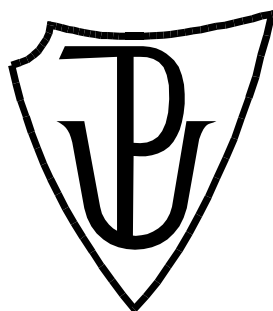


**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**Přírodovědecká fakulta**

Študijný odbor: Chémia pre viacodborové štúdium - fyzika



**Monitorovanie vzniku makrocyclických ligandov  
pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie**

**BAKALÁRSKA PRÁCA**

Vedúci práce:

RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.

Autor práce:

Jozef Kristek

Meno autora: Jozef Kristek  
Názov práce: Monitorovanie vzniku makrocyclických ligandov pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie  
Typ práce: Bakalárska  
Katedra: Katedra anorganickej chémie  
Vedúci práce: RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.  
Rok obhajoby práce: 2019

### **Abstrakt**

Bakalárska práca sa zameriava na monitorovanie a štúdium vzniku makrocyclických ligandov – konkrétne 15členného ligandu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (3,12,18-triaaza-6,9-dioxabicyklo[12.3.1]oktadeca-1(18),14,16-trién) a to pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR). Ligand sa pripravoval templátovou syntézou za prítomnosti solí rôznych kovov a následne prebiehala redukcia Schiffovej bázy a demetalácia. Pomocou NMR a ďalšej inštrumentálnej metódy, hmotnostnej spektroskopie, sa analyzovali ako medzi produkty, tak i výsledne produkty reakcie. Analýzou a porovnávaním zmeraných spektier sa študoval vplyv kovového iónu na výslednú štruktúru vznikajúceho makrocyclu a bolo zistené, že využitie metódy NMR pre monitorovanie tejto reakcie je limitované na použitie niektorých kovových iónov.

Kľúčové slová: makrocyclus, ligand, templátová syntéza, NMR  
Počet strán: 56  
Jazyk: slovenčina

Author's name: Jozef Kristek  
Title: Monitoring of the macrocyclic ligand formation via nuclear magnetic resonance  
Type of thesis: Bachelor  
Department: Department of Inorganic Chemistry  
Supervisor: RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.  
The year of presentation: 2019

### **Abstract**

This Bachelor thesis deals with the monitoring and study of the macrocyclic ligand formation concretely a 15membered ligand 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (3,12,18-Triaaza-6,9-dioxabicyclo[12.3.1]octadeca-1(18),14,16-triene) by means of a nuclear magnetic resonance (NMR). The ligand was prepared by a template synthesis, in the presence of various metal salts and subsequently, by a reduction of Schiff base and demetallation. Intermediates as well as final products of the reaction were analyzed with help of NMR and another instrumental method, a mass spectroscopy. By analyzing and comparing of the measured spectra, an influence of metal ion was studied on the final structure of forming macrocycle and it was found, that monitoring of this reaction via NMR is limited only for some metal ions.

Keywords: macrocycle, ligand, template syntesis, NMR  
Number of pages: 56  
Language: slovak

**Prehlásenie:**

Prehlasujem, že bakalársku prácu *Monitorovanie vzniku makrocyclických ligandov pomocou nukleárnej magnetickej rezonancie* som vypracoval samostatne na základe konzultácií s vedúcim práce a štúdia odbornej literatúry. Neporušil som autorský zákon a zoznam použitej literatúry som uviedol na príslušnom mieste.

V Olomouci dňa:

.....

podpis autora

### **Pod'akovanie:**

Rád by som sa poďakoval predovšetkým môjmu školiteľovi RNDr. Bohuslavovi Drahošovi, Ph.D. za vedenie práce, cenné rady, pripomienky, nápady a poskytnuté informácie. Chcem oceniť jeho trpezlivosť, obetavosť a ochotu vždy pomôcť a poradiť mi s akýmikoľvek problémami či nejasnosťami v danej téme. Ďalej by som sa chcel poďakovať kolegyniam z laboratória za príjemnú atmosféru, užitočné rady a pomoc.

## Obsah

1	ÚVOD .....	7
2	CIELE PRÁCE .....	8
3	TEORETICKÁ ČASŤ .....	9
3.1	Nukleárna magnetická rezonancia (NMR).....	9
3.1.1	Princíp nukleárnej magnetickej rezonancie .....	9
3.1.2	NMR spektrometer.....	11
3.1.3	Chemický posun.....	12
3.2	Makrocyclické ligandy.....	13
3.2.1	Syntéza komplexov s makrocyclickými lagandmi .....	14
3.2.2	Templátová syntéza.....	15
3.2.3	Vznik Schiffovej bázy.....	16
3.2.4	Polyamínové makrocyclické ligandy.....	16
4	PRAKTICKÁ ČASŤ.....	19
4.1	Zoznam použitých chemikálií .....	19
4.2	Použité analytické prístroje .....	20
4.3	Syntéza 15-členného cyklu 15-pyN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (L <sub>1</sub> ).....	21
4.4	Príprava vzoriek na NMR merania <i>in situ</i> .....	23
5	Výsledky a diskusia .....	24
5.1	Monitorovanie cyklizačných reakcií pomocou meraní <sup>1</sup> H NMR spektier .....	24
5.2	Monitorovanie cyklizačných reakcií pomocou merania MS spektier .....	27
5.3	Analýza výsledných produktov cyklizačných reakcií pomocou merania <sup>1</sup> H NMR a MS spektier .....	28
6	Záver .....	31
7	Zdroje použitej literatúry.....	32
8	Prílohy.....	34
8.1	NMR spektrá .....	34
8.2	MS spektrá.....	50

# 1 ÚVOD

V posledných rokoch zaznamenala koordinačná chémia obrovský rozvoj v oblasti makrocyclických ligandov. Prvé makrocikly boli študované kvôli podobnosti s dôležitými prírodnými látkami ako napríklad hem či chlorofyl, avšak dnes nachádza omnoho širšie využitie. Makrocikly sa často pripravujú templátovou syntézou, čo je reakcia za prítomnosti kovového iónu, ktorý v reakcii hrá veľmi dôležitú úlohu, pretože bez prítomnosti templátujúceho iónu by reakcia prebiehala iným spôsobom.

Templátové reakcie boli predtým popísané pre veľké množstvo použitých kovov a samozrejme vznikalo i veľké množstvo štruktúrne rôznorodých makrociklov. V tejto bakalárskej práci je pozornosť venovaná len jednému vybranému systému – príprave 15členného makrocyclického ligandu 15-N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (3,12,18-triaaza-6,9-dioxabicyklo[12.3.1]oktadeca-1(18),14,16-trién). Behom skúmania tejto cyklizačnej reakcie bolo zistené, že okrem požadovaného 15členného cyklu vzniká i celá rada ďalších vedľajších produktov a preto by bolo výhodné nájsť takú inštrumentálnu metódu, ktorá by umožnila sledovať priebeh cyklizačnej reakcie a umožnila rýchlejšiu optimalizáciu podmienok.

## 2 CIELE PRÁCE

Cieľom bakalárskej práce bol vypracovať rešerši zameranú na vybrané príklady 15členných polyaminových makrocyclických ligandov pripravovaných pomocou templátovej syntézy a zamerať sa na túto syntézu a jej mechanizmus.

Ďalším cieľom bolo zoznámenie sa s technikou merania (1) 1D NMR spektier ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), ich interpretácia a meranie i paramagnetických látok a za (2) hmotnostných spektier (MS)

Ďalším cieľom bolo zoznámenie sa so základnými postupmi pri syntéze 15členného pyridinového makrocyclického ligandu za použitia rôznych solí kovov. Makrocyclické ligandy sa pripravili v malom množstve a pomocou NMR sa vznikajúce produkty analyzovali *in situ* priamo v kvetách. Následne sa študovaný ligand nasyntetizoval vo väčšom množstve a výsledný produkt sa premeral pomocou NMR a aj MS pre získanie väčšieho množstva dát.

Posledným a najdôležitejším cieľom bolo rozhodnúť, či je NMR vhodná metóda na monitorovanie vzniku študovaných ligandov a to v závislosti na použítom kove.



## 3 TEORETICKÁ ČASŤ

### 3.1 Nukleárna magnetická rezonancia (NMR)

Na začiatku 20. storočia, nemecko-americký fyzik Otto Stern objavil magnetický moment protónu a za tento objav dostal v roku 1943 i Nobelovu cenu za fyziku<sup>1</sup>. Následne v roku 1952 Felix Bloch a Edward M. Purcell získali Nobelovú cenu z fyziky, za vývoj nových metód a objavy spojené s presnými jadrovými magnetickými meraniami<sup>2</sup>. Ďalším bádáním v tejto oblasti sa ukázalo, že tento jav je možné využiť k skúmaniu vlastností a zloženia rozličných látok. NMR spektroskopie sa postupom času značne zdokonaľovala a stala sa tak dôležitou a základnou inštrumentálnou analytickou metódou v oblasti chémie.

NMR slúži taktiež aj k štúdiu chemických dejov a rovnováh, stanovenie čistoty vzorky a v kombinácii s ďalšími analytickými metódami je možné zistiť i štruktúru veľmi zložitých zlúčenín. Obrovský prínos má rovnako i v oblasti medicíny - magnetická rezonancia (MRI, *magnetic resonance imaging*) ako zobrazovacia technika k zobrazeniu vnútorných orgánov a ďalších štruktúr ľudského tela.

#### 3.1.1 Princíp nukleárnej magnetickej rezonancie

Keďže každé jadro obsahuje protóny, má kladný náboj. Rotujúci náboj generuje malé magnetické pole a takéto jadro má svoj magnetický moment. Rovnako ako elektróny majú spinové kvantové číslo  $S$ , tak i jadrá môžu mať spinové kvantové číslo  $I$ , ktoré je dané kombináciou protónov a nukleónov v jadre. Existujú tri typy jadier<sup>3</sup>:

- $I = 0$  platí pre jadrá s párnym počtom protónov a párnym počtom neutrónov. Jadrá nemajú spin a sú teda nemagnetické. Pre NMR sú nepoužiteľné. Príkladmi sú jadrá  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$  atď.
- $I = \frac{1}{2}$  jadrá majú nenulový magnetický moment. Spektrá týchto jadier sú relatívne jednoduché. Patria sem dve najdôležitejšie jadrá pre NMR a to  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$ . Ďalší zástupcovia sú napríklad  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  atď.
- $I > \frac{1}{2}$  sú jadrá kvadrupólové. Spektrá týchto jadier sú veľmi zložené. Príkladmi sú  $^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}$  atď.

Kvantová mechanika hovorí, že jadro s nenulovým jadrovým spinom  $I$  v homogénnom magnetickom poli nadobúda  $2I + 1$  možných orientácií v priestore. Z toho vyplýva, že pre jadrá s jadrovým spinom  $\frac{1}{2}$  (napríklad  $^1\text{H}$ ) sú možné len dve orientácie.

Bez prítomnosti vonkajšieho magnetického poľa sú jadrové spiny v priestore náhodne usporiadané a majú rovnakú energiu. Po vložení jadier do silného vonkajšieho magnetického poľa  $B_0$  sa spiny natočia do určitých smerov. Spiny jadier sa môžu orientovať paralelne (v smere) a jadro má tak nižšiu energiu ( $E_\alpha$ ), alebo antiparalelne (proti smeru) a jadro má vyššiu energiu ( $E_\beta$ ). Stav s nižšou energiou je energeticky výhodnejší a teda nižšia hladina je viac zastúpená než vyššia hladina.

Pri ožarovaní jadier elektromagnetickým žiarením o vhodnej frekvencii nastáva absorpcia energie a jadrá o nižšej energii prechádzajú do stavu o vyššej energii. Dôjde k preklopeniu spinu a nastáva stav nasýtenia. Tento stav sa vracia späť do rovnovážneho stavu, procesom nazývaným relaxácia<sup>4</sup>, ktorým sa znižuje celková energia a dochádza k voľnému zániku indukcie (FID - *free induction decay*) dvoma mechanizmami:

1. spinovo-mriežková relaxácia: dochádza k prenosu tepelnej energie zo spinového systému do okolia (tzv. mriežky). Je charakterizovaná relaxačným časom  $T_1$ , ktorá je rádovo niekoľko sekúnd
2. spin-spinová relaxácia: dochádza k postupnému predávaniu energie ďalším jadrám. Relaxačný čas  $T_2$  určuje pološírku signálu, čím menší je čas  $T_2$ , tým širší je signál v spektre.

V prípade, že časy  $T_1$  a  $T_2$  sú malé, čiary v NMR spektre sú veľmi široké. Naopak, ak je relaxácia pomalá, prejaví sa to slabými signálmi v spektrách.

Rozdiel energií hladín je  $\Delta E = E_\beta - E_\alpha = hf$ , kde  $h$  je Planckova konštanta a  $f$  je frekvencia žiarenia. Frekvencia  $f$  prechodu jadra medzi energetickými hladinami  $E_\alpha$  a  $E_\beta$  sa nazýva Larmorova frekvencia. Je zhodná s frekvenciou žiarenia potrebného pre prechod na vyššiu energetickú hladinu. V prípade NMR, potrebná energia na preklopenie smeru magnetického momentu závisí na použitom magnetickom poli  $B_0$  a jadro môže absorbovať len fotón o vhodnej frekvencii

$$f = \frac{\gamma B_0}{2\pi},$$

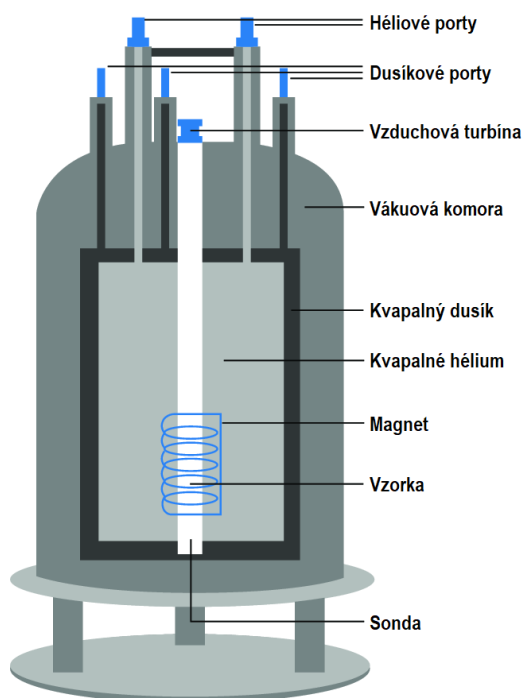
kde  $\gamma$  je gyromagnetická konštanta meraného jadra a  $f$  Larmorova frekvencia.<sup>4</sup> Tento vzťah sa označuje ako rezonančná podmienka a popisuje vzťah medzi indukciou použitého magnetického poľa  $B_0$  v prístroji a rezonančnou frekvenciou meraného jadra v tomto poli. Použitie žiarenie má frekvenciu, ktorá zapadá do oblasti rádiových vln a je závislé na indukcii poľa  $B_0$ , z toho vyplýva, že pri použití silného magnetického poľa je

rozdiel energií  $\Delta E$  vyšší a tým pádom je potrebná aj vyššia frekvencia. Vyššia operačná frekvencia je výhodou, pretože sa zvýši citlivosť a výsledné spektrum má tak vyššie rozlíšenie.

### 3.1.2 NMR spektrometer

Schéma NMR spektrometra je na Obr. 1. Analyzovaná vzorka je umiestnená v dlhej rotujúcej sklenenej kyvete do vzduchovej turbíny pre bezpečné vkladanie a vyberanie vzorky zhora. Kyveta sa nachádza v silnom homogénnom magnetickom poli vytvorenom supravodivými magnetmi, ktoré sú umiestnené v kvapalnom hélíu. Hélium je obklopené lacnejším kvapalným dusíkom, aby nedochádzalo k veľkému odparovaniu. To celé je obklopené vákuovou komorou, ktorá slúži ako tepelná izolácia od okolia. Zdroj vysokofrekvenčného poľa je rádiový vysielateľ a ako detektor (sonda) slúži cievka vinutá okolo sklenenej kyvety, v spodnej časti prístroja.

Indukovaný prúd z detekčnej cievky je následne vyhodnotený v PC. Moderné spektrometre detegujú signál, nazývaný FID (*free induction decay* – voľný zánik indukcie<sup>4</sup>). Tento typ spektra je závislosť intenzity signálu (prúd indukovaný v cievke detektora) od času a Fourierovou transformáciou sa toto spektrum mení na závislosť intenzity signálu od frekvencie (frekvenčná doména).



**Obr. 1:** Schéma NMR spektrometra<sup>5</sup>

### 3.1.3 Chemický posun

V skutočnosti, v konečnom výsledku dostávame ale spektrum, kde je závislosť intenzity signálu od chemického posunu (v jednotkách ppm). Chemický posun  $\delta$  je vlastne rozdiel frekvencií rezonácie skúmaného jadra a rezonácie referenčnej látky (štandardu). Ako štandard sa najčastejšie využíva TMS (tetrametylsilan), ktorý má chemický posun stanovený na hodnotu 0,0 ppm a v spektre má len jeden ostrý pík. Chemický posun nezávisí na pracovnej frekvencii spektrometru a môžeme tak porovnávať spektrá namerané na rôznych prístrojoch.

V spektre sa bežne pozoruje viacero signálov s rôznym chemickým posunom, pretože rezonančná frekvencia nie je rovnaká pre všetky jadrá v študovanej molekule. Každé atómové jadro je obklopené väzbovými elektrónmi a voľnými elektrónovými pármami, ktorých pohyb vyvoláva slabé lokálne magnetické pole, ktoré ovplyvňuje jadro. Jadro môže byť teda tienené alebo naopak, odhalené elektrónmi v jeho okolí. Tienenie jadra nastáva, ak sa v molekule nachádza atóm (skupina), ktorý zvyšuje elektrónovú hustotu v okolí jadra. Opačný prípad, odhaľovanie jadra, nastáva, keď sa v molekule nachádzajú atómy či substituenty, ktoré znižujú elektrónovú hustotu (napr.  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ , halogén). Tento jav sa nazýva indukčný efekt.

Ďalší vplyv na chemický posun má napríklad mezoméry efekt. Je to vlastnosť substituentov alebo funkčných skupín v zlúčeninách, ktorá zásadným spôsobom ovplyvňuje elektrónovú hustotu na systémoch s konjugovanými násobnými väzbami, napr. na benzénovom jadre. Konkrétne, napríklad u benzénovho jadra, naviazané substituenty buď zvyšujú, alebo znižujú elektrónovú hustotu na jadre a tým pádom dochádza k tieneniu alebo odhaleniu ostatných jadier v určitých polohách a preto sa mení i chemický posun.

Zmena chemického posunu jadier môže byť spôsobená taktiež aj anizotropickým efektom, ktorý je typický pre aromatické, karbonylové alebo násobné väzby obsahujúce zlúčeniny. V dôsledku cirkulácie elektrónov vzniká indukované magnetické pole a dochádza k lokálnemu tieneniu jadier. Napríklad v benzéne, v  $\pi$ -elektrónoch násobných väzieb sú indukované prúdy, ktoré vyvolávajú odtienenie protonónov benzénového jadra.

Spektrá paramagnetických látok sú veľmi odlišné od bežne meraných spektier dimagnetických látok. Paramagnetický kovový ión (napr.  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ) má vo svojej valenčnej sfére nespárované elektróny, ktorých magnetický moment je niekoľkokrát

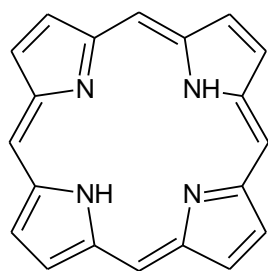
väčší než moment atómového jadra a preto dochádza k omnoho silnejšiemu tieneniu/odhaleniu jadra v blízkom okolí voči vonkajšiem magnetickému poľu. Preto sa rozšíri rozsah chemického posunu (v  $^1\text{H}$  NMR  $> 100$  ppm). Ďalej sa drasticky redukuje relaxačný čas  $T_1$  i  $T_2$ , čo spôsobí, že rozšíri signál v spektre spektrálne čiary v spektre sú veľmi široké a môžu byť ťažko čitateľné.

Chemický posun ovplyvňuje mnoho ďalších faktorov ako napríklad rozpúšťadlo, teplota, prítomnosť vodíkových väzieb a mnoho ďalších.

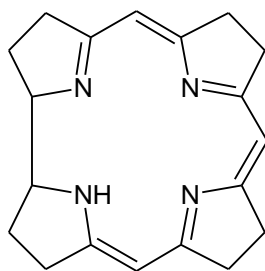
Spektrá NMR majú na vodorovnej osi chemický posun, tak aby jeho hodnota stúpala zprava doľava. Na pravej strane spektra sa nachádzajú signály jadier, ktoré sú najviac tienené, táto časť sa označuje ako silnejšie pole (*upfield*). Na opačnej, ľavej strane, sú jadrá, ktoré sú najviac odhalené, táto časť sa označuje ako slabšie pole (*downfield*). Napríklad, rozsah chemických posunov pre jadrá  $^{13}\text{C}$  je od 0 do 250 ppm, v protónovej NMR spektroskopii je do 20 ppm.

### 3.2 Makrocyclické ligandy

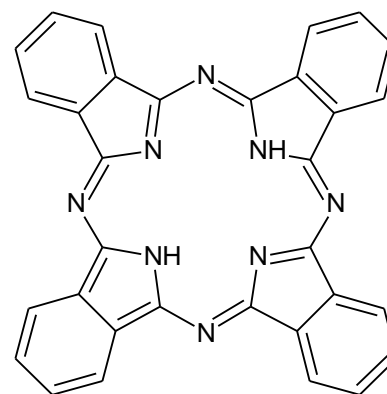
Začiatkom druhej polovice 20. storočia nastal veľký rozmach koordinačnej chémie makrocyclických ligandov. Makrocyclická zlúčenina je vlastne cyklická zlúčenina obsahujúca minimálne deväť členov (vrátane heteroatómov) a viac ako tri donorové atómy.<sup>6</sup> Prvé makrocyclické komplexy - porfyríny, koríny, ftalokyany (Obr. 2), boli syntetizované a skúmané kvôli ich štruktúrnej podobnosti s dôležitými prírodnými látkami, obsahujúce makrocycly ako napríklad hem, cytochromy, chlorofyl, vitamín B<sub>12</sub> atď.<sup>6</sup> V roku 1936 bol pripravený prvý makrocyclický ligand 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán (cyklam, Obr. 3).<sup>7</sup> Postupom času, chémiá makrocyclov veľmi postúpila a napredovala. Vzniklo tak mnoho nových zlúčenín a možnosti ich prípravy.<sup>8,9,10,11</sup>



Porfyrín

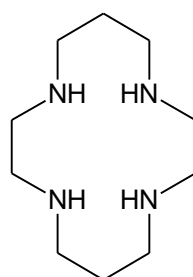


Korín



Ftalokyanín

**Obr. 2:** Štruktúrne vzorce prvých študovaných makrocyclických komplexov



Cyklam

**Obr. 3:** Štruktúrny vzorec prvého makrocyclického ligandu 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán – cyklam

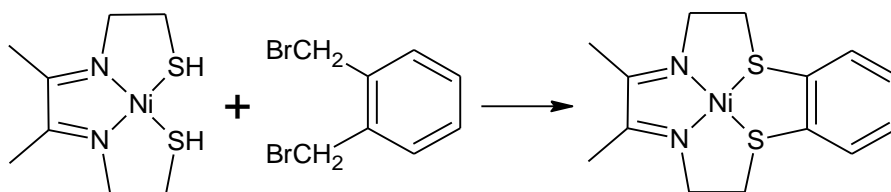
### 3.2.1 Syntéza komplexov s makrocyclickými lagandmi

Komplexy makrocyclických ligandov môžeme vo všeobecnosti pripraviť tromi rôznymi spôsobmi, a to komplexačnými reakciami, syntézami *in situ* a syntézami zahrňujúce modifikácie makrocyclického ligandu a/alebo kovového iónu.<sup>6</sup> Taktiež samozrejme, mnohé zlúčeniny môžu byť pripravené syntézami viacerými spôsobmi.

