

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



Příprava potenciálních kontrastních látek
pro ^{19}F MRI na bázi komplexů
s makrocyclickými ligandy

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor: Vladimír Maňas
Studijní obor: Bioanorganická chemie
Typ studia: Prezenční
Vedoucí práce: doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.
Konzultant práce: Mgr. Eva Zahradníková

Olomouc 2022

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

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

V Olomouci dne:

Vladimír Mañas

Poděkování

Rád bych poděkoval doc. RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. a Mgr. Evě Zahradníkové za cenné rady a veškerou pomoc, kterou mi poskytovali během celého procesu tvorby této bakalářské práce. Také děkuji všem členům Katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, kteří mi byli nápomocní pokaždé, když jsem je o to požádal. Zároveň děkuji Carine Duhayon z CNRS Laboratoire de Chimie de Coordination (Toulouse, Francie) za měření krystalových struktur komplexních sloučenin. V neposlední řadě nesmím zapomenout ani na svou rodinu a své nejbližší. Chtěl bych všem poděkovat za neustálou podporu, pevné nervy a především trpělivost.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora:	Vladimír Maňas
Název práce:	Příprava potenciálních kontrastních látek pro ^{19}F MRI na bázi komplexů s makrocyclickými ligandy
Typ práce:	Bakalářská
Pracoviště:	Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.
Konzultant práce:	Mgr. Eva Zahradníková
Rok obhajoby práce:	2022
Abstrakt:	Tato bakalářská práce obsahuje stručný přehled zobrazovacích metod používaných v medicíně, především pak zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance, a řeší též zabývající se již dříve připravenými komplexy makrocyclických ligandů s paramagnetickými ionty kovů, které byly studovány jako potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI. Tato práce se také zabývá návrhem nového syntézního postupu ligandu $\text{H}_2\text{te}_2\text{f}_2\text{a}$ a syntézou speciálně navržených makrocyclických ligandů M1, M2, M3 a M4, které obsahují atomy fluoru v různých funkčních skupinách, a syntézou jejich Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů včetně jejich charakterizace.
Klíčová slova:	Kontrastní látka, ^{19}F MRI, komplex, makrocyclický ligand, mangan, železo, kobalt, nikl
Počet stran:	101
Jazyk:	Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Vladimír Mañas

Title: Synthesis of potencial contrast agents for ^{19}F MRI based on complexes with macrocyclic ligands

Type of thesis: Bachelor

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc, Czechia

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

Consultant: Mgr. Eva Zahradníková

Year of presentation: 2022

Abstract: This bachelor thesis contains a brief overview of imaging methods used in medicine, especially magnetic resonance imaging, and a review of previously prepared complexes of macrocyclic ligands with paramagnetic metal ions, which were studied as potential contrast agents for ^{19}F MRI. This thesis also deals with the design of a new synthetic pathway of the ligand $\text{H}_2\text{te}2\text{f}2\text{a}$ and the synthesis of specially designed macrocyclic ligands M1, M2, M3 and M4, which contain fluorine atoms in various functional groups, and the synthesis of their complexes with Mn(II), Fe(II), Co(II) and Ni(II) including their characterization.

Keywords: Contrast agent, ^{19}F MRI, complex, macrocyclic ligand, manganese, iron, cobalt, nickel

Number of pages: 101

Language: Czech

OBSAH

ÚVOD	9
CÍLE PRÁCE	10
TEORETICKÁ ČÁST	11
1 Zobrazovací metody v medicíně	11
1.1 Zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance	11
1.1.1 ¹ H tomografie magnetické rezonance	11
1.1.2 ¹⁹ F tomografie magnetické rezonance	18
1.2 Ostatní metody zobrazování	19
1.2.1 Optické metody	19
1.2.2 Akustické metody	20
1.2.3 Metody využívající rentgenové záření	20
1.2.4 Metody v nukleární medicíně	21
2 Makrocyclické ligandy a jejich komplexy s paramagnetickými ionty kovů, které byly studovány jako potenciální kontrastní látky pro ¹⁹ F MRI	23
2.1 Makrocyclické ligandy v komplexech s lanthanoidy	23
2.2 Makrocyclické ligandy v komplexech s lanthanoidy i d-prvky	32
2.3 Makrocyclické ligandy v komplexech s d-prvky	33
PRAKTICKÁ ČÁST	37
1 Syntéza prekurzorů	40
1.1 Syntéza dimethyl pyridin-2,6-dikarboxylátu (p1)	40
1.2 Syntéza (pyridin-2,6-diyl)dimethanolu (p2)	40
1.3 Syntéza pyridin-2,6-dikarbaldehydu (p3)	41
1.4 Syntéza 2,2,2-trifluorethyl 4-methylbenzensulfonátu (TsOCH₂CF₃)	41
2 Syntéza makrocyclických ligandů	42
2.1 Syntéza 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu (cyklam)	42
2.2 Syntéza 1,4,8,11-tetraazatricyklo[9.3.1.1 ^{4,8}]hexadekanu (s1)	43

2.3	Syntéza	diodidu	1,8-bis(2,2,2-trifluorethyl)-1,4,8,11-tetraazatricyklo[9.3.1.1 ^{4,8}] hexadekan-1,8-diia (s2)	43
2.4	Syntéza	dibromidu	1,8-bis(2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl)-1,4,8,11-tetraaza-tricyklo [9.3.1.1 ^{4,8}]hexadekan-1,8-diia (s3).....	44
2.5	Syntéza		1,8-bis(2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl)-1,4,8,11-tetraaza-cyklotetradekanu (s4).....	45
2.6	Syntéza		1,8-bis(2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl)-4,11-bis(2,2,2-trifluorethyl)-1,4,8,11- tetraazacyklotetradekanu (s5)	45
2.7	Syntéza		6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trienu (15-pyN₃O₂).....	46
2.8	Syntéza		3,12-bis(2,2,2-trifluorethyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triaza-bicyklo[12.3.1] oktadeka-1(18),14,16-trienu (M1)	47
2.9	Syntéza		3,12-bis(4-fluorbenzyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo-[12.3.1]oktadeka- 1(18),14,16-trienu (M2)	49
2.10	Syntéza		3,12-bis(3-fluorbenzyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo-[12.3.1]oktadeka- 1(18),14,16-trienu (M3)	50
2.11	Syntéza		3,12-bis(2-fluorbenzyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo-[12.3.1]oktadeka- 1(18),14,16-trienu (M4)	51
3	Syntéza komplexů.....			51
3.1	Syntéza komplexů s M2			51
	3.1.1	Syntéza Mn ^{II} komplexu s M2		51
	3.1.2	Syntéza Fe ^{II} komplexu s M2		52
	3.1.3	Syntéza Co ^{II} komplexu s M2		52
	3.1.4	Syntéza Ni ^{II} komplexu s M2		53
3.2	Syntéza komplexů s M3			53
	3.2.1	Syntéza Mn ^{II} komplexu s M3		53
	3.2.2	Syntéza Fe ^{II} komplexu s M3		53
	3.2.3	Syntéza Co ^{II} komplexu s M3		54
	3.2.4	Syntéza Ni ^{II} komplexu s M3		54

3.3	Syntéza komplexů s M4	55
3.3.1	Syntéza Mn^{II} komplexu s M4	55
3.3.2	Syntéza Fe^{II} komplexu s M4	55
3.3.3	Syntéza Co^{II} komplexu s M4	55
3.3.4	Syntéza Ni^{II} komplexu s M4	56
	VÝSLEDKY A DISKUZE	57
1	Syntéza cyklamu	57
2	Syntéza TsOCH₂CF₃	58
3	Syntéza H₂te2f2a	59
4	Syntéza 15-pyN₃O₂	62
5	Syntéza M1–M4	63
6	Syntéza Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem M2	65
7	Syntéza Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem M3	68
8	Syntéza Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem M4	69
	ZÁVĚR	71
	POUŽITÁ LITERATURA	73
	SEZNAM OBRÁZKŮ	76
	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	78
	PŘÍLOHY	80

ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou přípravy potenciálních kontrastních látek pro ^{19}F MRI na bázi komplexů s makrocyclickými ligandy. Zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance patří mezi důležité neinvazivní diagnostické metody v medicíně. Klasické ^1H MRI bylo vyvinuto na počátku 70. let dvacátého století Paulem Christianem Lauterburem a Peterem Mansfieldem, kteří roku 2003 dostali Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství. (1) Následně se vývoj zaměřil také na další jádra vhodná pro zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance – konkrétně v roce 1977 se objevila vůbec první zmínka (2) o využití ^{19}F MRI a v roce 1985 pak byl pořízen první ^{19}F MR snímek *in vivo* díky využití fluorované kontrastní látky, která se akumulovala v játrech potkana. (3, 4) Navzdory dlouholetému vývoji ^{19}F MRI a všem jeho výhodám, mezi něž patří například určitá podobnost jader ^1H a ^{19}F z pohledu jejich vlastností důležitých pro magnetickou rezonanci, není stále tato metoda využívána v klinické praxi. Jeden z hlavních důvodů je neexistence schválené kontrastní látky pro ^{19}F MRI, která by byla vhodná pro užití *in vivo* u člověka. (5) Pro přípravu potenciálních kontrastních látek byly v rámci této práce zvoleny makrocyclické ligandy, neboť tyto chelatující ligandy vytvářejí komplexy, které jsou vysoce termodynamicky stabilní a kineticky inertní, což je důležitý předpoklad pro to, aby nedocházelo k jejich *in vivo* rozkladu. (6) To tedy znamená, že případný budoucí přínos těchto látek by mohl být vyšší, než případné negativní toxické účinky způsobené jejich rozkladem v živém organismu.

CÍLE PRÁCE

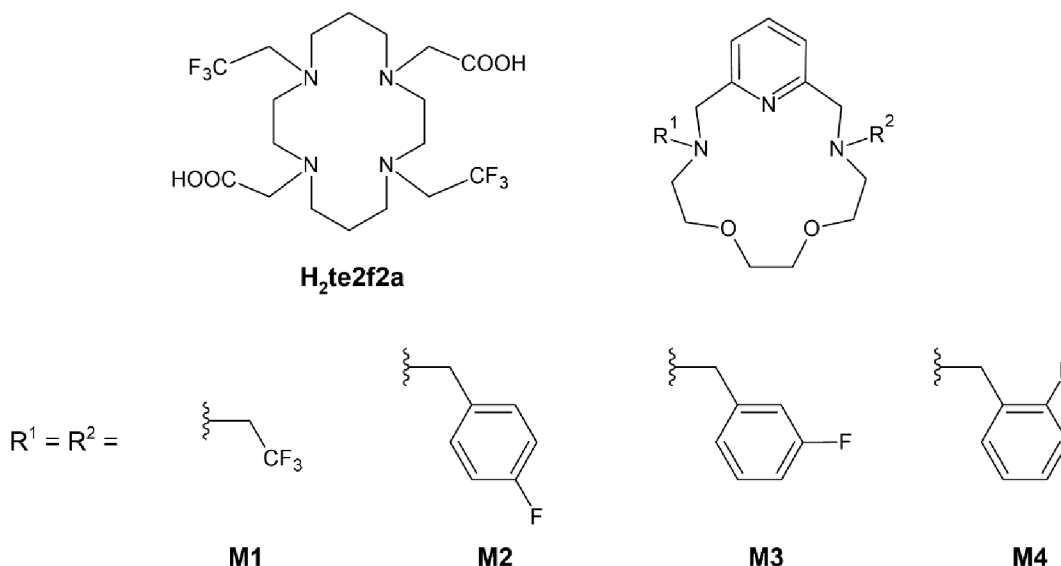
Cílem této bakalářské práce bylo vypracování stručného přehledu zobrazovacích metod používaných v medicíně a bližší popis, včetně teoretických základů, především zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance s přihlédnutím na využití izotopu ^{19}F .

Zároveň bylo cílem také zpracování literární rešerše zabývající se komplexy makrocyclických ligandů s paramagnetickými ionty kovů, které byly již dříve zkoumány za účelem jejich využití jako kontrastních látek v oblasti ^{19}F tomografie magnetické rezonance.

Prvním experimentálním cílem bylo nalezení nového syntézního postupu ligandu **H₂te2f2a**, jehož strukturní vzorec uvádí Obrázek 1.

Mezi další experimentální cíle této práce rovněž patří syntéza speciálně navržených makrocyclických ligandů obsahujících atomy fluoru v různých funkčních skupinách (**M1–M4**; strukturní vzorce viz Obrázek 1) a syntéza jejich komplexů s vybranými paramagnetickými ionty kovů (Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II}).

Důležitá je také charakterizace připravených ligandů a komplexů především pomocí 1D a 2D spektroskopie nukleární magnetické rezonance a hmotnostní spektrometrie; z dalších metod je to potom charakterizace pomocí elementární analýzy, infračervené spektroskopie a rentgenové strukturní analýzy.



