

Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta



**PRÍPRAVA 19-ČLENNÉHO PYRIDÍNOVÉHO
MAKROCYKlickÉHO LIGANDU S VYUŽITÍM
NMR-SPEKTROSKOPIE PRI JEHO ANALÝZE**

BAKALÁŘSKA PRÁCE

Študijný program: Chemie

Študijný odbor: Bioanorganická chemie

Školiace pracovisko: Katedra anorganické chemie

Školiteľ: Mgr. Peter Antal, Ph.D.

2018

Bc. Vladimír Cesnek

Prehlásenie:

Prehlasujem, že bakalársku prácu s názvom: *Príprava 19-členného pyridínového makrocyclickeho ligandu s využitím NMR-spektroskopie pri jeho analýze* 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 30. 4. 2018

.....
Podpis

Abstrakt

V rámci bakalárskej práce bola spracovaná rešerš týkajúca sa makrocyclických ligandov a ich komplexov s vybranými prechodnými kovmi a lantanoidmi. Zvýšená pozornosť bola venovaná komplexom, ktoré sú zaujímavé z hľadiska ich biologickej alebo katalytickej aktivity. Experimentálna časť predloženej práce bola venovaná optimalizácii syntézy 19-členného pyridínového makrocyclického ligandu, pričom v priebehu optimalizácie bol študovaný vplyv vybraných parametrov na zloženie produktu. Ligand bol úspešne syntetizovaný a charakterizovaný pomocou hmotnostnej spektrometrie, 1D a 2D NMR spektroskopie.

Kľúčové slová:

makrocyclický ligand, prechodné kovy, lantanoidy, magnetická rezonancia, kontrastné látky, rádioizotopy

Abstract

The subject of the bachelor thesis was a research on the macrocyclic ligands and their complexes with selected transition metals and lanthanides. Increased attention was paid to the complexes with biological or catalytic activity. The experimental part was devoted to the optimization of the 19-membered pyridine-based macrocyclic ligand synthesis; the influence of the selected parameters on the product composition were studied. The ligand was successfully synthesized and characterized by mass spectrometry, 1D and 2D NMR spectroscopy.

Key words:

macrocyclic ligand, transition metals, lanthanides, magnetic resonance, contrast agents, radioisotopes

Pod'akovanie

Chcem sa nesmierne poďakovať môjmu perfektnému školiteľovi svojej bakalárskej práce, Mgr. Petrovi Antalovi, Ph.D., za všetky jeho rady, pripomienky, nápady, poskytnuté informácie a zdroje k práci. Bez jeho úsilia a ochoty pomôcť mi v takom obrovskom rozsahu, by táto práca nikdy nevznikla a nemohla byť napísaná až do finálneho štádia. Chcem oceniť jeho veľkú trpezlivosť, obetavosť a hlavne čas, ktorý vynaložil pri opravovaní mojej práce so všetkými komentmi a návrhmi na zlepšenie práce. Veľmi pekne ďakujem aj za jeho čas strávený so mnou prácou v laboratóriu, ktorá mi pod jeho dohľadom bola umožnená na zlepšenie svojich zručností, vedomostí a získania praxe v tomto odbore. Veľmi si vážim aj jeho ochotu vysvetliť mi všetky nejasnosti, poradiť pri riešení problémov, naučiť ma nové veci nielen z oblasti problematiky preberanej v samotnej práci, ale aj rôzne zaujímavosti zo sveta chémie.

Moje veľké poďakovanie patrí aj doktorovi RNDr. Bohuslavovi Drahošovi, Ph.D., ktorý s nami spolupracoval meraním hmotnostných spektier pri charakterizácii produktov našich syntéz. Taktiež sa mu chcem poďakovať za jeho čas a ochotu pri meraní našich vzoriek.

OBSAH

1. ÚVOD.....	6
2. TEORETICKÁ ČASŤ.....	7
2.1 Úvod do chémie makrocyclických ligandov.....	7
2.2 Klasifikácia makrocyclických ligandov.....	10
2.3 Spôsobu prípravy makrocyclických ligandov.....	15
2.4 Vlastnosti makrocyclických ligandov.....	17
2.5 Využitie makrocyclických ligandov.....	19
2.6 Pyridínové makrocyclické ligandy.....	20
2.7 Využitie komplexných zlúčenín makrocyclických ligandov s lantanoidovými iónmi v medicíne.....	23
3. CIELE PRÁCE.....	29
4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	30
4.1 Zoznam použitých chemikálií.....	30
4.2 Použité analytické metódy.....	31
4.3 Syntézne postupy.....	32
4.3.1 Syntéza 19-pyN ₃ O ₂	32
5. VÝSLEDKY A DISKUSIA.....	34
6. ZÁVER.....	41
7. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK, ZNAČIEK A OZNAČENÍ.....	42
8. ZDROJE POUŽITEJ LITERATÚRY.....	44

1. ÚVOD

Makrocyclické ligandy sú definované ako cyklické molekuly, ktoré zvyčajne tvoria organická kostra tvorená aspoň deviatimi atómami, pričom aspoň tri z nich sú heteroatómy schopné viazať ióny alebo molekuly.¹ Ligandy tohto typu sa vyznačujú veľkou rozmanitosťou štruktúr, veľkosti kavity, počtu a typom donorových atómov.

Komplexy makrocyclických ligandov s prechodnými kovmi a lantanoidmi vynikajú svojou termodynamickou stabilitou, kinetickou inertnosťou, schopnosťou stabilizovať neobvyklé koordinačné geometrie a oxidačné stavy. Vďaka týmto vlastnostiam našli využitie v medicíne ako kontrastné látky² a rádiofarmaká,³ v biologických vedách ako modelové molekuly pri štúdiu metaloenzýmov,⁴ v technickej praxi pri získavaní a separácii kovov z chudobných rúd alebo elektroodpadu,⁵ pri separácii rádioizotopov⁶ a v mnohých iných oblastiach.

Z hľadiska medicínskeho využitia komplexov makrocyclických ligandov je asi najdôležitejšie ich využitie pri magnetickej rezonancii (zobrazovanie magnetickej rezonanciou, MRI). Magnetická rezonancia je jednou z najdôležitejších a najpoužívanejších diagnostických metód využívanej v klinickej medicíne a v medicínskom výskume pre zobrazovanie hlavne mäkkých tkanív. Jej výhodou je to, že je to neinvazívna metóda, ktorá spôsobuje len minimálnu záťaž na organizmus pacienta. Pre zvýšenie kontrastu získaného obrazu je možné použiť tzv. kontrastné látky. Môžu to byť napríklad nanočastice oxidov železa alebo niektoré komplexy mangánu a gadolína. V praxi sa najčastejšie ako kontrastné látky používajú termodynamicky stabilné a kineticky inertné komplexy Gd^{3+} s makrocyclickými ligandmi. Voľné ióny Gd^{3+} sú totiž pre telo toxické a ich použitie preto nie je možné. Komplexáciou týchto iónov vhodným ligandom možno tento nedostatok odstrániť.²

Táto práca bola venovaná príprave 19-členného pyridínového makrocyclického ligandu, ktorý by mohol slúžiť priamo alebo po derivatizácii pendantnými ramenami pre prípravu komplexov s potenciálnym využitím v medicíne alebo biologických vedách.

2. TEORETICKÁ ČASŤ

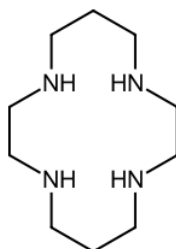
2.1 Úvod do chémie makrocyclických ligandov

Chémia makrocyclických ligandov je jedným z nesmierne dôležitých odvetví chémie. V dnešnej dobe je to jedno z najaktívnejších a veľmi napredujúcich odvetví, ktoré stojí na rozhraní medzi fyzikou, chémiou a biológiou, a preto aj jeho aplikačný potenciál je veľmi pestrý.⁵ Nachádza využitie nielen v bio- a nanotechnológii, pri ochrane životného prostredia či katalýze, ale aj v molekulovej elektronike, fotonike a predovšetkým aj v medicíne.⁵

Makrocyclické ligandy sú vo všeobecnosti definované ako cyklické molekuly, pozostávajúce z organického skeletu, tvoreného aspoň deviatimi atómami, pričom tri alebo viac z nich sú heteroatómy schopné viazať substrát.⁷ Heteroatómy, ktoré sú zakomponované v skelete makrocyclických ligandov plnia funkciu donorových atómov. Medzi najbežnejšie donorové atómy vyskytujúce sa v makrocyclických ligandoch patria napríklad dusík, kyslík a síra. Príkladom menej bežných donorových atómov v týchto zlúčeninách sú fosfor alebo arzén.

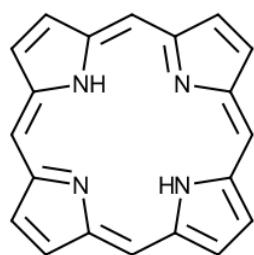
Počiatky chémie makrocyclických ligandov siahajú až do prvej polovice 20. storočia. Chémia makrocyclických ligandov sa totiž začala rozvíjať už v roku 1936. V tomto roku bol pripravený prvý makrocyclický ligand 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán- (cyklam) (*Obr. 1*).⁸ Prvé makrocyclické ligandy boli syntetizované za účelom napodobňovania biologicky významných molekúl s makrocyclickou štruktúrou, ako sú napríklad porfyríny, koríny, chloríny alebo korfíny (*Obr. 2*).⁷

Obr. 1: Štruktúrny vzorec prvého synteticky pripraveného makrocyclického ligandu - cyklamu

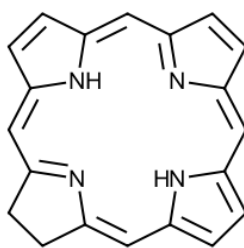


Cyklam

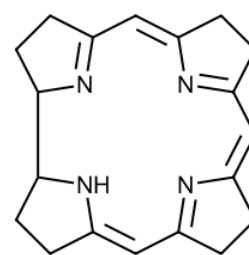
Obr. 2: Štruktúrne vzorce biologicky významných makrocyklických ligandov



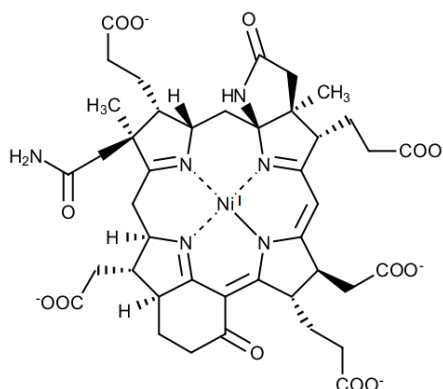
Porfyrín



Chlorín



Korín



Korfin

Porfyríny sú organické heterocyklické zlúčeniny s makrocyklickou štruktúrou, ktoré pozostávajú zo štyroch pyrolových kruhov. Komplexy porfyrínov s vybranými prechodnými kovmi vykazujú výraznú biologickú aktivitu. Typickým zástupcom tejto skupiny komplexov je hem, ktorý obsahuje železo ako centrálny atóm a je prítomný napríklad v hemoglobíne, hemerytríne, myoglobíne a cytochróme P450.^{9,10}

Korín je derivát porfyrínu, ktorého reťazec je skrátenejší o jeden atóm uhlíku a tvorí kostru vitamínu B12 s centrálnym atómom kobaltu a jemu podobných derivátov.¹¹

Chlorín sa svojou štruktúrou taktiež veľmi podobá porfyrínu, pričom obsahuje tri pyrolové kruhy a jeden pyrrolínový. Najznámejšími zástupcami tejto skupiny látok sú chlorofyly-komplexy chlorínu s horčíkom.¹¹

Korfin (kofaktor F-430) je tetrapyrrolový ligand, obsahujúci štruktúrne prvky porfyrínov aj korínov.¹² Je to kofaktor nachádzajúci sa v metyl-koenzým M reductáze, čo je enzým, podieľajúci sa na biologickej syntéze a anaeróbnej oxidácii metánu v metalogénnych organizmoch, ktorý obsahuje nikel ako centrálny atóm.¹³

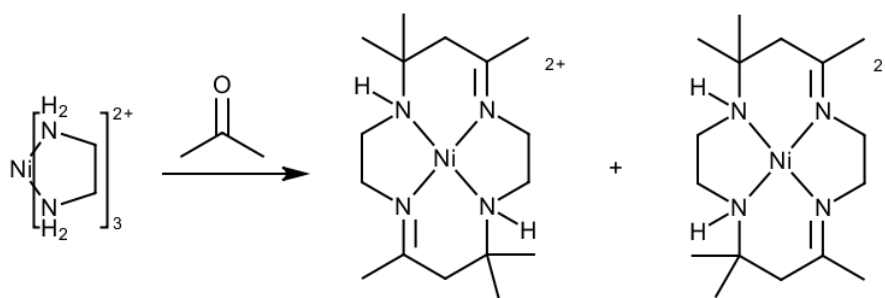
Významným míľnikom v chémii makrocyklických ligandov bola syntéza tzv. Curtisových makrocyklických ligandov na začiatku 60. rokov 20. storočia. Jednalo sa o komplexy

niklu, ktoré boli pripravené reakciou tris(etyléndiamín)nikelnatých solí s acetónom (*Obr. 3*).^{14,15} V tomto období bol tiež náhodne objavený makrocyklický ligand dibenzo-18-crown-6, patriaci do skupiny tzv. crown-éterov (*Obr. 4*), a to zásluhou práce amerického chemika Charlesa J. Pedersena, ktorému sa podarilo izolovať tento ligand vo veľmi malom množstve.⁵

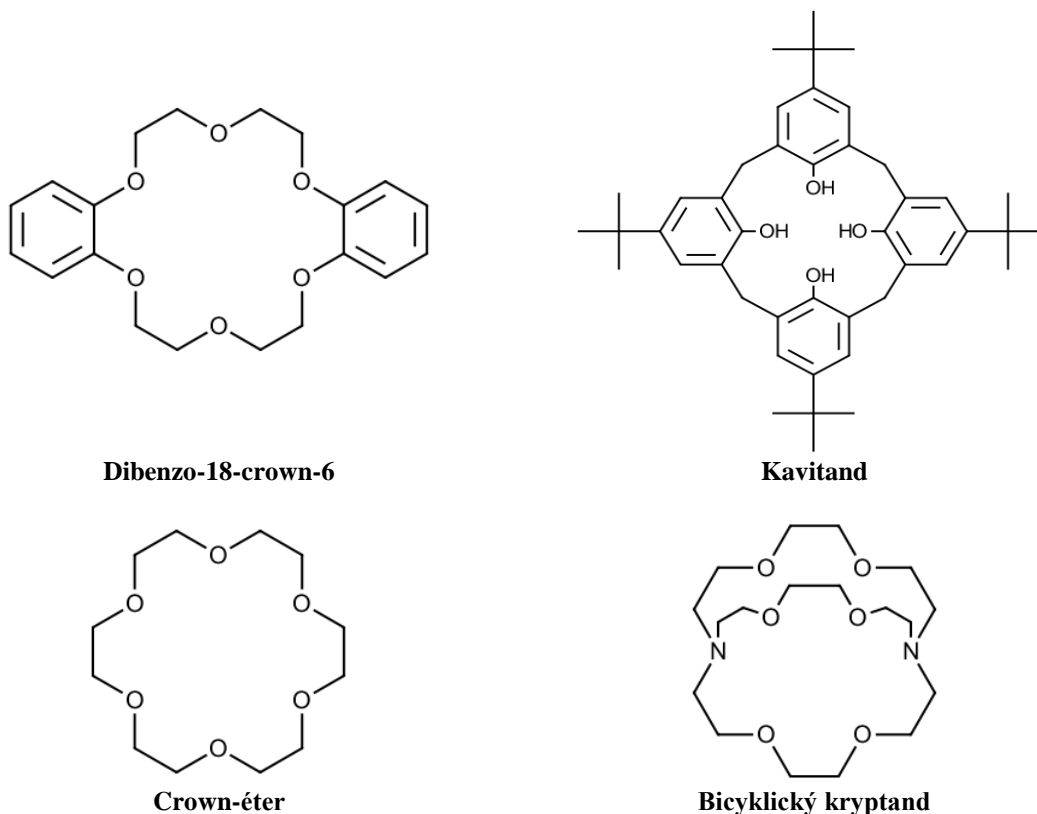
Ďalší rozvoj chémie makrocyklických ligandov pokračoval v neskorých 60. rokoch, kedy boli syntetizované ďalšie crown-étery, obsahujúce donorové atómy kyslíku (*Obr. 4*), pripravené C. J. Pedersenom a tzv. bicyklické kryptandy (*Obr. 4*), obsahujúce donorové atómy kyslíku a dusíku, pripravené francúzskym chemikom Jean-Marie Lehnom, pričom oba typy týchto ligandov vykazovali vysokú selektivitu k iónom alkalických kovov a kovov alkalických zemín.^{7,16,17} O niekoľko rokov neskôr boli americkým chemikom Donaldom J. Cramom prvý-krát syntetizované tzv. kavitandy (*Obr. 4*).¹⁸

Počiatkové aplikácie makrocyklických ligandov v neskorých 60. rokoch boli zameriavané na modelovanie biologických procesov, ako napríklad transport iónov.⁷ V rozvoji chémie makrocyklických ligandov bola už od jej počiatkov venovaná pozornosť dvom oblastiam záujmu.⁷ Prvou z nich bola syntéza makrocyklických ligandov podobných prirodzene sa vyskytujúcim ligandom, obsahujúcich prevažne donorové atómy dusíku. Druhou oblasťou záujmu boli receptory, ktoré boli navrhnuté pre rozlišovacie techniky a supramolekulárnu chémiu vďaka svojim rozlišovacím schopnostiam a množstvu donorových atómov.⁷ C. J. Pedersen, J.-M. Lehn a D. J. Cram boli za excelentný rozvoj v tejto vednej oblasti v roku 1987 odmenení Nobelovou cenou za chémiu.⁷

Obr. 3: Chemická rovnica syntézy Curtisových makrocyklických ligandov



Obr. 4: Štruktúrne vzorce typov makrocyclických ligandov pripravených C. J. Pedersenom, J.-M. Lehnom a D. J. Cramom v 60. rokoch 20. storočia