### 3.2.2 Templátová syntéza

Templátová syntéza makrocyclických ligandov je reakcia za prítomnosti kovového iónu. Prítomnosť kovového iónu ovplyvňuje rovnováhu reakcie a zvyšuje výťažok cyklického produktu. Ión hrá dôležitú úlohu pri smerovaní stérického priebehu reakcie; toto bolo nazvané ako templátový efekt.<sup>12</sup> Kovový ión je dôležitý pre reakciu, bez neho by nevznikol potrebný cyklus, alebo len v minimálnom množstve. Dôležitosť tejto zložky je značná a prvý príklad templátovej syntézy popísal Bush v roku 1964.<sup>13</sup>

Boli spozorované dva druhy (resp. dva príspevky) templátových efektov: kinetické a termodynamické templátové efekty.<sup>14</sup> Reaktívne skupiny sa nakoordinujú na kovový ión a táto koordinácia ich následne udržuje v správnej geometrii, ktorá umožňuje uskutočnenie požadovanej reakcie. Nastáva kinetický templátový efekt. Tento efekt preukázal ako prvý Bush<sup>15</sup>, kde reagoval 2,3-bután-bis(merkptoetylímno)-nikel(II) spolu s  $\alpha,\alpha'$ -dibróm-*o*-xylén (Schéma 1). V tomto prípade nikel drží merkpto skupiny v *cis* pozícií a reakcia môže nastať okamžite.



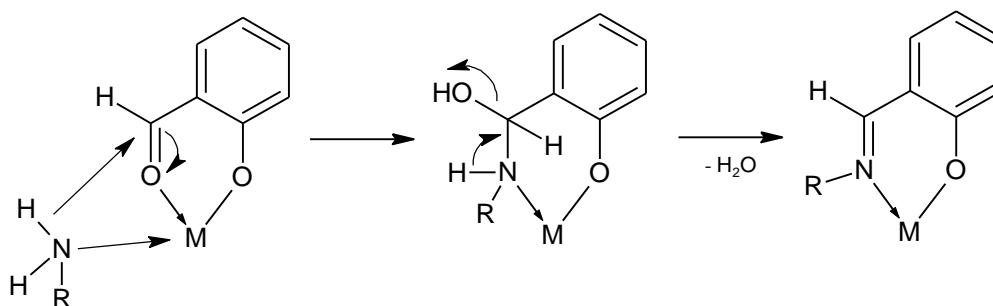
**Schéma 1:** Kinetický templátový efekt

Kovový ión vyberie a naviaže sa len na konkrétnu zlúčeninu a posúva tak rovnováhu smerom k produktu – komplexu kovu. Toto je termodynamický templátový efekt. V neprítomnosti kovového iónu je rovnováha posunutá v prospech reaktantov (karbonyl + amín). Naopak v prítomnosti kovu, kovový komplex je v nadbytku a stabilita makrocyclického ligandu sa zvyšuje.

Templátová syntéza je často využívaná na prípravu rôznych makrocyclických ligandov jednoduchým spôsobom a vyhýba sa tak náročným niekoľkokrokovým organickým syntézam. Najčastejšie sú pripravované 12-17 členné makrocykly, obsahujúce polyamínové ligandy so štyrmi a viac dusíkovými atómami ako donori, alebo taktiež iné donorové atómy, napríklad kyslík, síra, fosfor. Makrocyclické ligandy pripravené touto metódou vykazujú vysokú termodynamickú stabilitu, tým pádom sú možné rôzne modifikácie ligandov bez deštrukcie komplexu.

### 3.2.3 Vznik Schiffovej bázy

Templátová syntéza zahŕňa kondenzačné reakcie primárnych amínov a karbonylových zlúčenín za vzniku imínu. Túto reakciu ovplyvňuje mnoho faktorov ako napríklad pH, rýchlosť pridávania reaktantov, teplota atď. Vzniknutý komplex obsahuje imín, násobná väzba medzi atómom uhlíka a dusíka, ktorý sa obecné nazýva Schiffová báza. Proces vzniku je popísaný v Schéma 2. Ako bolo už spomínané, Schiffova báza sa môže následne zredukovať na amino skupinu a nakoniec pomocou vhodného činidla odstrániť kov, čím sa získa voľný ligand.



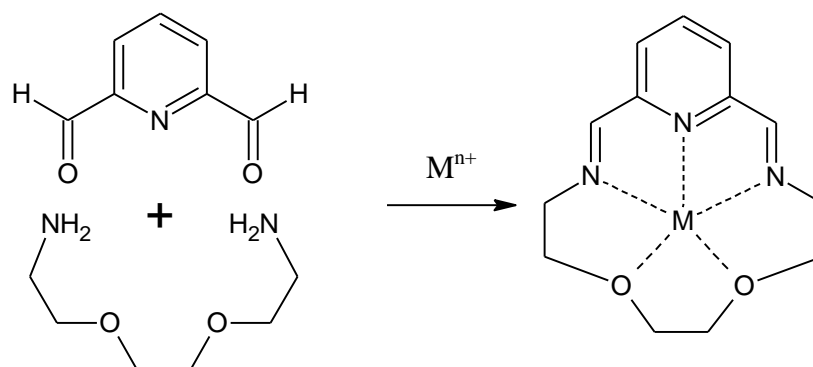
**Schéma 2:** Popis reakčného mechanizmu vzniku Schiffovej bázy v prítomnosti kovového iónu

### 3.2.4 Polyamínové makrocyclické ligandy

Polyamínové makrocyclické ligandy sú ligandy, ktoré obsahujú viac ako tri dusíkatých donorov. Tento typ ligandov sa najčastejšie pripravuje templátovou syntézou a to reakciou dikarbonylového prekursoru s primárnym diamínom v prítomnosti kovu (Schéma 3). Dikarbonyl predstavuje „hlavu“ ligandu a diamín akési „ramienko“ ligandu.<sup>14</sup> Najčastejšie využívané dikarbonyly sú tie, ktoré obsahujú heterocyklus, konkrétne napríklad pyridín. Takáto „hlava“ obsahuje ďalší potenciálny donorový atóm.

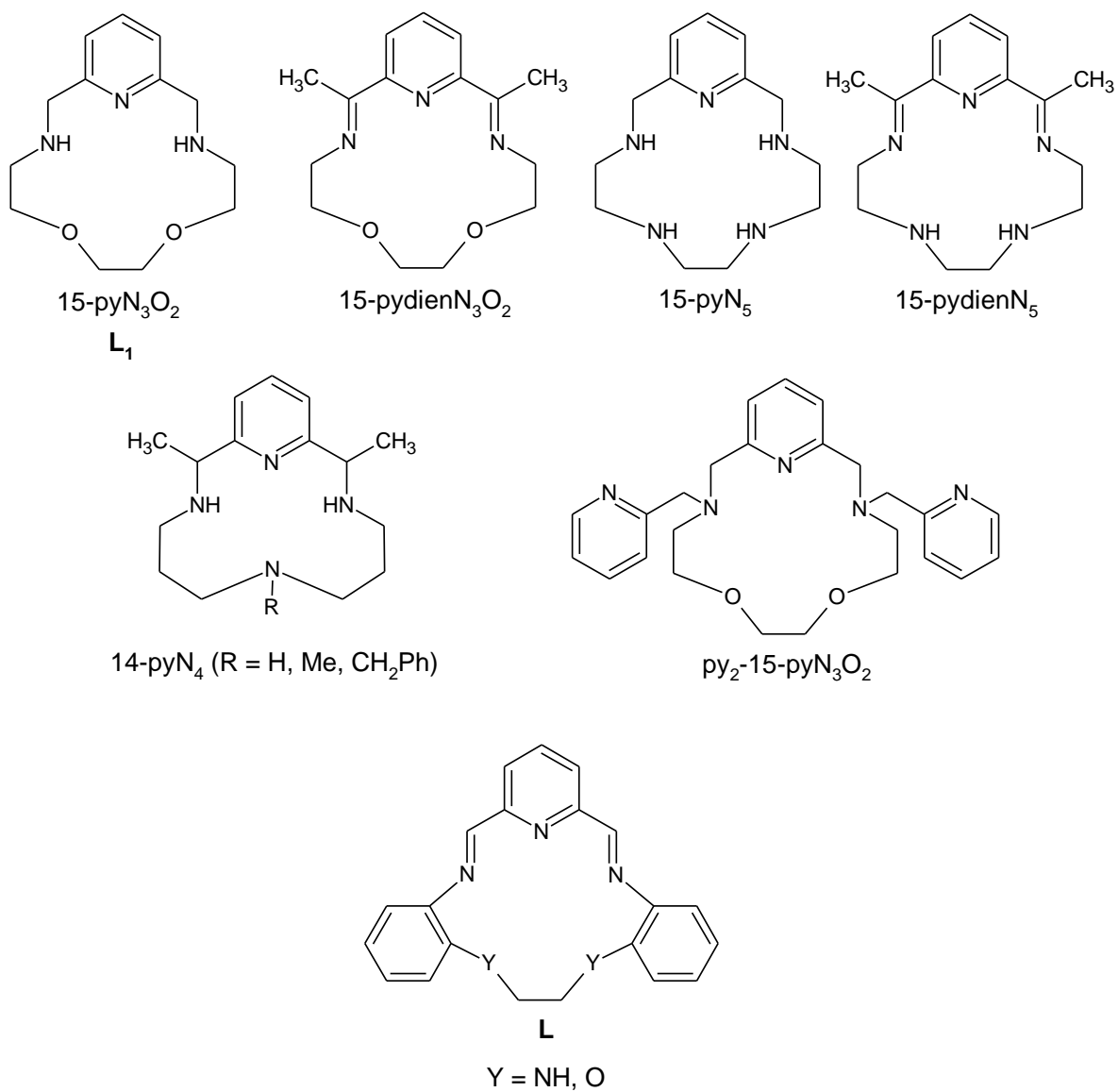
Tým, že makrocyclické ligandy sú veľmi stabilné je ich možné využiť napríklad pri redukcii koordinovaných imino skupín na koordinované amino skupiny. Ako redukčné činidlo sa môže použiť napríklad  $\text{NaBH}_4$ .<sup>22</sup> Ligandy pripravené templátovou syntézou môžu ďalej podliehať demetalácii, ktorá odstráni kovový ión z makrocyclického ligandu a tým sa získa voľný ligand, ktorý môže byť použitý na získanie ďalších komplexov priamou syntézou s inými kovovými iónmi. V závislosti od iónu možno ako demetaláčne činidlo použiť napríklad alkalické kyanidy, sulfán, kyselina chlorovodíková a pod.





**Schéma 3:** Popis reakcie karbonylu s aminorom za vzniku komplexu – Schiffovej báze

Bolo pripravených mnoho komplexných zlúčenín obsahujúcich pyridínové makrocyclické ligandy. Na Obr. 4 sú zobrazené ligandy, pripravené templátovou syntézou, pomocou určitých prechodných kovov ( $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ).<sup>16,17,18</sup> S ligandom 15-dienN<sub>5</sub> boli preštudované komplexy so železom  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$ .<sup>19</sup> Komplex ligandu 15-pydienN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> bol taktiež pripravený s  $\text{Cd}^{2+}$ .<sup>20,21</sup> Komplex 14-pyN<sub>4</sub> a jeho deriváty boli podrobne preskúvané najmä s kovmi ako  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ .<sup>22,23,24,25,26</sup> Najviac skúmané boli komplexy tvorené spolu s  $\text{Mn}^{2+}$ , ktorý veľmi ochotne tvoril komplexy s takmer všetkými ligandmi.<sup>16,17,18,20</sup> Kation kovu  $\text{Pb}^{2+}$  s väčším iónovým polomerom, netvorí s ligandom 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (L<sub>1</sub>) jednoduchý cyklus, ale dvojnásobne veľký.<sup>12</sup> Posledný makrocyclický L bol získaný a preštudovaný ako  $\text{Mn}^{2+}$  a  $\text{Zn}^{2+}$  komplexy.<sup>27</sup>



**Obr. 4:** Štruktúrne vzorce vybraných pyridínových makrocyclických ligandov

## 4 PRAKTICKÁ ČASŤ

### 4.1 Zoznam použitých chemikálií

Pre syntézu boli využité komerčne dostupné chemikálie a rozpúšťadlá, ich zoznam je uvedený v nasledujúcej Tabuľka 1. Látky boli použité bez ďalších úprav alebo čistenia.

Tabuľka 1: Zoznam použitých chemikálií

chemikália	výrobca/dodávateľ
1,8-diamino-3,6-dioxaoktán	Sigma-Aldrich
$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich
$\text{CoCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich
dichlórmetán p.a.	Penta
$\text{FeCl}_2$	Sigma-Aldrich
$\text{CDCl}_3$ ; 99,8 % D, 0,03 % (v/v) TMS	Sigma-Aldrich
KCN	Lach-Ner
metanol p.a.	Lach-Ner
metanol – MS/HPLC	Fisher Scientific
$\text{CD}_3\text{OD}$ ; 99,8 % D	Sigma-Aldrich
$\text{MgSO}_4$ - bezvodý	Sigma-Aldrich
$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich
$\text{NaBH}_4$	Acros Organics
NaOH	Penta
$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Lachema
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	Sigma-Aldrich
pyridin-2,6-dikarbaldehyd	nasyntetizované školiteľom podľa <sup>28</sup>
$\text{ZnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Sigma-Aldrich

## 4.2 Použité analytické prístroje

### Spektroskopia nukleárnej magnetickej rezonancie

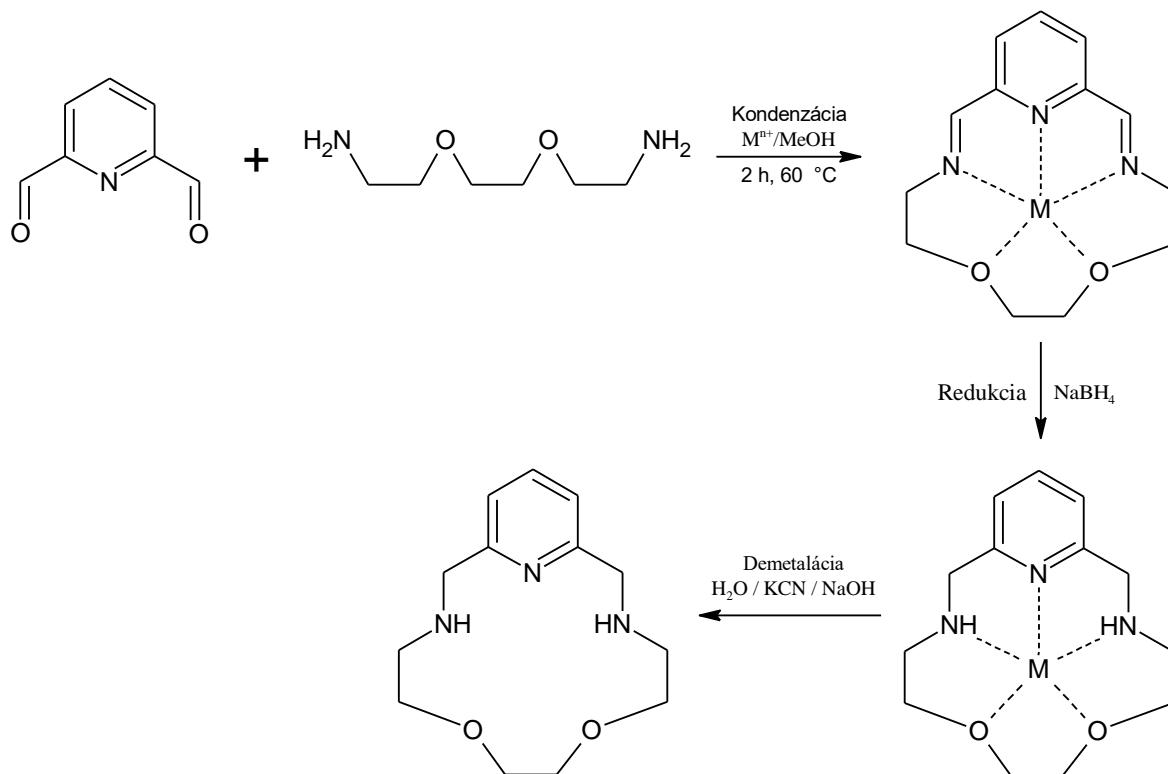
$^1\text{H}$  NMR spektrá boli merané na 400 MHz NMR spektrometri od firmy Varian pri laboratórnej teplote 25 °C, ak nie je uvedené inak. Ako rozpúšťadlo bol použitý deuterovaný metanol ( $\text{CD}_3\text{OD-d}$ :  $\delta = 3,31$  ppm) a deuterovaný chloroform ( $\text{CDCl}_3\text{-d}$ :  $\delta = 7,27$  ppm). Na spracovanie NMR spektier bol použitý software ACD 1D NMR Processor (verzia 12.01). Multiplicita signálov bola označená symbolmi: s – singlet, d – dublet, t – triplet, qr – kvartet, m – multiplet.

### Hmotnostná spektrometria (MS)

Merania hmotnostných spektier boli uskutočnené na prístroji LCQ Fleet Ion Mass Trap MS od firmy Thermo Scientific s 3D iónovou pascou a ionizáciou elektrosprejom. Ako rozpúšťadlo bol použitý metanol – MS/HPLC. Na spracovanie MS spektier bol použitý software Xcalibur (verzia 2.2).

### 4.3 Syntéza 15-členného cyklu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (L<sub>1</sub>)

Syntéza 15-členného cyklu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (3,12,18-triaaza-6,9-dioxabicyklo[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trién) bola uskutočnená na základe mierne upravených v literatúre publikovaných postupov.<sup>16,22,25</sup> Celú syntézu popisuje reakčné Schéma 4.



**Schéma 4:** Reakčná schéma prípravy 15-členného cyklu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Pyridín-2,6-dikarbaldehyd (100,0 mg, 0,74 mmol) a ekvimolárne množstvo soli kovu (0,74 mmol,

Tabuľka 2) boli rozpustené v 15 ml metanolu. Následne bol pridaný po malých dávkach roztok 1,8-diamino-3,6-dioxaoktán (109,7 mg, 0,74 mmol) v 5 ml metanolu. Reakčná zmes bola miešaná na magnetickej miešačke 2 hodiny pri teplote 60 °C. Po dvoch hodinách bol roztok ochladený v ľadovom kúpeli a po malých dávkach bol pridaný tetrahydridoboritan sodný, desať násobok množstva aldehydu (280,0 mg, 7,40 mmol). Pridávanie tetrahydridoboritanu sodného bolo sprevádzané intenzívnym šumením. Potom bol roztok miešaný hodinu pri laboratórnej teplote a nakoniec sa roztok na desať minút

zahrial na 60 °C. Pridala sa destilovaná voda (10 ml) a nadbytočné množstvo metanolu sa odparilo na rotačnej vákuovej odparke.

**Tabuľka 2:** Potrebné navážky jednotlivých solí v mg na syntézu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

soľ kovu	množstvo [mg]
Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	228,3
CoCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	176,1
FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	147,1
MnCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	146,5
NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	175,9
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	245,1
ZnCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	154,2

Nasledovala demetalácia cyklu. Podľa kovového katiónu v zmesi sa pridalo demetalačné činidlo (Tabuľka 3). Pre Mn<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> postačila pridaná voda. Pri Co<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> sa zmes zalkalizovala pridaním menšieho množstva hydroxidu sodného a potom sa pridal kyanid draselný (385,3 mg, 5,92 mmol). Pri Zn<sup>2+</sup> sa do reakčnej zmesi pridalo 10 ekvivalentov hydroxidu sodného (296,0 mg, 7,40 mmol). Po pridaní demetalačného činidla sa zmes miešala ešte hodinu pri laboratórnej teplote. Roztok sa prefiltraval a následne bol extrahovaný dichlórmetánom (3 × 10 ml). Organická vrstva bola sušená bezvodým síranom horečnatým a odparená do sucha na rotačnej vákuovej odparke. Produkty boli nažltlé oleje.

**Tabuľka 3:** Použité demetalačné činidlá v závislosti na použitej soli kovu

kov	demetalačné činidlo
Cd <sup>2+</sup>	KCN
Co <sup>2+</sup>	KCN
Fe <sup>2+</sup>	H <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> /OH <sup>-</sup>
Mn <sup>2+</sup>	H <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> /OH <sup>-</sup>
Ni <sup>2+</sup>	KCN
Pb <sup>2+</sup>	H <sub>2</sub> O/OH <sup>-</sup>
Zn <sup>2+</sup>	NaOH

#### 4.4 Príprava vzoriek na NMR merania *in situ*

Do menšej vialky sa navážil pyridín-2,6-dikarbaldehyd (10,0 mg, 0,074 mmol) a ekvimolárne množstvo soli kovu (0,074 mmol, desaťnásobné menšie množstvo ako v Tabuľka 2) boli rozpustené v 550  $\mu$ l deuterovaného metanolu. Roztok sa napipetoval do kyvety a premeralo sa  $^1\text{H}$  NMR spektrum každej vzorky.

Ďalšia sada potrebných vzoriek boli roztoky pripravené zmiešaním 1,8-diamino-3,6-dioxaoktán (11,0 mg, 0,074 mmol) a ekvimolárne množstvo soli kovu (0,074 mmol, desaťnásobné menšie množstvo ako v

Tabuľka 2) boli rozpustené v 550  $\mu$ l deuterovaného metanolu. Roztok sa napipetoval do kyvety a premeralo sa  $^1\text{H}$  NMR spektrum každej vzorky.

Posledná sada vzoriek pozostávala z roztokov pripravených zmiešaním pyridín-2,6-dikarbaldehyd (10,0 mg, 0,074 mmol), 1,8-diamino-3,6-dioxaoktán (11,0 mg, 0,074 mmol) a ekvimolárne množstvo soli kovu (0,074 mmol, desaťnásobné menšie množstvo ako v

Tabuľka 2) boli rozpustené v 550  $\mu$ l deuterovaného metanolu. Roztok sa napipetoval do kyvety a ihneď po zmiešaní sa premeralo  $^1\text{H}$  NMR spektrum každej vzorky. Následne sa kyvety vložili na dve hodiny do vody o teplote 60 °C. Po dvoch hodinách sa opäť premeralo  $^1\text{H}$  NMR spektrum každej vzorky.

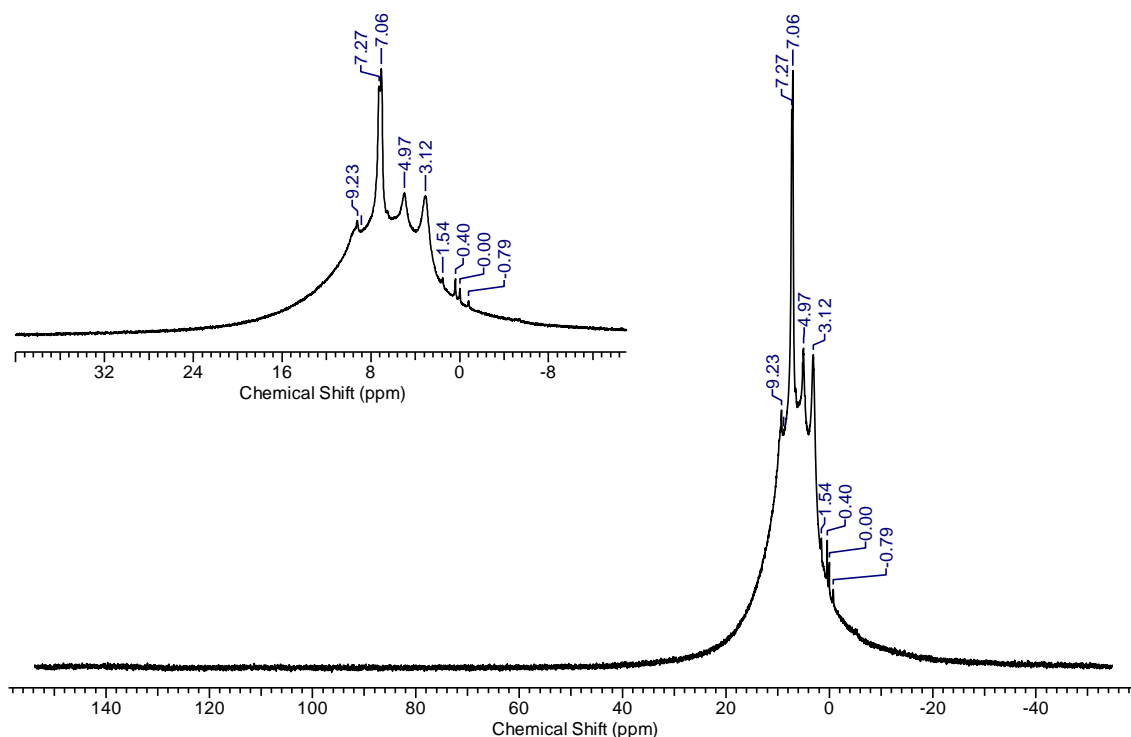
## 5 Výsledky a diskusia

### 5.1 Monitorovanie cyklizačných reakcií pomocou meraní $^1\text{H}$ NMR spektier

Pri skúmaní vplyvu templátujúceho kovu na vznik makrocyclických ligandov boli študované systémy s rôznymi kovmi. Pretože niektoré ióny boli paramagnetické, bol zvolený neštandardne široký merací rozsah -50 až 150 ppm v  $^1\text{H}$  NMR spektrách. Ako prvý templátový kov k štúdiu makrocyclického ligandu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> bol zvolený Mn<sup>2+</sup>, pretože sa v predtým spomínanej literatúre bežne používal pre prípravu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> a štruktúrne podobných makrocyclov.<sup>16,17,18</sup> Zmes pyridín-2,6-dikarbaldehydu a manganatej soli dáva NMR spektrum, v ktorom dochádza predovšetkým k značnému rozšíreniu signálov a k len malej zmeny chemických posunov (Obr. 5). Silné rozšírenie signálov je spôsobené prítomnosťou paramagnetického Mn<sup>2+</sup> iónu vo vysokospinovom stave, ktorý obsahuje päť nepárových elektrónov. Spektrum preto nie je možné interpretovať, ale minimálne indikuje interakciu Mn<sup>2+</sup> s aldehydom. So zmesou 1,8-diamino-3,6-dioxaoktán a manganatej soli nastal problém so zrážaním pravdepodobne vznikajúcich hydroxidov alebo oxidov spojený s prípadnou oxidáciou Mn<sup>2+</sup>, z toho dôvodu sa NMR nepremeralo. V spektre zmesi aldehydu, amínu a manganatej soli temperovanej 2 hodiny na 60 °C, oproti spektru meranému ihneď po zmiešaní, je vidieť len veľmi malá a nezreteľná zmena (vymiznutie niektorých signálov, Obr. 13 a Obr. 14) a spektrum má veľmi podobný charakter ako na Obr. 5. Vzhľadom k veľmi rozšíreným signálom, zo spektier nie je možné zistiť žiadne dôležité informácie o zložení vznikajúcich produktoch, resp. priebehu reakcie, čo bolo u Mn<sup>2+</sup> zlúčenín očakávané.