Obrázek 1 Strukturní vzorce připravovaných ligandů v rámci této práce

TEORETICKÁ ČÁST

1 Zobrazovací metody v medicíně

Zobrazovací metody v medicíně jsou rozsáhlým oborem, jehož primárním cílem je poskytnout informace o struktuře nebo funkci tkání a orgánů, tedy poskytnout obraz těchto struktur, a sice pomocí neinvazivních technik. Jednotlivé zobrazovací metody jsou založené na různých principech. Využívá se však především elektromagnetické záření, a to o různých vlnových délkách. Jedná se tedy například o radiofrekvenční záření (tomografie magnetické rezonance), viditelné či blízké infračervené a ultrafialové záření (endoskopie, optické zobrazování), rentgenové záření (rentgen, výpočetní tomografie) nebo γ -záření (scintigrafie, jednofotonová emisní výpočetní tomografie, pozitronová emisní tomografie). Kromě elektromagnetického záření se nicméně využívá také mechanické vlnění, konkrétně například ultrazvuk v případě ultrasonografie.

1.1 Zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance

Zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance patří mezi tomografické metody – zobrazuje tělo po vrstvách, přičemž jednotlivé struktury jsou odlišovány podle rozdílné distribuce a magnetických vlastností jader určitých izotopů v magnetickém poli. (1, 7) Pro potřeby magnetické rezonance lze použít pouze izotopy, jejichž jádra mají nenulový magnetický moment μ . Pokud spiny protonů a neutronů v jádře nejsou spárovány, spinové kvantové číslo I se rovná $\frac{1}{2}$ nebo jejího násobku. Jedná se tudíž o izotopy s lichým počtem protonů nebo s lichým počtem nukleonů v jádře, například ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na nebo ^{31}P . V klinické praxi se však využívá především izotop vodíku – protium (^1H). (7)

1.1.1 ^1H tomografie magnetické rezonance

Při využití protia jakožto izotopu vhodného pro zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance se hovoří o ^1H MRI. Výhoda použití vodíku spočívá v jeho velmi hojném výskytu v těle – je součástí vody a organických sloučenin – a proto může poskytnout až 1000krát silnější MR signál než ostatní prvky. (8) Další výhodou je zároveň umožnění zobrazení distribuce vody v těle, což poskytuje informaci o složení tkáně a změně biochemických procesů ve tkáni. Mezi další výhody patří také jeho vysoký gyromagnetický poměr γ (poměr mezi magnetickým momentem a celkovým momentem hybnosti částice). (7) Citlivost této metody je však relativně nízká; jednou z možností, jak ji zvýšit, je tedy použití kontrastních látek (viz níže). (9) Následující text v této kapitole se bude zabývat popisem hlavně

^1H MRI (s přihlédnutím na jeho klinické rozšíření), nicméně obdobný princip platí také pro další vhodná jádra.

Obecně je nejprve pro získání dat pro zobrazení potřeba dodat energii protonům v podobě radiofrekvenčního pulzu a následně se pak sleduje, jak rychle tyto protony v různých tkáních dodanou energii ztrácejí. Proces ztráty dodané energie se označuje jako relaxace, přičemž při něm současně dochází ke dvěma na sobě nezávislým procesům – k T_1 a T_2 relaxaci. Tyto procesy potom probíhají v silném magnetickém poli. Aby nedocházelo k rušení vyšetření radiovými vlnami z okolí, bývá místnost s tomografem odstíněna pomocí ve stěnách umístěné elektricky uzemněné vodivé vrstvy – Faradayovy klece. (1)

Po umístění jader do silného vnějšího magnetického pole dojde k usměrnění jejich magnetických momentů souběžně se směrem tohoto pole. Vznikají tedy dva energetické stavy: energeticky výhodnější paralelní směr a energeticky náročnější směr antiparalelní. (1) Orientace protonů je dána Boltzmannovým rozdělením (viz vztah 1.1); převažují protony s paralelní orientací, a proto také vzniká jako výslednice jednotlivých magnetických momentů vektor makroskopické magnetizace M orientovaný paralelně s vnějším magnetickým polem. (7) Pro excitaci atomových jader, a tedy pro získání jevu magnetické rezonance, je potřeba dodat energii RF pulzem o takové konkrétní frekvenci, která je specifická pro jádra daného izotopu v daném magnetickém poli a odpovídá rozštěpení energetických hladin ΔE (viz vztah 1.1 a 1.2). Po vložení jader do silného vnějšího magnetického pole začnou jednotlivé magnetické momenty konat precesní pohyb, který se dá přirovnat pohybu po plášti kužele kolem osy vnějšího magnetického pole nebo pohybu dětské káči. Tento pohyb konají s úhlovou Larmorovou frekvencí ω_L (viz vztah 1.3). Čím silnější je vnější magnetické pole, tím je Larmorova frekvence vyšší. (8) Výsledný vektor magnetizace M precesní pohyb nekoná z důvodu vzájemného vyrušení náhodných fází jednotlivých magnetických momentů. Různá atomová jádra mají díky rozdílnému gyromagnetickému poměru různou Larmorovu frekvenci (pro ^1H při 1 T je Larmorova frekvence 42,6 MHz). (7)

Výše popsané děje lze kromě makroskopického hlediska popsat také z hlediska kvantového. (7) Po vložení jader do silného vnějšího magnetického pole dochází k Zeemanovu jevu, při němž se rozštěpí původní jediná energetická hladina v důsledku různé prostorové orientace magnetických momentů jader vzhledem k vnějšimu magnetickému poli. Jádra vodíku tak zaujmou dva energetické stavy a podíl populací obou stavů popisuje Boltzmannovo rozdělení, dané vztahem 1.1:

$$\frac{N_{E^-}}{N_{E^+}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \quad /1.1/ (7)$$

kde N_{E^-} je počet protonů na nižší energetické hladině, N_{E^+} je počet protonů na vyšší hladině, ΔE je energetický rozdíl mezi hladinami, k je Boltzmannova konstanta ($k = 1,380\ 65 \cdot 10^{-23}$ J K⁻¹) (10) a T je termodynamická teplota. Rozdíl mezi oběma populacemi je velice malý, zvyšuje se však s rostoucím magnetickým polem (zároveň roste citlivost metody). Závislost mezi Larmorovou frekvencí, magnetickým polem a energetickým rozdílem mezi hladinami udává rovnice 1.2:

$$\Delta E = h\nu_L = \frac{h|\gamma|B_0}{2\pi} = \hbar|\gamma|B_0 \quad /1.2/ (7)$$

kde h je Planckova konstanta ($h = 6,626\ 08 \cdot 10^{-34}$ J s) (10), ν_L je Larmorova frekvence, B_0 je velikost vnějšího magnetického pole a \hbar je redukovaná Planckova konstanta ($\hbar = h/2\pi = 1,054\ 57 \cdot 10^{-34}$ J s) (10). Larmorova frekvence ν_L je tedy úměrná velikosti vnějšího magnetického pole a platí:

$$\omega_L = 2\pi\nu_L = |\gamma|B_0 \quad /1.3/ (7)$$

Celkově pak jev MR představuje absorpci energie RF pulzu systémem jader magnetických momentů, což se makroskopicky projeví sklopením vektoru celkové magnetizace do roviny kolmé (příčné) k vnějšímu magnetickému poli B_0 , až v ní začne rotovat Larmorovou frekvencí. Úhel sklopení φ je závislý na amplitudě externího magnetického pole B_1 a době jeho působení na jádra t , což vyjadřuje vztah 1.4:

$$\varphi = |\gamma|B_1t \quad /1.4/ (7)$$

Nejčastěji probíhá sklápění vektoru magnetizace do úhlu $\varphi = 90^\circ$, při rychlejších sekvencích se nicméně používají i úhly menší. (7) Zároveň se po dodání energie všechna ovlivněná jádra synchronizují ve svém precesním pohybu. (1)

Okamžitě po vypnutí 90° RF pulzu vysílaného vysílací cívkou se vektor magnetizace nachází v kolmé rovině a koná precesní pohyb s Larmorovou frekvencí. Detekovaný signál vzniká rotací příčné složky vektoru magnetizace M_{xy} v rovině kolmé k B_0 a detekuje se okolo vyšetřovaného těla přijímacími cívkami, ve kterých se indukuje elektrický proud. Tento přijímaný signál se nazývá FID a dále se zpracovává Fourierovou transformací, která jej převádí z časové do frekvenční domény. (7) Rychlost návratu magnetických momentů (a tedy i vektoru celkové magnetizace) zpět do směru vnějšího magnetického pole je závislá na jejich T_1 relaxaci. Rychlost, s jakou se ztrácí magnetizace v kolmé rovině kvůli ztrátě synchronizace (fázové

koherenci) při precesním pohybu jader, je pak závislá na jejich T_2 relaxaci. (1) Rychlost relaxace je potom odlišná pro různé tkáně, trvá však většinou od pár mikrosekund po několik sekund. (7)

První zmíněná T_1 relaxace se též nazývá podélná (longitudinální) anebo spin-mřížková relaxace. (7, 8) Návrat vektoru magnetizace M do ustáleného stavu má exponenciální průběh a rychlost tohoto procesu popisuje konstanta T_1 , přičemž platí rovnice 1.5:

$$M = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad /1.5/ (7)$$

v níž M_0 je velikost magnetizace v rovnovážném (počátečním) stavu, t je čas a T_1 je relaxační čas. Pokud je čas t roven relaxačnímu času T_1 , je hodnota závorky rovna 0,63. (7) Jinými slovy tedy lze relaxační čas T_1 definovat jako dobu od skončení RF pulzu, která je potřeba k obnově 63 % původní longitudinální magnetizace. Relaxační čas T_1 se prodlužuje s rostoucím vnějším magnetickým polem. (7)

V pořadí jako druhá zmíněná T_2 relaxace, neboli příčná (transverzální) nebo spin-spinová relaxace, (7, 8) je ovlivněna magnetickou nehomogenitou tkáně nebo vnějšího magnetického pole. Závislost na intenzitě vnějšího magnetického pole je naopak menší. Relaxační čas T_2 je kratší než relaxační čas T_1 a je definován jako doba, za kterou došlo k poklesu transverzální magnetizace z maxima na 37 % původní hodnoty. Pokles magnetizace M_{xy} v příčné rovině je popsán vztahem 1.6:

$$M_{xy} = M_{xy,0} e^{-\frac{t}{T_2}} \quad /1.6/ (7)$$

kde $M_{xy,0}$ je maximální velikost magnetizace v příčné rovině v okamžiku ukončení působení RF pulzu. Pokud se čas t rovná relaxačnímu času T_2 , platí, že $M_{xy} = 0,37M_{xy,0}$. (7)

Prostorové informace pro získání výsledného obrazu se dosáhne aplikací gradientů magnetického pole během vysílání a přijímání RF pulzů. (1) Gradient magnetického pole je stav, kdy se v některých místech přesně definovaným způsobem zesiluje nebo zeslabuje intenzita vnějšího magnetického pole, a tím se mění také Larmorova frekvence. Vysílají se tedy RF pulzy s frekvencí odpovídající Larmorově frekvenci jader té vrstvy, kterou chceme zobrazit. K excitaci tak dochází pouze v této vrstvě a veškerý detekovaný signál pochází pouze z ní. V MR tomografu se nachází sada tří gradientních cívek, které mohou vytvářet gradient magnetického pole ve třech na sebe kolmých směrech; při současném použití pak mohou vytvářet gradient v libovolném směru. S rychlým spínáním a vypínáním gradientních cívek

potom souvisí hlučnost tohoto vyšetření, ta je pro pacienta tlumena sluchátky nebo špunty do uší. Délka celého vyšetření je asi 15–50 minut a probíhá v sekvencích, kdy se v určitém pořadí opakuje vysílání RF pulzů do těla a příjem signálů na přijímacích cívkách a zároveň jsou spínány gradientní cívky. Základními typy sekvencí jsou sekvence spinového echa (SE, spin-echo) a sekvence gradientního echa (GE, gradient-echo). Změnou parametrů při nastavování sekvence lze získat více typů výsledného obrazu – protondenzitní obraz, T_1 vážený obraz a T_2 vážený obraz. Tyto odlišné typy vznikají díky akcentaci nebo naopak potlačení vlivu T_1 nebo T_2 relaxace na emitované signály. Na protondenzitním obrazu lze pozorovat rozdílné zastoupení jader vodíku ve vyšetřované vrstvě. Čím více protonů se nachází ve struktuře, tím je vyšší signál a konkrétní struktura je na obrazu světlejší. Vliv T_1 i T_2 relaxace je přitom potlačen. Podle T_1 relaxace určitých tkání jsou tyto tkáně rozlišeny na T_1 váženém obrazu. Čím rychlejší je T_1 relaxace tkáně, tím je vyšší signál (na snímku světlejší). Analogicky jsou tkáně rozlišeny na T_2 váženém obrazu; zde však platí, že čím je T_2 relaxace rychlejší, tím je signál nižší (na snímku tmavší). Existují také sekvence například pro potlačení signálu tuku nebo pro potlačení signálu vody. (1)