2.2 Klasifikácia makrocyclických ligandov

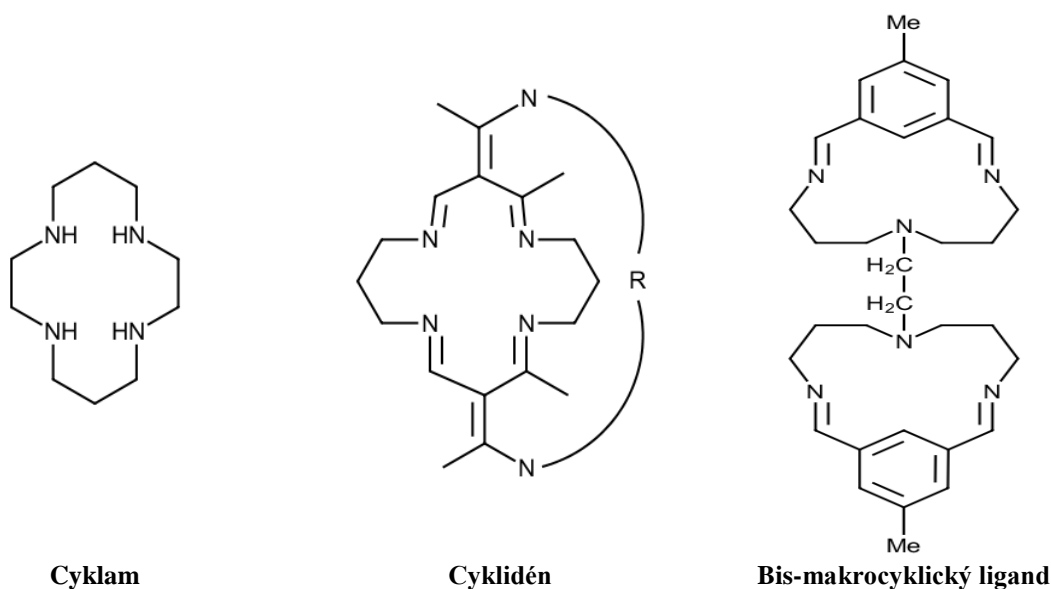
V priebehu rokov sa vyvinuli dve hlavné kategórie syntetických makrocyclických ligandov tvoriacich komplexné zlúčeniny.⁷ Prvou kategóriou sú makrocyclické ligandy obsahujúce donorové atómy síry, dusíku, fosforu a arzénu a majú tendenciu tvoriť kovalentné koordinačné komplexy s iónmi prechodných kovov.⁷ Do druhej kategórie patria makrocyclické ligandy schopné vytvárať komplexy s aniónovými substrátmi.⁷ Príkladom sú polyamónne ligandy, schopné viazať difosforečnanové ($\text{P}_2\text{O}_4^{4-}$) a fosforečnanové (PO_4^{3-}) anióny.¹⁹

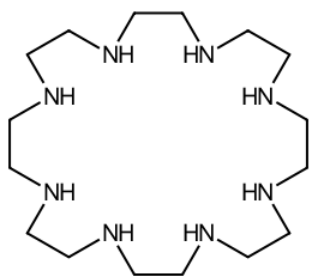
Makrocyclické ligandy možno rozdeliť do viacerých skupín, podľa toho, aké donorové atómy vo svojom cykle obsahujú. Taktiež sa dajú rozdeliť aj podľa iných kritérií, ako je napríklad veľkosť ich kavity alebo veľkosť celej molekuly, prípadne taktiež podľa toho, aké ďalšie reťazce (tzv. pendantné ramená) majú na sebe naviazané. Podľa typu donorového atómu rozlišujeme polyaza; polyarza, polytia a polyfosfa; polyoxa ligandy a ligandy so zmiešanými donorovými atómami.⁷

Polyaza makrocyclické ligandy sú ligandy, ktoré obsahujú viacero donorových atómov dusíku. Tejto skupine ligandov je venovaná veľmi veľká pozornosť a sú detailne študované pre ich podobnosť s prirodzene sa vyskytujúcimi makrocyclickými ligandmi, napríklad s porfyrínmi a korínmi.⁷ Do tejto skupiny ligandov ďalej patria:

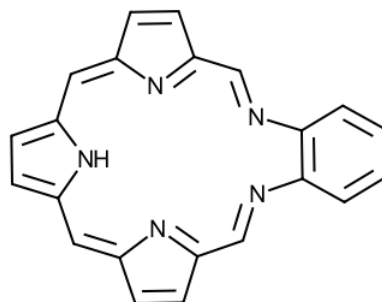
- *jednoduché polyaza makrocyclické ligandy*- majúce kratší reťazec; patrí sem napríklad cyklam. Väčšie ligandy z tejto podskupiny sú schopné do svojej kavity viazať viac než jeden kovový ión (*Obr. 5*).²⁰
- *cyklidény*- sú schopné koordinovať jeden kovový ión; študované americkým chemikom Daryle H. Buschom (*Obr. 5*).^{7,21}
- *sepulchráty*- s výnimočnou schopnosťou zachytávať a viazať zapuzdrené kovové ióny (*Obr. 5*).²²
- *rozšírené porfyríny*- rozšírené vo veľkosti, aby vytvorili väčšiu kavitu alebo dosiahli schopnosť viazať dva kovové ióny (*Obr. 5*).^{23,24}
- *bis-makrocyclické*- sú to reťazcom spojené makrocyclické ligandy, ktoré sú schopné viazať viac než jeden kovový ión (*Obr. 5*).^{25,26}

Obr. 5: Štruktúrne vzorce jednotlivých typov ligandov zo skupiny polyaza makrocyclických ligandov

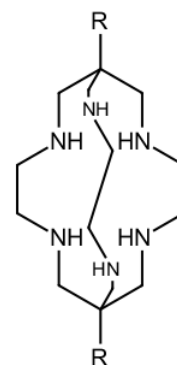




**Jednoduchý polyaza
makrocyclický ligand**



Rozšírený porfyrín



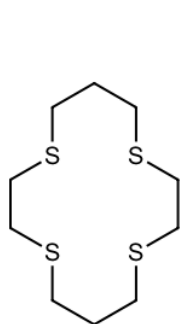
Sepulchrát

Polytia makrocyclické ligandy (*Obr. 6*) sú ligandy obsahujúce donorové atómy síry; sú to tioéterové analógy crown-éterov a sú známe už od 30. rokov 20. storočia.²⁷ Po polyaza a polyoxa ligandoch sú to najviac študované ligandy.⁷

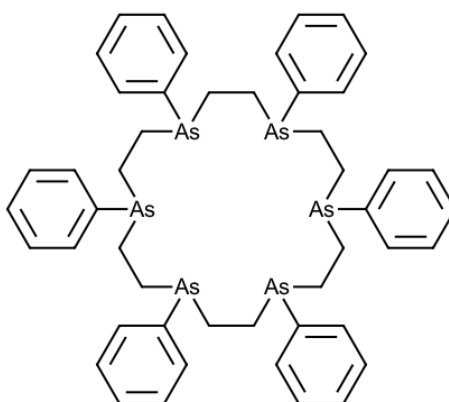
Polyarza makrocyclické ligandy (*Obr. 6*) obsahujú donorové atómy arzenu.²⁸ Je to najmenej bežná skupina ligandov.

V polyfosfa makrocyclických ligandoch (*Obr. 6*) je donorovým atómom fosfor, avšak tejto skupine nie je venovaná taká veľká pozornosť ako v prípade polyoxa a polyaza ligandov.⁷ Prvá zmienka o týchto ligandoch je známa už od roku 1975.²⁹

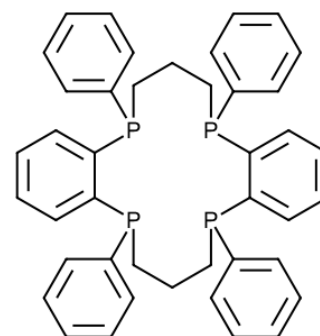
Obr. 6: *Priklady polytia (a), polyarza (b) a polyfosfa (c) makrocyclických ligandov*



a



b

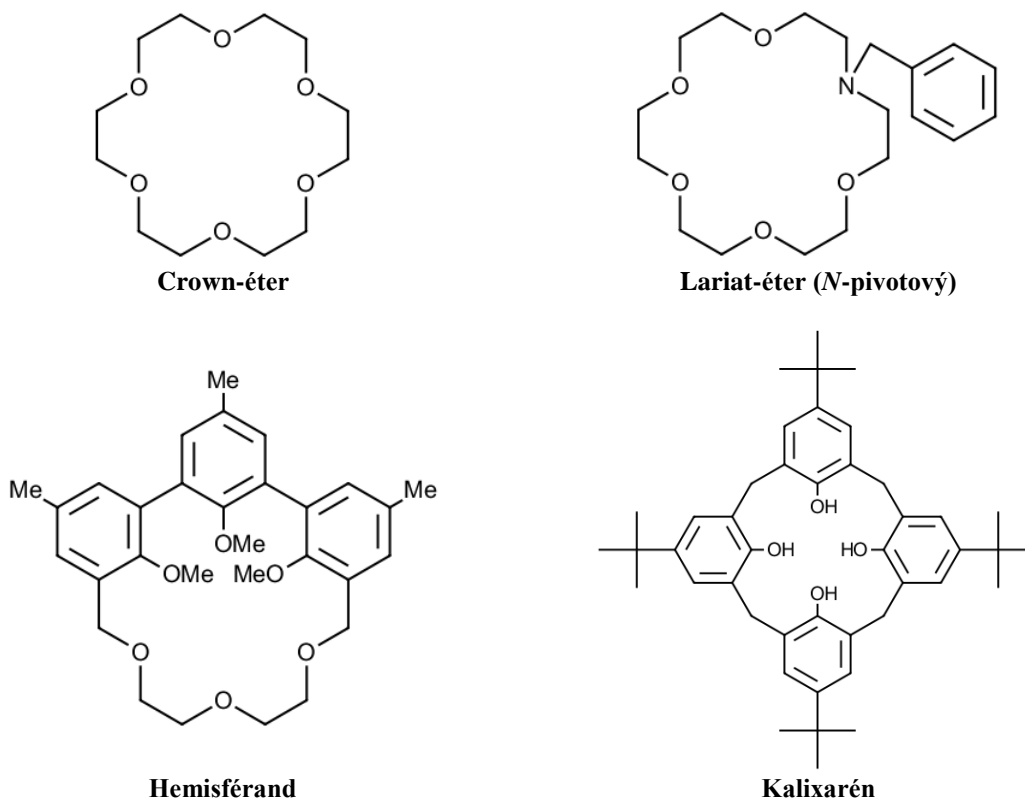


c

Polyoxa makrocyclické ligandy sú jedny z najviac skúmaných ligandov po polyaza ligandoch a majú vo svojej molekule viacero donorových atómov kyslíku.³⁰ Tento typ makrocyclických ligandov sa ďalej rozdeľuje na:

- *polyéterové makrocyclické ligandy* – ktoré sú známe tiež pod názvom *crown-étery*, pretože ich molekulová štruktúra v pevnom stave pripomína korunu a sú zároveň najjednoduchšími ligandmi tejto podskupiny (*Obr. 7*).⁷ Využívajú sa ako komplexotvorné činidlá pre ióny alkalických kovov a kovov alkalických zemín.³⁰
- „*lariat*“ *étery* – ako podskupina polyéterových ligandov, obsahujúce pendantné ramená.³¹ Ramená týchto ligandov môžu byť naviazané prostredníctvom donorového atómu dusíku alebo uhlíku, podľa čoho potom rozlišujeme tzv. *N*-pivotové alebo *C*-pivotové makrocyclické ligandy (*Obr. 7*).⁷ Pozornosť pri ich štúdiu je venovaná hlavne schopnosti viazať ióny alkalických kovov a kovov alkalických zemín.⁷
- *sférandy a hemisférandy* – sú sferické ligandy, obsahujúce fenylové funkčné skupiny, vytvárajúce pre-usporiadané kavity pre tvorbu komplexných zlúčenín (*Obr. 7*).³²
- *kalixarény* – sú ligandy, ktoré vznikajú kondenzáciou *p*-substituovaných fenolov s formaldehydom a sú podskupinou kavitandov (*Obr. 7*).³³

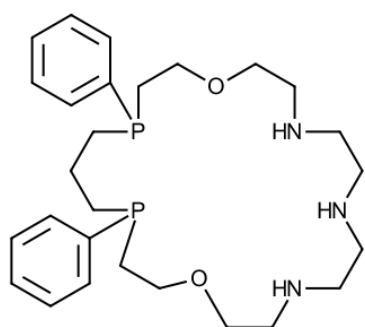
Obr. 7: Štruktúrne vzorce jednotlivých typov ligandov zo skupiny polyoxa makrocyclických ligandov



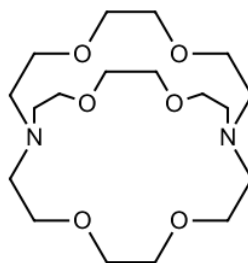
Poslednou skupinou sú makrocyclické ligandy so zmiešanými donorovými atómami. Tieto ligandy sú charakteristické tým, že v rámci organickej kostry obsahujú viac než jeden typ donorového atómu. Patria sem:

- *jednoduché makrocyclické ligandy so zmiešanými donorovými atómami* – študované najviac, pretože slúžia na skúmanie koordinačných tendencií aza ligandov a oxa crown-éterov (Obr. 8).²⁵
- *kryptandy* – s mostíkovými donorovými atómami dusíku; sú vysoko selektívne pre ióny alkalických kovov a kovov alkalických zemín (Obr. 8).^{7,17}
- *oddielové ligandy* – ligandy, ktoré sú schopné vo svojej kavite viazať viac než jeden kovový ión (Obr. 8).³⁴
- *katendy* – sú to ligandy pozostávajúce z dvoch alebo viacerých makrocyclických ligandov; vzájomne mechanicky prepletené makrocyclické ligandy; sú schopné viazať viacero kovových iónov (Obr. 8).³⁵

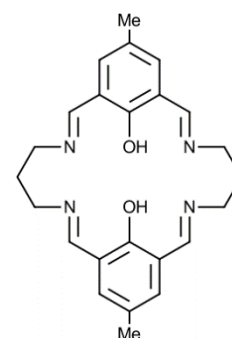
Obr. 8: Štruktúrne vzorce jednotlivých typov ligandov zo skupiny makrocyclických ligandov so zmiešanými donorovými atómami



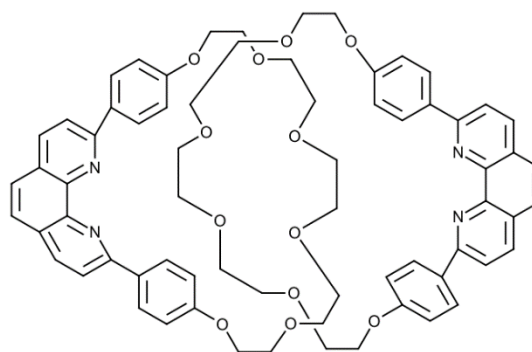
Jednoduchý makrocyclický ligand so smiešanými donorovými atómami



Kryptand



Oddielový ligand



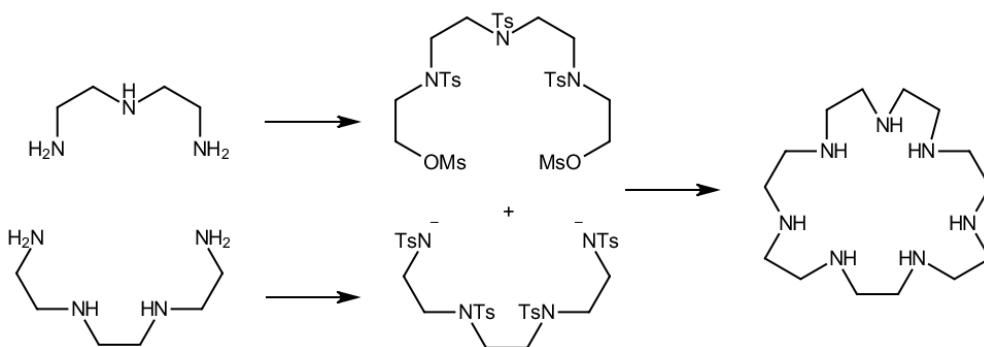
Katenand

2.3 Spôsoby prípravy makrocyklických ligandov

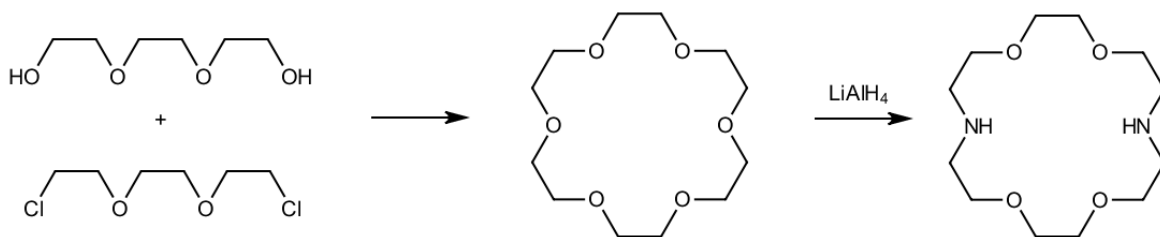
Makrocyklické ligandy sa najčastejšie pripravujú kondenzačnými reakciami, pričom dochádza k uzatvoreniu kruhu a vytvoreniu kavity. V prípade reakcie karbonylových zlúčenín (aldehydov, ketónov) s primárnymi amínmi vzniká zodpovedajúci organický medziprodukt (Schiffova báza). Ak je snaha pripraviť makrocyklický ligand s nasýtenými väzbami, tak ďalším krokom syntézy býva redukcia. Ako redukčné činidlo sa najčastejšie používa tetrahydridohlinitan lítny alebo tetrahydridoboritany (napríklad sodný alebo draselný). V prípade syntézy ligandu templátovou syntézou je ďalším krokom demetalácia, ktorá slúži na odstránenie templátujúceho kovového iónu z kavity vzniknutého makrocyklického ligandu. V závislosti od templátujúceho iónu možno ako demetaláčne činidlo použiť alkalické sulfidy alebo kyanidy, prípadne sulfán, kyselinu chlorovodíkovú alebo sírovú.