Vzhľadom k veľmi obmedzeným informáciám získanými zo spektier cyklizácie s využitím Mn<sup>2+</sup>, pristúpilo sa k vyskúšaniu iných paramagnetických kovov s menším počtom nepárových elektrónov a podobnými iónovými polomerami, konkrétne ióny Fe<sup>2+</sup> so štyrmi nepárovými elektrónmi (vysokospinový stav), Co<sup>2+</sup> s tromi nepárovými elektrónmi (vysokospinový stav) a Ni<sup>2+</sup> s dvoma nepárovými elektrónmi vo svojej valenčnej vrstve.



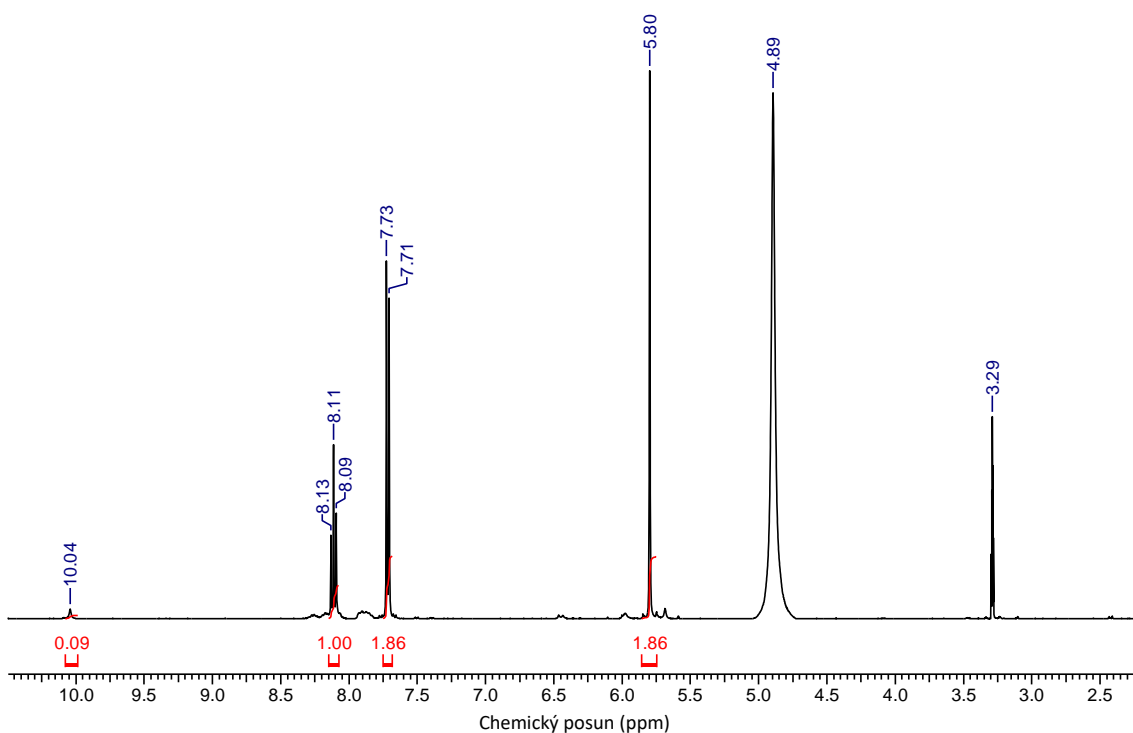


**Obr. 5:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Mn}^{2+}$  soli

Reakčné zmesi s  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Ni}^{2+}$  majú podobné spektrá ako u  $\text{Mn}^{2+}$  vo všetkých ohľadoch (Obr. 15-Obr. 17 a Obr. 22-Obr. 25), okrem menšej šírky signálov, a u  $\text{Ni}^{2+}$  sa začali objavovať slabé signály u vyšších chemických posunov. Spektrum  $\text{Co}^{2+}$  (Obr. 18-Obr. 21) je ale veľmi odlišné od ostatných, obsahuje veľké množstvo rôznych signálov v celom rozmedzí chemického posunu (-50–150 ppm). Navyše je možné pozorovať zmenu pred a po temperácii na 60 °C, pretože veľká časť signálov zo spektra vymizla. Preto sa cyklizácia za pomoci kobaltnatých iónov javí ako najviac vhodná pre ďalšie podrobnejšie štúdium, v rámci ktorého by bolo možné identifikovať jednotlivé medziprodukty. Spektrá zmesi amínu a kobaltnej či nikelnej soli obsahujú predovšetkým len píky rozpúšťadla  $\text{CD}_3\text{OD}$  (Obr. 19 a Obr. 23), u reakcii amínu so železnatými iónmi vznikla zrazenina, z toho dôvodu sa NMR nepremeralo.

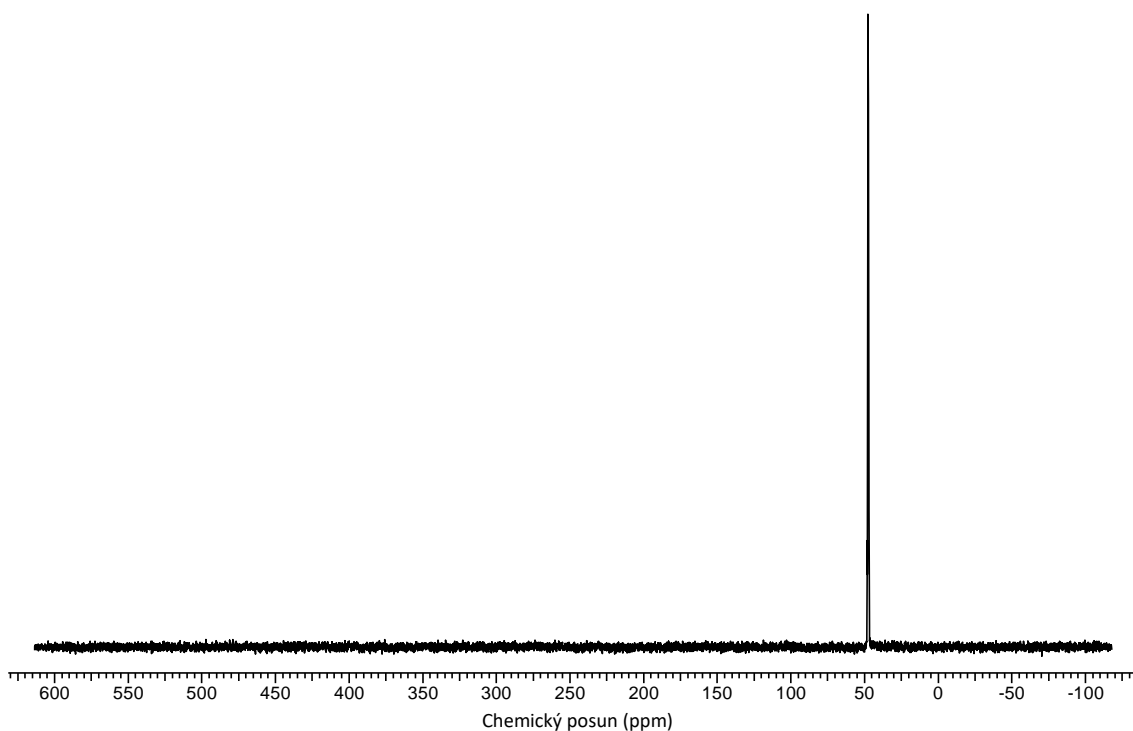
Pretože študované paramagnetické kovy poskytli nedostatočné informácie o priebehu cyklizačnej reakcie, boli k monitorovaniu cyklizácie vyskúšané diamagnetické ióny  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  a  $\text{Pb}^{2+}$ . Ich spektrá v zmesi s aldehydom dávajú jasné signály (Obr. 6, Obr. 29 a Obr. 32). Niektoré signály sú ale voči čistému aldehydu (Obr. 10) posunuté približne o 0,1-0,2 ppm, čo značí pravdepodobnú koordináciu iónov na aldehyd. V NMR spektre zmesi amínu a kadmnej soli sú signály opäť dobre viditeľné, ale aj posunuté, čo znova indikuje interakciu amínu s  $\text{Cd}^{2+}$  (Obr. 26). Naopak, zmesi amínu so zinočnatou

a olovnatou soľou dávali zrazeniny, podobne ako u  $Mn^{2+}$ , či  $Fe^{2+}$  a tým pádom sa NMR nemeralo. V spektrách zmesi aldehydu, amínu a kademnatej soli pred a po temperácii nastala zmena (Obr. 27 a Obr. 28). Zvýšila sa intenzita signálov, predovšetkým v úzkej aromatickej oblasti, 8,1-8,4 ppm, ktoré odpovedajú atómom vodíka v  $CH=N$  väzbe a indikujú jej vznik. Integrálna intenzita týchto signálov odpovedá zastúpeniu jednotlivých produktov v reakčnej zmesi (Obr. 8). Tým pádom je pomocou týchto signálov možné vidieť priebeh reakcie a podrobnejšou analýzou by bolo možné monitorovať reakciu. Porovnaním spektier zmesi aldehydu, amínu a zinočnatej soli pred a po temperácii vidíme určité zmeny v počte a intenzite signálov, avšak toto spektrum dáva menej informácií než spektrum s  $Cd^{2+}$  (Obr. 30 a Obr. 31). V spektre zmesi aldehydu, amínu a olovnatej soli temperovanej 2 hodiny pri  $60\text{ }^{\circ}C$ , oproti spektru meranému ihneď po zmiešaní, je vidieť minimálne zmeny intenzity signálov, spektrá dávajú málo informácií a je teda nemožné monitorovať cyklizačnú reakciu (Obr. 33 a Obr. 34).



**Obr. 6:**  $^1H$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $Cd^{2+}$  soli

Skúšalo sa zmerať aj  $^{13}C$  NMR spektrum, konkrétne zmesi aldehydu a nikelnatej soli, ktoré ale neposkytlo žiadne identifikovateľné signály (Obr. 7).



**Obr. 7:**  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Ni}^{2+}$  soli

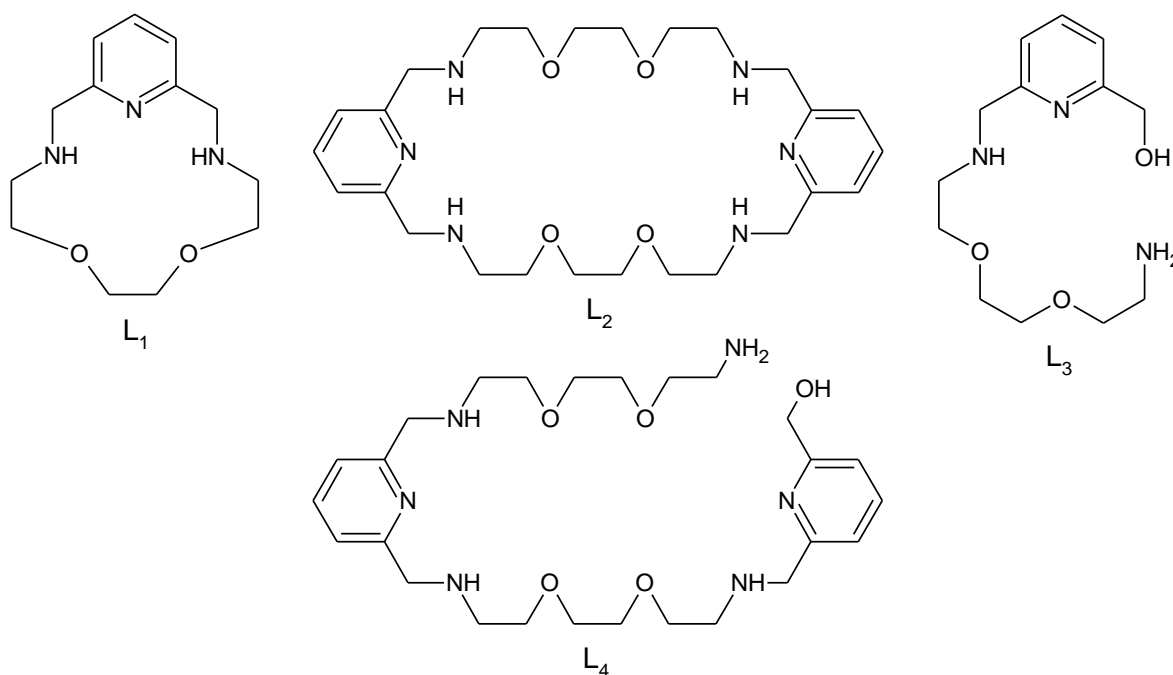
Pretože výsledky z NMR meraní reakčných zmesí *in situ* neposkytli predpokladané informácie o zložení vznikajúcich produktoch, či zmesi produktov, boli

1. zmerané MS spektrá komplexov Schiffových báz, reakčnej zmesi na konci teploty
2. spravené reakcie vo väčšom množstve v nedeuterovanom metanole a pripravené komplexy Schiffových báz boli následne zredukované a demetalované, aby bolo možné analyzovať vzniknuté makrocyclické ligandy, či zmesi

## 5.2 Monitorovanie cyklizačných reakcií pomocou merania MS spektier

V MS spektrách reakčných zmesí (po teploty na 60 °C) boli zistené signály odpovedajúce komplexom príslušných iónov kovov s rôzne veľkým cyklom, ktorý je vo forme Schiffovej báze. Pri cyklizácii na  $\text{Mn}^{2+}$  iónu boli prítomné ióny s hodnotami  $m/z$  301,00  $[\text{M}(\text{L}_1\text{-H})]^+$ , 337,01  $[\text{ML}_1\text{Cl}]^+$ , 369,00  $[\text{ML}_1\text{Cl}_2]^+$  a 517,22  $[\text{L}_4\text{+H}]^{\pm}$ , ktorý má veľkú intenzitu (Obr. 41). V prípade iónov  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  a  $\text{Ni}^{2+}$  sú spektrá podobné (Obr. 43, 45 a 47), obsahujú podobné ióny. Navyše, u kobaltu a niklu sa vyskytujú komplexy s dvojnásobne veľkým cyklom  $\text{L}_2$  a trojnásobne veľkým cyklom. V spektre pre  $\text{Cd}^{2+}$  sol'

(Obr. 49) sa podobne vyskytujú signály komplexov s jednoduchým cyklom, dvojnásobným i trojnásobným, ale dvojnásobný cyklus má najvyššiu intenzitu. Spektrum  $Zn^{2+}$  (Obr. 51) je o trochu zložitejšie, obsahuje mnoho veľkých signálov, avšak nachádzajú sa tu signály podobné ako u  $Cd^{2+}$ . V spektre  $Pb^{2+}$  (Obr. 53) ako ión o najväčšom iónovom polomere je vidieť, že trojnásobný cyklus je zastúpený najviac a signály pre  $L_1$  a  $L_2$  sú malé.



**Obr. 8:** Štruktúrne vzorce vznikajúcich produktov syntézy  $L_1$ , kde  $L_2$  je dvojnásobne veľký cyklus,  $L_3$  a  $L_4$  sú neuzavreté cykly

### 5.3 Analýza výsledných produktov cyklizačných reakcií pomocou merania $^1H$ NMR a MS spektier

Aby sme mohli analyzovať prítomnosť rôzne veľkých produktov cyklizačných reakcií, tak reakcia bola spravená vo väčšom množstve v nedeuterovanom metanole. Vzniknuté Schiffove bázy boli zredukované a príslušné komplexy demetalované, aby sme dostali čisté organické zlúčeniny (ktorých analýza je značne jednoduchšia). Boli zmerané  $^1H$  NMR aj MS spektrá a potom nasledovala ich spoločná analýza.

Analýza  $^1H$  NMR spektier produktov cyklizačných reakcií sa robila na základe signálov aromatických CH skupín na pyridínovom jadre, signály cyklov  $L_2$  a  $L_3$  boli priradené na základe literatúry.<sup>18</sup> V spektrách, kde sa signály neprekrývajú by bolo možné určiť aj percentuálne zloženie (napr.  $Mn^{2+}$  - 68 %  $L_1$ , 14%  $L_2$  a 18 %  $L_3$ ;  $Pb$  – 100 %  $L_2$ ),

avšak u ďalších je to kvôli prekryvu signálov veľmi problematické. Preto boli zmerané MS spektrá a pre prípad presnej kvantifikácie by bolo možné využiť HPLC-MS meranie.

Analýzou  $^1\text{H}$  NMR (Obr. 35-Obr. 40) a MS spektier (Obr. 42, 44, 46, 48, 50, 52 a 54) bola zistená prítomnosť väčšieho počtu rôznych produktov v reakčných zmesiach, a to  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $L_4$  (Obr. 8), poprípade i väčších cyklov (trojnásobne veľký 45-členný, štvornásobne veľký 60-členný, preukázané len pomocou MS spektier). Ich množstvo sa samozrejme líšilo na použítom templátovom kovovom ióne, s jeho rastúcim iónovým polomerom ( $\text{Cd}^{2+}$  a  $\text{Pb}^{2+}$ ), ale i so znižujúcim sa polomerom ( $\text{Zn}^{2+}$ ) nevznikal 15-členný cyklus ale prioritne väčší. Signály v NMR spektrách  $\text{Ni}^{2+}$  a  $\text{Cd}^{2+}$  sú veľmi rozšírené a signály sa navzájom prekrývajú, analýza spektier by bola príliš náročná a k určovaniu produktov cyklizačných reakcií sa použili prioritne MS spektrá.

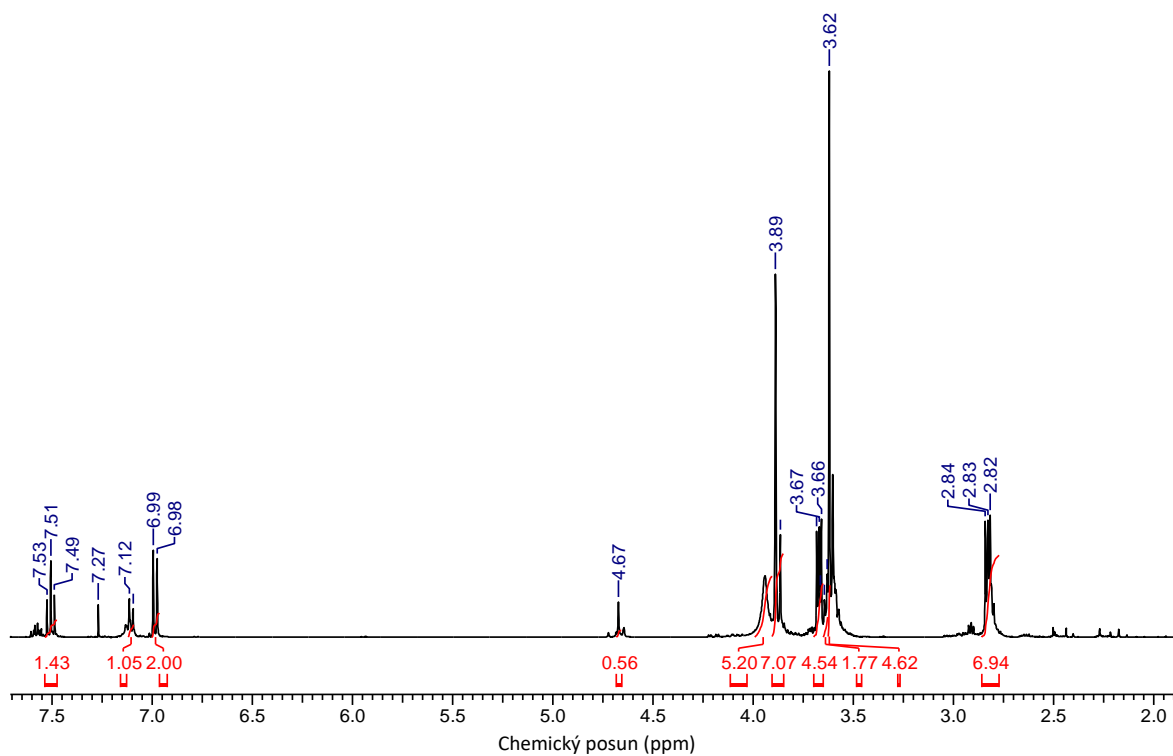
**Tabuľka 4:** Zastúpenie jednotlivých produktov v reakčných zmesiach v závislosti na templátujúcom ióne,

	$L_1$	$L_2$	$L_3$	$L_4$	45-členný	60-členný
$\text{Mn}^{2+}$	NMR, MS	NMR, MS	NMR, MS	MS	-	-
$\text{Fe}^{2+}$	NMR, MS	NMR, MS	NMR, MS	MS	MS	MS
$\text{Co}^{2+}$	NMR, MS	NMR, MS	NMR, MS	MS	MS	-
$\text{Ni}^{2+}$	MS	MS	MS	MS	MS	-
$\text{Cd}^{2+}$	-	MS	-	MS	MS	MS
$\text{Zn}^{2+}$	-	NMR, MS	-	MS	MS	-
$\text{Pb}^{2+}$	-	NMR, MS	-	MS	MS	-

NMR = produkt bol viditeľný v NMR spektre

MS = produkt bol viditeľný v MS spektre

Porovnaním MS spektier reakčných zmesí pred a po redukcii môžeme vidieť, že určité signály zoslabli, resp. vymizli. Reakčné zmesi Schiffových báz boli ďalej spracované, nasledovala redukcia, demetalácia a nakoniec extrakcia do chloroformu. Je pravdepodobné, že týmto spracovaním sa mohla časť vedľajších produktov odstrániť. Na druhej strane, relatívne intenzity v MS spektrám je potrebné brať s rezervou, pretože intenzity neodpovedajú reálnemu zloženiu reakčnej zmesi. Čím lepšie je molekula ionizovateľná, tým je v MS spektre intenzívnejší signál (i keď je jej množstvo malé).



**Obr. 9:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím manganatej soli ako templátového iónu

## 6 Záver

Bakalárska práca bola zameraná na štúdium syntézy makrocyclického ligandu 15-pyN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> pripraveného pomocou templátovej syntézy s vybranými paramagnetickými a diamagnetickými kovmi. Okrem iného sa vypracovala literárna rešerš na vybrané 15-členné polyamínové makrocyclické ligandy a rešerš o templátovej syntéze a jej mechanizme. Ďalej bolo zamerané a zinterpretované veľké množstvo <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR a MS spektier.