Ačkoliv je MRI metoda s nejlepším tkáňovým kontrastem, nelze ji použít ve všech případech. Absolutní kontraindikací je přítomnost implantovaného kardiostimulátoru nebo kardioverteru, pokud se však nejedná o přístroj vhodný pro MRI. I v tomto případě však vyšetření probíhá za speciálních podmínek. Další problémy také mohou způsobit ferromagnetické kovové předměty v těle nebo pokud pacient trpí klaustrofobií. (1)

Tomograf pro MR (fotografie viz Obrázek 2) se skládá z magnetu, v klinické praxi především ze supravodivého, z korekčního systému, gradientního systému, RF vysílacích a přijímacích cívek, elektroniky, lůžka pro pacienta a počítače. Vnější magnetické pole vytvořené pomocí magnetu v praxi dosahuje hodnot 1,5 T a 3 T. Korekční systém napomáhá udržovat homogenitu vnějšího magnetického pole. (7) Vyšetřovací cívky jsou svými technickými parametry pro pole 1,5 T a 3 T zcela odlišné a nelze je vzájemně zaměňovat. Použití dvojnásobného pole znamená pro organismus dvojnásobnou zátěž projevující se hlavně dvojnásobnou tepelnou zátěží. Tělo totiž část absorbované energie mění na teplo. Výhoda 3T MR tomografu pak spočívá ve větším rozlišení a ve významném urychlení vyšetření. (8)



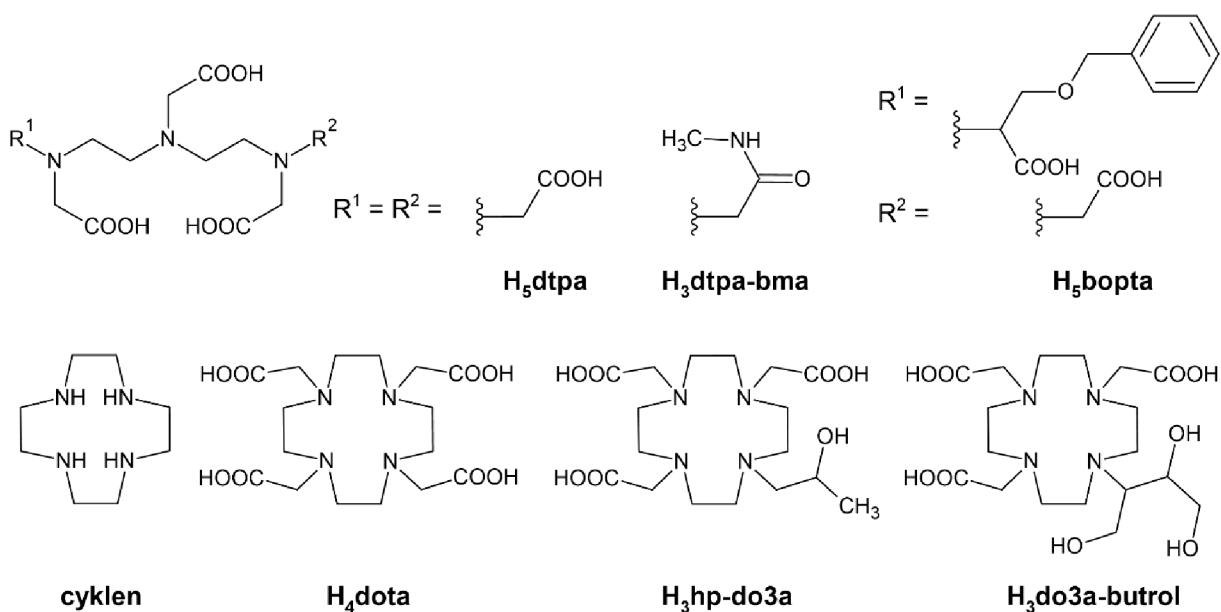
Obrázek 2 Tomograf pro MR (1,5 T) v Nemocnici AGEL Valašské Meziříčí (fotografie autor)

Kromě použití speciálních sekvencí lze odlišit patologickou tkáň, tedy změnit její intenzitu signálu, pomocí **kontrastních látek**, které ovlivňují (zkracují) relaxační časy. Různé relaxační časy zvyšují kontrast mezi tkáněmi s odlišnou distribucí vody a zlepšují rozlišení vnitřní struktury orgánů. Používají se především kontrastní látky s paramagnetickými a superparamagnetickými vlastnostmi. Relaxační čas T_1 zkracují paramagnetické kontrastní látky a je vytvářen pozitivní kontrast (zvyšují intenzitu signálu a na obrazu zesvětlují tkáň, v níž je přítomná CA). Tyto CAs jsou založeny na komplexech gadolinia. Superparamagnetické kontrastní látky zkracují relaxační čas T_2 , a vytváří negativní kontrast (tkáň s jejich výskytem snižují signál, a způsobují tak jejich ztmavnutí). (6) Paramagnetismus je vlastností atomů s nepárovými elektrony. Tyto atomy, pokud jsou vystaveny vnějšímu magnetickému poli, vykazují výraznou magnetizaci, která je způsobena převažující paralelní orientací paramagnetických dipólových momentů s vnějším magnetickým polem. (8)

Jako potenciálně vhodné kontrastní látky se uvažují paramagnetické koordinační sloučeniny Gd^{III} , Fe^{III} nebo Mn^{III} . (10) Komplexy s Gd^{III} , které má sedm nepárových elektronů, se zdají být nejvhodnější a již se používají v praxi. Volný gadolinový ion je ovšem extrémně toxický, musí proto být vázán v komplexu – využívají se především chelátové ligandy. Obvyklé koordinační číslo gadolinia je 9, používané ligandy jsou však především oktadentátní; zbývající koordinační místo tedy bývá obsazeno molekulou vody. (11) Komplex musí být vysoce termodynamicky stabilní a kineticky inertní; nesmí podléhat rozkladu *in vivo*, například transchelataci (vytržení centrálního atomu jinými ligandy) nebo transmetalaci (nahrazení

centrálního atomu jiným atomem). (6) Výsledná kontrastní látka také musí mít vhodnou distribuci v organismu. Gadolinium je v kontrastní látce zodpovědné za paramagnetický efekt, ligand určuje farmakokinetické chování. (8) Běžně používané kontrastní látky pro ^1H MRI jsou dostatečně účinné při poměrně vysokých koncentracích asi 0,1 mM. (9)

Jako kontrastní látky pro ^1H MRI se v klinické praxi používají například komplexy s obchodním označením Magnevist, Omniscan nebo MultiHance, které jsou však méně stabilní a jsou dnes nahrazovány stabilnějšími komplexy s názvy Dotarem, ProHance a Gadovist, které jsou založeny na makrocyclických ligandech na bázi cyklu (1,4,7,10-tetraazacyklododekan, viz Obrázek 3). Magnevist, schválený již v roce 1988 (10), je komplex o vzorci $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$. Omniscan má vzorec $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})(\text{H}_2\text{O})]$ a MultiHance zase $[\text{Gd}(\text{BOPTA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$. Dotarem je komplex o složení $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$, ProHance $[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})(\text{H}_2\text{O})]$ a Gadovist $[\text{Gd}(\text{DO3A-butrol})(\text{H}_2\text{O})]$. (11) Strukturní vzorce protonizovaných forem výše zmíněných ligandů uvádí Obrázek 3.



Obrázek 3 Strukturní vzorce necyklických i makrocyclických ligandů diskutovaných v textu

Kontrastní látky zkracující relaxační čas T_2 jsou založeny na nanočásticích oxidů železa (magnetitu Fe_3O_4 a manghemitu $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Tyto nanočástice jsou obaleny polysacharidy (dextran) a do těla jsou zaváděny ve formě koloidních roztoků. (6, 10)

1.1.2 ^{19}F tomografie magnetické rezonance

V přírodě se fluor vyskytuje pouze jako izotop ^{19}F , fluor je tedy monoizotopický. Jeho jádro má spinové kvantové číslo $I = \frac{1}{2}$ (4) a v porovnání s ^1H NMR dosahuje 83 % její citlivosti, a je tedy po ^1H druhým nejcitlivějším stabilním prvkem. Zároveň ^{19}F MRI hodnota poměru signálu k šumu (SNR) dosahuje 89 % hodnoty SNR pro ^1H MRI. (12) Podobný gyromagnetický poměr ^{19}F s ^1H navíc umožňuje provádět MRI vyšetření na běžně používaných ^1H MR tomografech. (4) Běžný MR tomograf pracující při magnetickém poli o hodnotě 3 T využívá RF záření o frekvenci 128 MHz, pro ^{19}F je pak potřeba podobná frekvence, a sice 120 MHz. (5) Protože je výskyt fluoru v těle prakticky zanedbatelný (kromě zubů a kostí, které však vykazují tak rychlou T_2 relaxaci, že je lze během běžných MRI vyšetření jednoduše odstranit příslušnými sekvencemi), a na obrazech se tedy nevyskytuje žádné rušivé pozadí, vykazuje tato metoda velmi vysokou specifitu. Pro získání kvalitních MR obrazů je tedy potřeba použít kontrastní látku pro ^{19}F MRI. (4, 12) Navzdory všem výše zmíněným výhodám se však stále tato metoda nepoužívá v praxi, neexistuje pro ni totiž žádná schválená CA. (5)

Vhodná kontrastní látka pro ^{19}F MRI musí být dostatečně stabilní, tedy nesmí podléhat *in vivo* rozkladu, podobně jako běžné CAs pro ^1H MRI. Využívají se proto především velmi stabilní komplexy paramagnetického iontu kovu a chelatujícího makrocyclického ligandu. Chelátové uspořádání vytváří polydentátní ligand tvořící s jedním centrálním atomem více koordinačních vazeb. (10) Citlivost ^{19}F MRI nicméně nedosahuje citlivosti ^1H MRI (mnohem menší výskyt fluorových jader), je tedy potřeba používat mnohonásobně vyšší koncentrace CAs. Zvýšení citlivosti kontrastních látek pak lze dosáhnout několika různými způsoby. Jedním z nich je prosté navýšení počtu atomu fluoru v molekule. Tento způsob však způsobuje snížení rozpustnosti výsledné látky ve vodě, což není příliš žádoucí pro použití *in vivo*. Snížení rozpustnosti ve vodě lze nicméně eliminovat přítomností polární skupiny, typicky karboxylové skupiny. Dalším způsobem, jak zvýšit citlivost, je přítomnost paramagnetického iontu kovu, díky kterému dojde ke snížení relaxačních časů. Běžné organické molekuly obsahující atom fluoru totiž mají pro ^{19}F MRI až příliš dlouhé relaxační časy. Komplexy, které byly zkoumány jako potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI, jsou pak uvedeny v Kapitole 2 Teoretické části. Obecně potom tyto CAs mohou být neresponzivní anebo responzivní, což znamená, že se jejich MR odezva může měnit na základě různých podnětů. Mnoho kontrastních látek je také duálního charakteru – jsou tedy vhodné jak pro ^1H , tak pro ^{19}F MRI. (4)

1.2 Ostatní metody zobrazování

Kromě výše zmíněné tomografie magnetické rezonance se v medicíně samozřejmě používají také další zobrazovací metody. Patří mezi ně například optické metody, do kterých lze zařadit endoskopii nebo optické zobrazování. Metody založené na šíření mechanického vlnění se nazývají metody akustické (například ultrasonografie). Další metody pak využívají rentgenové záření a patří do nich rentgen a výpočetní tomografie. Významnou skupinou zobrazovacích metod jsou mj. také metody v nukleární medicíně – scintigrafie, jednofotonová emisní výpočetní tomografie anebo pozitronová emisní tomografie.