Prvým možným spôsobom prípravy makrocyklických ligandov je priama reakcia dvoch východiskových látok, pričom nie je použitý žiadny templátujúci ión. Tento typ syntéz sa tiež označuje ako netemplátová. Takýmto spôsobom je možné pripraviť napríklad makrocyklické ligandy patriace do skupiny polyaza, polytia a polyarza ligandov. Pri polyaza makrocyklických ligandoch sa jedná o tzv. Richmanovu-Atkinsovu metódu (Obr. 9), pri ktorej makrocyklizačnými reakciami vznikajú cyklické sekundárne amíny.³⁶ Tieto reakcie umožňujú uzatvorenie kruhu a vytvorenie kavity kondenzáciou dvoch prekursorových fragmentov. Vo všeobecnosti jeden fragment pozostáva zo soli sulfonamidu, pričom ten druhý obsahuje koncové (terminálne) odstupujúce skupiny, ako napríklad chlorid, bromid, hydroxid či sulfónový ester.⁷ Reakcia sa realizuje v polárnych aprotických rozpúšťadlách.⁷ Netemplátovou syntézou sa dajú pripraviť aj polyoxa makrocyklické ligandy a makrocyklické ligandy so zmiešanými donorovými atómami (Obr. 10).

Obr. 9: Richmanova-Atkinsova metóda prípravy polyaza makrocyklických ligandov

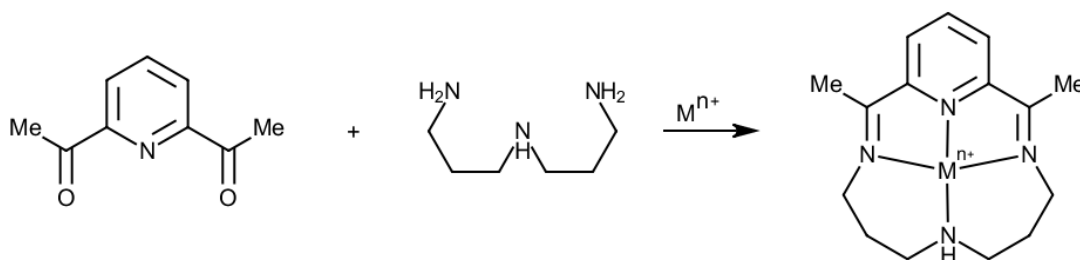


Obr. 10: Príklad prípravy makrocyklického ligandu so zmiešanými donorovými atómami netemplátovou syntézou



Ďalším spôsobom prípravy makrocyklických ligandov je tzv. templátová syntéza. Je to reakcia za prítomnosti iónu, ktorý usmerňuje priebeh reakcie. Bez použitia tohto iónu by reakcia mala iný priebeh alebo by vôbec neprebehla. Ako zdroj templátujúceho iónu sa používajú soli prvkov kovových iónov, ako napríklad rozličné chloridy, octany atď. Týmto typom syntézy sa dajú pripraviť pyridínové polyaza makrocyklické ligandy (*Obr. 11*), ale aj makrocyklické ligandy so zmiešanými donorovými atómami a polyfosfa makrocyklické ligandy. Okrem toho, že kovový templátujúci ión má v prípade templátovej syntézy za úlohu umožniť vytvorenie požadovanej kavity ligandu, má ešte ďalšie dve funkcie.³⁷ Usporiadanie už nakoordinovaných ligandov na kovový ión zaisťuje kontrolu v nasledujúcej kondenzácii, počas ktorej sa formuje daný makrocyklický ligand, tzv. kinetický templátový efekt.⁷ Druhou funkciou templátujúceho iónu je, že zvyšuje stabilitu ligandu, tzv. termodynamický efekt. Bez použitia templátujúceho iónu by stabilita makrocyklického ligandu bola nižšia.⁷ Z biologického hľadiska je toto nesmierne dôležitý fakt týkajúci sa makrocyklických ligandov, pretože cieľom je vytvoriť také ligandy, ktoré budú termodynamicky veľmi stabilné. Kondenzácie, pri ktorých vznikajú Schiffove bázy, majú tendenciu byť závislé práve od termodynamického efektu.⁷

Obr. 11: Príklad prípravy pyridínového polyaza makrocyklického ligandu templátovou syntézou za vzniku zodpovedajúcej Schiffovej bázy



2.4 Vlastnosti makrocyclických ligandov

Makrocyclické ligandy ochotne tvoria komplexy s prechodnými kovmi. Pri komplexoch makrocyclických ligandov bola pozorovaná zvýšená stabilita v porovnaní s komplexmi ich lineárnych analógov.³⁸ Tento tzv. makrocyclický efekt bol prvýkrát popísaný pri komplexoch Cu^{2+} s tetraaza makrocyclickými ligandmi.³⁹ Makrocyclický efekt je pozorovaný u polyaza, polytia, polyoxa makrocyclických ligandov, ale taktiež aj u ligandov so zmiešanými donorovými atómami.⁴⁰

Ďalšou veľmi dôležitou vlastnosťou makrocyclických ligandov je ich selektivita. Selektivita spočíva vo zvýšenej schopnosti ligandu viazať ióny určitého typu do svojej kavity, prípadne i mimo nej. Práve táto vlastnosť určuje a ovplyvňuje, aké typy iónov je daný makrocyclický ligand schopný na seba viazať. Selektivita makrocyclických ligandov je závislá od týchto faktorov:

- *konformácia makrocyclického ligandu* – čiže priestorové usporiadanie daného ligandu; ión prechodného kovu alebo lantanoidu nemusí byť naviazaný priamo do vnútra kavity ligandu, ale aj mimo nej. Táto náchylnosť iónov viazať sa buď interne (v rámci kavity ligandu) alebo externe (mimo kavity ligandu) je daná práve konformáciou makrocyclického ligandu.⁷
- *počet väzbových miest (donorových atómov) a elektrónové efekty* – jeden z najdôležitejších faktorov ovplyvňujúci selektivitu ligandov; elektrónové efekty zahŕňajú náboj, polaritu a polarizovateľnosť väzbových miest.⁷ Donorové atómy ako napríklad dusík, fosfor a síra prednostne viažu ióny prechodných kovov, zatiaľ čo kyslík má väčšiu tendenciu k viazaniu iónov alkalických kovov, kovov alkalických zemín a lantanoidov.⁷
- *sterické faktory* – týkajú sa usporiadania väzbových miest v makrocyclickom ligande; usporiadanie týchto miest by malo byť také, aby mohlo dôjsť k maximálnej nožnej potenciálnej interakcii medzi makrocyclickým ligandom a kovovým iónom.⁷
- *štruktúra makrocyclického ligandu* – významnú úlohu zohráva aj samotná kostra ligandu. Ako príklad možno uviesť prítomnosť metylénových skupín v skelete ligandu, ktoré spôsobujú jeho väčšiu flexibilitu. Naopak prítomnosť násobných väzieb, amidových a esterových skupín, alebo aromatických systémov zvyšuje

rigiditu cyklu.⁷ Znižovať flexibilitu makrocyclických ligandov a spevňovať ich pomocou vybraných funkčných skupín je charakteristické pre kavitandy.⁷

- veľkosť kavít makrocyclického ligandu – je ďalším z dôležitých faktorov ovplyvňujúcich selektivitu ligandu. Veľkosť kavít rozhoduje o tom, či sa bude daný ión koordinovať do vnútra kavít alebo mimo nej.⁷

Konkrétnym príkladom diskriminácie (rozlíšenia) kovových iónov, ktoré môžu byť naviazané v kavite ligandu, je rozlíšenie dvoch iónov ťažkých kovov, a to striebra (Ag^+) a olova (Pb^{2+}). V makrocyclickom ligande s donorovými atómami dusíku a kyslíku (*Obr. 12a*) je náchylnosť oboch uvedených kovových iónov viazať sa do kavít ligandu rovnaká ($\log K = 5,9$ pre oba ióny), avšak zmenou donorového atómu kyslíku za donorové atómy síry (*Obr. 12b*) vzrastie hodnota logaritmu disociačnej konštanty: $\log K = 9,9$ pre ión Ag^+ a $\log K = 5,7$ pre ión Pb^{2+} .^{41,42} Z uvedeného vyplýva, že makrocyclické ligandy s donorovými atómami síry budú prednostne do ich kavít viazať ión Ag^+ , pričom ligandy s donorovými atómami kyslíku budú viazať oba ióny rovnako.

Obr. 12: Štruktúrne vzorce makrocyclických ligandov diskutované pri vplyve typu donorových atómov na selektivitu



Makrocyclické ligandy sú schopné stabilizovať menej bežné oxidačné stavy a geometrie koordinačných polyédrov.^{43,44,45,46} Komplexy prechodných kovov s makrocyclickými ligandmi sa vyznačujú vysokou termodynamickou stabilitou a kinetickou inertnosťou a vo viacerých prípadoch vykazujú katalytickú aktivitu.^{43,44,45,46} Mnohé z komplexov vykazujú zaujímavé magnetické alebo oxidačno-redukčné vlastnosti.^{47,48}

Príkladom nezvyčajného koordinačného čísla v komplexoch prechodných kovov je koordinačné číslo 7. Podľa Cambridgeskej kryštalografickej databázy je početnosť výskytu tohto koordinačného čísla v rámci komplexov prechodných kovov 4. periódy nízka a zároveň veľmi nejednotná.⁴⁹ Vyššia početnosť výskytu bola pozorovaná pre komplexy mangánu železa a kobaltu (4,5 % pre Mn, 1,5 % pre Fe a 0,8 % pre Co), pokiaľ pri

komplexoch medi a zinku bola nízka (0,12 % zlúčenín pre Cu a 0,35% pre Zn). Koordinačné číslo 7 je najmenej bežné pre komplexy niklu (0,08 %).⁴⁹ Je to z dôvodu Jahnovho-Tellerovho efektu, podľa ktorého vzniká v týchto komplexoch veľká distorzia a jej dôsledkom je nízka stabilita komplexov.^{50,51,52}

2.5 Využitie makrocyclických ligandov

Vzhľadom na vysokú termodynamickú stabilitu a kinetickú inertnosť komplexy makrocyclických ligandov našli využitie vo viacerých oblastiach. V medicíne sa používajú komplexy Gd(III) (Magnevist, Gadovist, Dotarem, Omniscan) ako kontrastné látky pri magnetickej rezonancii. Komplexy s rádionuklidmi nachádzajú využitie ako rádiofarmaká v nukleárnej medicíne.⁵³

Crown-étery, kryptandy a kalixarény možno využiť ako prenášače iónov alkalických kovov. Tieto ligandy totiž tvoria s uvedenými kationmi stabilné komplexy, ktoré sú schopné prenikať cez hydrofóbnu časť biomembrány. Uvedené makrocyclické ligandy sa označujú aj ako tzv. ionofóry.⁵⁴ Schopnosť makrocyclických ligandov transportovať ióny a všeobecne ich schopnosť transportu sa využíva v analytickej chémii na separáciu a maskovanie iónov.^{7,30} Výskumy v poslednej dobe poukazujú tiež na využitie makrocyclických ligandov nielen na transport malých iónov alebo častíc, ale aj väčších molekúl, ako sú napríklad nukleozidy.⁵⁵

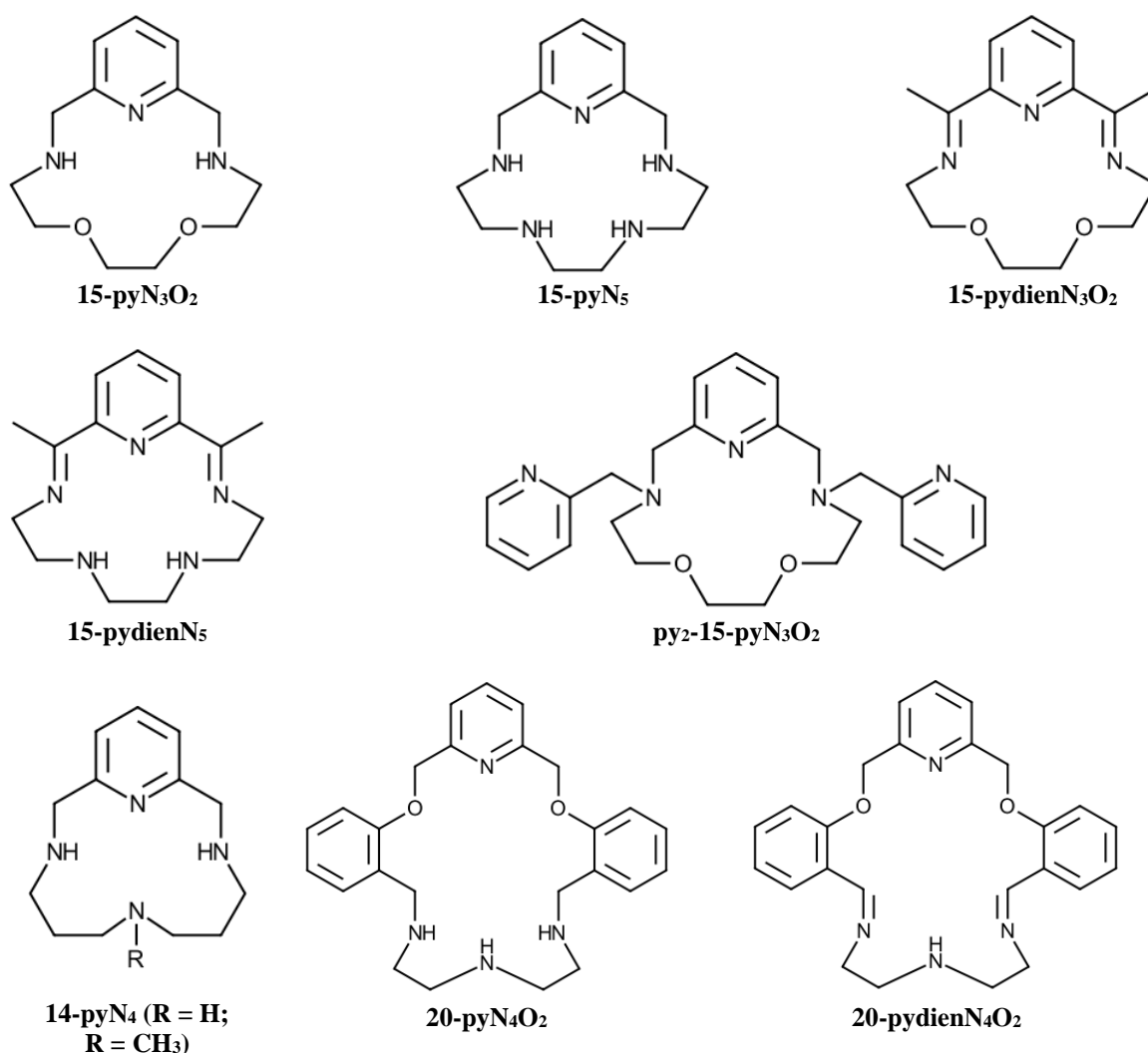
Komplexy makrocyclických ligandov sa využívajú aj v katalýze pri aktivácii malých molekúl ako je kyslík alebo oxid uhličitý. Väčšinou sú to komplexy kobaltu alebo niklu v oxidačnom stave +I.^{56,57,58,59} Pri polyamónnych makrocyclických ligandoch bola zistená schopnosť rozpoznávať aj iné substráty ako sú kovové ióny, a tak môžu byť využité aj ako prenášače fosforečnanových aniónov v katalýze.⁶⁰

Komplexy makrocyclických ligandov s iónmi lantanoidov sa využívajú napríklad ako luminiscenčné senzory alebo ako magneticky aktívne kvapalné kryštály.^{53,61,62} Komplexy s magneticky zaujímavými vlastnosťami, vykazujúce molekulový magnetizmus môžu byť potenciálne využité pri konštrukcii špeciálnych elektronických súčiastok (spintronika), pamäťových médií s vysokou hustotou zápisu dát, alebo jedno-molekulových tranzistorov.^{63,64,65} Niektoré komplexy makrocyclických ligandov s iónmi prechodných kovov a s koordinačným číslom 7 sa môžu správať ako jedno-molekulové magnety, jedno-reťazové magnety alebo môžu vykazovať tzv. spin-crossover.^{66,67}

2.6 Pyridínové makrocyclické ligandy

Pyridínové makrocyclické ligandy sú ligandy, ktoré majú vo svojom skelete zakomponovanú aromatickú jednotku pyridínu. Keďže pyridín je aromatická heterocyclická zlúčenina, jeho prítomnosť v skelete makrocyclického ligandu zvyšuje rigiditu daného ligandu. Tento typ ligandov sa najčastejšie pripravuje templátovou syntézou a kondenzačnými reakciami medzi aldehydmi a primárnymi amínmi. S pyridínovými polyaza-oxa ligandmi bolo pripravených mnoho komplexov pyridínových makrocyclických ligandov; príklady niektorých ligandov sú uvedené na *Obr. 13*.