Porovnaním všetkých výsledkov dôjdeme k záveru, že monitorovanie cyklizačnej reakcie pomocou NMR je možné s určitým obmedzením len pre niektoré templátujúce kovy (Co, Cd). Ostatné kovy majú spektrá príliš zložitá alebo zo spektier nie je možné zistiť potrebné informácie o zložení vznikajúcich produktoch. Ďalší problém nastáva, že nevzniká len jeden požadovaný makrocyclický o danom rozmere, ale v závislosti na iónovom polomere vznikajú rôzne veľké makrocyclické. Analýzou výsledných produktov je možné určiť ich štruktúru a zastúpenie, lenže NMR a MS dáva nie úplné informácie o produktoch. Aby bolo možné určiť jednoznačne ich štruktúru a množstvo, bola by potreba zmesi analyzovať i pomocou HPLC-MS.

Záverom tejto práce je, že monitorovanie reakcií *in situ* pomocou NMR sa javí ako veľmi zložitá, avšak analýzou až výsledných ligandov v spojení s HPLC-MS, môžeme dostať dostatok informácií o produktoch.

## 7 Zdroje použitej literatúry

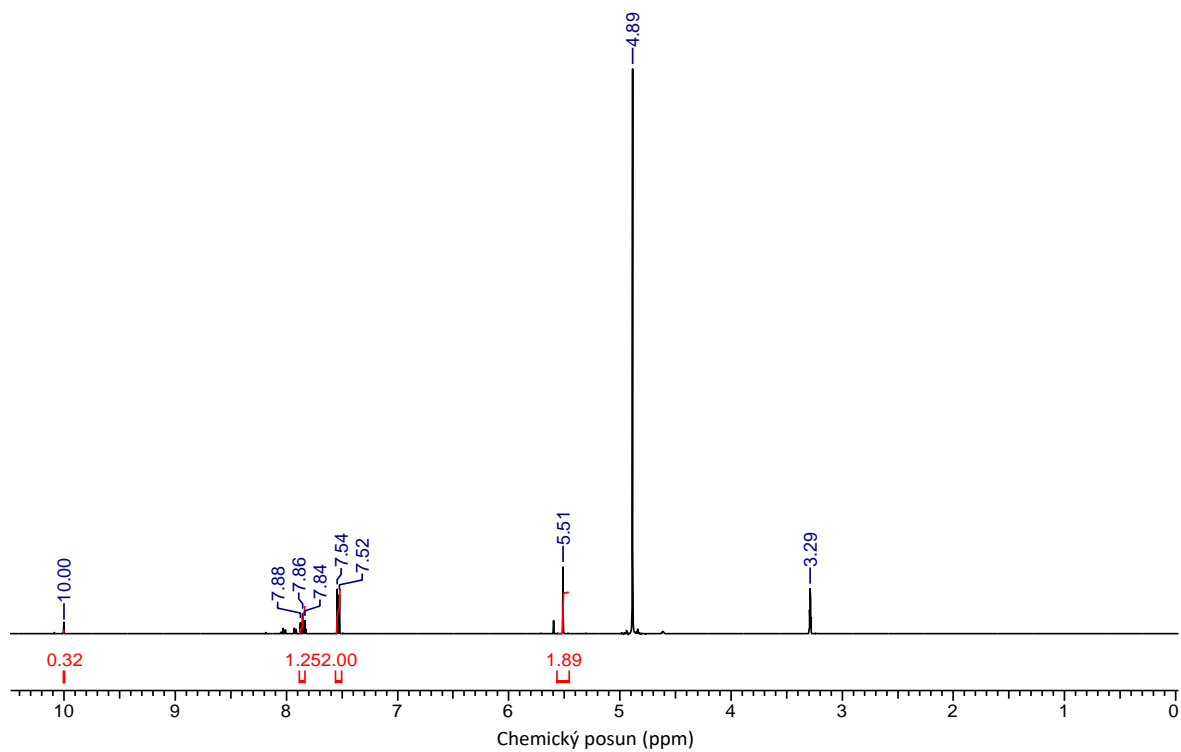
- 
- <sup>1</sup> The Nobel Prize in Physics 1943. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Mon. 25 Feb 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1943/summary/>
- <sup>2</sup> The Nobel Prize in Physics 1952. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Mon. 25 Feb 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/summary/>
- <sup>3</sup> Field, L. D., S. Sternhell, J. R. Kalman. *Organic structures from spectra*. 5th ed. Chichester: Wiley, c2013, xiv, 495 s. ISBN 978-1-118-32545-2
- <sup>4</sup> V. Milata, *Aplikovaná molekulová spektroskopia*. Bratislava: Slovenská technická univerzita, 2008, 600 s. ISBN 978-80-227-2960-4
- <sup>5</sup> obrázok stiahnutý dňa 25.2.2019 z Antcliffe, David & Gordon, Anthony. (2016). *Metabonomics and Intensive Care*. *Critical Care*. 20. 10.1186/s13054-016-1222-8.
- <sup>6</sup> Gordon A. Melson, *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*. New York: Plenum Press, 1979. ISBN 0-306-40140-1
- <sup>7</sup> J. Van Alphen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1936, 55, 835
- <sup>8</sup> N. F. Curtis, *J. Chem. Soc.*, 1960, 0, 4409
- <sup>9</sup> Major C. Thompson, Daryle H. Bush, *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84(9), 1762-1763
- <sup>10</sup> Charles J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89(10), 2495-2496
- <sup>11</sup> B. Dietrich, J.M. Lehn, J.P. Sauvage. *Tetrahedron Lett.* 1969, 10(34), 2889-2892
- <sup>12</sup> P. Guerriero, S. Tarnburini, P.A. Vigato. *Coord. Chem. Rev.* 1995, 139, 17-243
- <sup>13</sup> Major C. Thompson, Daryle Busch, *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 3651–3656
- <sup>14</sup> Otilia Costisor, Linert Wolfgang. *World Scientific*. 2004, viii, 297
- <sup>15</sup> Elliott L. Blinn, Daryle H. Busch. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90(16), 4280-4285
- <sup>16</sup> B. Drahoš, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, É. Tóth, *Inorg. Chem.* 2010, 49, 3224-3238
- <sup>17</sup> B. Drahoš, R. Herchel, Z. Trávníček. *Inorg. Chem.* 2015, 54(7), 3352-3369.
- <sup>18</sup> P. Antal, B. Drahoš, R. Herchel, Z. Trávníček. *Inorg. Chem.* 2016, 55(12), 5957-5972
- <sup>19</sup> Dennis P. Riley, Philip H. Merrell, John A. Stone, Daryle H. Busch. *Inorg. Chem.* 1975, 14(3), 490-494
- <sup>20</sup> Michael G. B. Drew, A. Hamid Bin Othman, Stephen G. Mcfall, Paul D. A. McIlroy, S. Martin Nelson. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1977, 12, 1973–1980



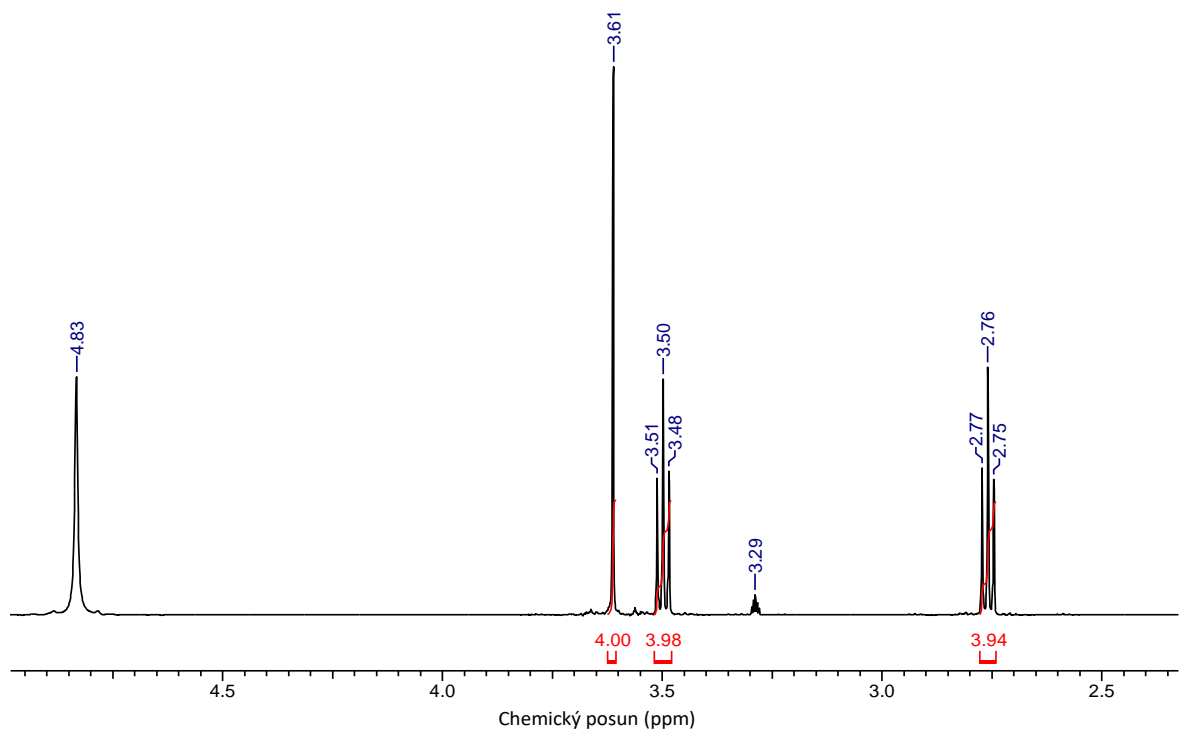
- 
- <sup>21</sup> H. Keypour, H. Khanmohammadi, K. P. Wainwright, M. R. Taylor. *Journal of the Iranian Chemical Society*. **2004**, *1(1)*, 53-64
- <sup>22</sup> J. Grant, Simon & Moore, Peter & A. A. Omar, Hadi & W. Alcock. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 485-489
- <sup>23</sup> Nathaniel W. Alcock, Karappulli P. Balakrishnan, Andrew Berry, Peter Moore, C. James Reader. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, (4), 1089-1093
- <sup>24</sup> Nathaniel W. Alcock, Robert G. Kingston, Peter Moore A Colin Pierpoint. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, (9), 1937-1943
- <sup>25</sup> Nathaniel W. Alcock, Karappulli P. Balakrishnan, Peter Moore, Hadi A. A. Omar. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, (3), 545-550
- <sup>26</sup> Judite Costa, Rita Delgado. *Inorg. Chem.* **1993**, *32(23)*, 5257-5265
- <sup>27</sup> Nathaniel W. Alcock, David C. Liles, Mary Mcpartlin A P. A. Tasker. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, (18), 727-728
- <sup>28</sup> E. P. Papadopoulos, A. Jarrar, C. H. Issidorides. *J. Org. Chem.* **1966**, *31(2)*, 615-616

## 8 Přílohy

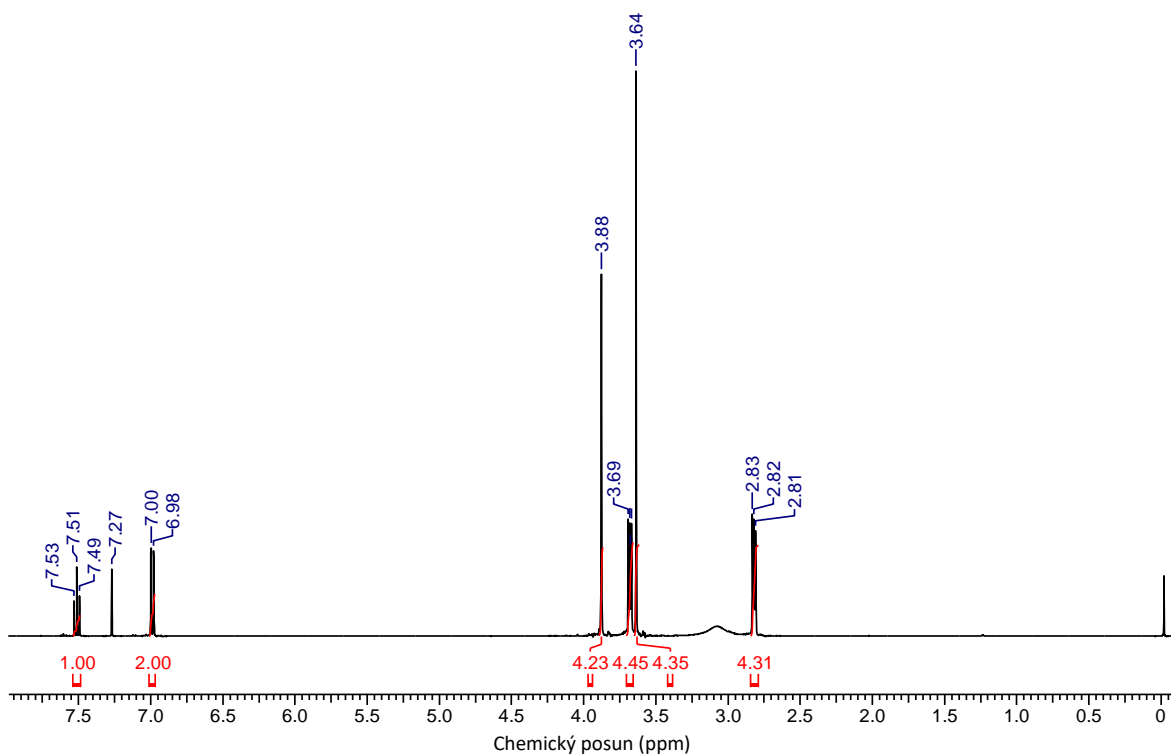
### 8.1 NMR spektrá



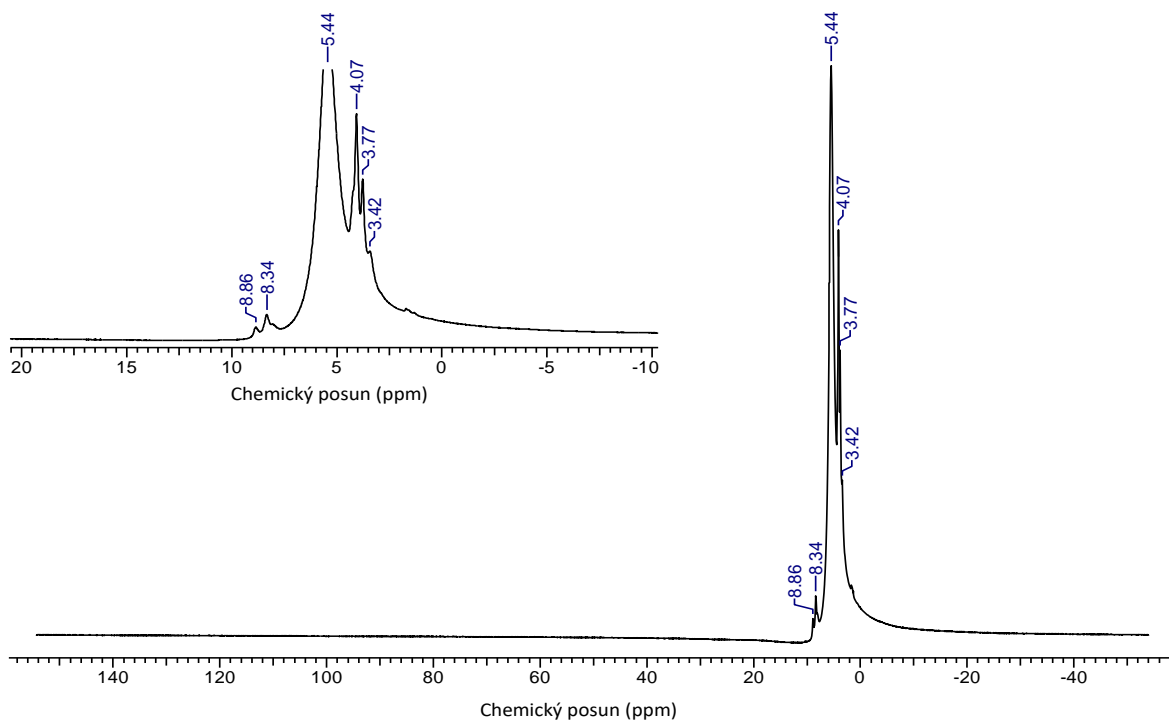
Obr. 10:  $^1\text{H}$  NMR spektrum čistého aldehydu



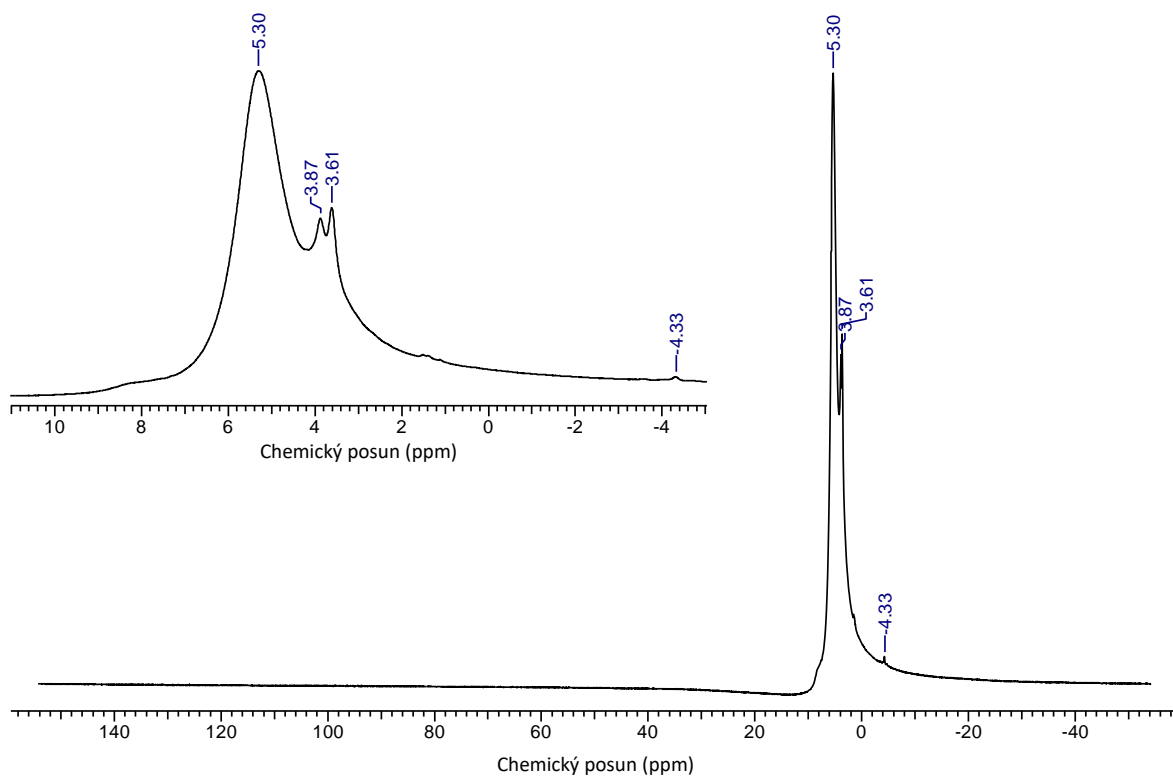
Obr. 11:  $^1\text{H}$  NMR spektrum čistého amínu



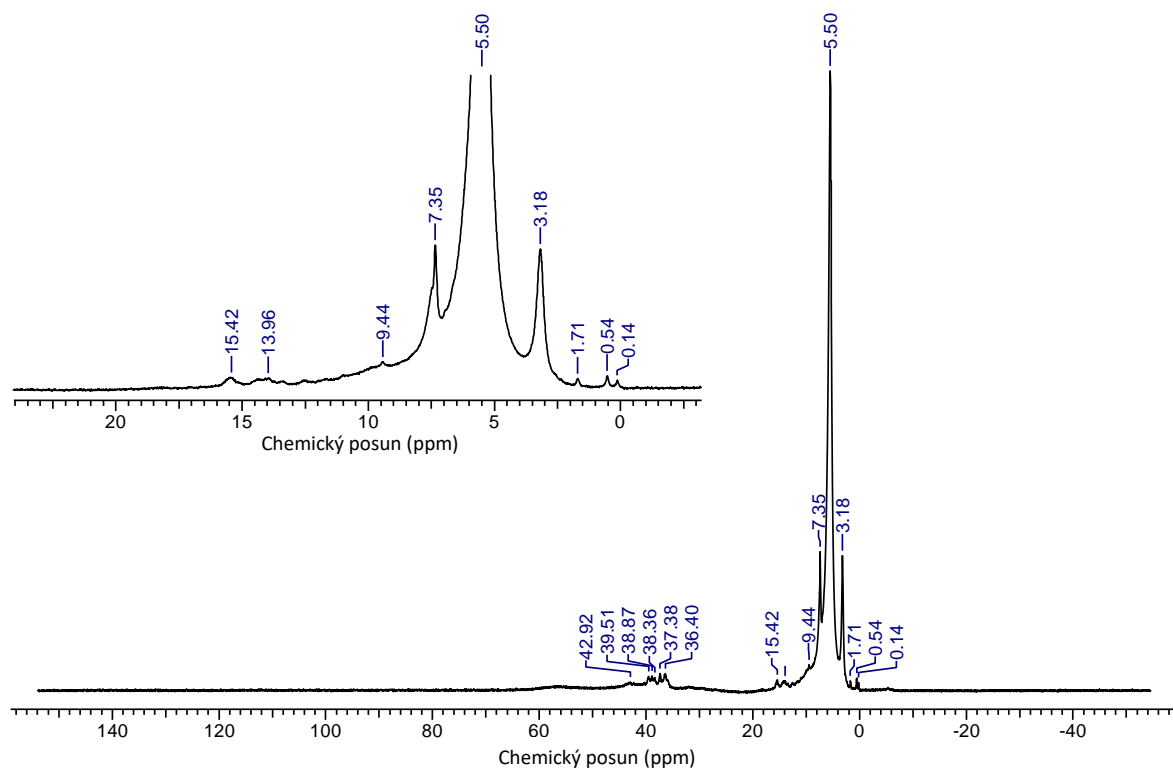
Obr. 12:  $^1\text{H}$  NMR spektrum makrocyklu  $L_1$



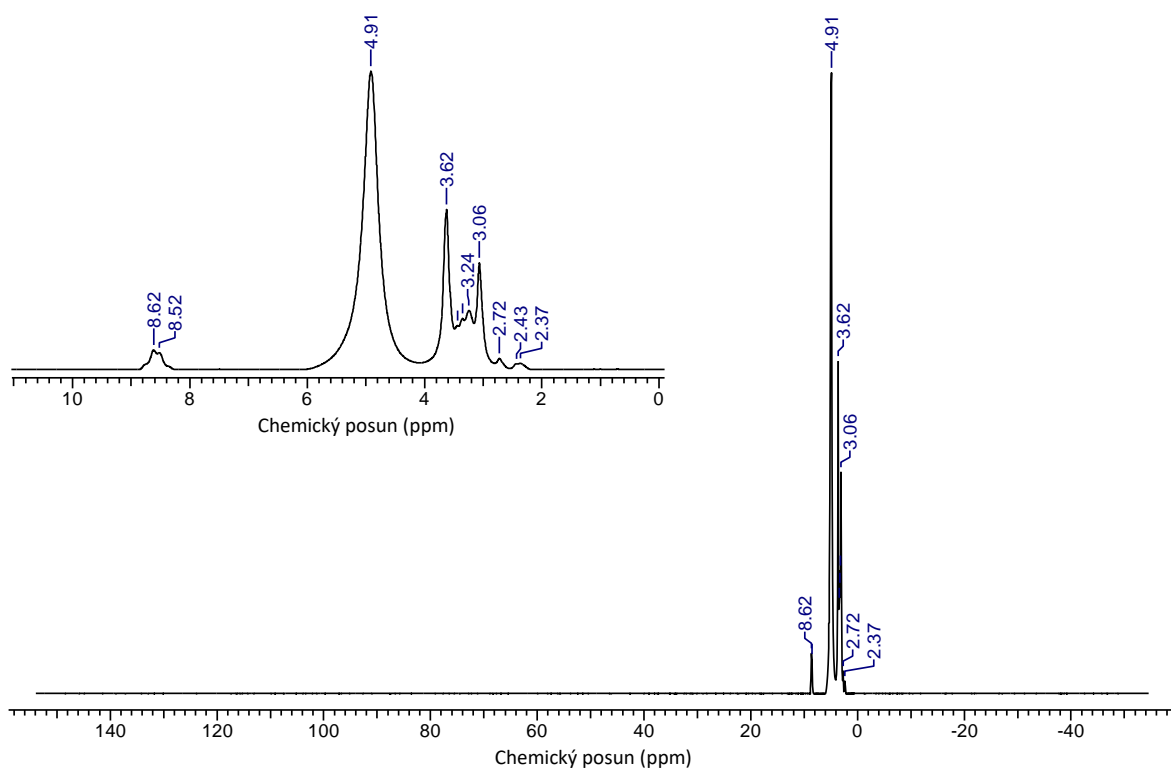
Obr. 13:  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a manganatej soli ihneď po zmiešaní