1.2.1 Optické metody

Optika se zabývá elektromagnetickým vlněním působícím na fotoreceptory lidského oka a vyvolávajícím zrakový vjem, zabývá se tedy viditelným světlem. Jedná se o vlnění s vlnovou délkou asi 380 nm až 760 nm. Pro zobrazení určitého předmětu viditelného na jiném místě v totožném, zvětšeném nebo zmenšeném měřítku se využívá optická soustava tvořená rozhraními, na kterých dochází k lomu nebo odrazu světla. V nejjednodušších případech se jedná o zrcadlo nebo čočku (lupa, mikroskop). Vedení světla optickými vlákny využívá **endoskopie**, která umožňuje vizuální diagnostiku i terapii v tělních dutinách a obecně v obtížně přístupných místech. V těchto skleněných, velmi tenkých (μm) vláknech s obalem mající menší index lomu, než je index lomu vnitřního skla, se šíří paprsek světla úplnými odrazy. Endoskopy bývají vybaveny intenzivním osvětlením – zdrojem světla jsou většinou halogenové nebo rtuťové lampy. Výsledné vláknové optické systémy jsou ohebné a jsou tvořeny ve svazku uspořádanými vlákny s malým průměrem. Kvalitu přenosu určuje počet vláken na jednotku plochy svazku; v praxi se používá přibližně 30 000 vláken. (7)

Kromě viditelného světla se mohou optické metody zabývat také blízkým infračerveným (760–1000 nm) nebo ultrafialovým zářením (200–760 nm). (13) Mezi **optické zobrazování** (OI) lze zařadit například difúzní optické zobrazování, které využívá schopnosti detekce záření z blízké infračervené oblasti po průchodu několika centimetry tkáně, přičemž zároveň dochází k jeho absorpci a rozptýlení. (14) Fluorescenční spektroskopie pak využívá zdrojů blízkého ultrafialového záření, kdy nezdavé tkáně vyzařují viditelné světlo s odlišnou intenzitou než tkáně zdravé. (15)

1.2.2 Akustické metody

Mezi další metody, které lze použít pro zobrazování v lékařství patří metody akustické. Důležitou akustickou metodou je **ultrasonografie**, která využívá vibrací pružného prostředí s frekvencemi nad 20 kHz, neboli ultrazvuku. Pro doplnění, slyšitelný zvuk je mechanické vlnění ve frekvenčním rozsahu lidského ucha, tzn. od asi 16 Hz do 20 000 Hz. Frekvence infrazvuku jsou potom zase nižší než 16 Hz. (7)

V praxi vzniká ultrazvukové vlnění pomocí destiček, např. z křemene, které se vlivem periodického nabíjení elektrickým proudem smršťují a rozpínají. Ultrazvukové vlny pak procházejí lidským tělem a od jednotlivých orgánů se odrážejí s různou akustickou impedancí, tedy využívá se různé propustnosti ultrazvukových vln v různých prostředích. Používají se piezoelektrické sondy o frekvencích 2–18 MHz. Ultrazvuk se vysílá v mikrosekundových impulzech, a poté se registruje intenzita odražených signálů a doba, která byla potřeba od vyslání signálu po jeho navrácení se do senzoru. Intenzita ultrazvukového vlnění ovšem klesá exponenciálně, pro dobrou vizualizaci je tedy potřeba detekovaný signál náležitě upravit. Klasická ultrasonografie se používá pro zobrazování statických tkání. Informace o rychlostech pohybu tkání, zejména krve, lze získat pomocí **Dopplerovské ultrasonografie**, která využívá Dopplerova jevu, jenž popisuje změnu frekvence a vlnové délky přijímaného signálu oproti vysílanému v závislosti na umístění přijímače od pohybujícího se zdroje vlnění. (8)

1.2.3 Metody využívající rentgenové záření

Rentgenové záření (X-paprsky) patří mezi ionizující záření, což je takové záření (proud hmotných částic nebo fotonů), které má vyšší energii, než je ionizační energie atomů a molekul. Při jeho interakci s těmito atomy nebo molekulami tedy dochází nejen k jejich excitaci, ale dochází až k vyrazení volných elektronů z elektronového obalu jádra, a tím vznikají kladné ionty. Dochází tedy k ionizaci atomů a molekul. (16) RTG záření je vysokoenergetické elektromagnetické záření o velmi krátkých vlnových délkách (10^{-8} – 10^{-12} m) a vysokých frekvencích a využívá ho jedna z nejstarších zobrazovacích metod používaných v medicíně – zobrazování pomocí **rentgenu**. Zdrojem RTG záření bývá speciální vakuová elektronka zvaná rentgenka. V ní dochází k urychlování elektronů emitovaných žhavenou katodou silným elektrickým polem, kdy je následně část jejich kinetické energie (přibližně 1 %) přeměněna na dva typy RTG záření: brzdné a charakteristické. Zbytek energie je přeměněn na teplo. (1) Brzdné RTG záření vzniká při dopadu rychle letících elektronů na anodu, je závislé jen na jejich rychlosti (tedy na velikosti napětí mezi katodou a anodou) a vyznačuje se širokým spojitým

spektrům. Charakteristické RTG záření je zase konkrétní pro každý prvek a závisí jen na materiálu anody. Toto záření vzniká vyražením elektronu z nižší energetické hladiny a následným přesunutím elektronu z vyšší hladiny na jeho místo, přičemž dochází k vyzaření určitého kvanta energie (čárové spektrum). (1, 7) Při interakci rentgenového záření s tkání je důležitý především fotoelektrický jev (je vyvolán dopadem elektromagnetického záření dostatečné frekvence a způsobuje uvolnění elektronu) a Comptonův rozptyl (způsobuje změnu vlnové délky fotonu po srážce s elektronem). Tkáně, které absorbují více RTG záření (např. kosti) jsou na RTG snímku světlejší, oblasti absorbující méně jsou naopak tmavší. (7, 8)

Zobrazování pomocí **CT** využívá stejně jako výše zmíněná metoda rentgenové záření, nicméně ozařování již neprobíhá skrz celý zkoumaný objekt (sumární zobrazení), nýbrž probíhá pouze po vrstvách. Výsledkem je tedy postupné zobrazení jednotlivých vrstev těla (řezy). Výpočetní tomograf se skládá ze dvou základních částí – vyšetřovacího stolu, na němž leží pacient, a gantry, což je mezikruží, jehož středem projíždí vyšetřovací stůl. V gantry je umístěn zdroj rentgenového záření, tedy rentgenka, a také systém detektorů. Tyto dvě zařízení se nacházejí proti sobě a celý systém se pak při vyšetřování otáčí okolo pacienta. Přístroj ze všech stran ozařuje určitou vrstvu, detektory zachytí prošlé záření, a získaná data jsou poté zpracována na obrázek vrstvy. Současné tomografy jsou vybaveny několika řadami detektorů, a proto jsou schopny skenovat více vrstev těla v rámci jediné otočky rentgenky najednou, anebo poskytují velmi jemné rozlišení obrazu při zkrácení doby skenování. Výsledné obrázky vrstev jsou černobílé, přičemž jednotlivé struktury jsou podobně jako na klasickém RTG snímku zobrazeny ve stupních šedi – nejméně absorbující oblasti těla jsou tmavé, nejvíce absorbující jsou zase světlé. (1)

1.2.4 Metody v nukleární medicíně

Na rozdíl od zobrazování pomocí rentgenu, což je metoda transmisní, kdy záření prochází skrz vyšetřované místo, nukleární zobrazovací metody jsou emisní, a dochází tedy k vyzařování záření z vyšetřovaného místa. (8) U těchto metod se využívá rozdílné kumulace radiofarmaka ve zdravé a patologické tkáni. Pomocí **scintigrafie** (planární gamagrafie) lze zobrazit prostorové rozložení radiofarmaka, pomocí detekce jím vyzařovaného γ -záření. Detekce probíhá scintilační kamerou. Výsledný dvojrozměrný obraz vzniká sumací záření ze všech vrstev těla. Tato metoda má poměrně špatné prostorové rozlišení a kvalitu obrazu negativně ovlivňují také kvantový šum a lineární součinitel zeslabení. Kvantový šum je způsoben náhodnou fluktuací radioaktivního rozpadu a má za následek zhoršení kontrastu a homogenity obrazu. Lineární součinitel zeslabení způsobuje snížení počtu detekovaných

fotonů emitovaných ze vzdálenějších oblastí od detektoru (více se totiž absorbují) a závisí na energii záření, atomovém čísle a hustotě tkáně. Tyto dva faktory ovlivňující kvalitu výsledného obrazu se uplatňují také u SPECT a PET. (7) Obecně mají nukleární zobrazovací metody vysokou senzitivitu, ale zároveň nízkou specifitu. Byly tedy vyvinuty hybridní systémy, které spojují metody založené na odlišných principech. Běžně se používají například tomografie PET/CT nebo SPECT/CT, existují také systémy PET/MRI. (8)

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (**SPECT**) využívá stejný princip jako scintigrafie, liší se ovšem ve způsobu sběru dat, který je stejný jako u CT. Gama-kamera rotující kolem vyšetřovaného objektu v různých úhlech zachycuje γ -paprsky emitované radionuklidem (především ^{99m}Tc , potom také ^{201}Tl , ^{111}In nebo ^{67}Ga), přičemž použití více gama-kamer snižuje celkovou dobu vyšetření. Výsledný obraz distribuce radiofarmaka je trojrozměrný. Oproti scintigrafii mají SPECT obrazy vyšší kontrast, mají však horší prostorovou rozlišovací schopnost a více šumu. (7)

Stejně jako u SPECT vzniká trojrozměrný obraz distribuce radiofarmaka také u **PET**. Při této metodě se však detekují vždy dva fotony v páru, který vznikne anihilací pozitronu a elektronu. Proto se využívá β -rozpad radiofarmaka, při kterém dochází k přeměně protonů na neutrony a pozitrony, jež následně anihilují s volnými elektrony ve tkáni za vzniku dvou fotonů γ -záření. Tyto dva fotony se pak šíří přesně opačným směrem (jejich dráhy svírají úhel 180°), čehož se využívá při jejich detekci, kdy se pro tvorbu výsledného obrazu použijí jen fotony, ke kterým byl současně zachycen také foton do páru. Prostorová rozlišovací schopnost u PET je lepší než u SPECT. (7)

2 Makrocyclické ligandy a jejich komplexy s paramagnetickými ionty kovů, které byly studovány jako potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI

Makrocyclické ligandy, jejichž komplexy byly studovány jako potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI, lze rozdělit do tří skupin. Tyto skupiny se vzájemně liší typem centrálního atomu, jenž byl použit pro tvorbu komplexu. Nejpočetnější skupinou je skupina 47 makrocyclických ligandů (**L1–L47**, viz Obrázek 5), kdy jako potenciální kontrastní látky byly zkoumány vždy jejich komplexy s ionty lanthanoidů. Další skupinu tvoří čtyři ligandy (**L48–L51**, viz Obrázek 6), s nimiž byly studovány komplexy jak s ionty lanthanoidů, tak s ionty d-prvků. Do poslední skupiny makrocyclických ligandů, ve které byly studovány jejich komplexy s ionty d-prvků, pak patří 11 ligandů (**L52–L61** a **H₂te2f2a**, viz Obrázek 8). Ve všech případech se jedná o paramagnetické ionty kovů a optimální hodnota relaxačních časů se ladí změnou vzdálenosti centrálního atomu kovu od atomu fluoru navázaného ve struktuře ligandu. V případech použitého označení L_{xx} jsou pro přehlednost vynechány kyselé vodíky, ačkoliv strukturní vzorce ligandů jsou vyobrazeny v jejich protonizované formě.

2.1 Makrocyclické ligandy v komplexech s lanthanoidy

Všechny ligandy (**L1–L47**, protonizované formy viz Obrázek 5), které byly použity pro tvorbu komplexů výhradně s paramagnetickými ionty lanthanoidů, vycházejí z cyklenu (viz Obrázek 3). V označení volných ligandů jsou pro přehlednost vynechány kyselé vodíky. Komplexní částice vzniká koordinací makrocyccklu na atomu kovu především v oxidačním stavu +III. Centrální atom se pak nachází nad kavitou makrocyccklu, přičemž vazby jsou zprostředkovány pomocí volných elektronových párů na čtyřech atomech dusíku a zároveň na dalších atomech, typicky kyslíku z karboxylové skupiny, které se nachází v pendantních ramenech makrocyccklu. Zároveň také může dojít pro doplnění koordinační sféry centrálního atomu ke koordinaci jedné nebo více molekul vody; tedy například ligand **L1** vytváří komplex $[\text{Gd}(\text{L1})(\text{H}_2\text{O})]$. (17)

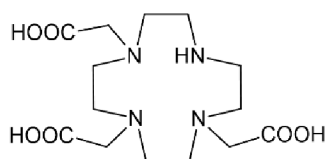
Kontrastní látky pro ^{19}F MRI na bázi komplexních sloučenin obsahující ligandy **L1–L37** jsou neresponzivní, anebo poskytují odezvu tím, že indukují chemický posun změnou koordinačního prostředí, protonizací či následnou chemickou reakcí. (4) Ligandy **L1–L15** jsou deriváty H_4dota (2,2',2'',2'''-(1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetrayl)tetraoctová kyselina, viz Obrázek 3); ve své struktuře tedy obsahují čtyři karboxylové skupiny, přičemž jedna z nich je ovšem ve formě amidu. Na tuto amidovou skupinu pak navazuje fenylová část