Obr. 13: Štruktúrne vzorce vybraných pyridínových makrocyclických ligandov



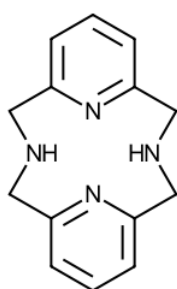
Boli pripravené aj viaceré komplexné zlúčeniny pyridínových makrocyclických ligandov s iónmi prechodných kovov a lantanoidov. *Obr. 13* ilustruje ligandy, s ktorými boli pripravené komplexné zlúčeniny s iónmi Co²⁺, Ni²⁺, Cd²⁺, Pb²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ a Mn²⁺.^{68,69} Makrocyclické ligandy tvoriace komplexné zlúčeniny s iónmi lantanoidov (La³⁺, Ce³⁺,

Sm^{3+} , Tb^{3+} , Gd^{3+} , Eu^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+}) sú tiež uvedené na *Obr. 13*.⁷⁰ Napríklad s ligandom $\text{py}_2\text{-15-pyN}_3\text{O}_2$ boli študované komplexy s vybranými prechodnými kovmi (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+})⁷¹ a lantanoidmi (Tb^{3+} , Dy^{3+} , Er^{3+}).⁷² V komplexoch s Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} a Ni^{2+} majú centrálné atómy koordinačné číslo 7. Pri komplexe $[\text{Co}(\text{py}_2\text{-15-pyN}_2\text{O}_3)](\text{ClO}_4)_2$ boli pozorované vlastnosti typické pre jedno-molekulové magnety.⁷¹ V komplexoch s Tb^{3+} , Dy^{3+} a Er^{3+} mali centrálné atómy koordinačné číslo 9, pričom tvar koordinačného polyédru sa dá opísať ako tzv. muffin. Kavita ligandu je príliš malá, aby sa do nej mohol viazať lantanoidový ión, preto sú v týchto komplexoch centrálné atómy viazané mimo nej. Komplexy lantanoidov vykazovali vlastnosti typické pre poľom-indukované jedno-molekulové magnety.⁷²

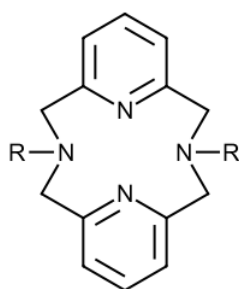
Pyridínové makrocyclické ligandy majú veľký potenciál vo využití ako kontrastné látky. Pri štúdiách komplexných zlúčenín ligandov $15\text{-pyN}_3\text{O}_2$ a 15-pyN_5 s iónom Mn^{2+} však bolo zistené, že chelátové komplexy s Gd^{3+} iónmi majú nižší relaxačný čas, a tak sú vhodnejšie na zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní.⁴⁸ Mn^{2+} ión má 5 nespárovaných elektrónov, a teda aj vysoký spin, a preto je potenciálnym adeptom na syntézu kontrastných látok. Súčasne je však nevýhodou tohto iónu nedostatočná stabilizácia kryštálového poľa z dôvodu jeho d^5 elektrónovej konfigurácie a jeho nižší kladný oxidačný stav (+II). Z tohto dôvodu sú komplexy s týmto iónom termodynamicky menej stabilné než analógy s Gd^{3+} iónom.⁴⁸ Na zvýšenie ich stability sa preto používajú pyridínové makrocyclické ligandy.

Využitie nachádzajú pyridínové makrocyclické ligandy aj v katalýze. Ich komplexy s prechodnými kovmi dokážu katalyzovať množstvo reakcií. Jedná sa o ligandy uvedené na *Obr. 14*.

Obr. 14: Štruktúrne vzorce pyridínových makrocyclických ligandov používajúcich sa pri katalýze chemických reakcií

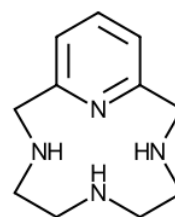


(1) ($\text{L-N}_4\text{H}_2$)

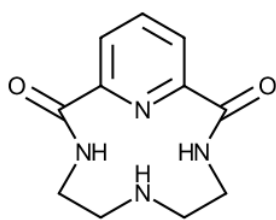


(2) ($\text{L-N}_4\text{Me}_2$); $\text{R} = \text{CH}_3$

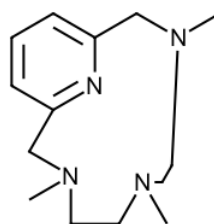
(3) ($\text{L-N}_4\text{tBu}_2$); $\text{R} = \text{tBu}$



(4)



(5)



(6)

Konkrétnym príkladom môže byť komplex Fe^{3+} : $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L-N}_4\text{R}_2)\text{Cl}_2]^+$ katalyzujúci selektívnu *cis*-dihydroxyláciu alkénov hydrogenperoxosíranom draselným (KHSO_5).⁷³ Komplex $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L-N}_4\text{Me}_2)\text{Cl}_2]^+$ dokáže katalyzovať aj oxidáciu vody za prítomnosti KHSO_5 , $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ a NaIO_4 ako oxidačných činidiel.⁷⁴ Komplex $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{L-N}_4\text{H}_2)\text{Cl}_2]^+$ sa používa na katalýzu oxidatívneho štiepenia katecholov.⁷⁵

Komplexné zlúčeniny ligandov (1), (2) a (3) nachádzajú využitie aj ako katalyzátory pri disproportionácii peroxidu vodíku (H_2O_2).⁷⁶ Stéricky menej náročné komplexy (1) a (2) s Mn^{2+} sa ukázali byť pri tejto reakcii aktívnejšími a vhodnejšími než komplex (3), ktorý zamedzoval túto reakciu.⁷⁶ Vďaka schopnosti Mn^{2+} iónu vyskytovať sa aj vo vyšších oxidačných stavoch, nachádza využitie jeho komplex $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{L-N}_4\text{tBu}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ pri elektrochemickej oxidácii vody na molekulárny dikyslík (O_2).⁷⁷

Komplexy ligandov (2) a (3) s iónom Ni^{3+} sa využívajú v tzv. cross-coupling reakciách, kedy dochádza k reakcii medzi dvoma látkami (každá nesie jednu aktivačnú skupinu) za pomoci kovového katalyzátora. Výsledkom je zánik oboch aktivačných skupín a vznik novej kovalentnej väzby medzi zvyškovými fragmentmi.^{78,79} Napríklad komplex $[\text{Ni}^{\text{III}}(\text{L-N}_4\text{Me}_2)\text{Me}_2]^+$ vystupuje ako katalyzátor pri Kumada cross-couplingu (reakcie Grignardových činidiel s alkyl, vinyl alebo arylhalogenidmi).⁸⁰ Komplex ligandu (5) s Ni^{2+} vystupuje ako katalyzátor pri chlorácii a oxidácii C–H väzieb za prítomnosti chlórnanu sodného (NaClO) ako oxidačného činidla v prostredí kyseliny octovej (CH_3COOH).⁸¹

Zistilo sa, že komplexy Fe^{2+} s 12-člennými pyridínovými makrocyclickými ligandmi sú najvhodnejšími pri katalýze tzv. Suzuki Myaura reakcií medzi *N*-heterocyclickými zlúčeninami a arylborónovými kyselinami.⁸² Ligand (4) sa ukázal byť najúčinnnejším z tetraaza makrocyclických ligandov pri tejto reakcii.⁷⁷ Komplex ligandu (6) s Fe^{2+} vystupuje ako katalyzátor pri epoxidácii alkénov s peroxyoctovou kyselinou (CH_3COOOH).⁸³

2.7 Využitie komplexných zlúčenín makrocyclických ligandov s lantanoidovými iónmi v medicíne

Lantanoidy sú chemické prvky nachádzajúce sa v 6. perióde. Patria medzi tzv. f-prvky, pretože vo valenčnej vrstve majú f-orbitály a tie sú zaplňované valenčnými elektrónmi. Sú to prvky s protónovým číslom od 57 (lantán) po 71 (lutécium). Všetky lantanoidy sú mäkké a kujné strieborné až striebrobiele kovy.⁸⁴

Lantanoidové ióny majú výnimočné fyzikálne a foto-fyzikálne vlastnosti, ako napríklad veľký magnetický moment a magnetickú anizotropiu, ako aj dlhodobú luminiscenciu s ostrými emisnými pásmi.⁸⁵ Tieto vlastnosti ich robia potenciálne využiteľnými vo viacerých oblastiach, napríklad v technickej praxi, ale aj v medicíne. Voľné ióny lantanoidov sú pre človeka toxické, ale vo forme stabilných komplexov je možné ich využiť aj v *in vivo* aplikáciách.

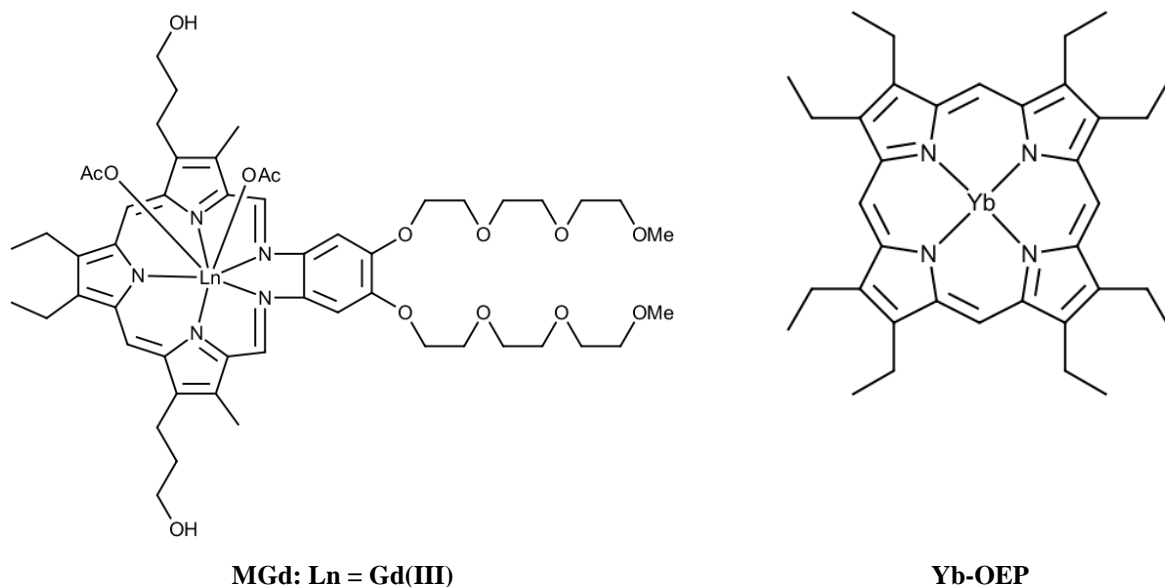
Existuje mnoho aplikácií komplexných zlúčenín s lantanoidovými iónmi. Tieto látky sa dajú využiť ako cytostatiká, teda látky používajúce sa v chemoterapii na zabíjanie nádorových buniek a tým aj k samotnej liečbe nádorov. Pri chemoterapii je u takýchto látok veľmi dôležité, aby vykazovali veľmi vysokú cytotoxicitu k nádorovým bunkám, ale zároveň čo najmenšiu k zdravým bunkám.

Cytotoxicita komplexov lantanoidov nie je vždy založená len na interakcii s DNA. Existujú aj ďalšie mechanizmy, prostredníctvom ktorých dochádza k bunkovej smrti. Napríklad komplexy s Pr^{3+} , La^{3+} , Nd^{3+} iónmi inhibujú transport vápnika v mitochondriách, a tak dochádza k apoptóze.⁸⁶ Na tomto princípe funguje aj komplex yterbia (Yb-OEP, *Obr. 15*).⁸⁷

Ďalší účinný mechanizmus pôsobenia môže byť založený na inhibícii tioredoxín reductázy, enzýmu redukujúceho tioredoxín, čo v konečnom dôsledku spôsobuje inhibíciu replikácie a reparácie DNA nádorových buniek a taktiež indukciu oxidačného stresu.^{88,89} Príkladom takého cytostatika je komplex Gd^{3+} s texafyrínovým ligandom (*Obr. 15*).⁹⁰

Pri cytostatických látkach nie je dôležitá len ich účinnosť, ale aj selektivita, teda schopnosť selektívneho účinku na nádorové bunky, aby sa čo najviac predišlo poškodeniu zdravých buniek. Riešením tohto problému je použitie vhodne modifikovaných ligandov.⁸⁸

Obr. 15: Štruktúrne vzorce komplexov lantanoidov vykazujúcich cytostatické účinky



Ďalšou aplikáciou komplexov s lantanoidovými iónmi je rádioterapia. Jedná sa o liečebnú metódu, ktorá využíva rádioaktívne ionizujúce žiarenie na ničenie nádorových buniek. Je to lokálna liečba, pretože je sústredená len v mieste ožarovania. Cieľom tejto terapie je dosiahnuť čo najväčšie poškodenia nádorových buniek v danej oblasti a súčasne minimalizovať poškodenie zdravých buniek. Táto metóda sa zvyčajne používa v kombinácii s ostatnými liečebnými metódami ako je napríklad chemoterapia, chirurgická liečba alebo hormonálna liečba.⁹¹

V rádioterapii sa používa viacero rádioizotopov lantanoidov. Príkladom sú ¹³⁴Ce, ¹⁴³Pr, ¹⁴⁷Nd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁶¹Tb, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Er, ¹⁷⁰Tm, ¹⁷⁵Yb, ¹⁷⁷Lu.^{92,93} Tieto rádioizotopy podliehajú β^- rozpadu alebo elektrónovému záchytu (EZ). Pri β^- rozpade dochádza v jadre k premene neutrónu na protón, pričom sa vyžiari (emituje) elektrón a elektrónové neutríno. Pri elektrónovom záchyťe dochádza k záchyťu vnútorného elektrónu jadrom, ktoré je bohaté na protóny, pričom dochádza ku premene protónu na neutrón za súčasnej emisie elektrónového neutrína. Tento proces je zvyčajne sprevádzaný aj emisiou γ žiarenia. Vybrané rádioizotopy lantanoidov využívané v rádioterapii sú uvedené v tabuľke č. 1, pričom je uvedená aj ich doba polpremeny a typ rozpadu, ktorému podliehajú.

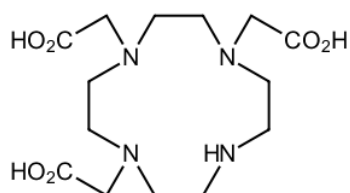
Tabuľka č. 1: Základné údaje vybraných rádioizotopov používaných v rádioterapii (EZ = elektrónový záchyt; d = deň; h = hodina)

Rádioizotop	Doba polpremeny	Typ rozpadu
¹³⁴ Ce	3,16 d	EZ
¹⁴³ Pr	13,58 d	β ⁻
¹⁴⁷ Nd	10,98 d	β ⁻
¹⁴⁹ Pm	2,21 d	β ⁻
¹⁵³ Sm	1,93 d	β ⁻
¹⁶¹ Tb	6,91 d	β ⁻
¹⁶⁵ Dy	2,33 h	β ⁻
¹⁶⁶ Dy	3,40 d	β ⁻
¹⁶⁶ Ho	1,12 d	β ⁻
¹⁶⁵ Er	10,36 h	EZ
¹⁷⁰ Tm	128,6 d	β ⁻
¹⁷⁵ Yb	4,19 d	β ⁻
¹⁷⁷ Lu	6,71 d	β ⁻

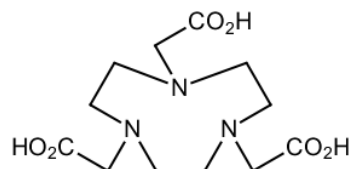
Medzi makrocyclické ligandy, ktoré sa najčastejšie používajú ako chelatačné činidlá pre naviazanie rádioizotopov lantanoidov sú ligandy na báze 1,4,7-triazacyklononánu (tacn)- (NOTA = kyselina 1,4,7-triazacyklononán-1,4,7-trioctová); cyklénu- (DOTA = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraoctová; DOTP = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetrakis(metylfosfónová); DO3A = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7-trioctová; DO3AP = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfínová-4,7,10-trioctová; *cis*-DO2A2P = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4-bis(karboxymetyl)-7,10-bis(metylfosfónová); *trans*-DO2A2P = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,7-bis(karboxymetyl)-4,10-bis(metylfosfónová)) a cyklamu- (TETA = kyselina 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán-1,4,8,11-tetraoctová).^{94,95} Uvedené makrocyclické ligandy sú zobrazené na *Obr. 16*.

Obr. 16: Štruktúrne vzorce makrocyclických ligandov používaných ako chelatačné činidlá v rádioterapii

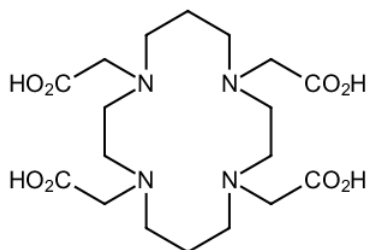




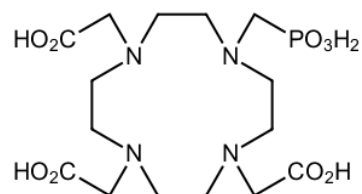
DO3A



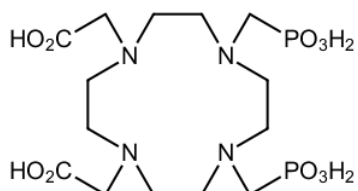
NOTA



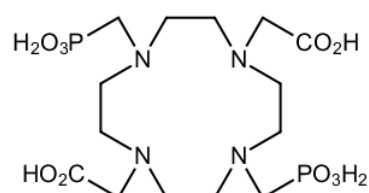
TETA



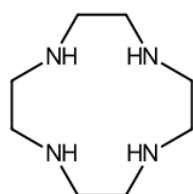
DO3AP



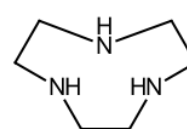
cis-DO2A2P



trans-DO2A2P



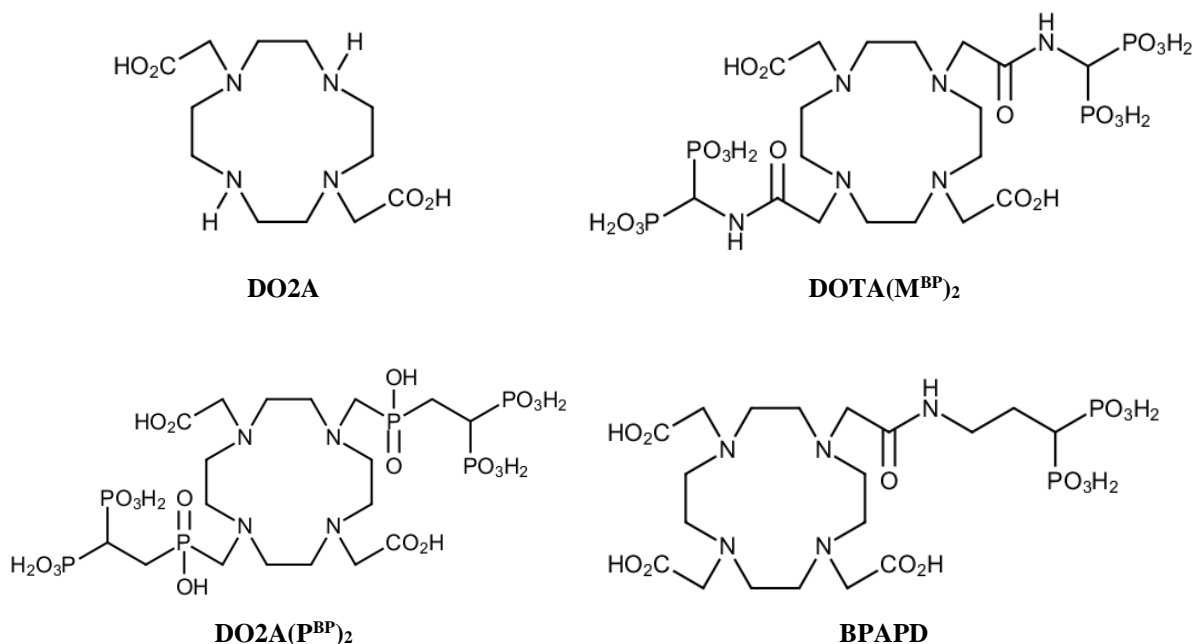
cyklén



tacn

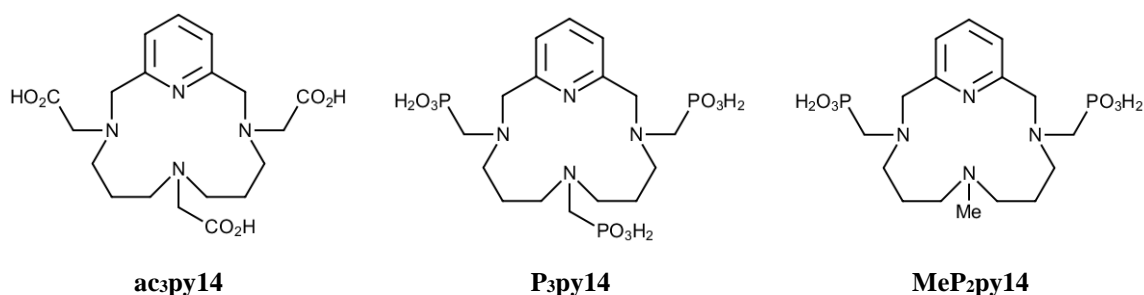
Komplexy rádioizotopov céru (^{141}Ce) s DOTP, samária (^{153}Sm) a holmia (^{166}Ho) s *trans*-DO2A2P a lutécia (^{177}Lu) s DOTP, DOTA(M^{BP})₂, DO2A(P^{BP})₂, *trans*-DO2A2P a BPAPD (Obr. 17) sa využívajú pri liečbe metastázujúcich kostných nádorov.^{94,95,96,97,98}