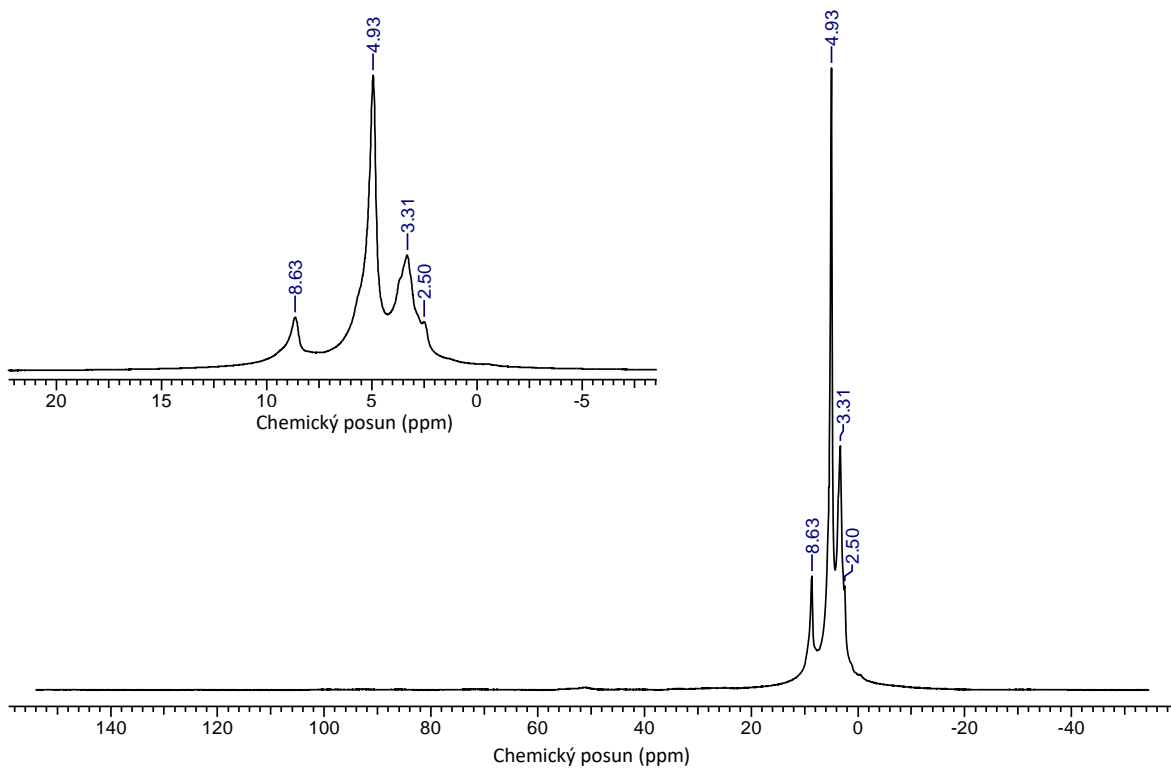
**Obr. 14:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a manganatej soli po dvoch hodinách pri 60 °C



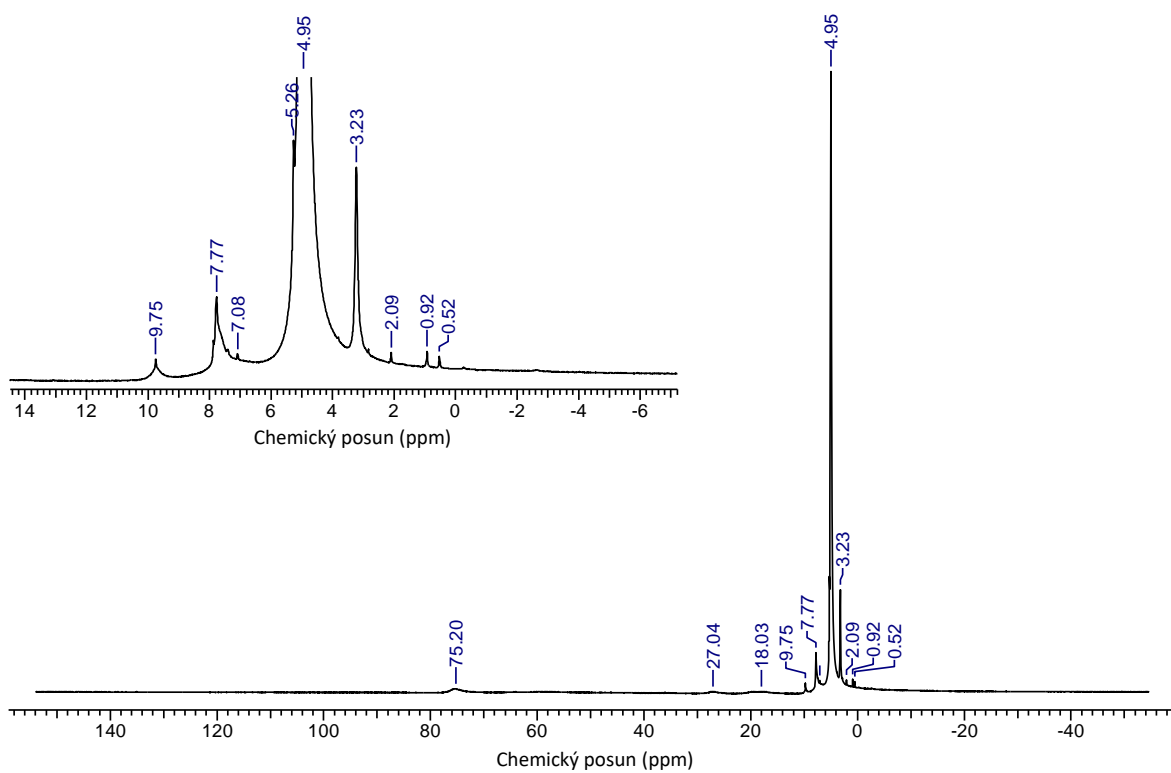
**Obr. 15:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Fe}^{2+}$  soli



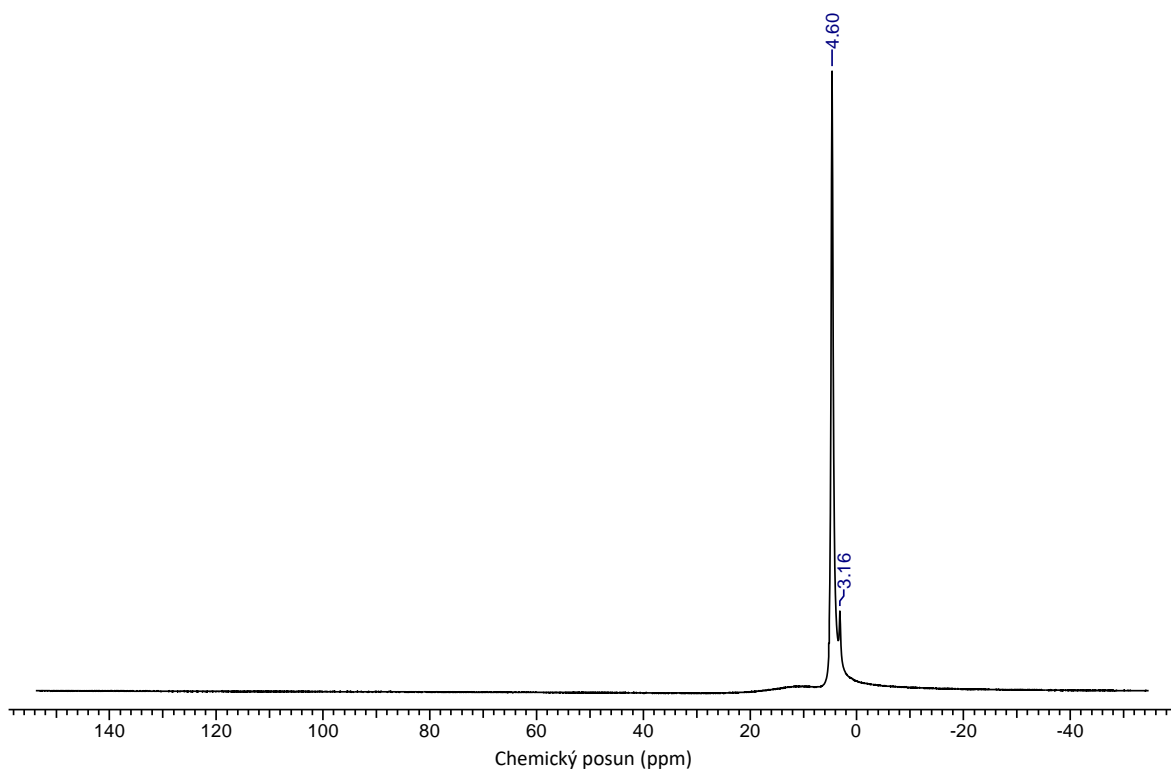
**Obr. 16:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a železatej soli ihneď po zmiešaní



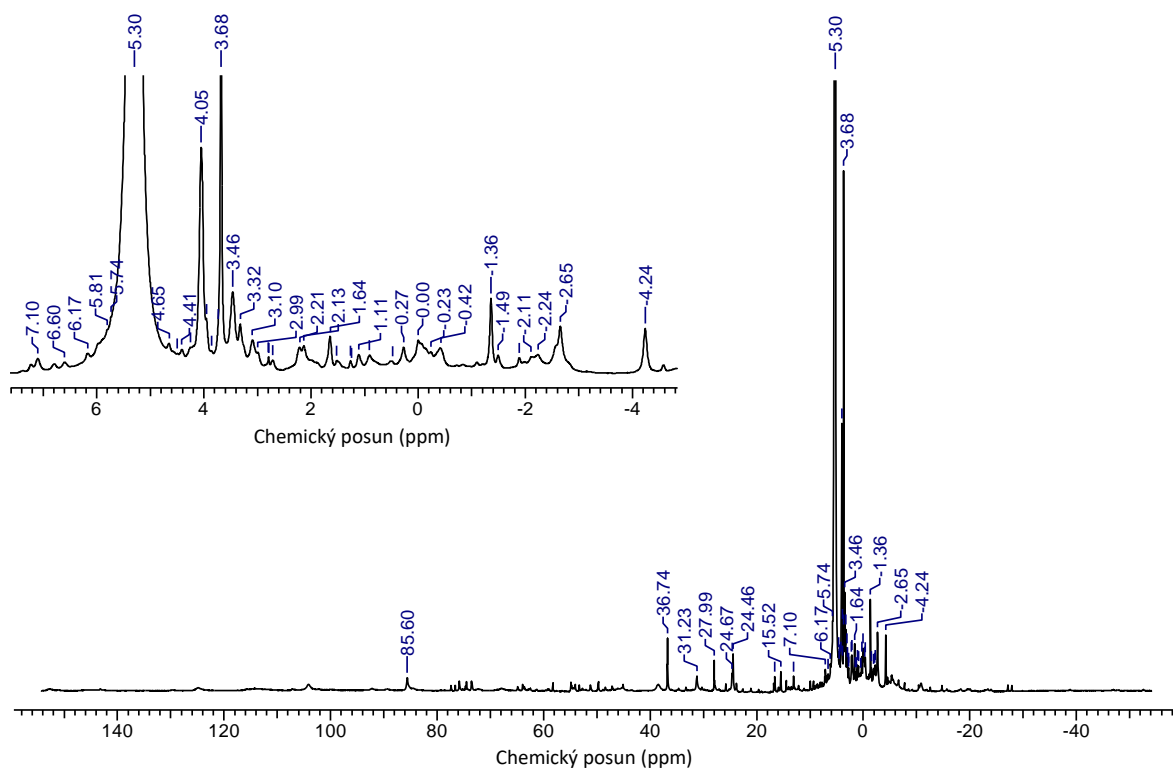
**Obr. 17:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a železatej soli po dvoch hodinách pri 60 °C



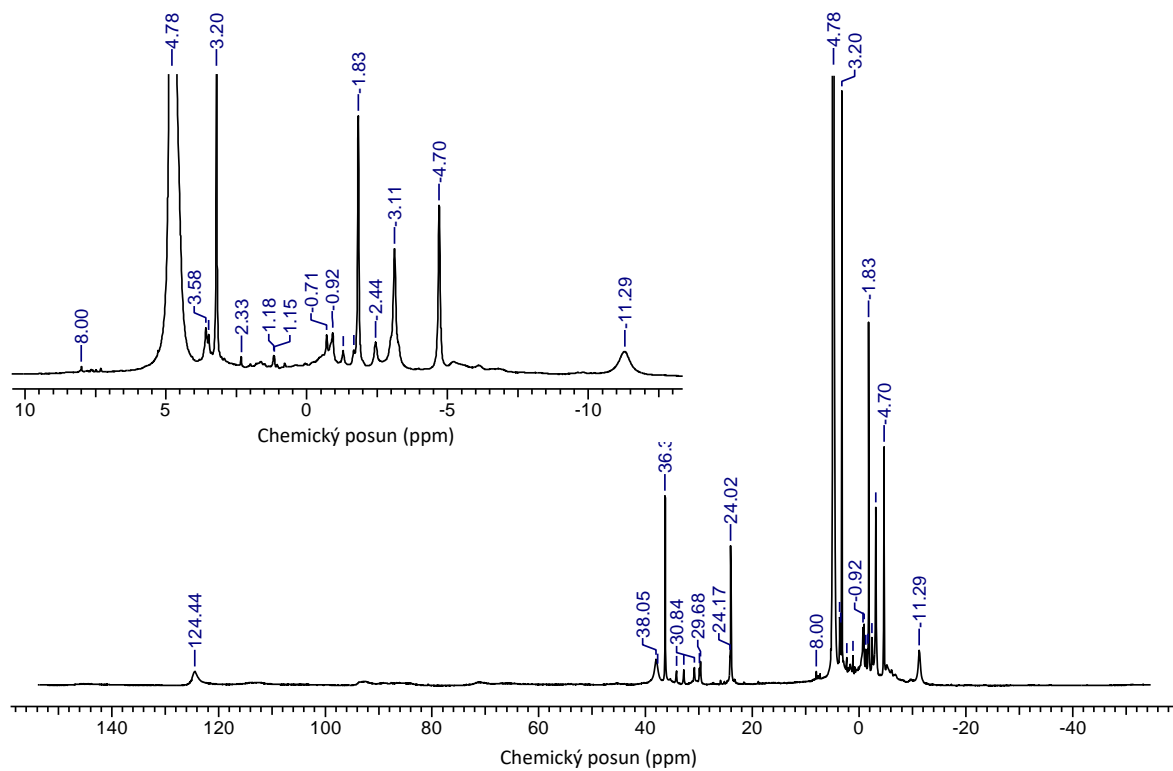
**Obr. 18:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Co}^{2+}$  soli



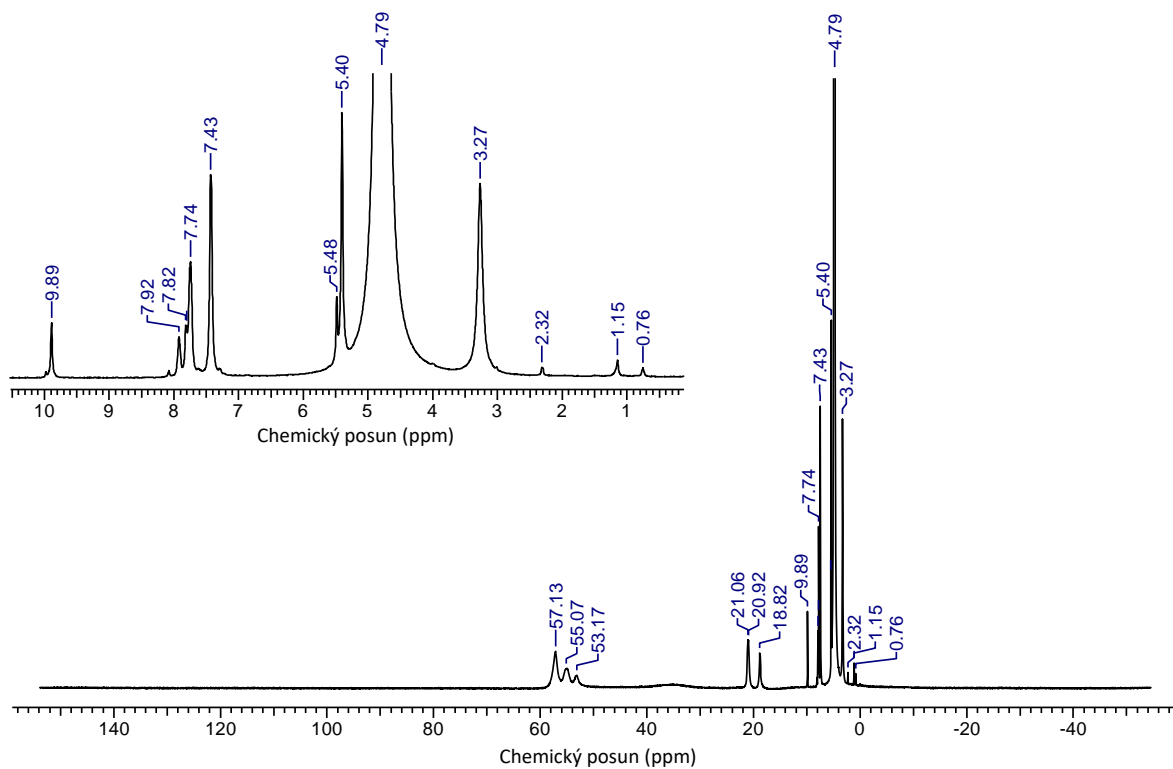
**Obr. 19:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi amínu a  $\text{Co}^{2+}$  soli



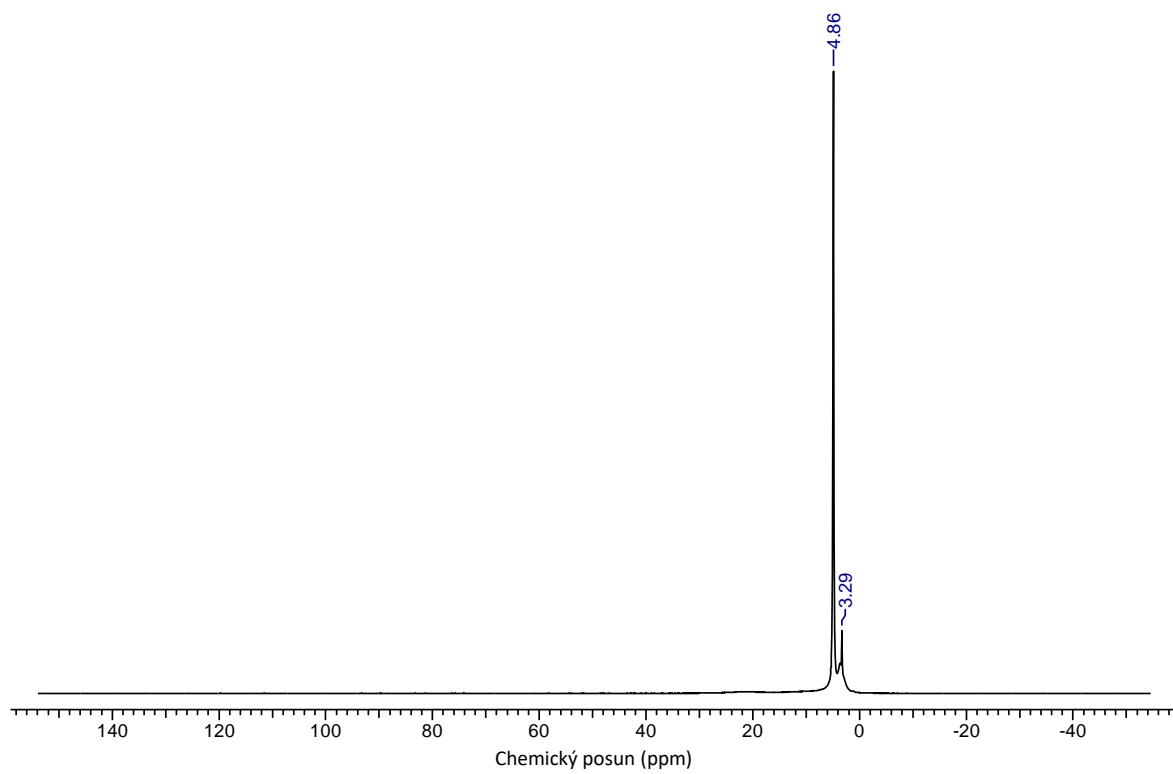
**Obr. 20:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a kobaltnej soli ihneď po zmiešaní



**Obr. 21:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a kobaltnej soli po dvoch hodinách pri  $60\text{ }^\circ\text{C}$