(-R), která vždy nese minimálně jednu -CF₃ skupinu. Její poloha na benzenovém jádře pak ovlivňuje vzdálenost Ln...F, což má za následek zkracování/prodlužování ¹⁹F relaxačních časů, tj. jejich ladění. Kromě -CF₃ skupiny může benzenové jádro nést také další funkční skupiny, například karboxylovou, nitrilovou nebo aminoskupinu. Dalším důležitým faktorem pro ladění relaxačních časů je volba centrálního atomu pro připravovaný komplex. Obecně se nejvyššího poměru relaxačních časů T_2/T_1 , a tedy nejvyšší citlivosti, dosáhne při hodnotách vzdáleností M...F v rozmezí 4,5–7,5 Å. (4)

S ligandem **L1**, který na fenylu nese jednu -CF₃ skupinu, a to sice v *ortho*- poloze, byly připraveny komplexy s Gd^{III}, Tb^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}, Er^{III}, Tm^{III}. (17, 18, 19) Ligand **L2**, který na rozdíl od **L1** obsahuje dvě -CF₃ skupiny, byl koordinován na Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}, Tm^{III}, Yb^{III} a Lu^{III}, kdy vzdálenost Ln...F byla přibližně 7,5 Å. (19, 20) V případě ligandů **L3**, **L4**, **L7** a **L10** byly ke koordinaci zvoleny Tb^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}, Er^{III} a Tm^{III}. (17, 21, 22) Ligandy **L5** a **L6** lišící se polohou nitrilové skupiny vytvořily komplexy se stejnými kovy jako předchozí ligandy ovšem s výjimkou Dy^{III}. (17) Ligandy **L8** a **L9** komplexovaly Gd^{III}, Tb^{III}, Ho^{III}, Er^{III} a Tm^{III}, (17) zatímco ligand **L11** byl nakoordinován na Tb^{III}. (21) S ligandem **L12** byly připraveny komplexní sloučeniny s Tb^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}, Tm^{III}, Yb^{III}. Ligand **L13**, jenž má ve své struktuře acetátovou skupinu komplexuje Tb^{III} a Tm^{III}. (22) Na rozdíl od ligandu **L1** se na ligandu **L14** jediná -CF₃ skupina nachází v *para*- poloze a připraveny byly jeho komplexy, kde byl centrální atom Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}, Tm^{III} a Yb^{III}. V těchto komplexech je vzdálenost Ln...F přibližně 9,1 Å. (20) Ligand **L15** je strukturně podobný všem předchozím, nicméně na amidovou skupinu je navázán benzyl, který nese dvě -CF₃ skupiny, pendantní rameno je tedy prodlouženo o jeden uhlík. S tímto ligandem byl připraven komplex s Gd^{III}. (23) Některé z později zmíněných ligandů jsou také deriváty H₄dota, nicméně vykazují již složitější strukturu, a proto nejsou zařazeny mezi těchto patnáct jednodušších derivátů s různou substitucí na fenylovém nebo benzylovém jádře.

Další ligandy **L16–L21** jsou založeny na H₃do3a (2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-triyl)trioctová kyselina; viz Obrázek 4). Ligand **L16** vytváří komplexy s Eu^{III}, Tb^{III} a Dy^{III}. (22) U komplexu Ho^{III} s ligandem **L17** citlivého na změnu pH byla, koneckonců jako i u některých dalších ligandů, pozorována změna chemického posunu mezi jeho kyselou a bazickou formou. (21) Ligandy **L18** a **L19** na rozdíl od všech předchozích ligandů nemají navázané samotné nederivatizované acetátové skupiny na třech atomech dusíku, ale pouze na dvou, přičemž třetí karboxylová skupina je přeměněna na amidovou skupinu a na posledním atomu dusíku je navázán atom vodíku. S těmito dvěma ligandy byly připraveny

komplexy s Eu^{III} , Ho^{III} a Tm^{III} . (24) Ligandy **L20** a **L21** se řadí mezi aryl-fosfonáty a byly na ně koordinovány Eu^{III} , Gd^{III} , Tb^{III} a Yb^{III} . (25)



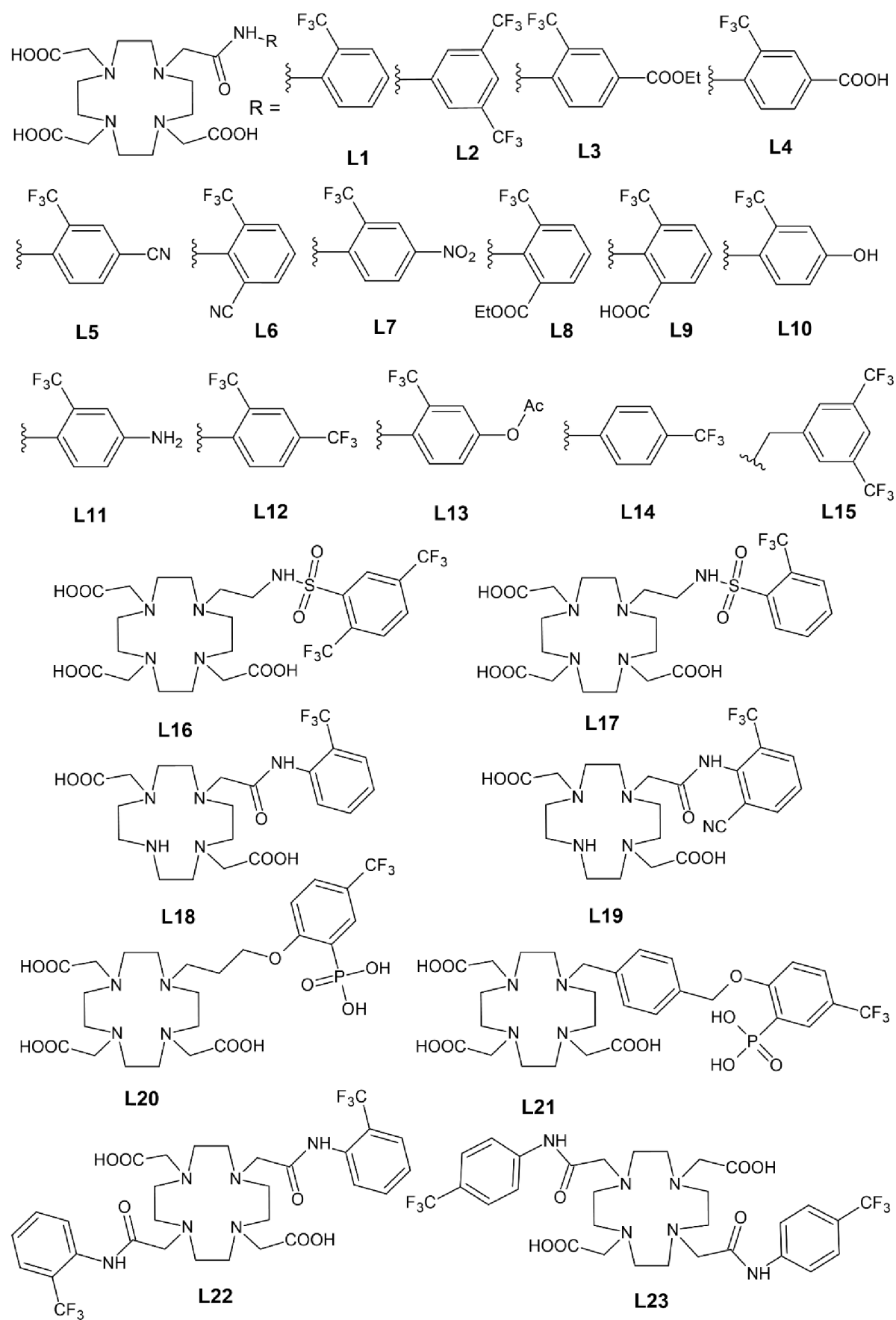
Obrázek 4 Strukturní vzorec *H₃do3a*

Ligand **L22** vytváří komplexní sloučeniny s Gd^{III} , Tb^{III} , Dy^{III} , Ho^{III} , Er^{III} a Tm^{III} . (18) Také byly připraveny komplexy, kde byl ligandem **L23** a centrálními atomy zase Eu^{III} , Gd^{III} , Tb^{III} , Tm^{III} a Yb^{III} . (19, 20) Pro ligand **L24** se podařilo připravit komplexy s Gd^{III} , Tb^{III} a Tm^{III} . (18) Ligand **L25** vytvořil komplex s Ho^{III} . (24) V případě ligandu **L26** byly připraveny duální ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI) kontrastní látky založené na jeho koordinaci především Gd^{III} , ale i dalších iontů lanthanoidů jako jsou Eu^{III} , Tb^{III} , Dy^{III} nebo Tm^{III} . Tyto CAs jsou vhodné pro sledování změny koncentrace vápenatých iontů v těle. (26) Jako duální kontrastní látky pro $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI byly také studovány komplexy ligandu **L27** s Eu^{III} , Gd^{III} , Tb^{III} a Dy^{III} . (27) Na vápenaté ionty je citlivý komplex ligandu **L28** s Gd^{III} , Dy^{III} nebo Tm^{III} , kdy v jejich přítomnosti dochází ke změně koordinačního okolí lanthanoidu – atom kyslíku z amidové skupiny na delším pendantním ramenu makrocyclu vytvoří vazbu místo s Ln^{III} raději s vápenatým iontem. (24) Připravený komplex ligandu **L29** s Gd^{III} a Ho^{III} sloužil jako kontrolní vzorek pro studium komplexů s konjugovaným polysacharidem chitosanem, které vytvořily ligandy **L32** s Gd^{III} a Ho^{III} a **L33** s Gd^{III} a Dy^{III} . (28) Ligand **L30** koordinoval Gd^{III} , Tb^{III} , Ho^{III} , Er^{III} a Tm^{III} , (17) zatímco ligand **L31** zase Eu^{III} , Gd^{III} a Tb^{III} . (29) Také byly připraveny komplexy ligandu **L34** s Tb^{III} , Dy^{III} , Ho^{III} , Er^{III} a Tm^{III} . (18, 23, 30) Ligand **L35** s pojmenováním H₄f-dotpme vytvořil komplexy s Eu^{III} , Gd^{III} , Dy^{III} , Tm^{III} a Yb^{III} (31) a strukturně velmi podobný ligand **L36**, neboli H₄dotp-tfe, zase s Ce^{III} , Dy^{III} , Ho^{III} , Tm^{III} a Yb^{III} . (32) Ligand **L37** koordinuje Dy^{III} a Tm^{III} . (24)

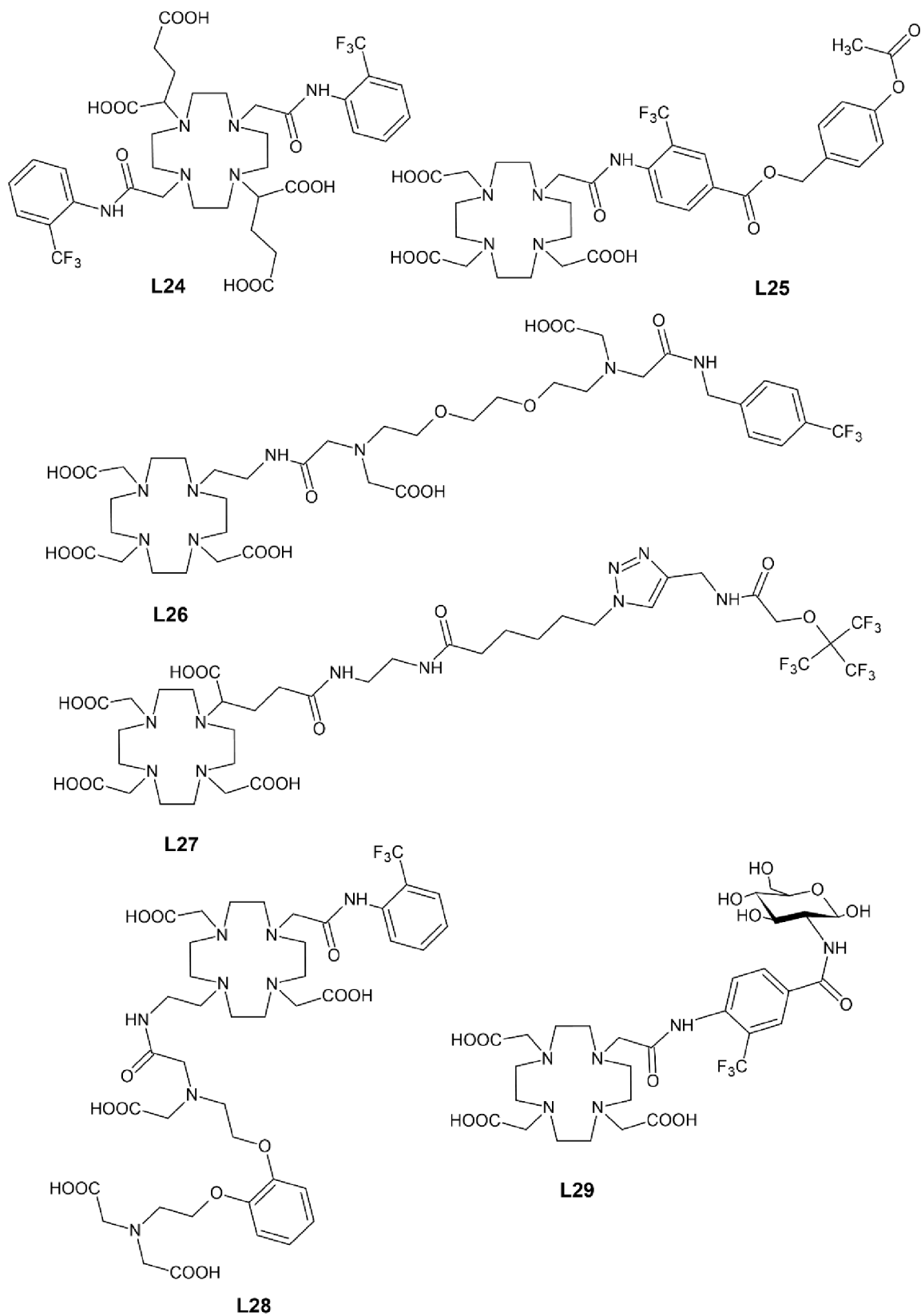
Ligandy **L38–L45** vytváří komplexní sloučeniny, které mohou být potenciálními responzivními kontrastními látkami pro ^{19}F MRI. Princip jejich odezvy spočívá v měnící se vzdálenosti atomu lanthanoidu od jádra atomu ^{19}F . S rostoucí vzdáleností $\text{Ln}\cdots\text{F}$ se zvyšují také relaxační časy (T_1 a především T_2), což má za následek snížení intenzity signálu. (4) Všechny tyto ligandy byly koordinovány na Gd^{III} . Z ligandů **L38–L42**, **L44** a **L45** se při enzymatickém působení zcela odštěpuje fragment nesoucí $-\text{CF}_3$ skupinu/skupiny od zbytku molekuly. Komplex s ligandem **L38** lze označit za multimodální kontrastní látku, neboť detekuje aktivitu