Obr. 17: Štruktúrny vzorec DO2A a jednotlivých bisfosfonátových makrocyclických ligandov tvoriacich komplexy s rádioizotopom ^{177}Lu



S pyridínovými ligandmi $\text{ac}_3\text{py}14$, $\text{MeP}_2\text{py}14$ a $\text{P}_3\text{py}14$ (Obr. 18) boli študované komplexy rádioizotopov samária (^{153}Sm) a holmia (^{166}Ho). Konštanty stability komplexov s týmito ligandmi sú v porovnaní s DOTA derivátmi nižšie a pri ich aplikácii *in vivo* by hrozilo ich uvoľnenie do organizmu, preto nie sú vhodné pre použitie v nukleárnej medicíne.⁹⁴

Obr. 18: Štruktúrne vzorce pyridínových makrocyclických ligandov tvoriacich komplexy s rádioizotopmi ^{153}Sm a ^{166}Ho



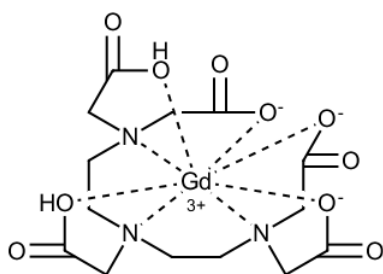
Ióny lantanoidov sú vďaka veľkému magnetickému momentu vhodné nielen pre využitie ich rádioizotopov v nukleárnej medicíne, ale aj pre využitie stabilných izotopov pri magnetickej rezonancii ako kontrastné látky.

Pomocou magnetickej rezonancie možno robiť veľmi podrobné, neinvazívne vyšetrenie, ktorým možno už v raných štádiách diagnostikovať viaceré choroby a včas odhaliť

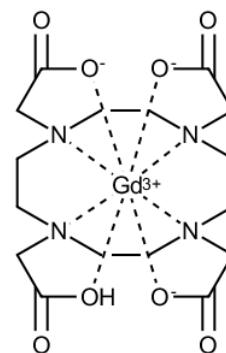
nádorové ochorenia spolu s metastázami v ľudskom organizme. Zobrazovanie magnetickou rezonanciou je moderná, rádiologická a diagnostická metóda, ktorá sa používa na detekciu a diagnostiku, na dvojrozmerné a trojrozmerné zobrazovanie orgánov, organových sústav a ich štruktúr vo vnútri ľudského tela.⁹⁹ Pri tejto metóde nie je nutné narúšať integritu organizmu žiadnym vonkajším zásahom. Jednou zo základných podmienok, ktoré musia byť splnené pri zobrazovaní je prítomnosť silného vonkajšieho zdroja homogénneho magnetického poľa, ktorým je supravodivý magnet.⁹⁹ Neodmysliteľnou súčasťou prístroja sú aj cievky, ktoré slúžia na vysielanie a prijímanie rádiových vln. Intenzita snímaných rádiových vln závisí od množstva protónov vodíku, ktoré sa nachádzajú v molekulách vody. Tým, že rôzne tkanivá majú rôzny obsah vody (aj v rámci jedného orgánu, napríklad biela a šedá kôra mozgu), vyžarujú rádiové vlny rôznej intenzity.⁹⁹

Kontrastné látky sú zlúčeniny, ktoré vyvolávajú zmenu relaxačného času protónov vody v tele, a tak prispievajú ku zvýšeniu kontrastu (znižujú pomer šum/signál) obrazu pri zobrazovaní, a tým prispievajú k vyššej kvalite snímku.⁸⁸ Ako kontrastné látky sa využívajú hlavne komplexy gadolína s DOTA, DO3A, DOTP.⁹⁴ Ión Gd^{3+} má 7 nespárovaných elektrónov a tým pádom aj vysoký spinový stav ($S = 7/2$); je paramagnetický.⁸⁸ Jeho ďalšími prednosťami sú aj vysoký magnetický moment a labilná hydratačná sféra na výmenu vody.^{88,100} Dve najbežnejšie a najznámejšie kontrastné látky s obsahom Gd^{3+} , ktoré sa používajú pri zobrazovaní magnetickou rezonanciou sú gadopenténová kyselina (Gd-DTPA, komerčný názov: Magnevist; *Obr. 19*) a gadotérová kyselina (Gd-DOTA, komerčný názov: Gadovist; *Obr. 19*).

Obr. 19: Štruktúrne vzorce Gd-DTPA (Magnevist) a Gd-DOTA (Gadovist)



Gd-DTPA (Magnevist)



Gd-DOTA (Gadovist)

3. CIELE PRÁCE

1. Vypracovanie literárnej rešerše súčasného stavu chémie pyridínových makrocyclických ligandov a ich komplexov s vybranými prechodnými prvkami a lantanoidmi.
2. Príprava navrhnutého makrocyclického ligandu.
3. Charakterizácia pripraveného ligandu pomocou 1D a 2D NMR spektroskopie a iných vhodných analytických metód v spolupráci s vedúcim práce a ďalšími pracovníkmi Katedry anorganické chémie PŘF Univerzity Palackého v Olomouci.

4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

4.1 Zoznam použitých chemikálií

Pri syntézach boli použité komerčné chemikálie a taktiež aj pripravený prekurzor (pyridín-2,6-dikarbaldehyd). Komerčné chemikálie boli použité bez ďalšej úpravy. Pyridín-2,6-dikarbaldehyd bol pripravený podľa modifikovaného postupu z literatúry¹⁰¹ a jeho čistota bola overená elementárnou analýzou a ¹H NMR spektroskopiou. Zoznam chemikálií použitých pri pokusoch sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka č. 2: Zoznam chemikálií použitých pri pokusoch o prípravu makrocyclickeho ligandu

Názov	CAS číslo	Čistota	Výrobca	M [g/mol]
pyridín-2,6-dikarbaldehyd	5431-44-7	–	–	135,12
4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamín	7300-34-7	99 %	Sigma-Aldrich	204,31
trihydrát octanu olovnateho	6080-56-4	p.a.	Lachema	379,33
tetrahydrát chloridu mangánateho	13446-34-9	p.a.	Penta	197,84
dihydrát chloridu kademnatého	10108-64-2	p.a.	Lachema	219,35
hexahydrát chloridu nikelnatého	7791-20-0	p.a.	Lachema	237,69
metanol	67-56-1	p.a.	Sigma-Aldrich	32,04
tetrahydridoboritan sodný	16940-66-2	94%	-	37,83
bezvodý síran sodný	7757-82-6	p.a.	Lach-ner	142,04
dichlórmetán	75-09-2	p.a.	Lach-ner	84,93
etanol ($\varphi = 96\%$, denaturovaný)	64-17-5	p.a.	Lach-ner	46,07
vodný roztok amoniaku	1336-21-6	p.a.	Lach-ner	35,05
etylacetát	141-78-6	p.a.	Lach-ner	88,11
chloroform	67-66-3	p.a.	Lach-ner	119,38
sulfid sodný	1313-82-2	-	-	78,04
kyselina chlorovodíková ($w = 35\%$)	7647-01-0	p.a.	Lach-ner	36,46
amoniak ($w = 28\%$)	7664-41-7	p.a.	VWR	17,03

Príprava pyridín-2,6-dikarbaldehydu

Kyselina pyridín-2,6-dikarboxylová (10,0 g; 59,8 mmol) bola rozsuspendedovaná v 50 ml MeOH a následne bola pridaná koncentrovaná kyselina sírová (2 ml). Zmes sa po pridaní kyseliny sírovej vyčírila a bola refluxovaná 12 h. Vzniknutý roztok bol ochladený na ľadovom kúpeli a vylúčená biela kryštalická látka bola odsatá, premytá ľadovým MeOH a vysušená v prúde vzduchu. Bol získaný biely kryštalický produkt (11,4 g; 97,6 %).

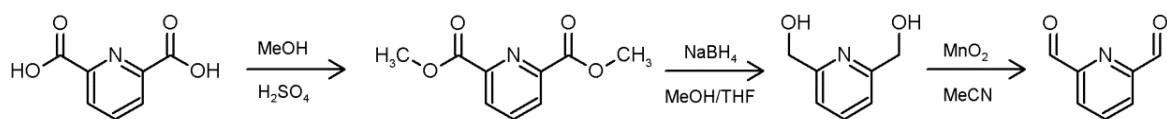
K suspenzii dimetylésteru kyseliny pyridín-2,6-dikarboxylovej (10,0 g; 51,2 mmol) v 60 ml THF bol po malých dávkach pridaný tuhý NaBH₄ (10,0 g; 264 mmol). Počas pridávania NaBH₄ reakčná zmes zmenila sfarbenie na červené, vznikalo väčšie množstvo peny a uvoľňovalo sa veľké množstvo tepla. Po ochladení na laboratórnu teplotu bol pridaný ďalší diel MeOH (100 ml). Zmes bola refluxovaná 3 h a potom miešaná pri laboratórnej teplote

cez noc. Vzniknutá bezfarebná zmes bola odparená na rotačnej vákuovej odparke, vzniknutá biela gélovitá látka bola rozpustená v 10 ml vody a potom bolo pH upravené koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu 1 a následne roztokom amoniaku ($w = 28 \%$) na hodnotu 10. Produkt bol extrahovaný chloroformom kontinuálnou extrakciou. Bol získaný biely prášok (5,35 g; 75 %).

Pyridín-2,6-dimetanol (5,0 g; 36 mmol) bol rozpustený v 50 ml MeCN, bol pridaný MnO_2 (25,0 g; 287 mmol) a vzniknutá čierna suspenzia bola refluxovaná 6 h. Po ochladení bola zmes filtrovaná, MnO_2 premytý CH_2Cl_2 (4 x 20 ml). Surový svetlo oranžový produkt bol prečistený flash chromatografiou (stacionárna fáza: silikagél; mobilná fáza: CH_2Cl_2) a bola získaná biela látka (3,40 g; 70 %). Elementárna analýza pre pyridín-2,6-dikarbaldehyd ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$): namerané (vypočítané) C 62,19 (62,22); H 3,69 (3,73); N 10,17 (10,37) %.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,17 (s, 2H); 7,18 (d, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz); 8,09 (t, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 8,66$ a 7,1 Hz).

Obr. 20: Reakčná schéma prípravy pyridín-2,6-dikarbaldehydu



4.2 Použité analytické metódy

Na overenie čistoty pripraveného prekursoru a zistenie zloženia produktov syntéz bola použitá elementárna analýza, hmotnostná spektroskopia a NMR spektroskopia (^1H , ^{13}C a 2D experimenty).

Elementárna analýza bola vykonaná na prístroji Flash 2000 CHNO-S Analyzer (Thermo Scientific, Waltham, Spojené štáty americké).

Hmotnostné spektrá boli zaznamenané na hmotnostnom spektrometri LCQ Fleet Ion Mass Trap (Thermo Fisher, Waltham, Spojené štáty americké) s elektrosprejovou ionizáciou vzorky (ESI) a trojrozmernou iónovou pascou.

NMR spektrá boli merané na spektrometri JNM-ECA 600 II NMR (JEOL, Tokyo, Japonsko) pri 25°C a pri rezonančnej frekvencii 600 MHz pre jadrá ^1H a 150.86 MHz pre jadrá ^{13}C . Priradenie signálov v ^1H a ^{13}C NMR spektrách bolo urobené na základe 2D experimentov (COSY, HMBC, HMQC). Pri NMR experimentoch bol ako rozpúšťadlo

použití deuterovaný chloroform ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) s prídavkom tetrametylsilánu (TMS; $V/V = 0,05 \%$; chemický posun $0,00 \text{ ppm}$) ako vnútorným štandardom. Roztoky vzoriek boli merané v kyvetách s vonkajším priemerom 5 mm . V ^1H NMR spektrách sa nachádza singlet s chemickým posunom $7,27 \text{ ppm}$ a v ^{13}C NMR spektrách triplet pri 77 ppm , ktoré zodpovedajú signálu zvyškovému chloroformu. Na spracovanie NMR spektier bol použitý program ACD 1D NMR Processor (verzia 12.01).¹⁰²

Priebeh reakcií bol sledovaný pomocou chromatografie na tenkej vrstve (TLC) s použitím TLC doštičiek Macherey-nagel SIL G/UV₂₅₄ s UV detekciou.

Na prečistenie surového makrocyclického ligandu bola použitá kolónová chromatografia a na prečistenie pyridín-2,6-dikarbaldehydu flash chromatografia s použitím silikagélu Acros Organics Silica gel (mesh 60–200 μm , veľkosť pórov 60 \AA).

4.3 Syntézne postupy

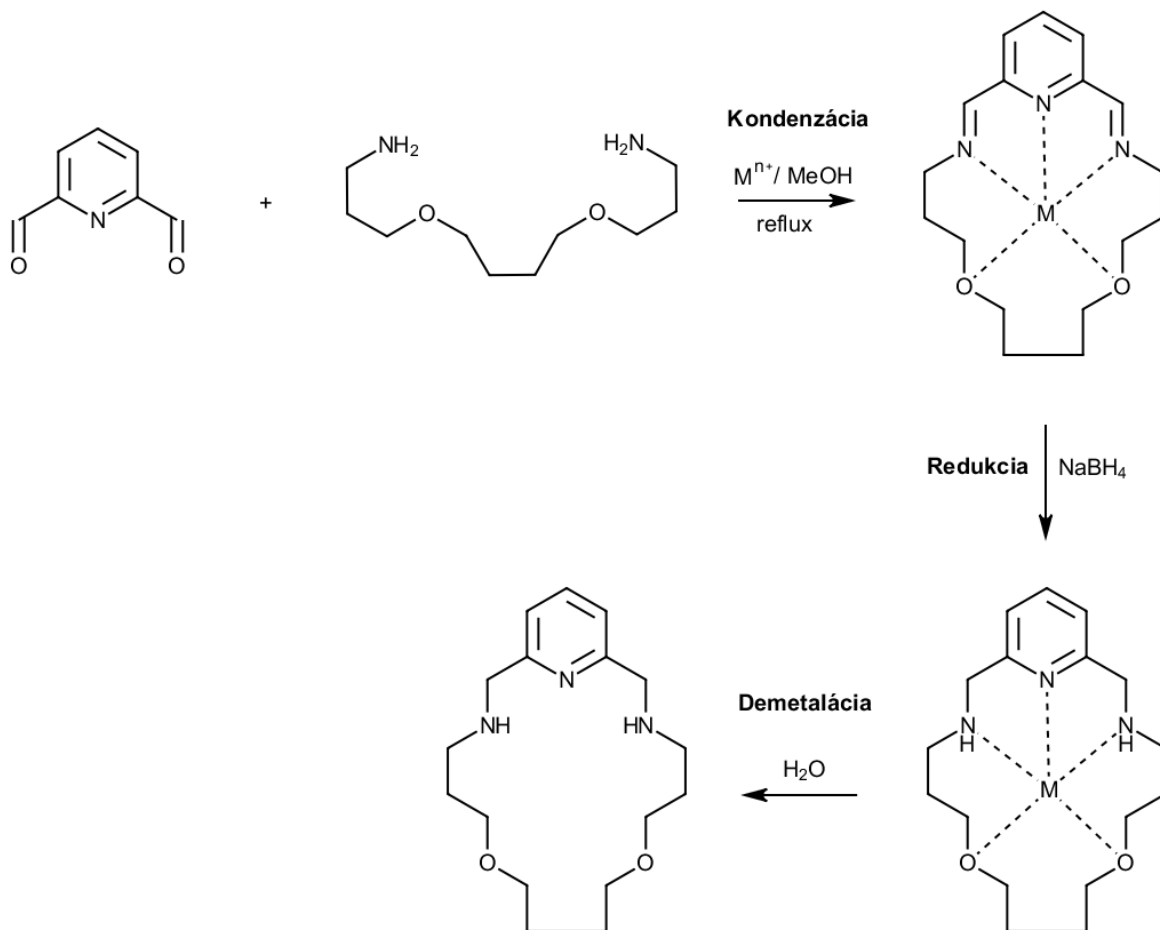
Pri pokusoch o prípravu 19-členného makrocyclického ligandu boli študované reakčné systémy pozostávajúce z pyridín-2,6-dikarbaldehydu a 4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamínu, pričom boli systematicky menené pomery látkových množstiev a koncentrácie reaktantov, typ templátujúceho iónu, teplota a rýchlosť pridávania amínu.

