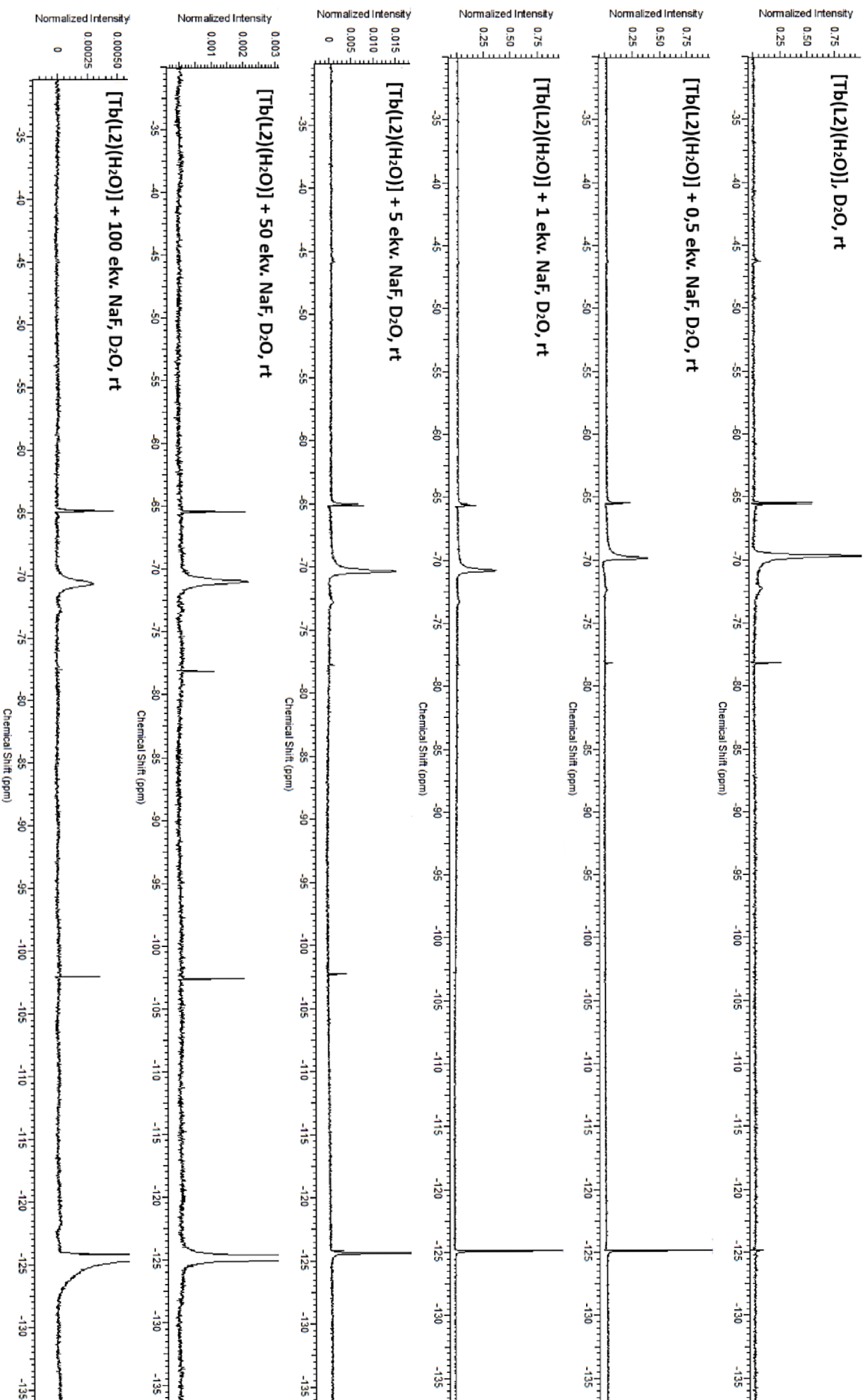


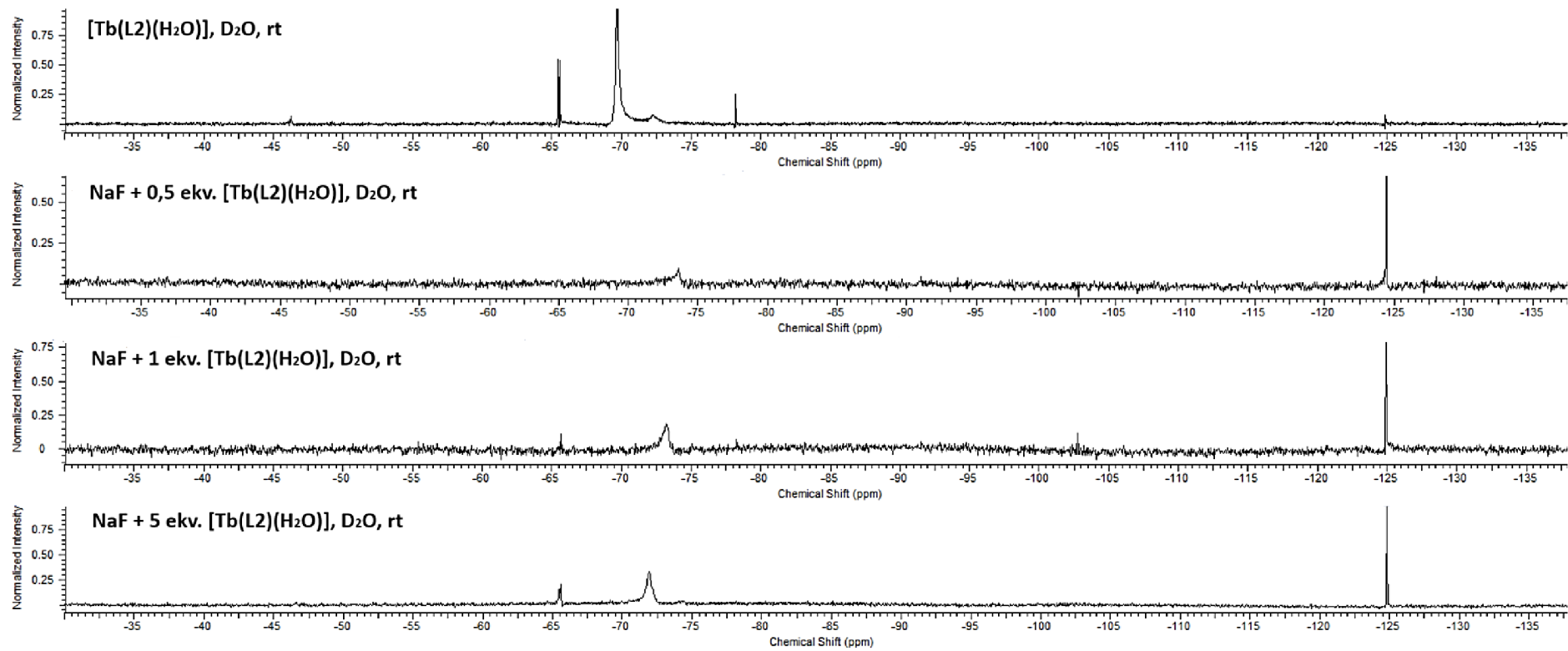
18. Naměřená ^1H NMR spektra $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přidavků F^- aniontů





19. Naměřená ^{19}F NMR spektra $[\text{Tb}(\text{L2})(\text{H}_2\text{O})]$ včetně přísadků F^- aniontů





20. Naměřená luminiscenční spektra pro $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ a $[\text{Eu}(\text{L1/L2})(\text{H}_2\text{O})]$