kaspasy-3 pomocí ^{19}F MRI a fluorescence. (33) Aktivitu kaspasy-3 detekuje také komplex ligandu **L39**. (34) S ligandem **L40** byla připravena kontrastní látka detekující aktivitu β -galaktosidasy, která umožňuje zobrazování genové exprese v buňkách. (35) Stejně tak je na β -galaktosidasu citlivý komplex s ligandem **L41**. (36) Ligand **L42** vytváří s Gd^{III} kontrastní látku umožňující detekovat aktivitu matrix metaloproteasy-2. (37) Navázáním makrocyklu na 3' konec a fluorované molekuly na 5' konec oligodeoxyribonukleotidu byl připraven ligand **L43**, jehož komplex lze využít pro detekci nukleových kyselin. U tohoto komplexu nedochází k odštěpení části molekuly nesoucí atomy fluoru, nýbrž dochází ke konformačním změnám, a tedy ke změně vzdálenosti $\text{Ln}\cdots\text{F}$. (38) Pomocí komplexů strukturně podobných ligandů **L44** a **L45**, které se liší pouze ve dvou rozdílných aminokyselinách, lze detekovat matrix metaloproteas-2/-9. (39)

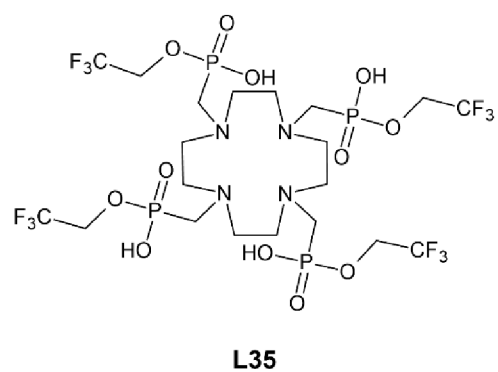
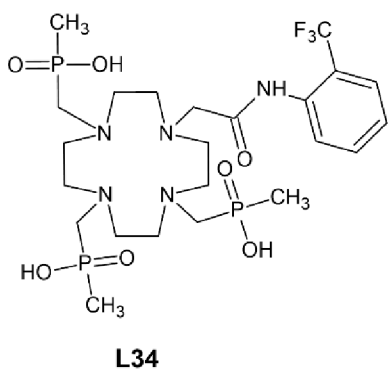
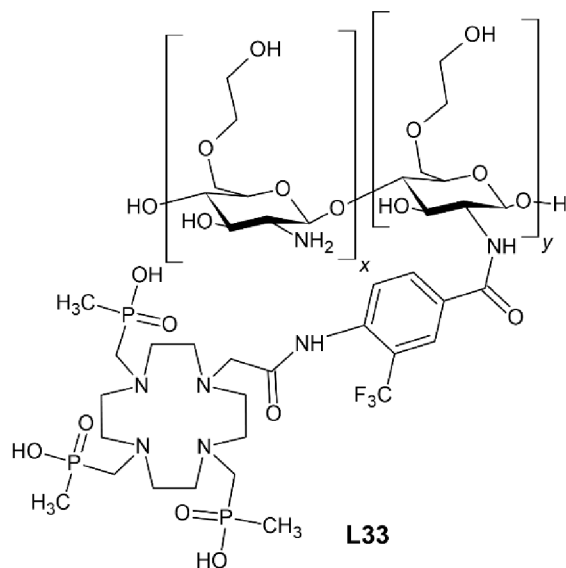
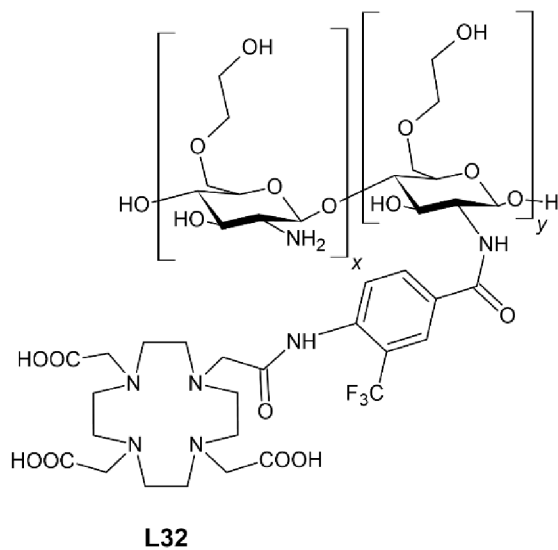
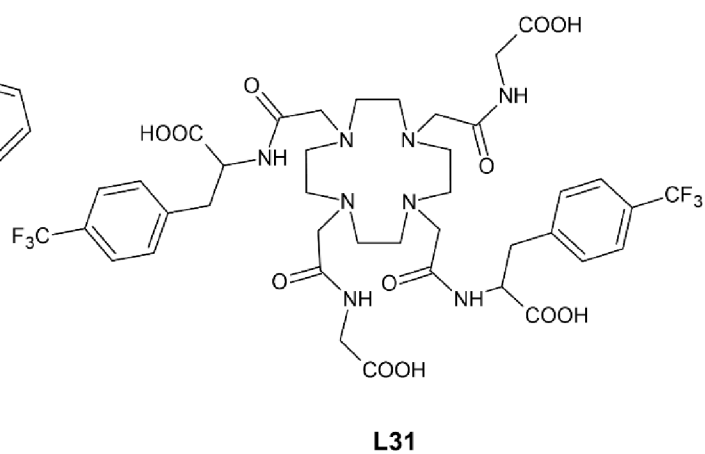
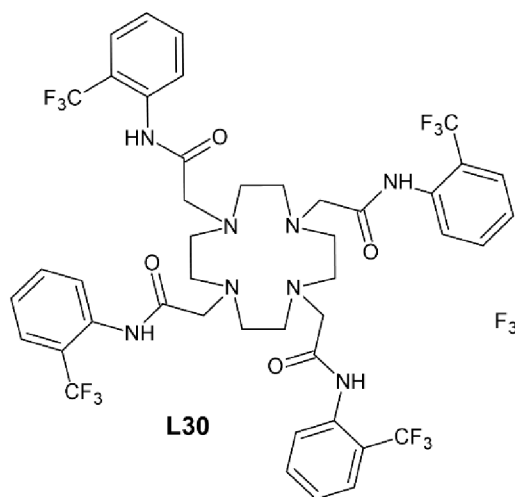
Další typ odezvy závisí na změně oxidačního stavu redoxně aktivního kovu. Multimodální teplotně a redoxně responzivní kontrastní látka pro $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI je založena na komplexní sloučenině ligandu **L46** a Eu^{III} . Pokud se atom europia nachází v oxidačním stavu +II, dochází k příliš výraznému zkrácení relaxačního času T_2 pro ^{19}F , a proto je jeho signál nedetekovatelný. Naopak, je-li atom europia oxidován do stavu +III, ^{19}F signál se stává pozorovatelným. (4, 40) Jiným typem duální kontrastní látky ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI) je komplex ligandu **L47** a Gd^{III} . V tomto případě je na nanočástice zlata v monovrstvě navázán fluorovaný makrocyklus. Výsledná kontrastní látka je rozpustná ve vodě. (41)



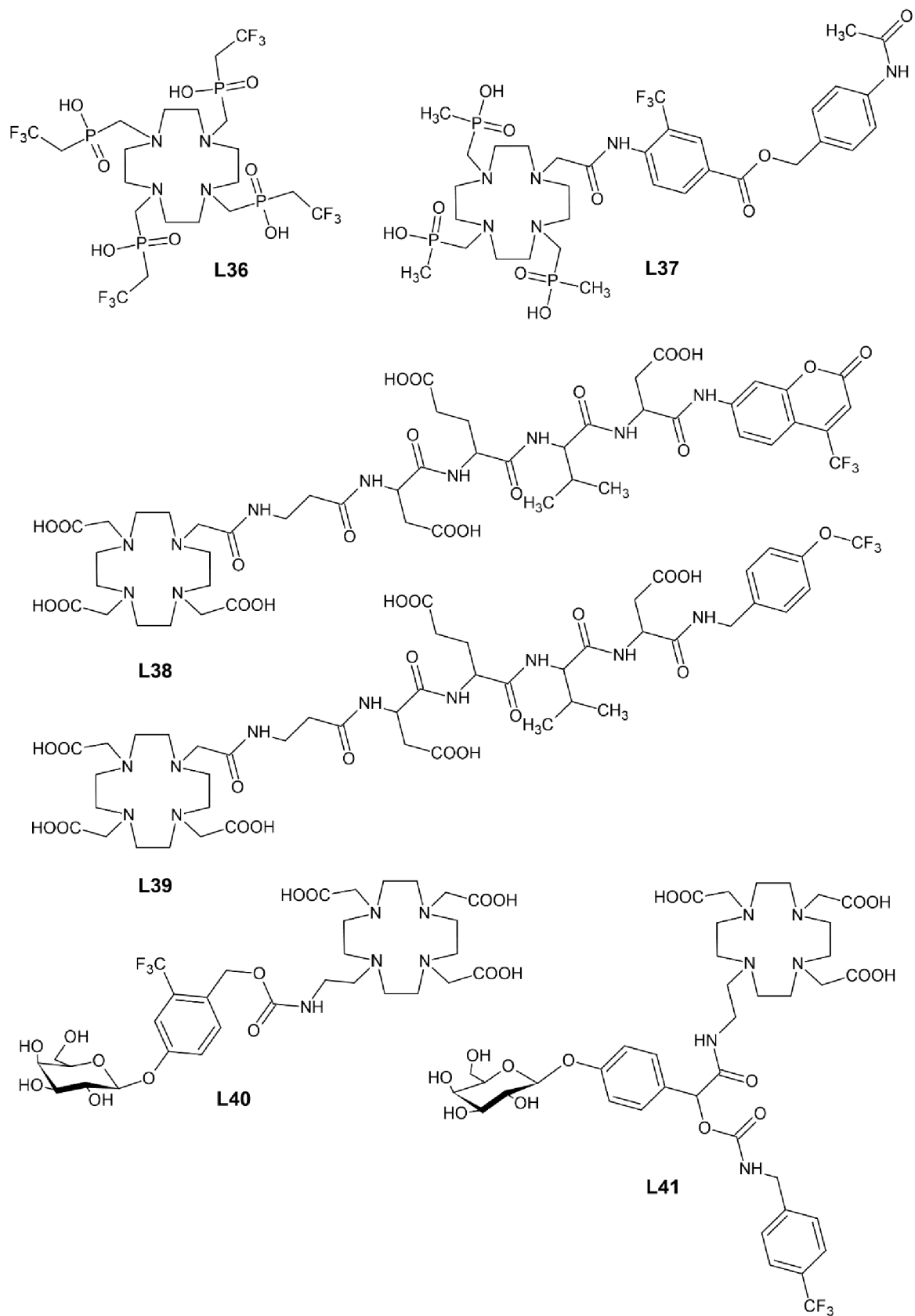
Obrázek 5a Strukturní vzorce ligandů L1–L23