4.3.1 Syntéza 19-pyN₃O₂

Pyridín-2,6-dikarbaldehyd ($0,681 \text{ g}$; 5 mmol) bol rozpustený v 75 ml metanolu a následne bol pridaný tuhý trihydrát octanu olovnatého ($1,893 \text{ g}$; 5 mmol). Vzniknutý číry bezfarebný roztok bol miešaný na magnetickej miešačke a potom bol po malých dávkach pridaný roztok 4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamínu ($0,765 \text{ g}$; $3,7 \text{ mmol}$; rozpustený v $75 + 5 \text{ ml}$ metanolu). Uvedené množstvo amínu bolo pridané asi v priebehu 60 minút . Počas pridávania amínu k reakčnej zmesi sa sfarbenie zmesi zmenilo z bezfarebného na svetlo žlté. Reakčná zmes bola refluxovaná 3 hodiny . Vzniknutý žltý roztok bol ochladený na ľadovom kúpeli a po malých dávkach bol pridaný tetrahydridoboritan sodný ($2,840 \text{ g}$; 75 mmol). Pridávanie tetrahydridoboritanu bolo sprevádzané intenzívnym šumením, uvoľňovaním väčšieho množstva tepla a zmenou sfarbenia (najprv čierne a po pridaní celého množstva biele). Reakčná zmes bola miešaná cez noc a potom bola pridaná voda (50 ml). Vzniknutá zmes bola filtrovaná a produkt bol extrahovaný dichlórmetánom ($3 \times 20 \text{ ml}$). Organická fáza bola sušená bezvodým síranom sodným, filtrovaná (S4) a odparená do

sucha na rotačnej vákuovej odparke. Produktom bol oranžový olej (1,025 g; s výtťažkom 89,13 % vzhľadom na pyridín-2,6-dikarbaldehyd).

Reakčná schéma syntézy 19-pyN₃O₂



Surový ligand bol prečistený kolónovou chromatografiou, pričom ako stacionárna fáza bol použitý silikagél a ako mobilná fáza zmes MeOH/NH₃ (V/V = 20:0,5). Produkt bol získaný ako svetlo žltý olej (0,763 g; $R_f = 0,257$).

MS (+): 306,26 [L+H]⁺

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,57 (H1, t, 1H, ³J_{HH} = 7,8 a 7,4 Hz); 7,14 (H2, d, 2H, ²J_{HH} = 7.6 Hz); 3,86 (H4, s, 4H); 3,51 (H7, t, 4H, ³J_{HH} = 5,6 a 5,2 Hz); 3,41 (H8, m, 4H); 2,80 (H5, t, 4H, ³J_{HH} = 6,0 a 5,9 Hz); 1,80 (H6, m, 4H); 1,58 (H9, m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 159,14 (C3); 136,71 (C1); 121,11 (C2); 70,87 (C8); 69,96 (C7); 55,59 (C4); 47,98 (C5); 29,50 (C6); 26,54 (C9).

5. VÝSLEDKY A DISKUSIA

Cieľom práce bola príprava 19-členného polyaza-oxa makrocyclického ligandu, ktorý by mohol byť po modifikácii vhodný pre prípravu komplexov s potenciálnym využitím ako kontrastné látky alebo rádiofarmaká.

Príprava 19-členného makrocyclického ligandu je trojkroková syntéza. Prvým krokom je kondenzačná reakcia, do ktorej vstupuje pyridín-2,6-dikarbaldehyd a 4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamín a vzniká zodpovedajúca Schiffova báza. Tento krok je kritický z hľadiska vznikajúceho produktu, pretože v závislosti od reakčných podmienok môže dochádzať ku vzniku makrocyclických ligandov s rôznou veľkosťou kavity (násobky 19), preto bolo dôležité nájsť optimálne podmienky pre syntézu. Druhým krokom syntézy je redukcia ligandu a tretím krokom je demetalácia slúžiaca na odstránenie templátujúceho iónu. Pri pokusoch o prípravu 19-členného polyaza-oxa makrocyclického ligandu bol systematicky študovaný vplyv pomeru látkových množstiev reaktantov, koncentrácie reaktantov, typu templátujúceho iónu, teploty a rýchlosti pridávania amínu.

Pri skúmaní vplyvu templátujúceho iónu na zloženie produktu boli študované systémy s rôznymi templátujúcimi iónmi (Mn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}). Z uskutočnených pokusov bolo na základe hmotnostných spektier zistené, že pri použití iónu Mn^{2+} ($r_{\text{ion}}(\text{Mn}^{2+}) = 97 \text{ pm}$) bol majoritným produktom syntézy dvojnásobne veľký makrocyclický ligand (38-členný). Minoritnými produktmi syntézy boli 19-členný ligand; so zastúpením v pomere približne 1 : 10 voči 38-člennému ligandu a troj a štvornásobne veľké ligandy (57- a 76-členný); so zastúpením v pomere približne 1 : 6 v prípade 57-členného ligandu a 1 : 20 v prípade 76-členného ligandu. Výťažky týchto syntéz sa pohybovali v rozmedzí od 76 po 90 %.

Pri syntézach s použitím Ni^{2+} ($r_{\text{ion}}(\text{Ni}^{2+}) = 83 \text{ pm}$) ako templátujúceho iónu bolo zistené, že majoritným produktom bol podobne ako v prípade použitia iónu Mn^{2+} dvojnásobne veľký makrocyclický ligand. Zastúpenie jednotlivých ligandov bolo taktiež podobné pomerom ako pri použití Mn^{2+} . Výťažok syntéz bol asi 77 %.

V prípade použitia templátujúceho iónu Cd^{2+} ($r_{\text{ion}}(\text{Cd}^{2+}) = 109 \text{ pm}$) bol majoritným produktom 38-členný ligand, ostatné produkty boli zastúpené v rovnakých pomeroch ako aj pri predošlých pokusoch s použitím Mn^{2+} a Ni^{2+} iónov. Výťažky syntéz boli nízke (30 %).

Najlepšie výsledky, čo do čistoty produktu a výťažku boli dosiahnuté pri použití Pb^{2+} iónu ($r_{\text{ion}}(\text{Pb}^{2+}) = 133 \text{ pm}$). Pri týchto syntézach boli majoritnými produktami 19- a 38-členný ligand, pričom ligandy s väčšou veľkosťou kavity (57- a 76-členný) boli prítomné v získanom produkte len v minimálnom množstve alebo vôbec.

Majoritným produktom v prípade syntéz, kde neboli menené ďalšie parametre okrem templátujúceho iónu, bol dvojnásobne (38-členný) veľký ligand, pričom 19-členný ligand bol prítomný v porovnaní s dvojnásobným analógom v pomere približne 1 : 3. V prípade obmieňania ďalších parametrov vplývajúcich na syntézu 19-členného makrocyclického ligandu sa tento pomer zvyšoval v prospech 19-členného ligandu. Výťažky týchto syntéz sa pohybovali okolo 90 %.

Z pozorovania zloženia produktov teda vyplýva, že so znižujúcim sa iónovým polomerom použitého templátujúceho iónu klesal podiel 19-členného makrocyclického ligandu a narastal podiel ligandov s väčšou kavitou (38-, 57- a 76-členný). Na základe uvedených zistení (zloženie produktu a výťažnosť) bol pre ďalšie pokusy zvolený ión Pb^{2+} , ktorý má zo všetkých použitých iónov (Mn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}) najväčší iónový polomer ($r_{\text{ion}}(\text{Pb}^{2+}) = 133 \text{ pm}$). Pozorovania korešponujú so skutočnosťou, že na prípravu väčších makrocyclických ligandov je potrebné použiť templátujúci ión s väčším iónovým polomerom, ktorý je sám schopný zaplniť kavitu ligandu. V prípade použitia iónov s menším prípadne výrazne menším iónovým polomerom vznikajú viac-jadrové komplexy, čo v konečnom dôsledku má za následok vznik ligandov s väčšou kavitou.

Ďalším parametrom, ktorý bol pri pokusoch menený bola koncentrácia reaktantov. Boli vykonané pokusy, pri ktorých bola približná koncentrácia reaktantov ($0,05$ a $0,5 \text{ mol/dm}^3$). V prípade týchto pokusov bolo zistené, že znížením koncentrácie dochádza k veľmi malému poklesu množstva troj a štvornásobne veľkého ligandu v zmesi produktov a nepatrnému zvýšeniu množstva 19-členného ligandu. Uvedené zistenia naznačujú, že koncentrácia reaktantov za daných podmienok vplýva na podiel 19-členného pyridínového makrocyclického ligandu len málo. Pre ďalšie syntézy bola zvolená nižšia koncentrácia reaktantov.

Na skúmanie vplyvu rýchlosti pridávania amínu k zmesi pyridín-2,6-dialdehydu a soli templátujúceho iónu boli robené pokusy, pri ktorých bol amín pridávaný „rýchlo“ alebo „pomaly“. Pri pokusoch bolo pozorované, že v prípade rýchleho pridávania amínu (približne 50 ml/min) bola produktom syntézy zmes ligandov s rôznymi veľkosťami

kavity, pričom podiel 19-členného pyridínového makrocyclického ligandu bol nízky (30 %). V prípade pomalého pridávania (približne 2 ml/min) bola pozorovaná vyššia čistota produktov. Z uvedených pozorovaní vyplýva, že rýchlosť pridávania amínu k zmesi aldehydu a templátujúceho iónu výrazne ovplyvňuje zloženie produktu. Na ďalšie syntézy bola preto zvolená pomalá rýchlosť pridávania amínu.

Pri pokusoch študujúcich vplyv teploty počas pridávania amínu bolo zistené, že pri zvýšenej teplote (50 °C) bolo zastúpenie 19-členného makrocyclického ligandu výrazne nižšie oproti syntéze pri laboratórnej teplote. Pri zvýšenej teplote bolo zastúpenie 19-členného ligandu v porovnaní s 38-členným ligandom približne 1 : 2. Pri laboratórnej teplote sa ukázalo, že zastúpenie 19-členného ligandu výrazne vzrástlo, a to na pomer približne 1 : 1 voči 38-člennému ligandu. Tento parameter sa ukázal byť kľúčovým pri príprave 19-členného pyridínového makrocyclického ligandu. Pre ďalšie pokusy bola preto zvolená syntéza pri laboratórnej teplote.

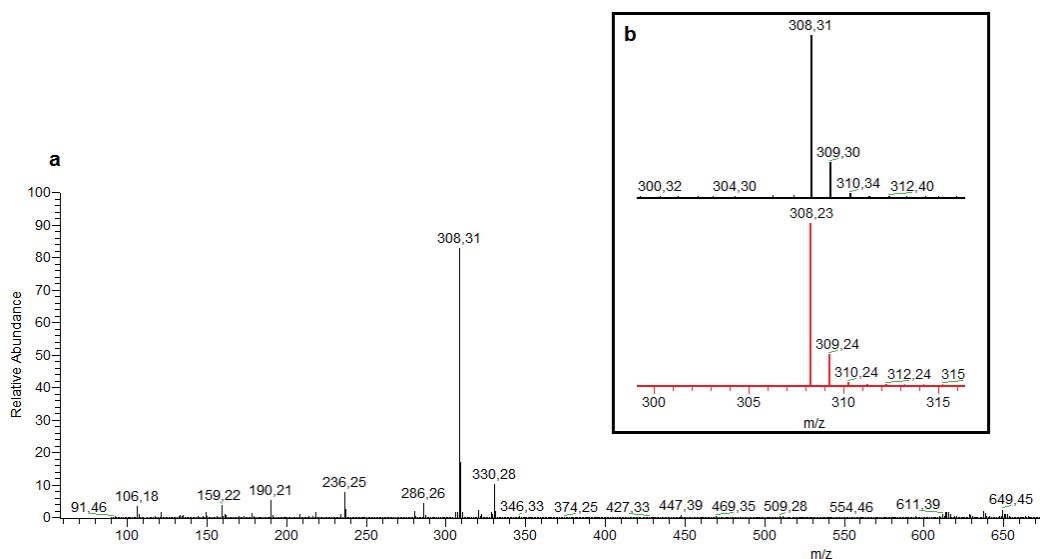
Posledným skúmaným parametrom bol vzájomný pomer reaktantov (aldehyd : amín). V prípade pokusov, pri ktorých bol vzájomný pomer látkových množstiev reaktantov 1 : 1, bolo zistené, že majoritným produktom je 38-členný ligand. V prípade vzájomného pomeru látkových množstiev reaktantov rovného 1 : 0,75 bolo pozorované výrazné zvýšenie zastúpenia 19-členného ligandu. Pomer 19- ku 38-člennému ligandu bol približne 2 : 1. Pre ďalšie syntézy bol preto zvolený vzájomný pomer reaktantov 1 : 0,75 (aldehyd : amín). Z uvedených zistení vyplýva, že tento parameter má výrazný vplyv na zloženie produktu syntézy.

Na základe pokusov boli reakčné podmienky pre prípravu 19-členného makrocyclického ligandu zoptimalizované nasledovne: templátujúci ión Pb^{2+} ; rýchlosť pridávania amínu ku zmesi aldehydu a soli templátujúceho iónu približne 2 ml/min; nižšia koncentrácia reaktantov; amín bol pridávaný k aldehydu a templátujúcemu iónu za laboratórnej teploty; vzájomný pomer látkových množstiev aldehydu ku amínu bol 1 : 0,75.

Po zoptimalizovaní reakčných podmienok bol pripravený 19-členný pyridínový makrocyclický ligand, ktorý bol ešte následne prečistený kolónovou chromatografiou. Vzhľadom na to, že ligand bol pripravený v podobe oleja, nemohol byť charakterizovaný pomocou elementárnej analýzy. Charakterizácia ligandu preto bola vykonaná pomocou hmotnostnej spektrometrie a NMR spektroskopie. Na *Obr. 21a* je znázornené hmotnostné spektrum ligandu, v ktorom sa nachádzajú dva píky. Majoritný pík pri $m/z = 308.31$

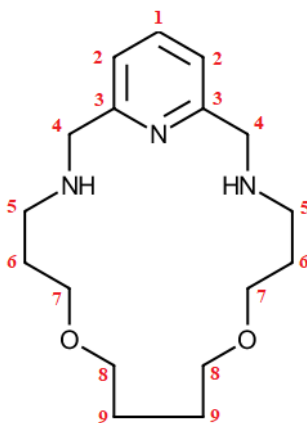
zodpovedá protonizovanej forme ligandu, teda aduktu so zložením $[L+H]^+$. Porovnanie experimentálne zisteného píku s vypočítaným izotopovým zložením je na *Obr. 21b*. Minoritný pík pri $m/z = 330.28$ zodpovedá aduktu so sodíkom so zložením $[L+Na]^+$.

Obr. 21: Hmotnostné spektrum ligandu (a) spolu s detailom píku zodpovedajúcemu aduktu $[L+H]^+$ a jeho porovnanie s vypočítaným izotopickým zložením (b)



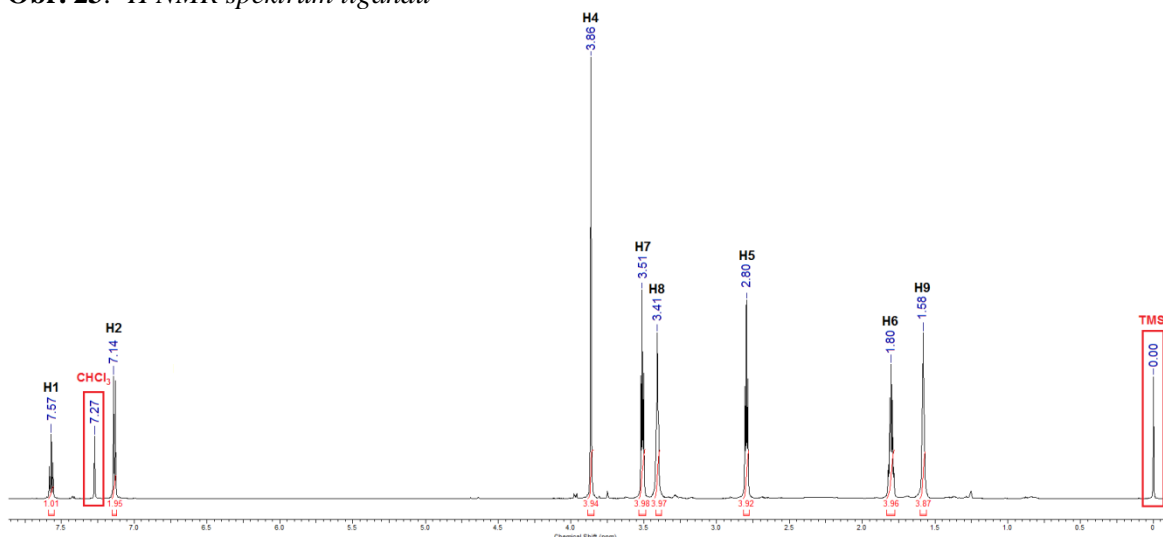
Pripravený ligand bol charakterizovaný pomocou 1D (1H , ^{13}C) a 2D (COSY, HMQC a HMBC) NMR experimentov. Na *Obr. 22* je znázornený štruktúrny vzorec pripraveného ligandu s číslovaním atómov, ktoré je použité pri popise NMR spektier. Vzhľadom na osovú súmernosť molekuly sú niektoré atómy chemicky rovnocenné a v NMR spektrách majú rovnaký chemický posun.

Obr. 22: Štruktúrny vzorec pripraveného ligandu a číslovanie atómov použité pri popise NMR spektier; chemicky ekvivalentné atómy sú označené rovnakým číslom.