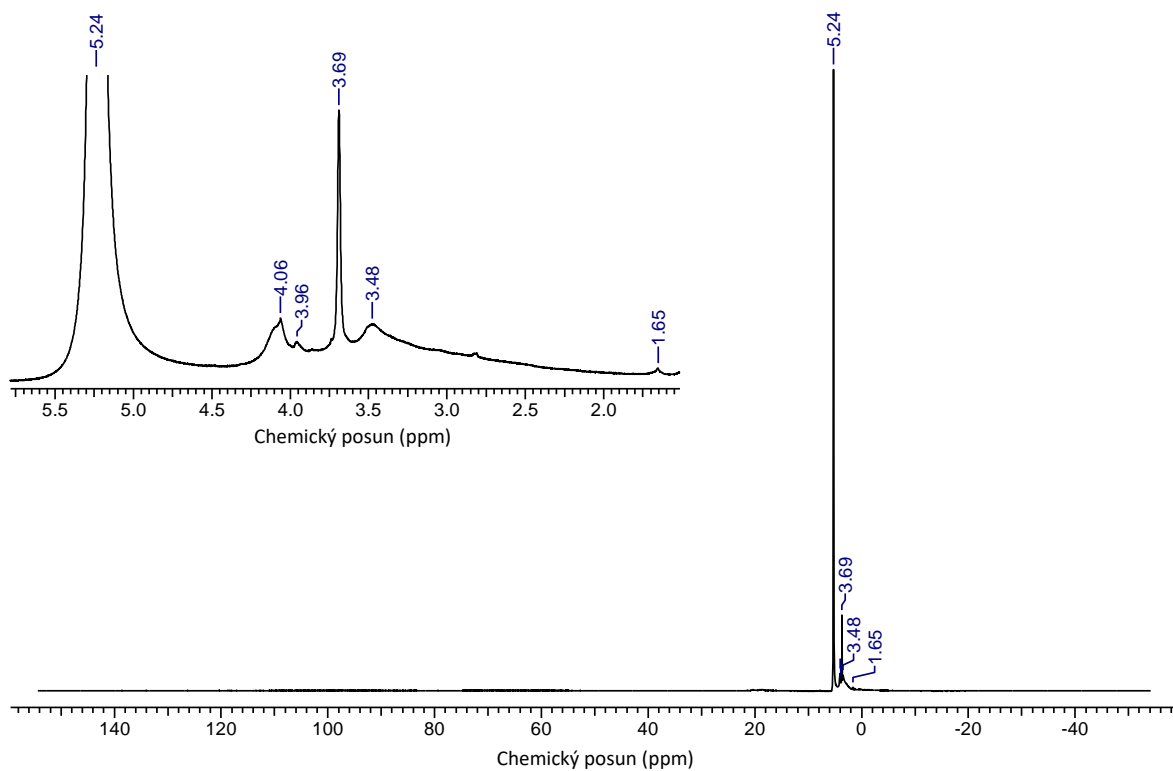


**Obr. 22:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Ni}^{2+}$  soli

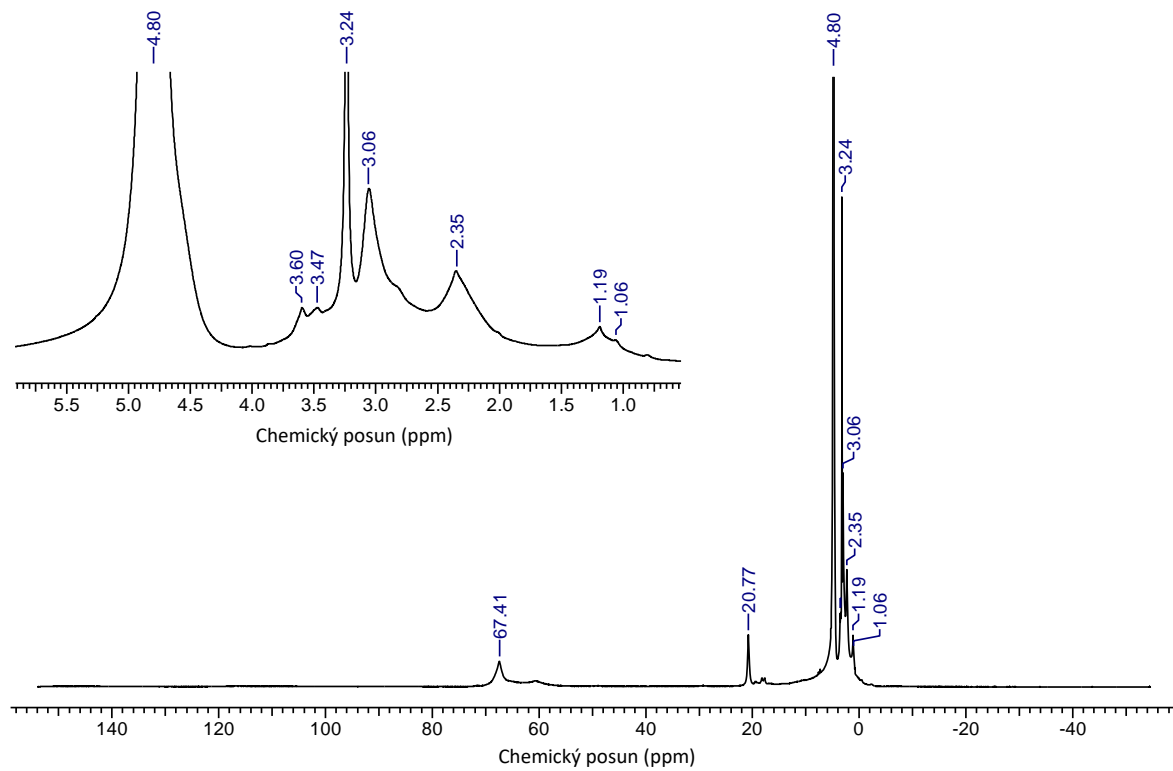


**Obr. 23:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi amínu a  $\text{Ni}^{2+}$  soli

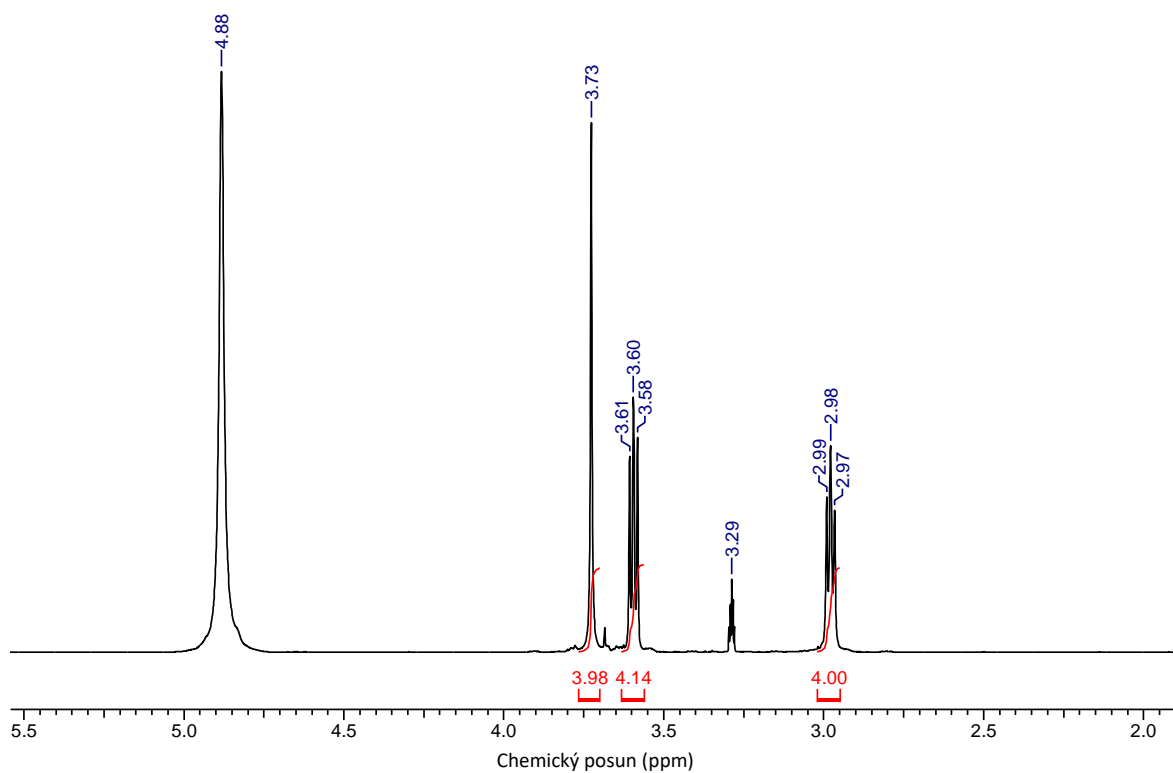




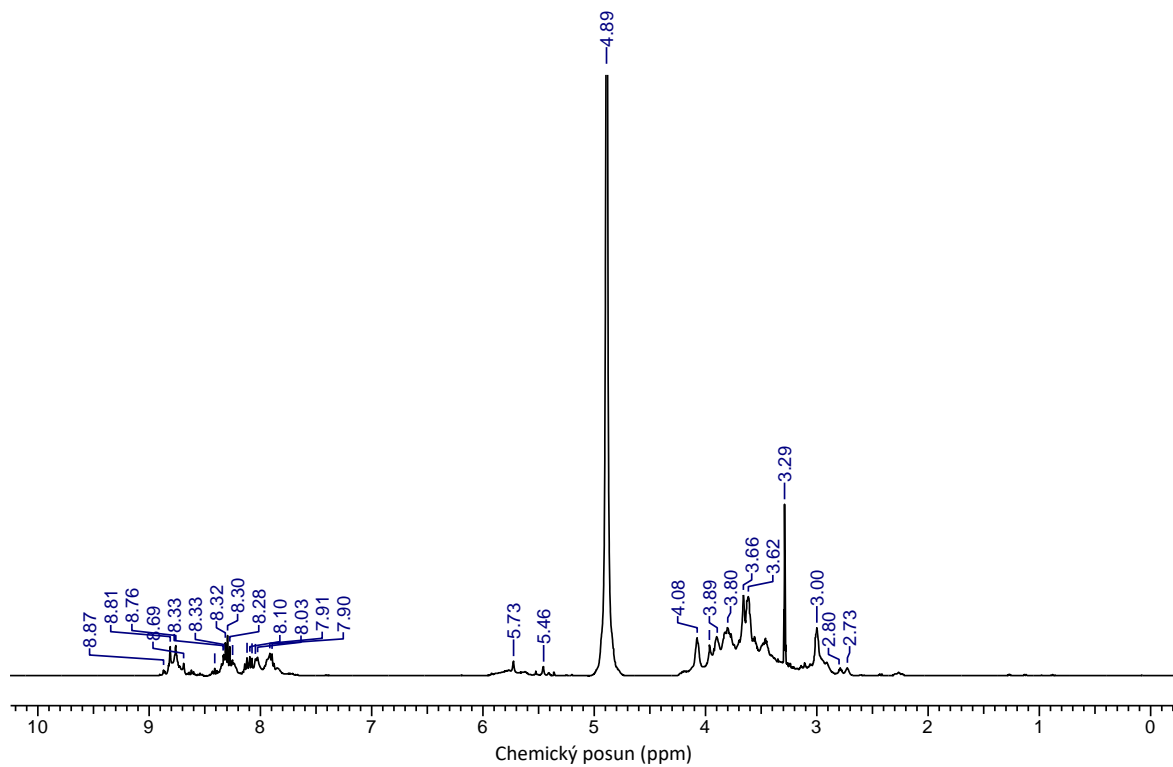
**Obr. 24:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a nikelnatej soli ihneď po zmiešaní



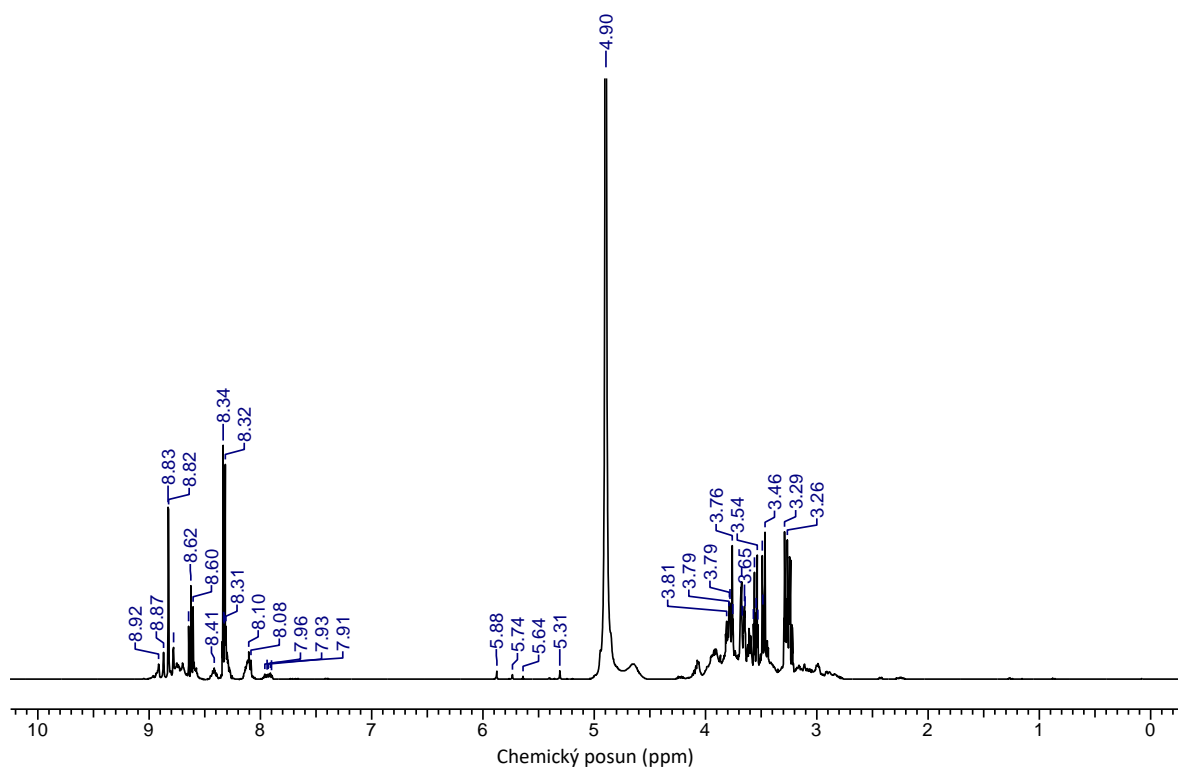
**Obr. 25:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a nikelnatej soli po dvoch hodinách pri 60 °C



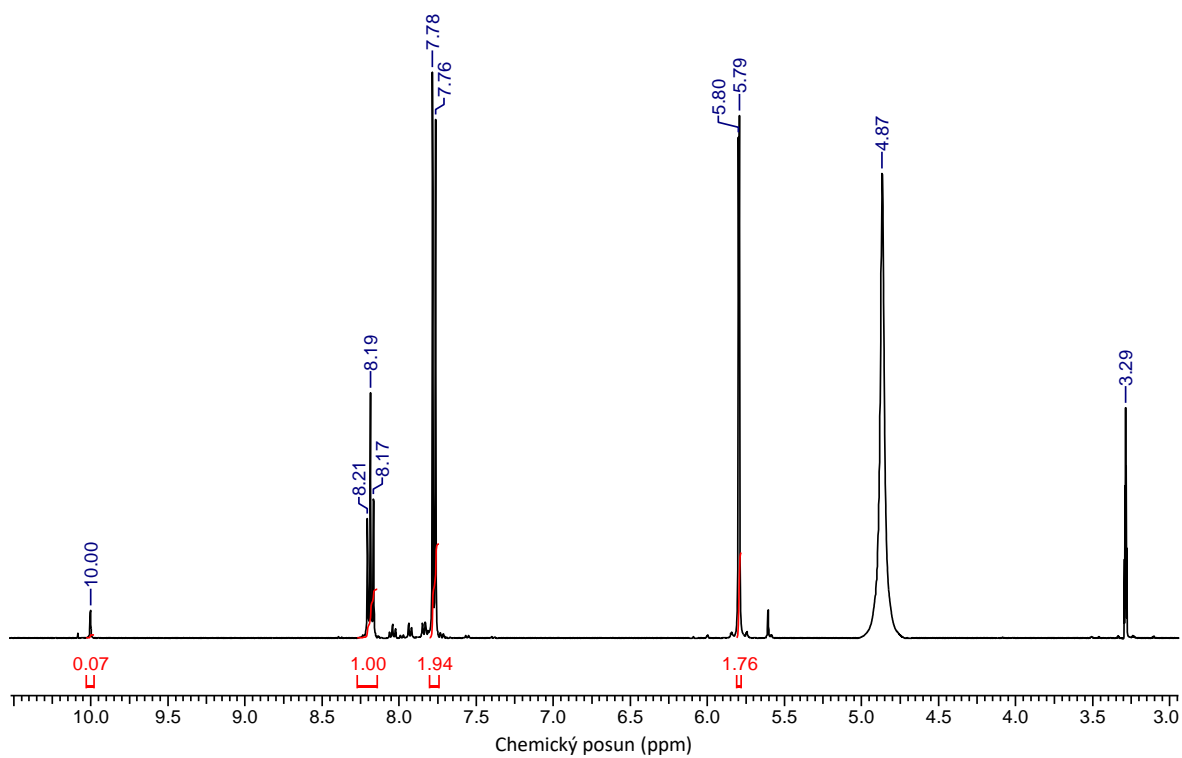
**Obr. 26:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi amínu a  $\text{Cd}^{2+}$  soli



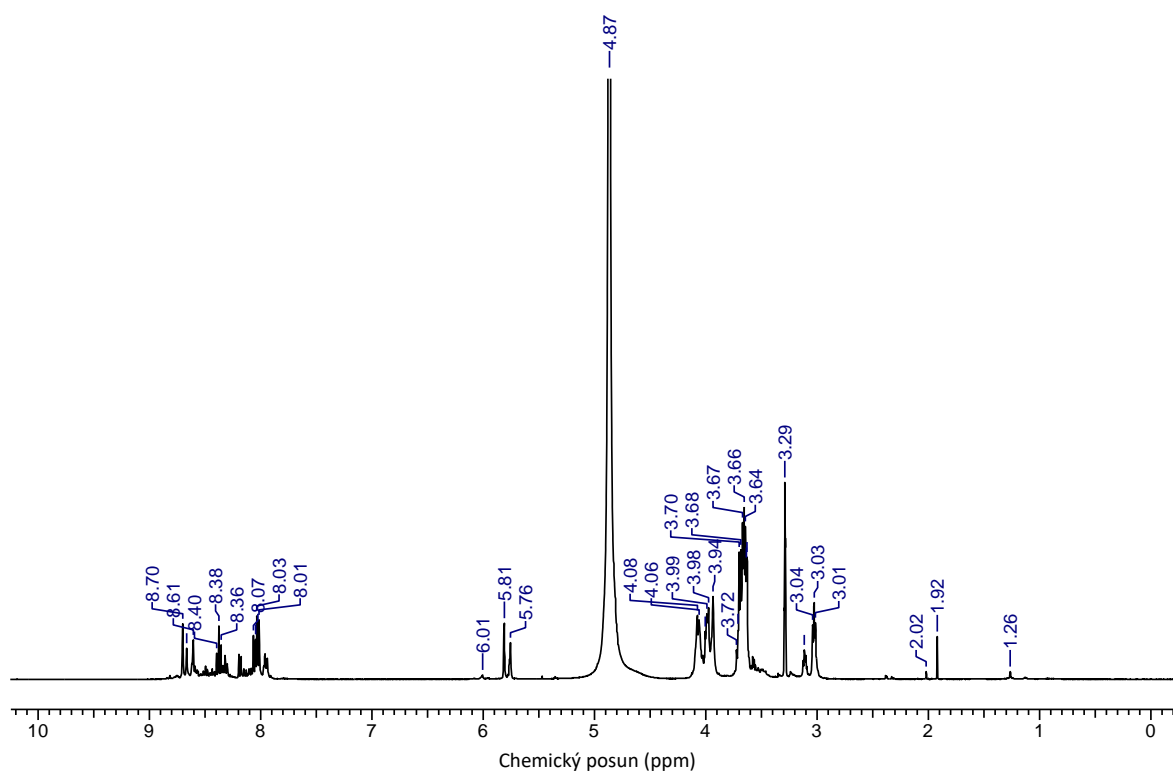
**Obr. 27:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a kadmatej soli ihneď po zmiešaní



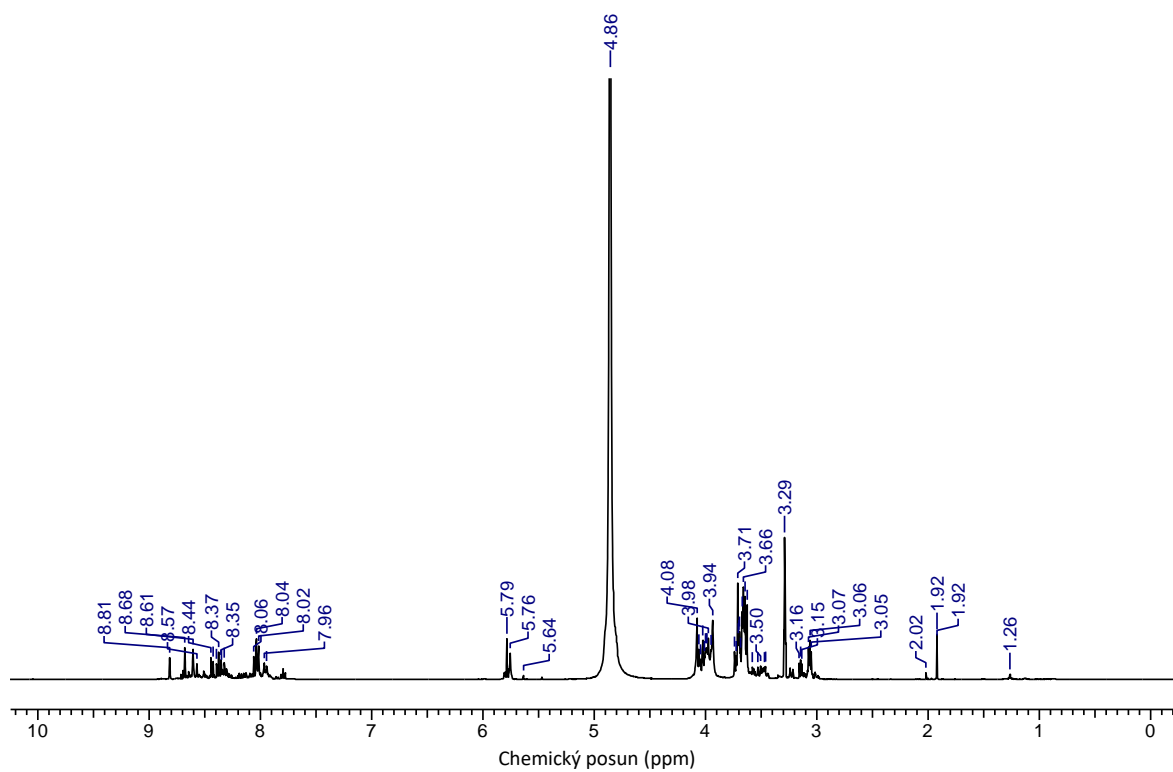
**Obr. 28:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a kademnatej soli po dvoch hodinách pri  $60\text{ }^\circ\text{C}$



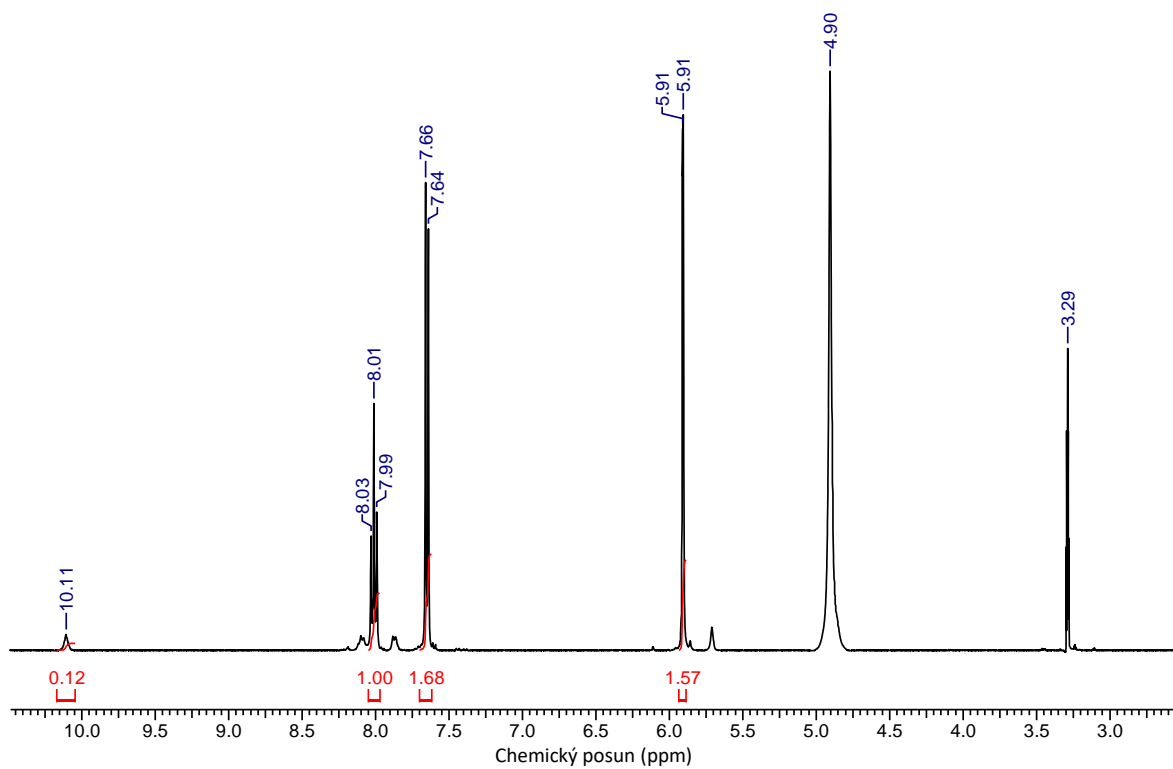
**Obr. 29:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Zn}^{2+}$  soli



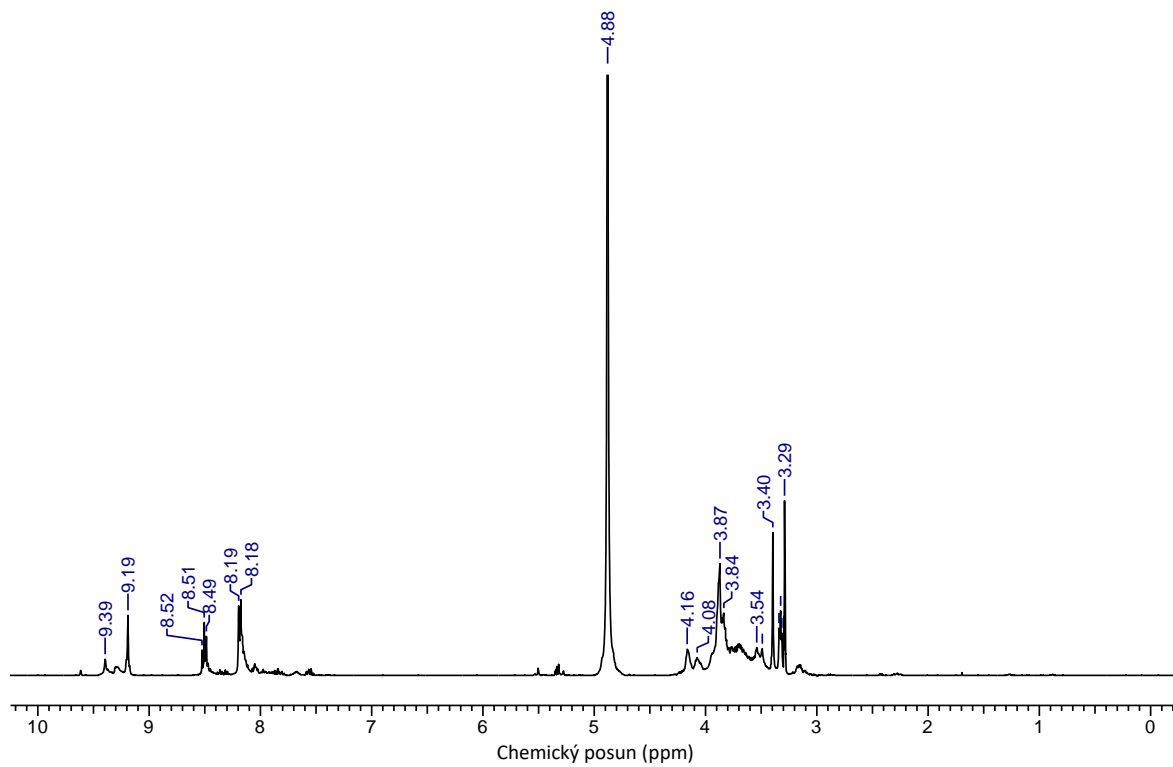
**Obr. 30:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a zinočnatej soli ihneď po zmiešaní