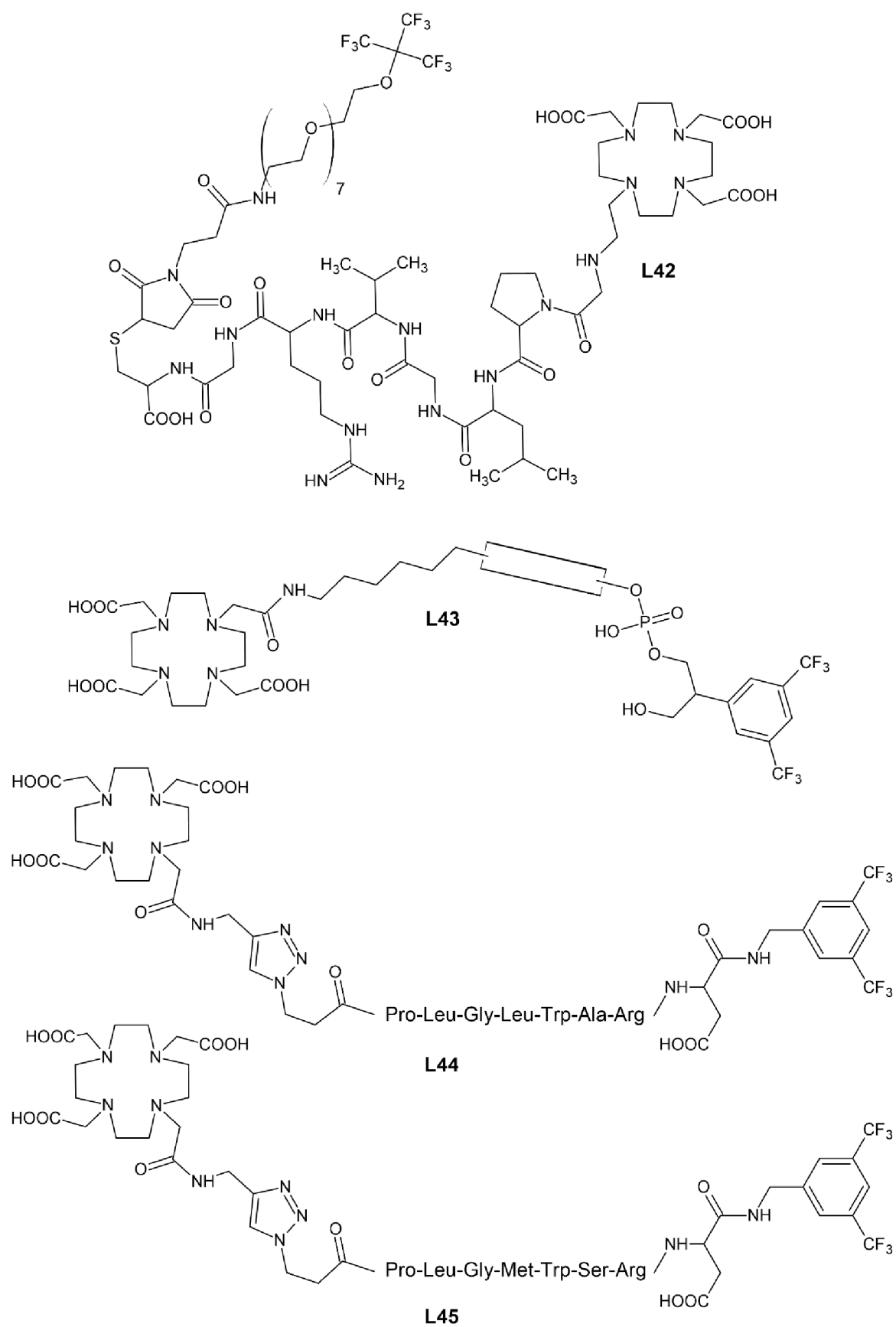
Obrázek 5b Strukturní vzorce ligandů **L24–L29**



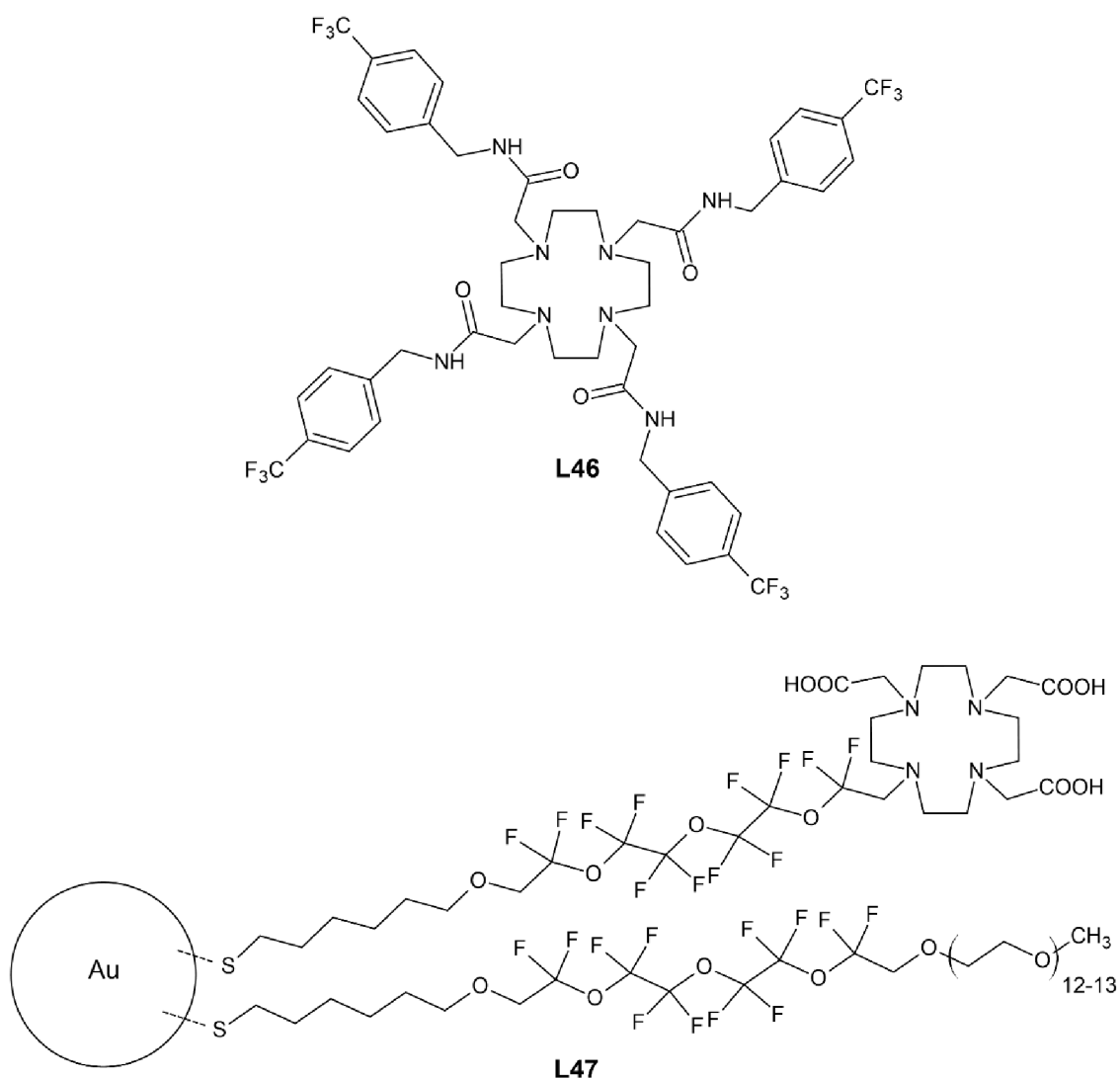
Obrázek 5c Strukturní vzorce ligandů **L30–L35**



Obrázek 5d Strukturní vzorce ligandů **L36–L41**



Obrázek 5e Strukturní vzorce ligandů **L42–L45**

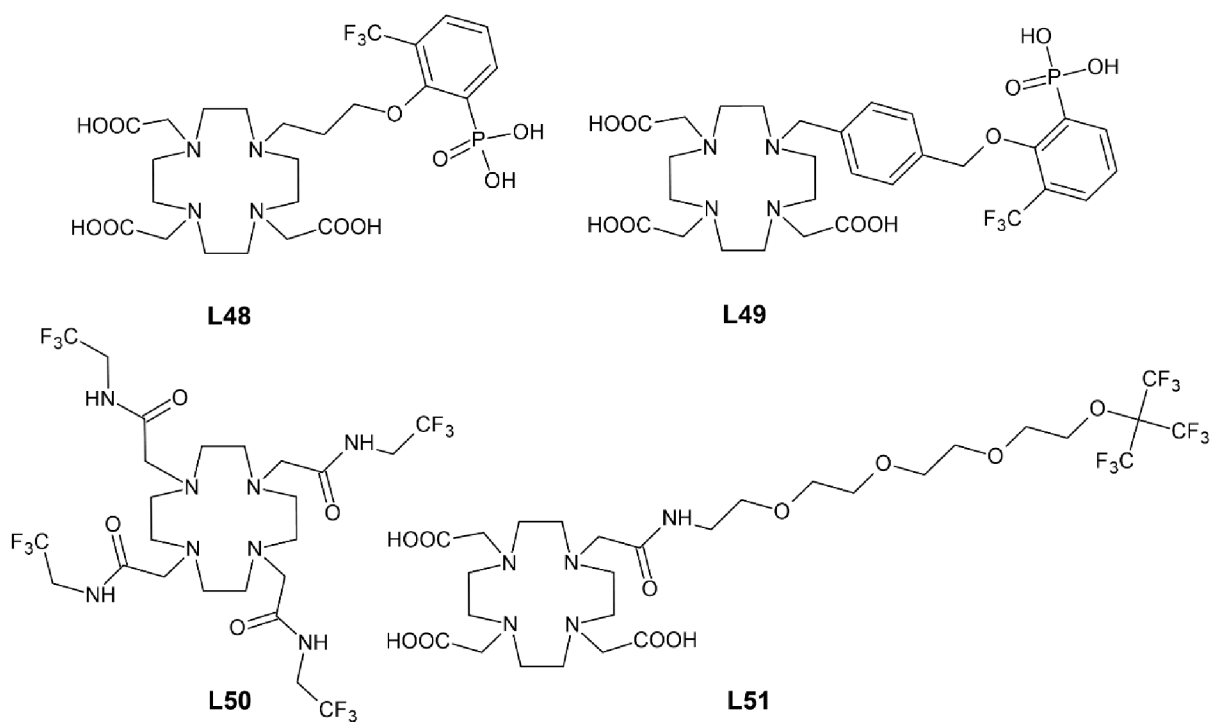


Obrázek 5f Strukturní vzorce ligandů L46–L47

2.2 Makrocyclické ligandy v komplexech s lanthanoidy i d-prvky

Také v případě makrocyclických ligandů, jejichž komplexy s paramagnetickými ionty lanthanoidů i ionty d-prvků byly studovány jako ¹⁹F MRI kontrastní látky, vycházejí tyto ligandy z cyklenu a jsou to opět deriváty H₃do3a nebo H₄dota. Jejich strukturální vzorce (protonizované formy) zobrazuje Obrázek 6. Potenciální kontrastní látky založené na komplexních sloučeninách těchto ligandů jsou neresponzivní, a kromě CA na bázi komplexu s ligandem L51 byly zároveň zkoumány jako duální kontrastní látky pro ¹H/¹⁹F MRI. Ligand L48 je strukturálně velmi podobný ligandu L21 – vzájemně se liší pouze polohou jediné -CF₃ skupiny. Ligand L49 zase vykazuje stejnou podobnost s ligandem L22. S těmito dvěma ligandy (L48 a L49) byly ovšem připraveny komplexy s Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}, Yb^{III} a Cu^{II}. (25) Ligand L50 pojmenovaný dotam-F12 komplexoval Eu^{III}, Gd^{III}, Tb^{III}, Dy^{III}, Ho^{III}, Er^{III}, Tm^{III}, Yb^{III} a Fe^{II}.