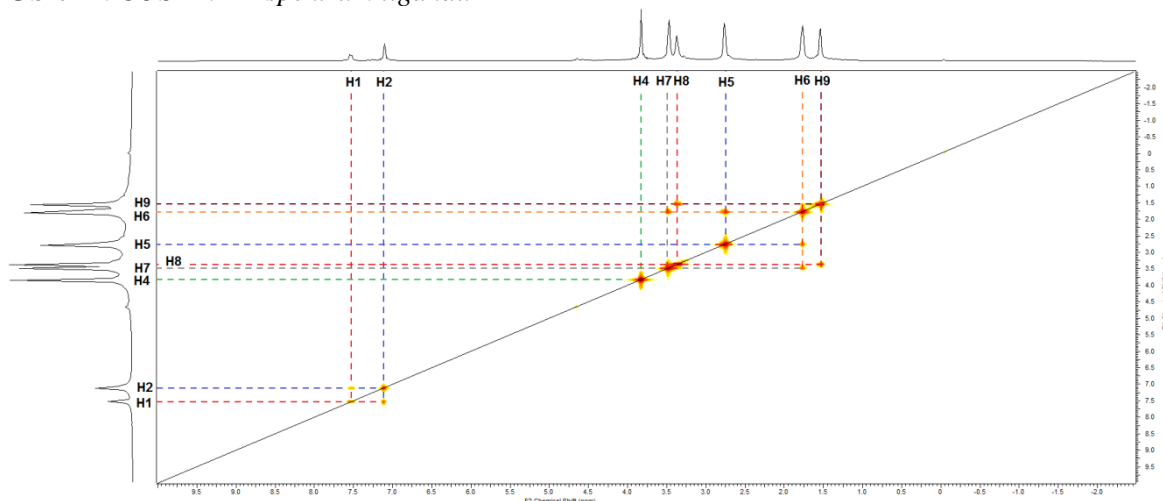


V ^1H NMR spektre ligandu (*Obr. 23*) boli pozorované len signály zodpovedajúce 19-člennému makrocyclickému ligandu, čo potvrdzuje čistotu látky. Priradenie jednotlivých signálov bolo urobené za pomoci korelačných COSY spektier (*Obr. 24*), v ktorých sú signály protónov vodíku korelované každé s každým. Spektrum obsahuje diagonálnu os, na ktorej je pôvodné ^1H NMR spektrum.

Obr. 23: ^1H NMR spektrum ligandu

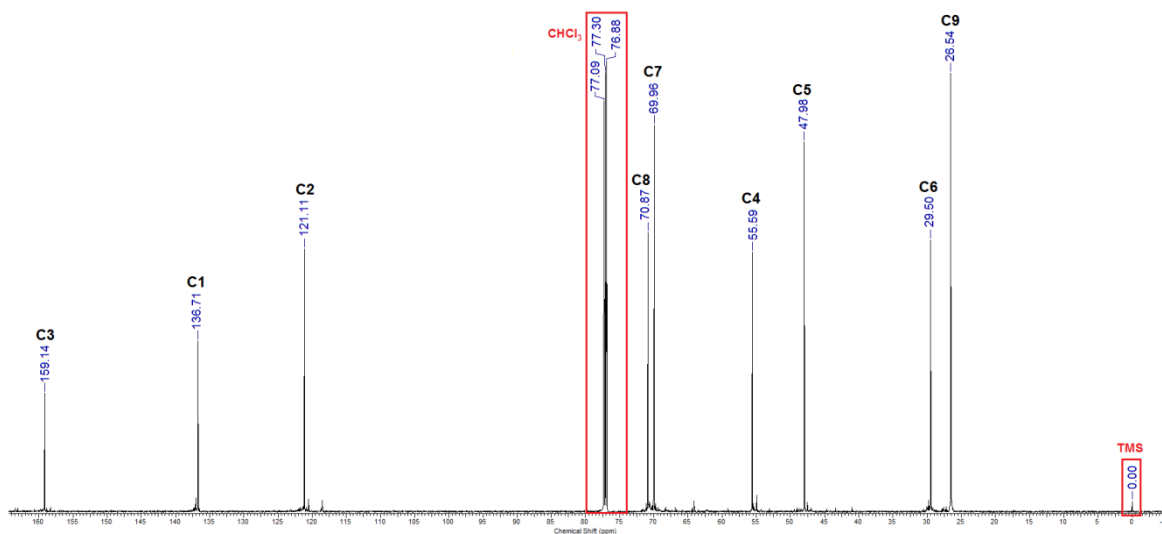


Obr. 24: COSY NMR spektrum ligandu



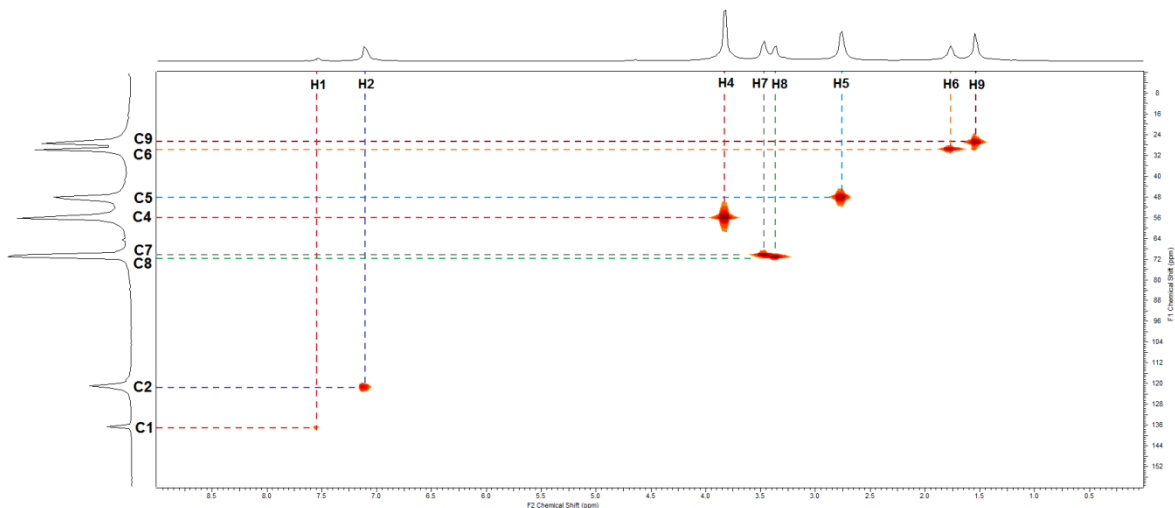
V ^{13}C NMR spektre ligandu sa nachádzajú signály zodpovedajúce ligandu. Spektrum a priradenie jednotlivých píkov je znázornené na *Obr. 25*. V tomto prípade boli signály priradené na základe štruktúry molekuly ligandu a pomoci heteronukleárných korelačných spektier HMQC a HMBC.

Obr. 25: ^{13}C NMR spektrum ligandu



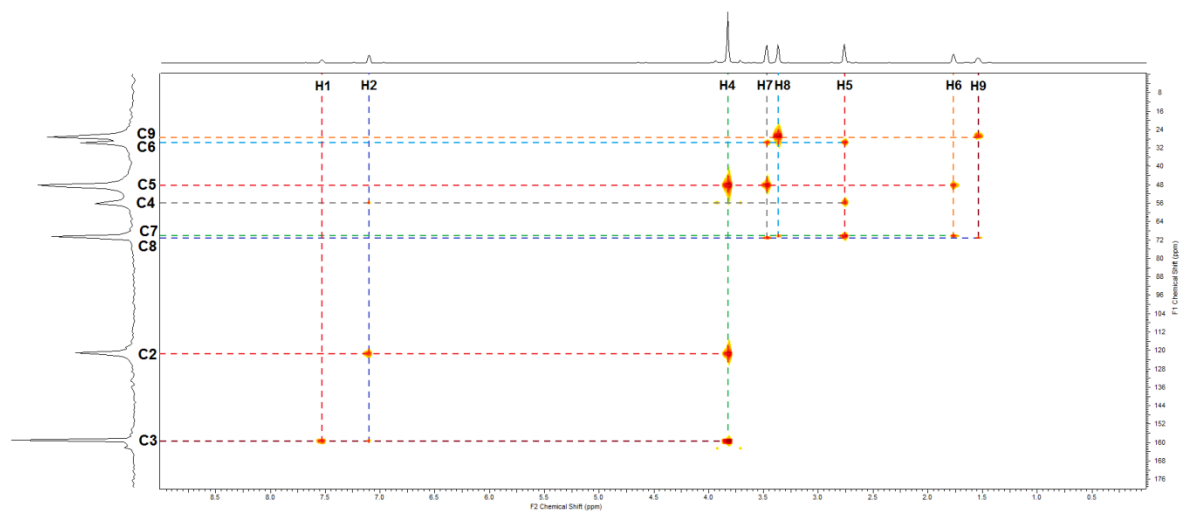
Na Obr. 26 je znázornené HMQC spektrum ligandu. HMBC je heteronukleárny korelačný NMR experiment, pri ktorom sú korelované ^{13}C a ^1H signály cez jednu väzbu.

Obr. 26: Heteronukleárne korelačné HMQC spektrum ligandu



Na Obr. 27 je znázornené HMBC spektrum ligandu, v ktorom sú prítomné kroskíky zodpovedajúce korelácii ^{13}C a ^1H signálov cez dve väzby.

Obr. 27: Heteronukleárne korelačné HMBC spektrum ligandu



6. ZÁVER

Bakalárska práca bola venovaná makrocyclickým ligandom a ich komplexom s vybranými prechodnými kovmi a lantanoidmi. Okrem vypracovania literárnej rešerše bola práca venovaná aj príprave 19-členného pyridínového polyaza-oxa makrocyclického ligandu, ktorý by mohol slúžiť priamo alebo po ďalšej modifikácii na prípravu komplexov slúžiacich ako kontrastné látky pre magnetickú rezonanciu alebo chelatačné činidlá pre rádionuklidy s využitím v nukleárnej medicíne.

V rámci práce bol syntetizovaný prekurzor (pyridín-2,6-dikarbaldehyd) podľa postupu uvedeného v literatúre a bol následne charakterizovaný pomocou ^1H NMR spektroskopie a hmotnostnej spektrometrie. Nosnou časťou práce bola optimalizácia syntézy 19-členného ligandu. Počas optimalizácie syntézy bol systematicky študovaný vplyv vybraných reakčných parametrov ako je pomer látkových množstiev a koncentrácia reaktantov, typ templátujúceho iónu, teplota a rýchlosť pridávania amínu počas reakcie. Pomocou optimalizovaného postupu bol pripravený 19-členný pyridínový makrocyclický ligand, ktorý bol prečistený kolónovou chromatografiou a následne bol charakterizovaný pomocou 1D (^1H , ^{13}C) a 2D (COSY, HMQC, HMBC) NMR spektroskopie a hmotnostnej spektrometrie.

Pripravený ligand môže slúžiť ako východisková látka pre prípravu makrocyclických ligandov s jedným alebo dvoma pendentnými ramenami obsahujúce karboxylovú, fosforečnanovú alebo pyridínovú funkčnú skupinu. Takéto modifikované ligandy sú zaujímavé z hľadiska využitia nielen v medicíne alebo biologických vedách, ale aj pre syntézu komplexov so zaujímavými magnetickými vlastnosťami.

7. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK, ZNAČIEK A OZNAČENÍ

Å = Angström ($1\text{Å} = 100\text{ pm} = 0,1\text{ nm}$)

cis-DO2A2P = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4-bis(karboxymetyl)-7,10-bis(metylfosfónová)

CDCl₃ = deuterovaný chloroform

CH₂Cl₂ = dichlórmetán

COSY = 2D homonukleárny korelačný experiment (correlation spectroscopy)

δ = chemický posun, [ppm]

DNA = kyselina deoxyribonukleová

DO2A = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,7-dioctová

DO3A = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7-trioctová

DO3AP = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfínová-4,7,10-trioctová

DOTA = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraoctová

DOTP = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetrakis(metylfosfónová)

EZ = elektrónový záchyt

φ = objemový zlomok

HMBC = 2D heteronukleárny korelačný experiment (heteronuclear multiple bond coherence)

HMQC = 2D heteronukleárny korelačný experiment (heteronuclear multiple quantum coherence)

J_{HH} = interakčná konštanta [Hz]

M = molárna hmotnosť, [g/mol]

MeCN = acetonitril

MeOH = metanol

MGd = komplex Gd^{3+} s texafyrínovým ligandom

MRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging)

MS = hmotnostná spektrometria (mass spectrometry)

NMR = nukleárna magnetická rezonancia

NOTA = kyselina 1,4,7-triazacyklononán-1,4,7-trioctová kyselina

ppm = parts per million (milióntina)

R = alkyl

R_f = retenčný faktor

tacn = 1,4,7-triazacyklononán

tBu = terc-butyl

TMS = tetrametylsilán (chemický posun 0,00 ppm)

TETA = kyselina 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán-1,4,8,11-tetraoctová

THF = tetrahydrofurán

TLC = thin layer chromatography (chromatografia na tenkej vrstve)

trans-DO2A2P = kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,7-bis(karboxymetyl)-4,10-bis(metylfosfónová)

w = hmotnostný zlomok

Yb-OEP = oktaetylporfyrín yterbia (III)

8. ZDROJE POUŽITEJ LITERATÚRY

-
- ¹ Melson, G. A. *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*. Plenum Press: New York, **1979**.
- ² Tóth, É.; Merbach, A. E. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*. John Wiley & Sons: Chichester, **2001**.
- ³ Le Fu, M.; Beyler, M.; Molnár, E.; Fougère, O.; Esteban-Gómez, D.; Tircsó, G.; Platas-Iglesias, C.; Lepareur, N.; Rousseaux, O.; Tripier, R. Stable and inert yttrium(III) complexes with pyclyen-based ligands bearing pendant picolinate arms: Toward new pharmaceuticals for β -radiotherapy. *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, pp. 2051-2063.
- ⁴ Joshi, T.; Graham, B.; Spiccia, L. Macrocyclic metal complexes for metalloenzyme mimicry and sensors development. *Accounts Chem. Res.*, **2015**, *48*, pp. 2366-2379.
- ⁵ Gloe, K. *Macrocyclic chemistry: current trends and future perspectives*. New York: Springer, **2005**.
- ⁶ Paúrová, M.; Havlíčková, J.; Pospíšilová, A.; Vetrík, M.; Císářová, I.; Stephan, H.; Pietzsch, H.-J.; Hrubý, M.; Hermann, P.; Kotek, J. Bifunctional cyclam-based ligands with phosphorus acid pendant moieties for radiocopper separation: Thermodynamic and kinetic. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, pp. 4671–4687.
- ⁷ Bowman-James, K. Macrocyclic ligands. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, University of Kansas, Lawrence, KS, USA, **2011**, pp. 1-20.
- ⁸ Van Alphen, J. On aliphatic polyamines III. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1936**, *55*, p. 835.
- ⁹[online] <https://goldbook.iupac.org/html/H/H02773.html> (klíčové slovo: heme, 10.2.2018)
- ¹⁰ Záhradník, P.; Kollárová, M. *Prehľad chémie, 2. Časť*. SPN: Bratislava, **2002**.
- ¹¹ Škárka, B.; Ferenčík, M. *Biochémia*. Alfa: Bratislava, **1992**.
- ¹² [online] <https://www.chemicool.com/definition/corphan.html> (klíčové heslo: corphan, 19.4.2018)
- ¹³ Scheller, S.; Goenrich, M.; Thauer, R. K.; Jaun, B. Methyl-coenzyme M reductase from methanogenic archaea: Isotope effects on the formation and anaerobic oxidation of methane. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, pp. 14975–14984.
- ¹⁴ Thompson, C. M.; Busch, H. D. Reactions of coordinated ligands. II. Nickel(II) complexes of some novel tetradentate ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*(9), pp. 1762-1763.

-
- ¹⁵ Curtis, N. F. Transition-metal complexes with aliphatic Schiff bases. Part I. Nickel (II) complexes with N-isopropylidene-ethylenediamine Schiff bases. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 0, p. 4409.
- ¹⁶ Pedersen, J. C. Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, p. 7017.
- ¹⁷ Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J.-P. Les Cryptates. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, p. 2889.
- ¹⁸ Almy, J.; Garwood, C. D.; Cram, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, p. 2961.
- ¹⁹ Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A. et al. Thermodynamics of phosphate and pyrophosphate anions binding by polyammonium receptors. *J. Chem. Soc.*, **1999**, 121(29), pp. 6807-6815.
- ²⁰ Bianchi, A.; Micheloni, M.; Paoletti, P. Large polyazacycloalkanes: ligational properties and anion coordination chemistry. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, pp. 525-532.
- ²¹ Busch, D. H.; Cairns, C. Progress in macrocyclic chemistry. Wiley, New York, **1987**, 3, p. 1.
- ²² Sargeson, M. A. Encapsulated metal ions. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, 56, p. 1603.
- ²³ Sessler, L. J.; Murai, T.; Lynch, V. Binding of pyridine and benzimidazole to a cadmium „expanded porphyrin“: solution and X-ray structural studies. *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, p. 1333.
- ²⁴ Acholla, V. F.; Takusagawa, F.; K. B. Mertes, J. Binucleating tetrapyrrole macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, p. 6902.
- ²⁵ Lindoy, L. F. *The chemistry of macrocyclic ligand complexes*. Cambridge: Cambridge University Press, **1989**. ISBN 0-521-25261-X.
- ²⁶ Murase, I.; Hamada, K.; Kida, S. Binuclear copper(II) complex containing two N₄ macrocyclic rings. *Inorg. Chim. Acta.*, **1981**, 54, p. 171.
- ²⁷ Tucker, B. N.; E. E. Reid, J. Cyclic and polymeric compounds from the reactions of ethylene mercaptan with polymethylene halides. *Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, p. 775.
- ²⁸ Ennen, J.; Kauffmann, T. Crown arsanes: air-stable multielectron ligands for transition metals. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, 28, p. 118.
- ²⁹ Horner, L.; Kunz, H.; Walach, P. *Phosphorus Relat. Group B Elem.*, **1975**, 6, p. 63.
- ³⁰ Kimura, K.; Shono, T. *Cation binding by macrocycles*. New York: Dekker, **1990**. ISBN 0824781872.