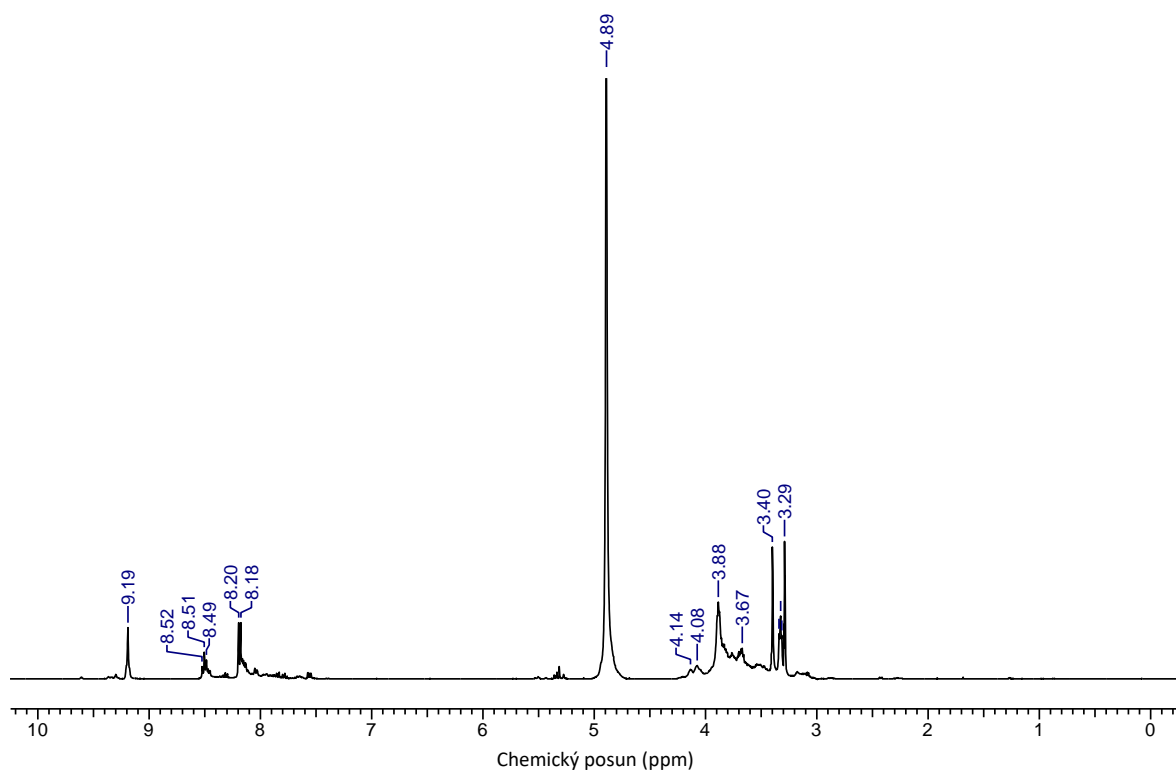
**Obr. 31:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a zinočnatej soli po dvoch hodinách pri  $60\text{ }^\circ\text{C}$



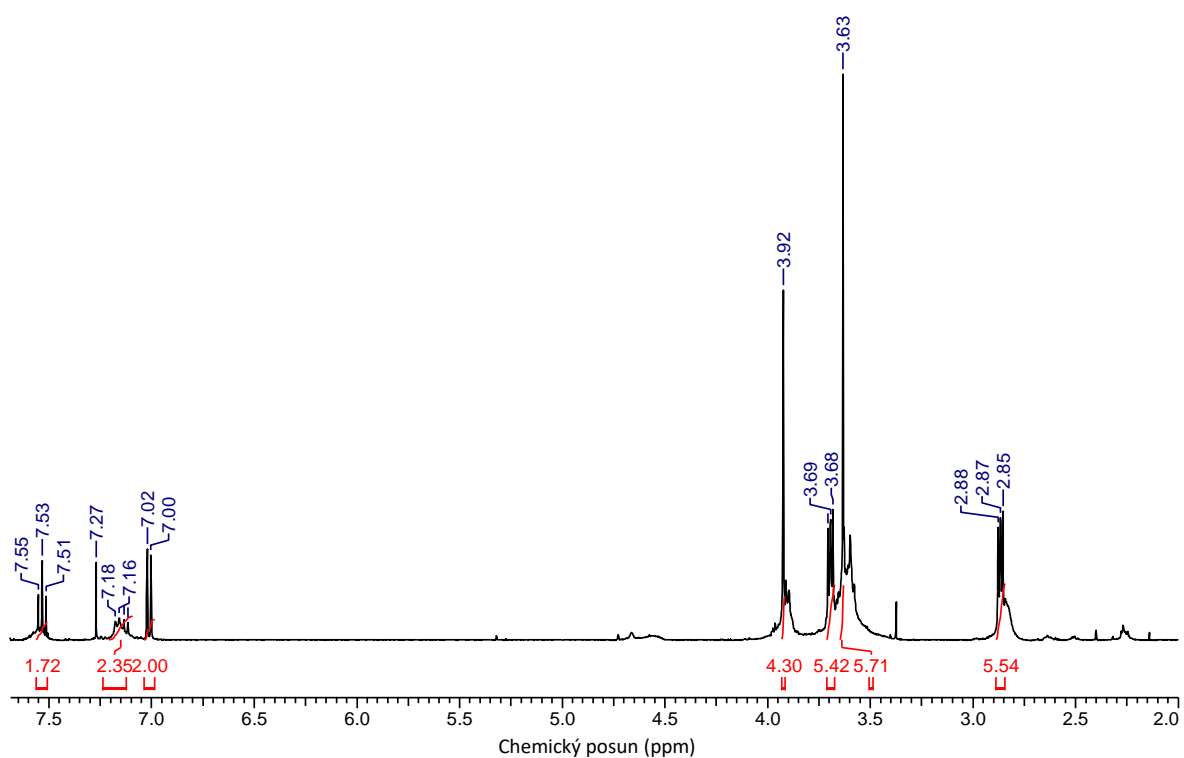
**Obr. 32:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu a  $\text{Pb}^{2+}$  soli



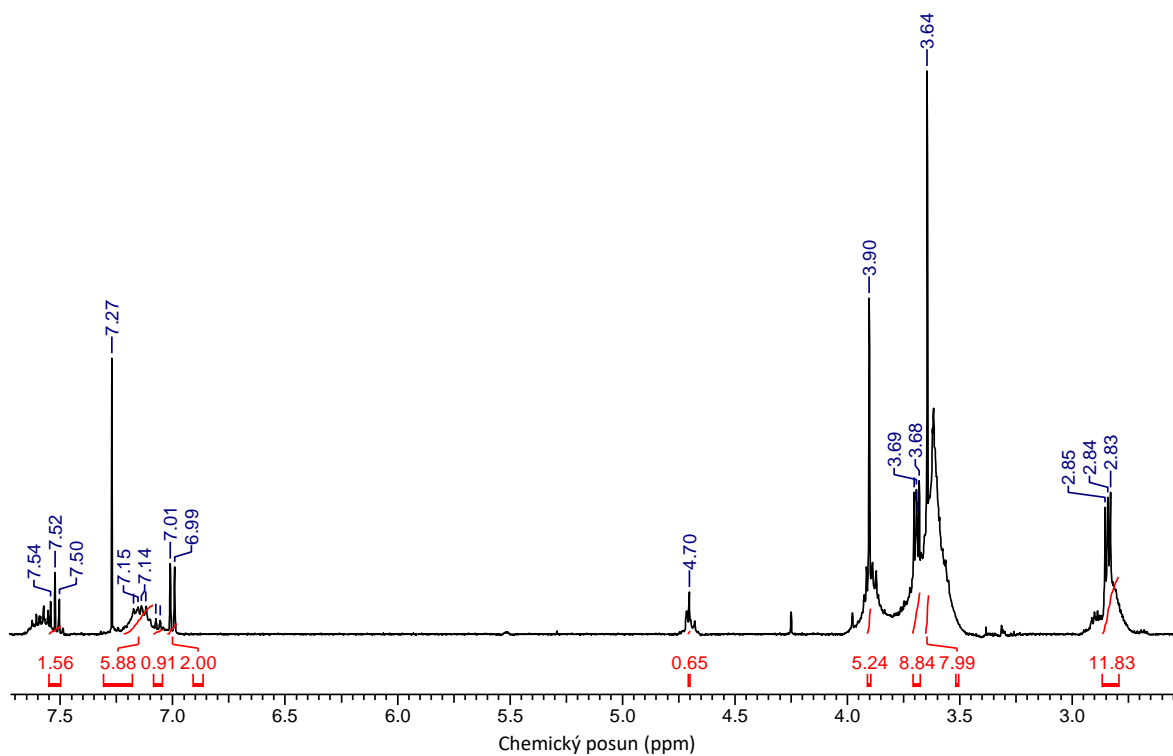
**Obr. 33:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a olovnatej soli ihneď po zmiešaní



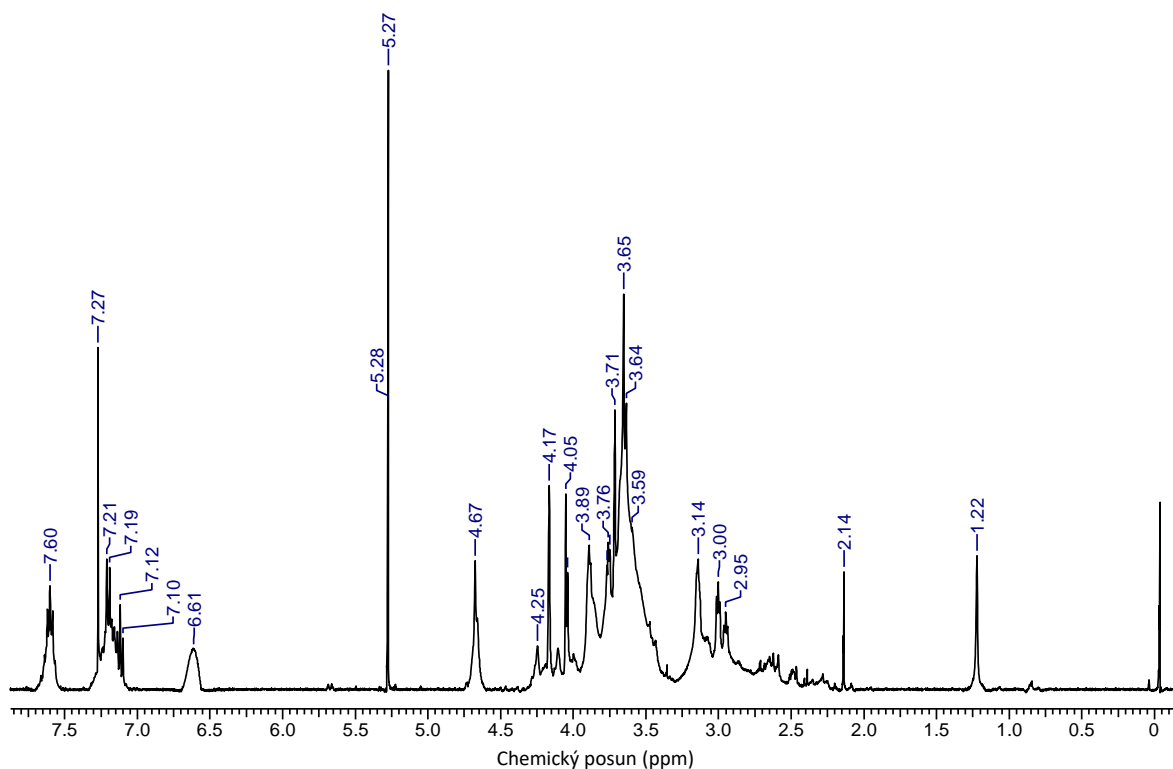
**Obr. 34:**  $^1\text{H}$  NMR spektrum zmesi aldehydu, amínu a olovnatej soli po dvoch hodinách  $60\text{ }^\circ\text{C}$  soli



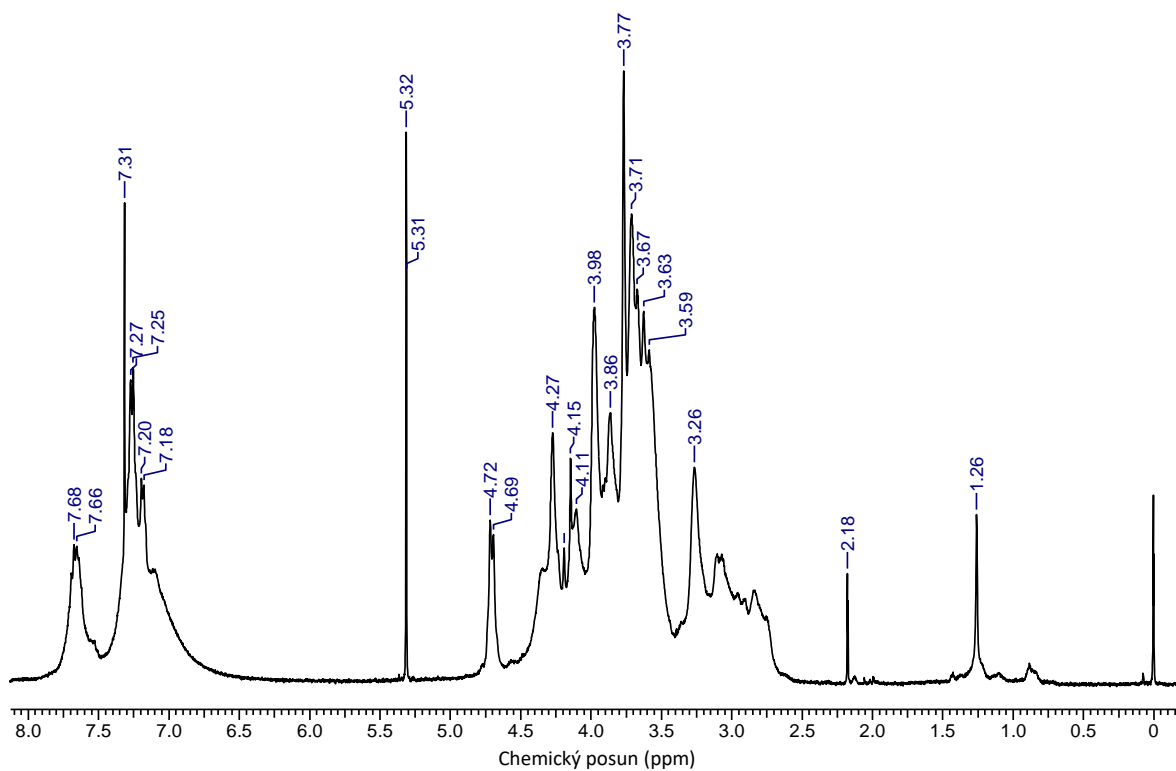
**Obr. 35:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím železnatej soli ako templátového iónu



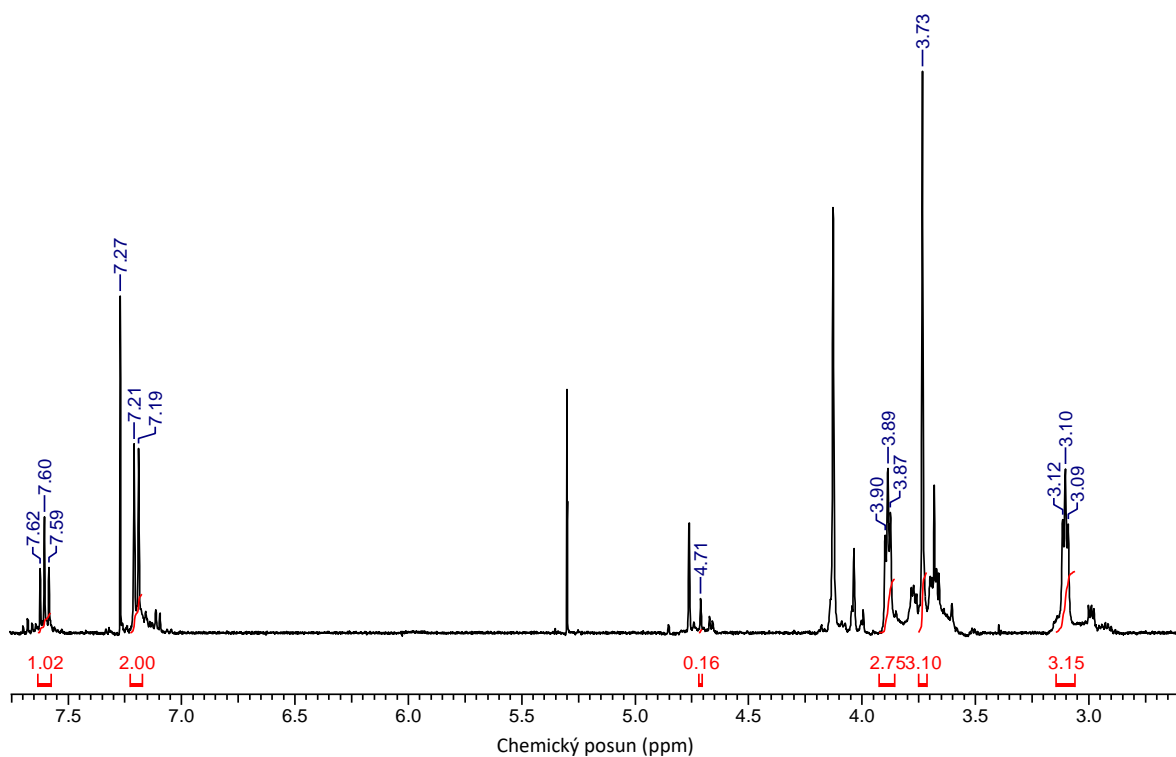
**Obr. 36:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím kobaltnej soli ako templátového iónu



**Obr. 37:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím nikelnej soli ako templátového iónu

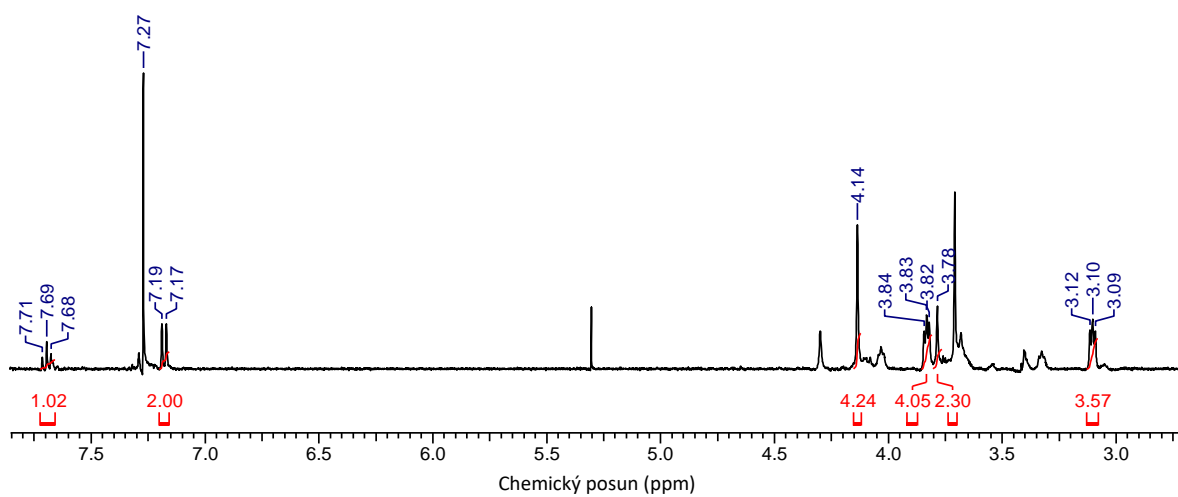


**Obr. 38:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím kadmnej soli ako templátového iónu



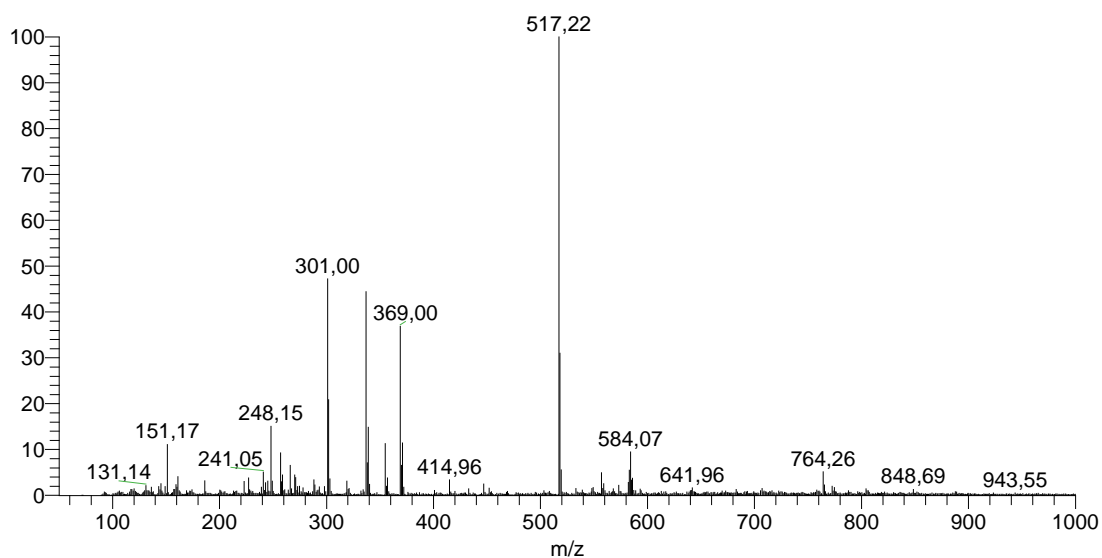
**Obr. 39:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím zinočnatej soli ako templátového iónu



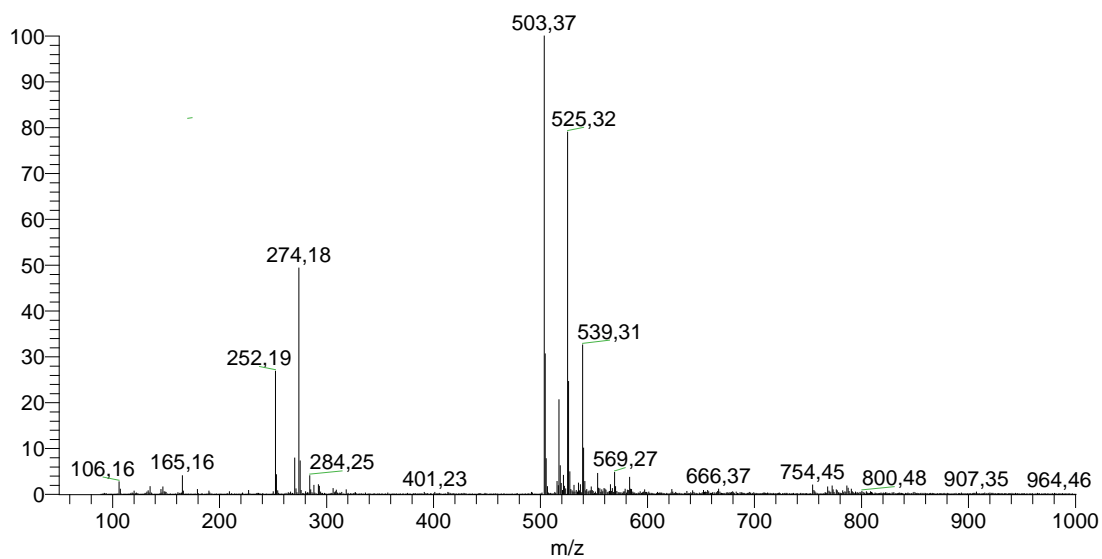


**Obr. 40:** NMR spektrum výslednej zmesi produktov pripravených cyklizačnou reakciou s použitím olovnatej soli ako templátového iónu