-
- ³¹ Gokel, W. G.; Dishong, M. D.; C. J. Diamond, J. Lariat ethers. Synthesis and cation binding of macrocyclic polyethers possessing axially disposed secondary donor groups. *Chem. Soc.*, **1980**, 22, p. 1053.
- ³² Cram, J. D. Preorganization- from solvents to spherands. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, p. 1039.
- ³³ Gutsche, D. C. *Calixarenes*. Cambridge: Royal Society Chemistry, **1989**. ISBN 0-85186-916-5.
- ³⁴ Fenton, E. D.; Casellato, U.; Vigato, A. P.; Vidali, M. The evolution of binucleating ligands. *Inorg. Chim. Acta*, **1982**, 62, p. 57.
- ³⁵ Dietrich-Buchecker, O. C.; Kern, J.-M.; J.-P. Sauvage, J. Templated synthesis of interlocked macrocyclic ligands: The catenands. *Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, p. 3043.
- ³⁶ Richman, J. E.; Atkins, J. T. Nitrogen analogs of crown ethers. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96(7), pp. 2268-2270.
- ³⁷ Thompson, C. M.; Busch, H. D. Reactions of Coordinated Ligands. IX. Utilization of the Template Hypothesis to Synthesize Macrocyclic Ligands in Situ. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86(18), p. 3651.
- ³⁸ Hancock, R. D.; Thom, V. J. Macrocyclic effect in transition metal ion complexes of a mixed (nitrogen, oxygen) donor macrocycle. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, pp. 291-292.
- ³⁹ Cabbiness, D. K.; Margerum, W. D. Macrocyclic effect on the stability of copper(II) tetramine complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91(23), pp. 6540-6541.
- ⁴⁰ Izatt, M. R., Bradshaw, S. J.; Nielsen, A. S.; Lamb, D. J.; Christensen, J. J.; SEN, D. Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocycle interaction. *Chem. Rev.*, **1985**, 85(4), pp. 271-339.
- ⁴¹ Arnaud-Neu, F.; Schwing-Weill, M.-J.; Louis, R.; Weiss, R. Thermodynamic and spectroscopic properties in aqueous solutions of pentadentate macrocyclic complexes. *Inorg. Chem.*, **1979**, 18, p. 2956.
- ⁴² Arnaud-Neu, F.; Spiess, B.; Schwing-Weill, M.-J. Stabilité en solution aqueuse de complexes de métaux lourds avec des ligands diaza-polyoxamacrocycliques. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, p. 2633.
- ⁴³ Melson, G. A. *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*. New York: Plenum Press, **1979**.

-
- ⁴⁴ Lindoy, L. F.; Park, K.-M.; Lee, S. S. Metals, macrocycles and molecular assemblies-macrocyclic complexes in metallo-supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, pp. 1713-1727.
- ⁴⁵ Ferreiros-Martinez, R.; Esteban-Gómez, D.; De Blas, A.; Platas-Iglesias, C.; Rodríguez-Blas, T. Eight-coordinate Zn (II), Cd (II) and Pb (II) complexes based on a 1,7-diaza-12-crown-4 platform endowed with a remarkable selectivity over Ca (II). *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, pp. 11821-11831.
- ⁴⁶ Yu, L.; Li, F.-Z.; Wu, J.-Q.; Xie, J.-Q.; Li, S. J. Development of the aza-crown ether metal complexes as artificial hydrolase. *Inorg. Biochem.*, **2016**, 154, pp. 89-102.
- ⁴⁷ Drew, M. G. B.; Bin Othman, A. H.; McFall, S. G.; McIlroy, P. D. A.; Nelson, S. M. J. Seven-co-ordination in metal complexes of quinquedentate macrocyclic ligands. Part 7. Synthesis and properties of some manganese(II), iron(III), iron(II), zinc(II), and cadmium(II) complexes of an N₃O₂ macrocycle and the crystal and molecular structure of 2,13-dimethyl-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyclo[12.3.1]octadeca-1(18),2,12,14,16-pentaenedi-isothiocyanatomanganese(II). *J. Chem. Soc.*, **1977**, 12, pp. 1173-1180.
- ⁴⁸ Drahoš, B.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth, E. Mn²⁺ complexes with pyridine containing 15-membered macrocycles: Thermodynamic, kinetic, crystallographic, and ¹H/¹⁷O relaxation studies. *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, pp. 3224-3238.
- ⁴⁹ Regueiro-Figueroa, M.; Lima, M. P. L.; Blanco, V.; Esteban-Gómez, D.; De Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C. Reasons behind the relative abundances of heptacoordinated complexes along the late first-row transition metal series. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53(24), pp. 12859-12869.
- ⁵⁰ Giordano, J. T.; Palenik, J. G.; Palenik, C. R.; Sullivan, A. D. Pentagonal-bipyramidal complexes. Synthesis and characterization of aqua(nitrato)[2,6-diacetylpyridine bis(benzoyl hydrazone)]cobalt(II) nitrate and diaqua[2,6-diacetylpyridine bis(benzoyl hydrazone)]nickel(II) nitrate dihydrate. *Inorg. Chem.*, **1979**, 18(9), pp. 2445-2450.
- ⁵¹ Jahn, A. H.; Teller, E. Stability of polyatomic molecules in degenerate electronic states. I. Orbital Degeneracy. *Proc. R. Soc. London, Ser. A.*, **1937**, 161(905), pp. 220-235.
- ⁵² Platas-Iglesias, C.; Vaiana, L.; Esteban-Gómez, D.; Avecilla, F.; Real, A. J.; De Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. Electronic structure study of seven-coordinate first-row transition metal complexes derived from 1,10-diaza-15-crown-5: A successful marriage of theory with experiment. *Inorg. Chem.*, **2005**, 44(26), pp. 9704-9713.

-
- ⁵³ Speer, W. T. *Targeted radionuclide therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2010**. ISBN 978-0781796934.
- ⁵⁴ Trávníček, Z.; Křikavová, R.; Vančo, J. *Vybrané kapitoly z bioanorganické chemie*. Olomouc: PROFI-TISK GROUP, **2014**. ISBN 978-80-905281-0-9.
- ⁵⁵ Furuta, H.; Furuta, K.; Sessler, L. J. Enhanced Transport of Nucleosides and Nucleoside Analogues with Complementary Base-Pairing Agents. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113(12), p. 4706.
- ⁵⁶ Burrows, J. C. *Inclusion phenomena and molecular recognition*. New York: Plenum, **1990**.
- ⁵⁷ Margerum, D. L.; Liao, I. K.; Valentine, S. J. *Metal clusters in proteins*. Washington, DC: American Chemical Society, **1988**.
- ⁵⁸ Schmidt, M. H.; Miskelly, G. M.; Lewis, N. S. Effects of redox potential, steric configuration, solvent, and alkali metal cations on the binding of carbon dioxide to cobalt(I) and nickel(I) macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(9), p. 3420.
- ⁵⁹ Fujita, E.; Creutz, C.; Sutin, N.; Szalda, D. J. Carbon dioxide activation by cobalt(I) macrocycles: factors affecting CO₂ and CO binding. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113(1), p. 343.
- ⁶⁰ Mertes, M. P.; Mertes, K. B. Polyammonium macrocycles as catalysts for phosphoryl transfer: The evolution of an enzyme mimic. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23(12), p. 413.
- ⁶¹ De Bettencourt-Dias, A. *Luminescence of lanthanide ions in coordination compounds and nanomaterials*. Chichester: John Wiley & Sons, United Kingdom, **2014**. ISBN 9781119950837.
- ⁶² Merbach, A.; Helm L.; Tóth, E. *The chemistry of contrast agents in medicinal magnetic resonance imaging*, Chichester: John Wiley & Sons, United Kingdom, **2013**. ISBN 9781119991762.
- ⁶³ Dei A.; Gatteschi, D. Molecular (nano) magnets as test grounds of quantum mechanics. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, pp. 11852-11858.
- ⁶⁴ Lin, S.-Y.; Wang, C.; Zhao, L.; Wu, J.; Tang, J. Chiral mononuclear lanthanide complexes and the field-induced single-ion magnet behaviour of a Dy analogue. *Dalton Trans.*, **2015**, 44, pp. 223-229.
- ⁶⁵ Vincent, R.; Klyatskaya, S.; Ruben, M.; Wernsdorfer, W.; Balestro, F. Electronic read-out of a single nuclear spin using a molecular spin transistor. *Nature*, **2012**, 488, pp. 357-360.

-
- ⁶⁶ Habib, F.; Korobkov, I.; Murugesu, M. Exposing the intermolecular nature of the second relaxation pathway in a mononuclear cobalt (II) single-molecule magnet with positive anisotropy. *Dalton Trans.*, **2015**, 44, pp. 6368-6373.
- ⁶⁷ Paraschiv, C.; Andruh, M.; Journaux, Y.; Žak, Z.; Kyritsakas, N.; Ricard, L. J. Trinuclear magnetic clusters based on cyanide metal complexes: synthesis, crystal structures, and magnetic properties of four new $[\text{Mn}^{\text{II}}_2\text{M}^{\text{III}}]$ complexes. *Mater. Chem.*, **2006**, 16, pp. 2660-2668.
- ⁶⁸ Costa, J.; Delgado, R. Metal complexes of macrocyclic ligands containing pyridine. *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, p. 5257.
- ⁶⁹ Drahoš, B.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I.; Tóth, É. Mn^{2+} complexes with pyridine-containing 15-membered macrocycles: thermodynamic, kinetic, crystallographic and $^1\text{H}/^{17}\text{O}$ relaxation studies. *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, pp. 3224-3238.
- ⁷⁰ Bertolo, E.; Bastida, R.; Fenton, E. D.; Lodeiro, C.; Macias, A.; Rodriguez, A. Lanthanide(III) complexes with pyridine head macrocyclic ligands. *J. Incl. Phen. Mac. Chem.*, **2003**, 45, pp 155-160.
- ⁷¹ Antal, P., Drahoš, B.; Herchel, R.; Trávníček, Z. Late first-row transition-metal complexes containing a 2-pyridylmethyl pendant-armed 15-membered macrocyclic ligand. Field-induced slow magnetic relaxation in a seven-coordinate cobalt(II) compound. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, pp. 5957-5972.
- ⁷² Antal, P., Drahoš, B.; Herchel, R.; Trávníček, Z. Muffin-like lanthanide complexes with an N5O2-donor macrocyclic ligand showing field-induced single-molecule magnet behaviour. *Dalton Trans.* **2016**, 45, pp. 15114-12121.
- ⁷³ Chow, W.-S. T.; Wong, L.-M. E.; Guo, Z.; Liu, Y.; Huang J.-S.; Che, C.-M. Cis-dihydroxylation of alkenes with oxone catalyzed by iron complexes of a macrocyclic tetraaza ligand and reaction mechanism by ESI-MS spectrometry and DFT calculations. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, pp. 13229-13239.
- ⁷⁴ To, W.-P.; Chow, W.-S. T.; Tse, C.-W.; Guan, X.; Huang J.-S.; Che, C.-M. Water oxidation catalysed by iron complex of N,N'-dimethyl-2,11-diaza[3,3](2,6)pyridinophane. Spectroscopy of iron-oxo intermediates and density functional theory calculations. *Chem. Sci.*, **2015**, 6, pp. 5891-5903.
- ⁷⁵ Raffard, N.; Carina, R.; Simaan, J. A.; Sinton, A.; Rivière, E.; Tchertanov, L.; Bourcier, S.; Bouchoux, G.; Delroisse, M.; Banse F.; Girerd, J. J. Biomimetic catalysis of

catechol cleavage by O₂ in organic solvents - Role of accessibility of O₂ to Fe^{III} in 2,11-diaza[3,3](2,6)pyridinophane-type catalysts. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, pp. 2249-2254.

⁷⁶ Lee, W.-T.; Xu, S.; Dickie A. D.; Smith, M. J. A robust Mn catalyst for H₂O₂ disproportionation in aqueous solution. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2013**, pp. 3867-3873.

⁷⁷ Tseberlidis, G.; Intriери, D.; Caselli, A. Catalytic applications of pyridine-containing macrocyclic complexes. *Eu. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 30, pp. 3589-3603.

⁷⁸ Zheng, B.; Tang, F.; Luo, J.; Schultz, W. J.; Rath, P. N.; Mirica, M. L. Organometallic nickel(III) complexes relevant to cross-coupling and carbon-heteroatom bond formation reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, pp. 6499-6504.

⁷⁹ [online] <https://www.nature.com/subjects/cross-coupling-reactions> (19.04.2018)

⁸⁰ Schultz, W. J.; Fuchigami, K.; Zheng, B.; Rath, P. N.; Mirica, M. L. Isolated Organometallic Nickel(III) and Nickel(IV) Complexes Relevant to Carbon-Carbon Bond Formation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, pp. 12928-12934.

⁸¹ Corona, T.; Draksharapu, A.; Padamati, K. S.; Gamba, I.; Martin-Diaconescu, V.; Acuña-Parés, F.; Browne and R. W.; Company, A. Rapid Hydrogen and Oxygen Atom Transfer by a High-Valent Nickel-Oxygen Species. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, pp. 12987-12996.

⁸² Wen, J.; Qin, S.; Ma, L.-F.; Dong, L.; Zhang, J.; Liu, S.-S.; Duan, Y.-S.; Chen, S.-Y.; Hu, C.-W.; Yu, X.-Q. Iron-mediated direct suzuki-miyaura reaction: A new method for the ortho -arylation of pyrrole and pyridine. *Org. Lett.*, **2010**, 12, pp. 2694-2697.

⁸³ Serrano-Plana, J.; Aguinaco, A.; Belda, R.; García-España, E. Basallote, G. M.; Company, A.; Costas, M. Exceedingly fast oxygen atom transfer to olefins via a catalytically competent nonheme iron species. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, pp. 6310-6314.

⁸⁴ Housecroft, C.; Sharpe, A. C. *Anorganická chemie*, Praha : VŠCHT, **2014**.

⁸⁵ Cotton, S. *Lanthanide and actinide chemistry*. Chippenham: Willey, **2006**.

⁸⁶ Reed, K. C.; Bygrave, F. L. The inhibition of mitochondrial calcium transport by lanthanides and ruthenium red. *Biochem. J.*, **1974**, 140, pp. 143-155.

⁸⁷ Kwong, W.-L.; Wai-Yin, Sun, R.; Lok, C.-N.; Siu, F.-M.; Wong, S.-Y.; Low, K.-H.; Che, C.-M. An ytterbium(III) porphyrin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in cancer cells: cytotoxicity and transcriptomics studies. *Chem. Sci.*, **2013**, 4, pp. 747-754.

-
- ⁸⁸ Teo, D. R.; Termini, J.; Gray, B. H. Lanthanides: applications in cancer diagnosis and therapy. *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, pp. 6012-6024.
- ⁸⁹ Citta, A.; Folda, A.; Scutari, G.; Cesaro, L.; Bindoli, A.; Rigobello, M. P. Inhibition of thioredoxin reductase by lanthanum chloride. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 117, pp. 18-24.
- ⁹⁰ Magda, D.; Lecane, P.; Miller, R. A.; Lepp, C.; Milles, D.; Mesfin, M.; Biaglow, J. E.; Ho, V. V.; Chawannakul, D.; Nagpal, S.; Karaman, M. W.; Hacia, J. G. Motexafin gadolinium disrupts zinc metabolism in human cancer cell lines. *Cancer Res.*, **2005**, 65, pp. 3837-3845.
- ⁹¹ Washington, C. M.; Leaver, D. T. Principles and practice of radiation therapy: Introduction to radiation therapy. *Med. Phys.* **1997**, 24, p. 929.
- ⁹² [online] <http://www.nvr.sk/osveta/prednasky-a-clanky/radioterapia-alebo-liecba-ozarovanim-pokroky-v-zaujme-pacientov/> (19.04.2018).
- ⁹³ Neves, M.; Kling, A.; Oliveira, A. Radionuclides used for therapy and suggestion for new candidates, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2005**, 266(3), pp. 377-384.
- ⁹⁴ Amoroso, J. A.; Fallis, A. I.; Pope, J. A. S. Chelating agents for radiolanthanides: applications to imaging and therapy. *Coord. Chem. Rev.*, **2017**, 340, pp. 198-219.
- ⁹⁵ Mewis, E. R.; Archibald, J. S. Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes. *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, pp. 1686-1712.
- ⁹⁶ Das, T.; Chakraborty, S.; Unni, P.R.; Banerjee, S.; Samuel, G.; Sarma, H. D.; Venkatesh, M.; Pillai, M.R.A. ¹⁷⁷Lu-labeled cyclic polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *Appl. Rad. Isot.*, **2002**, 57(2), pp. 177-184.
- ⁹⁷ Vimalnath, V. K.; Rajeswari, A.; Sarma, D. H.; Chakraborty, S. *Nucl. Med. Biol.*, **2014**, 41(7), p. 634.
- ⁹⁸ Campello, M. P.; Marques, F.; Gano, L.; Lacerda, S.; Santos, I. Radiochemical and biological behaviour of ¹⁵³Sm and ¹⁶⁶Ho complexes anchored by a novel bis(methylphosphonate) tetraazamacrocycle. *Radiochim. Acta*, **2007**, 95(6), pp. 329-334.
- ⁹⁹ [online] <http://zodiag.sk/metody/magneticka-rezonancia-MRI/> (19.4.2018)
- ¹⁰⁰ Varshney, R.; Sethi, K. S.; Rangaswamy, S.; Tiwari, K. A.; Milton, D. M.; Kumaran, S.; Mishra, K. A. Design, synthesis and relaxation studies of triazole linked gadolinium(III)-DO3A-BT-bis-triazaspirodecanone as a potential MRI contrast agent. *New J. Chem.*, **2016**, 40, pp. 5846-5854.
- ¹⁰¹ a) Su, B.; Zhao, J. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, pp. 2317-2324. b) Luning, U.; Baumstark, R.; Peters, K.; von Schenering, H. G. *Ann. Chem.*, **1990**, pp. 129-143. c) Ying,

M.; Fubin, J.; Wei, H.; Xiangguang, M.; Xiaoqi, Y.; Xiancheng, Z. *J. Dispersion Sci. Technol.*, **2006**, 27, pp. 15-21.

¹⁰²ACD/1D NMR Processor, verzia 12.1, Advanced Chemistry Development, Toronto, ON, Kanada.