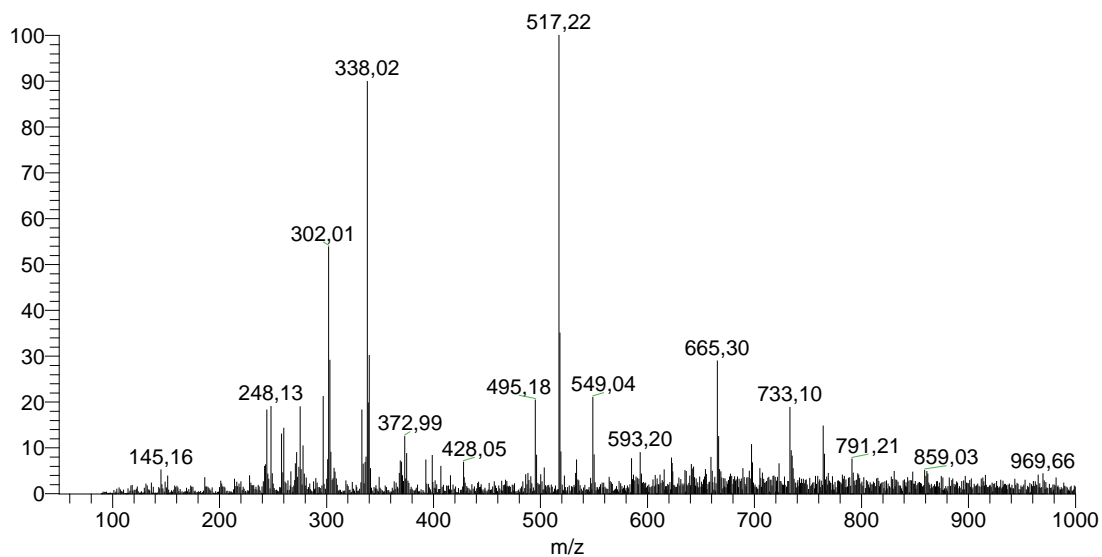
## 8.2 MS spektrá



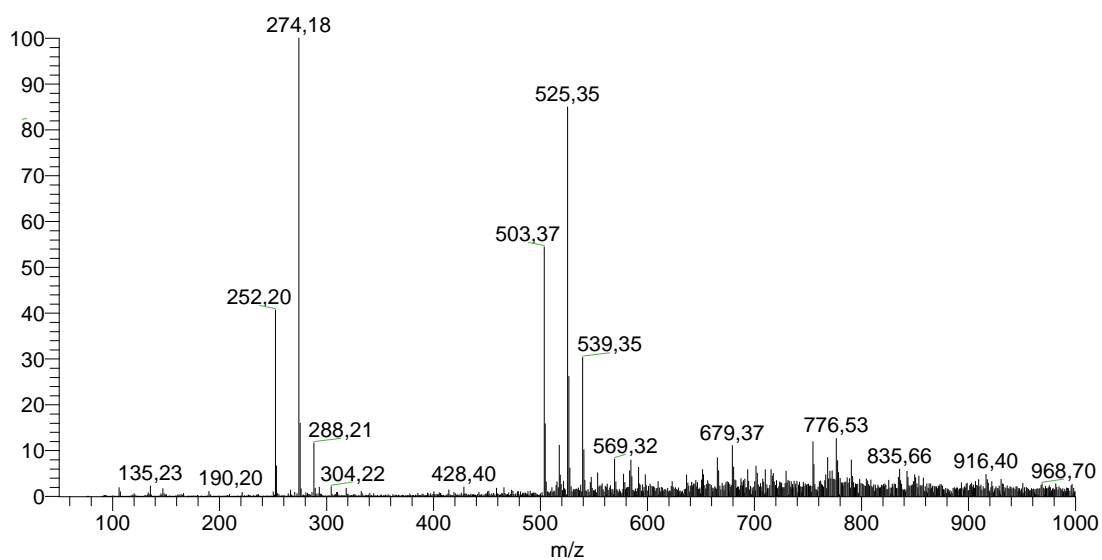
**Obr. 41:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $Mn^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



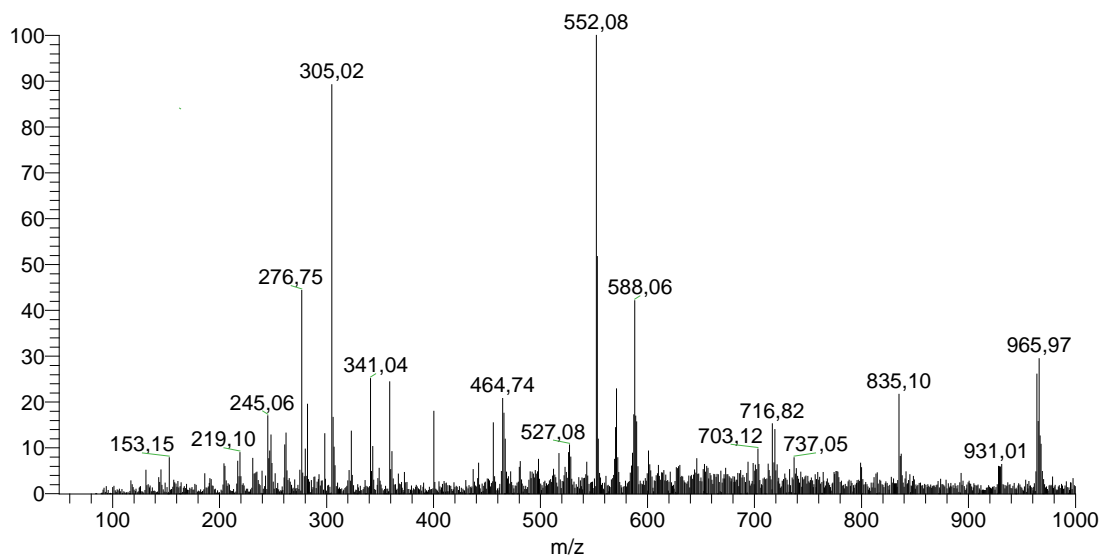
**Obr. 42:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $Mn^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



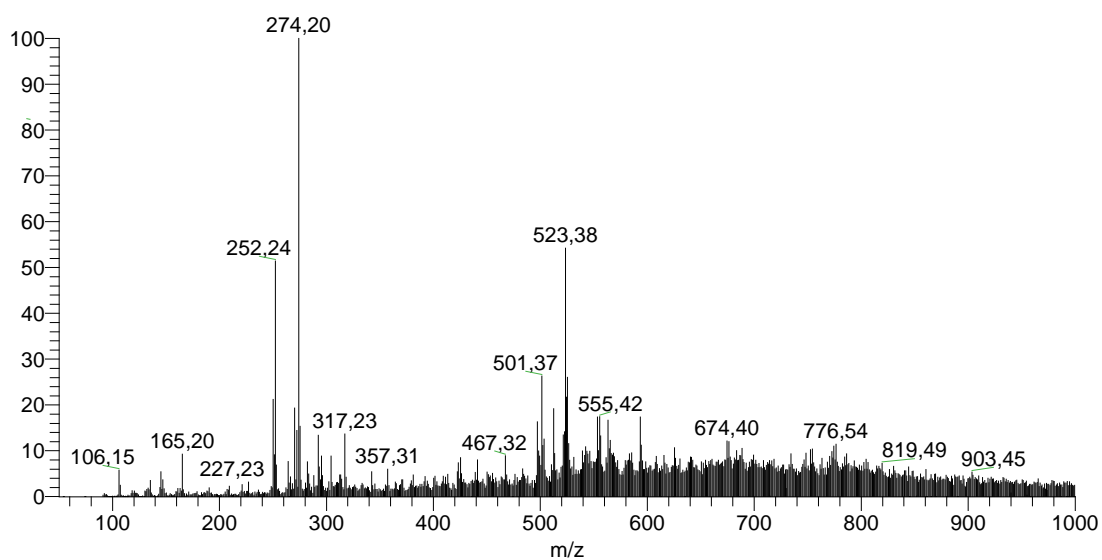
**Obr. 43:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $\text{Fe}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



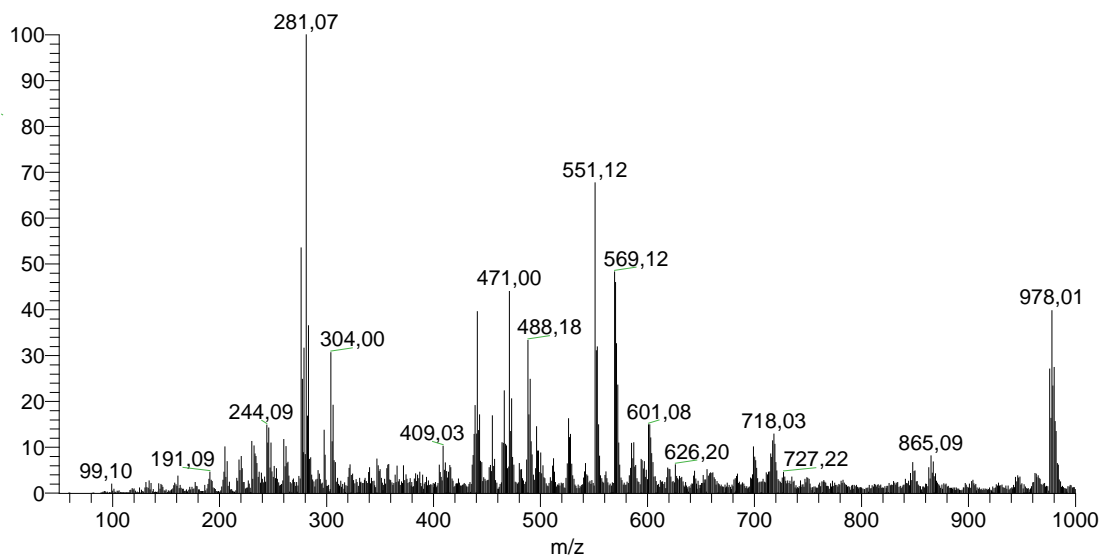
**Obr. 44:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $\text{Fe}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



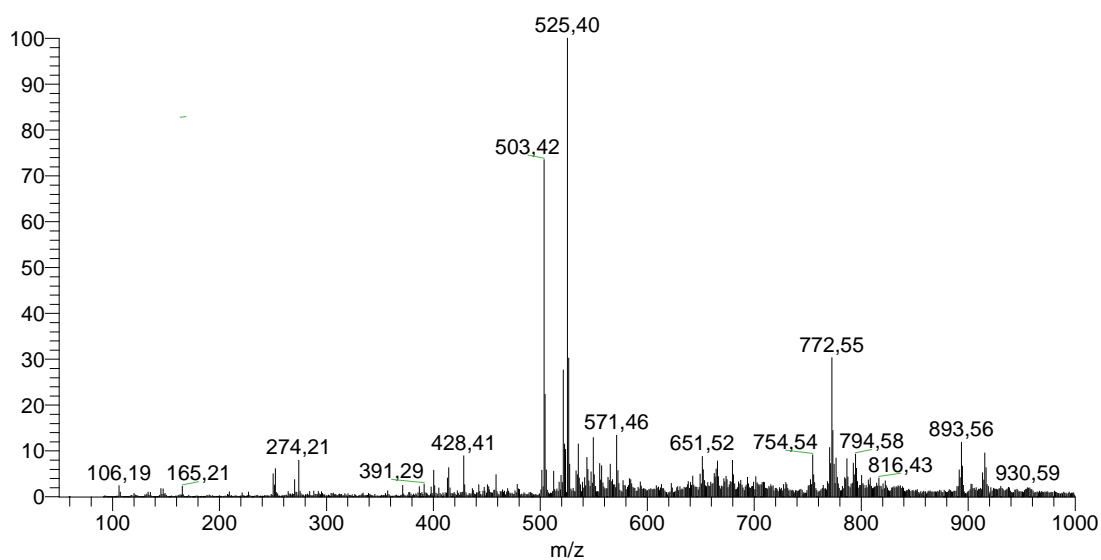
**Obr. 45:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $\text{Co}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



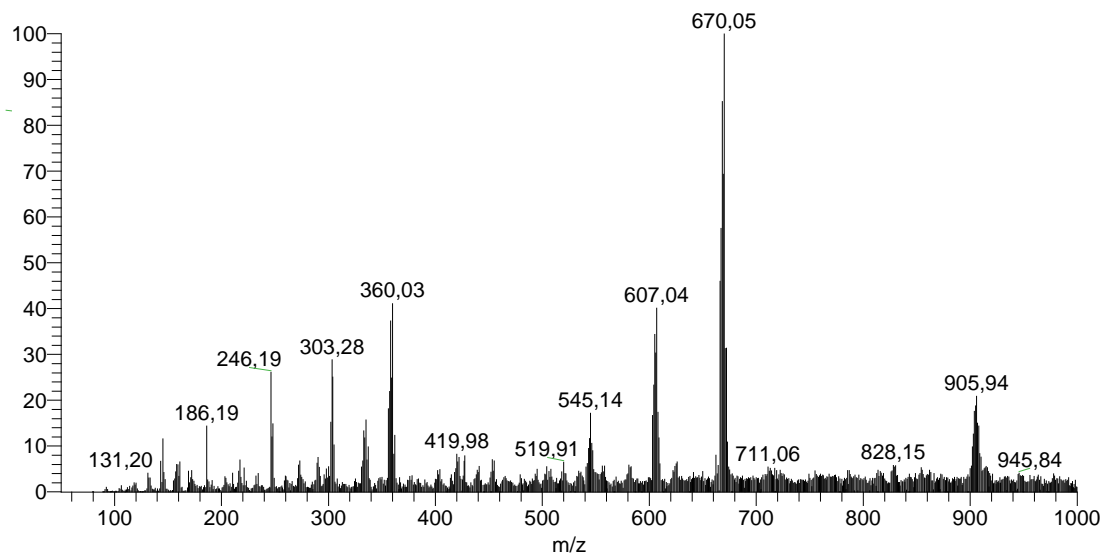
**Obr. 46:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $\text{Co}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



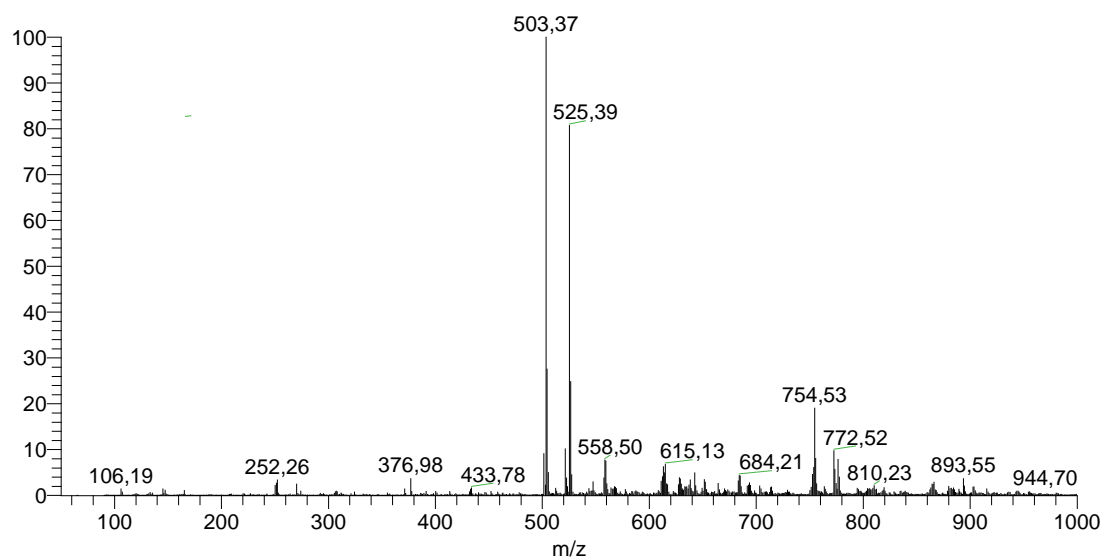
**Obr. 47:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $\text{Ni}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



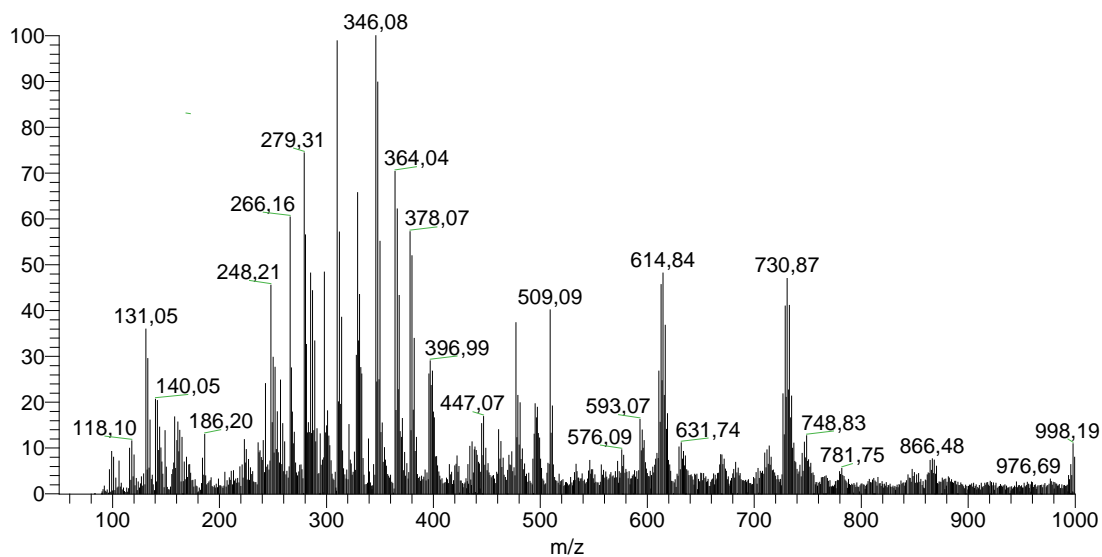
**Obr. 48:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $\text{Ni}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



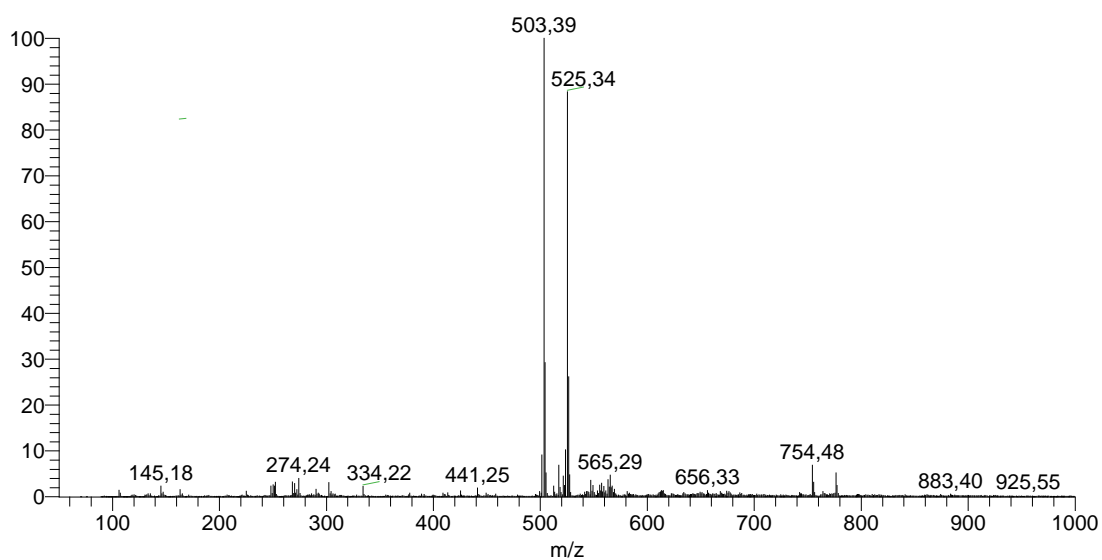
**Obr. 49:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $\text{Cd}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



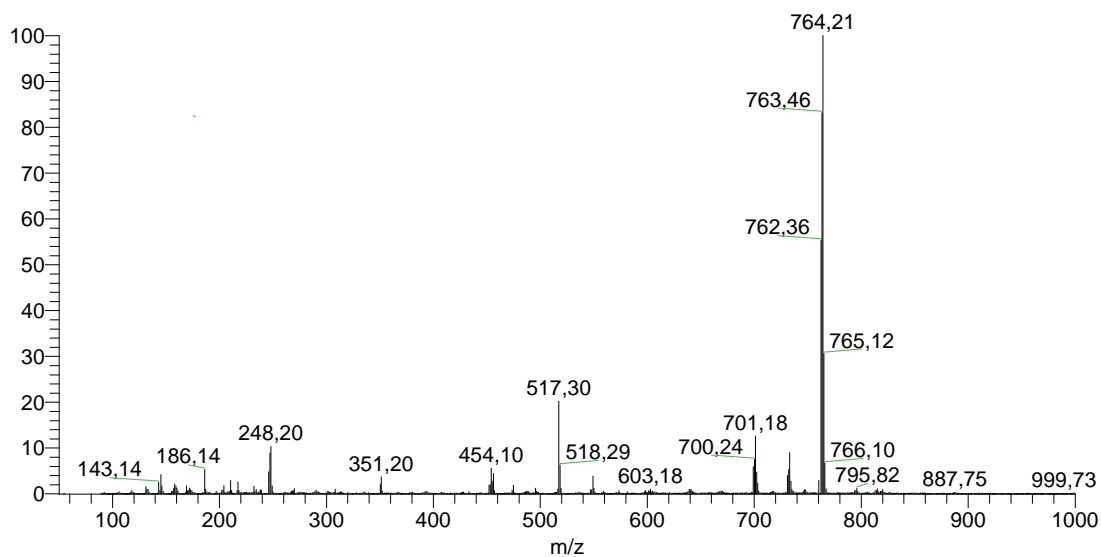
**Obr. 50:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $\text{Cd}^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



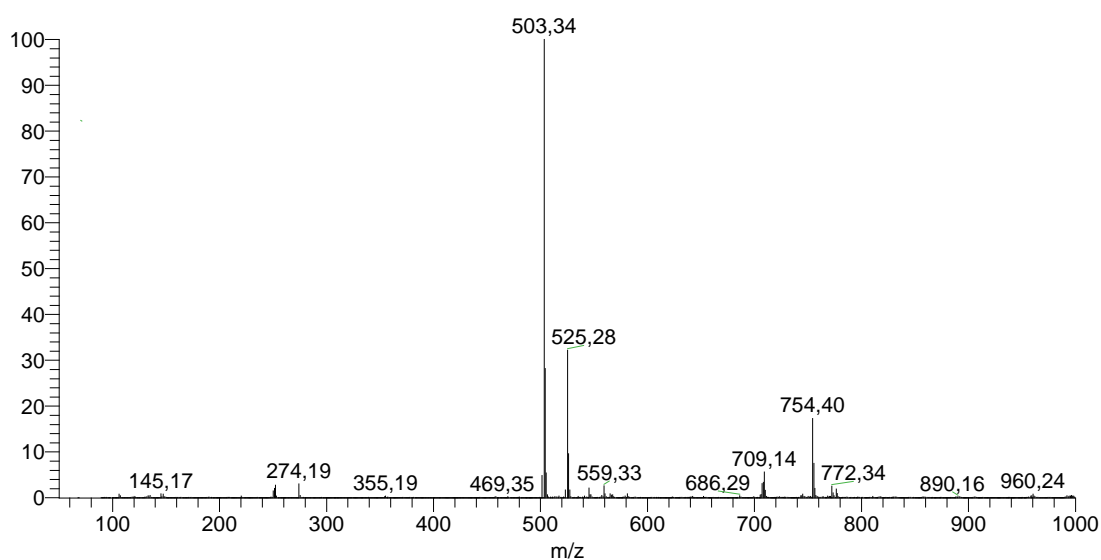
**Obr. 51:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $Zn^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



**Obr. 52:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $Zn^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



**Obr. 53:** MS spektrum Schiffovej bázy,  $Pb^{2+}$  bol použitý ako templátový ión



**Obr. 54:** MS spektrum makrocyclického ligandu,  $Pb^{2+}$  bol použitý ako templátový ión