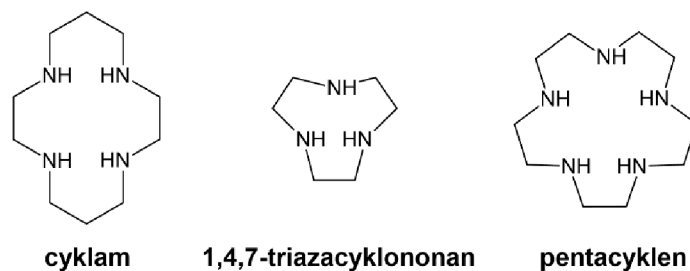
Ve vodě patří mezi nejcitlivější fluorované kontrastní látky komplexy s Ho^{III} a Fe^{II} , a poté s Tm^{III} a Yb^{III} . V krvi ovšem vlivem vyšší viskozity a možné asociace kontrastní látky s proteiny jejich citlivost klesá a nejcitlivější kontrastní látkou se stává komplex s Fe^{II} , který má limit detekce 0,30 mM. (42, 43) S ligandem **L51** byly připraveny komplexní sloučeniny s ionty lanthanoidů Ce^{III} , Pr^{III} , Nd^{III} , Sm^{III} , Eu^{III} , Gd^{III} , Tb^{III} , Dy^{III} , Ho^{III} , Er^{III} a Yb^{III} a s ionty d-prvků Fe^{III} , Ni^{II} a Cu^{II} . Nejúčinněji zkracoval ^{19}F relaxační časy ion Gd^{III} . (44)



Obrázek 6 Strukturální vzorce ligandů **L48–L51**

2.3 Makrocyclické ligandy v komplexech s d-prvkou

Makrocyclické ligandy, se kterými byly připraveny komplexní sloučeniny, jež byly studovány jako potenciální ^{19}F MRI CAs, výhradně s paramagnetickými ionty d-prvků, jsou založeny opět na cyklenu, ale také na cyklamu (1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan), 1,4,7-triazacyklononanu nebo pentacyklenu (1,4,7,10,13-pentaazacyklopentadekan). Strukturální vzorce těchto mateřských makrocyclů uvádí Obrázek 7. Z cyklenu vychází ligand **L52**, z cyklamu ligandy **L53–L56** a **H₂te2f2a**, z 1,4,7-triazacyklononanu ligandy **L57–L60** a v poslední řadě z pentacyklenu zase ligand **L61**. Strukturální vzorce ligandů **L52–L61** a **H₂te2f2a**, respektive jejich protonizovaných forem, zobrazuje Obrázek 8.



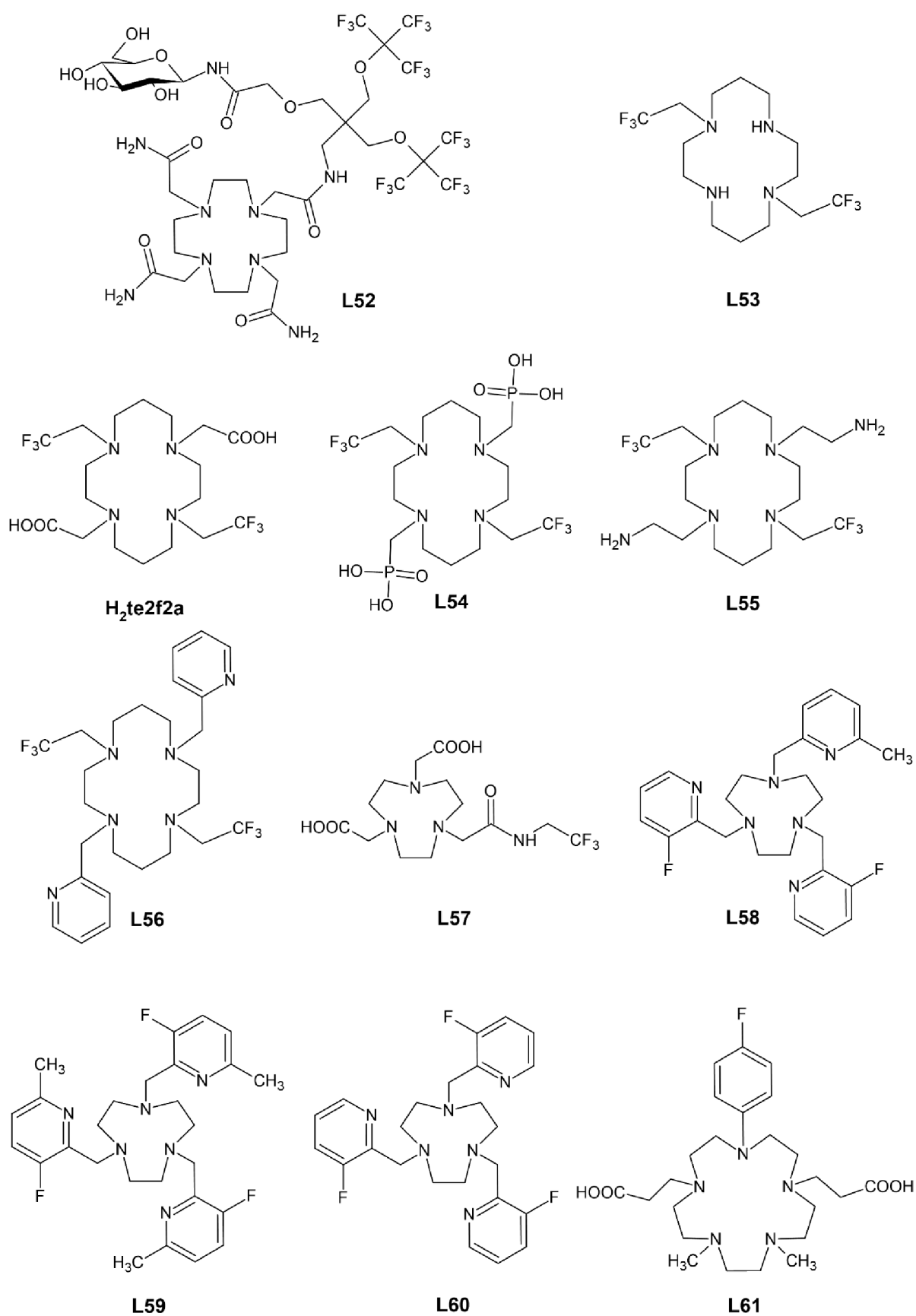
Obrázek 7 Strukturní vzorce mateřských makrocyclických ligandů

Mezi neresponzivní kontrastní látky pro ^{19}F MRI patří kontrastní látky na bázi komplexů s ligandy **L52–L56** a **H₂te2f2a**. S ligandem **L52** byly připraveny komplexy s Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} , přičemž výsledné duální kontrastní látky ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$ MRI) jsou díky glukosovému zbytku rozpustné ve vodě. Získání krystalové struktury těchto komplexů nebylo úspěšné, nicméně předpokládají se koordinační čísla 7 nebo spíše 8 pro atom železa, 7 pro atom kobaltu a 6 pro atom niklu. (45) Na rozdíl od všech dříve uvedených ligandů vycházejících z cykluenu již všechny následující ligandy vycházejí z odlišných makrocyclů. Jedním z nejjednodušších derivátů cyklamů použitelných pro ^{19}F MRI je ligand **L53** (te2f), který obsahuje dvě $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ skupiny navázané na dva atomy dusíku v *trans*- poloze. S tímto ligandem byl připraven oktaedrický komplex *cis*- $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L53})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, kde je vzdálenost $\text{Ni}\cdots\text{F}$ 5,2 Å. Relaxační časy T_1 a T_2 tohoto komplexu ve vodném roztoku při $B_0 = 7$ T (282 MHz pro ^{19}F) jsou 1,7 ms, respektive 0,8 ms. (46, 47) Následující ligand **H₂te2f2a** se od předchozího ligandu liší přítomností dvou $-\text{CH}_2\text{COOH}$ skupin navázaných na zbylé dva atomy dusíku. Byly připraveny oktaedrické komplexy *trans*- $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{TE2F2A})]$ a *trans*- $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{TE2F2A})]$, ve kterých je vzdálenost $\text{Co}\cdots\text{F}$ 5,3 Å a vzdálenost $\text{Ni}\cdots\text{F}$ 5,2 Å; T_1 a T_2 relaxační časy ve vodných roztocích jsou při 7 T 16,1 ms a 11,0 ms pro Co^{II} komplex a 2,0 ms a 1,0 ms pro Ni^{II} komplex. Komplex *trans*- $[\text{Ni}(\text{TE2F2A})]$ je jeden z nejvíce kineticky inertních komplexů Ni^{II} a také patří mezi vůbec nejvíce kineticky inertní komplexy ligandů založených na cyklamů. Ve vodě je ovšem téměř nerozpustný. (47, 48) Ve struktuře ligandu **L54**, neboli $\text{H}_4\text{te2f2p}$ nebo $\text{H}_4\text{te2p-tfe}_2$, jsou na místo karboxylátových skupin fosfonátové skupiny, díky kterým již je rozpustnost vzniklého komplexu ve vodě dostačující pro praktické využití jako kontrastní látka pro ^{19}F MRI. Zároveň je také vzniklý *trans*- $[\text{M}^{\text{II}}(\text{L54})]^{2-}$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}$) pro použití *in vivo* dostatečně stabilní a inertní. Komplex s Co^{II} vykazuje ve vodě při 7 T relaxační čas T_1 12,3 ms a T_2 9,6 ms; na rozdíl od komplexu s Ni^{II} , kdy je T_1 2,8 ms a T_2 0,9 ms. Vzdálenost $\text{M}\cdots\text{F}$ je velká přibližně 5,2 Å. (46, 47, 48) Ligand **L55**, pojmenovaný te2f2ae, obsahuje na svých dvou ramenech aminoskupinu a vytváří komplex *trans*- $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L55})]^{2+}$. Vzdálenost $\text{Ni}\cdots\text{F}$ je v tomto komplexu

5,3 Å a hodnoty T_1 a T_2 při $B_0 = 7$ T jsou ve vodném roztoku 1,7 ms a 0,8 ms. (47) Se stejným kationtem kovu byla připravena také komplexní sloučenina s ligandem **L56** (te2f2py), který má ve své struktuře pyridin. V tomto komplexu o složení *trans*-[Ni^{II}(**L56**)]²⁺ je vzdálenost Ni^{II}⋯F 5,3 Å a relaxační časy ve vodě jsou při 7 T velké 1,8 ms (T_1) a 0,8 ms (T_2). (47) Ve všech výše popsaných komplexech s ligandy **L53–L56** a **H₂te2f2a** má centrální atom koordinační číslo 6 s oktaedrickou geometrií. Ačkoliv jsou relaxační časy těchto komplexů vhodné pro pořizování sekvencí MRI, kvůli jejich špatné rozpustnosti ve vodě by bylo možné použít *in vivo* pouze nejvíce rozpustný komplex s ligandem **L54**. (46, 47, 48)

Následující skupina ligandů již vychází z 1,4,7-triazacyklononanu a kontrastní látky pro ¹⁹F MRI na bázi jejich komplexů poskytují odezvu změnou oxidačního čísla centrálního atomu (**L57**) nebo změnou spinového stavu Fe^{II} (**L58–L60**). (4) S ligandem **L57** byla připravena na vzduchu stabilní vysokospinová komplexní sloučenina s hexakoordinovaným Co^{II}, která může sloužit jako ¹⁹F MRI senzor pro reaktivní formy kyslíku (ROS). Jejich účinkem se totiž reverzibilně oxiduje na diamagnetický nízkospinový komplex s Co^{III}, což vede k výraznému zvýšení ¹⁹F MRI signálu. (49) Ligandy **L58**, **L59** a **L60** se vzájemně liší v různé substituci na pendantních ramenech obsahujících pyridinový kruh, nicméně všechny vytváří komplexy s Fe^{II}. Vzdálenost Fe^{II}⋯F v komplexech [Fe^{II}(**L58**)]²⁺ a [Fe^{II}(**L60**)]²⁺ je 5,1 Å, v komplexu [Fe^{II}(**L59**)]²⁺ je 5,3 Å. Díky výborné stabilitě a vhodných ¹⁹F MR vlastnostech ve fyziologických podmínkách prvního z těchto železnatých komplexů lze uvažovat o jeho případném použití *in vivo*. (50)

Posledním makrocyclickým ligandem, jehož komplex byl studován jako CAS pro ¹⁹F MRI je ligand **L61**. Mateřským makrocyklem tohoto ligandu je pentacyklen. Výsledná, ve vodě rozpustná kontrastní látka je responzivní podle koncentrace manganatých iontů, kdy následkem nakoordinování ligandu **L61** na Mn^{II} dojde ke zkrácení ¹⁹F relaxačních časů T_1 ze 2,70 s na 0,21 s a T_2 ze 2,13 s na 0,02 s při 9,4 T (40 mM HEPES pufr). Vzdálenost Mn^{II}⋯F ve vzniklém komplexu je velká 9,3 Å. (51)



Obrázek 8 Strukturní vzorce ligandů **L52–L61** a **H₂te2f2a**

PRAKTICKÁ ČÁST

SEZNAM POUŽITÝCH CHEMIKÁLIÍ

Pro syntézu byly použity komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla, jejich seznam uvádí Tabulka 1. Látky byly použity bez dalších úprav nebo čištění.

Tabulka 1 Seznam použitých chemikálií

chemikálie	čistota	CAS RN	výrobce/dodavatel
1,1,1-trifluor-2-jodethan	99,0 %	353-83-3	TCI
1,10-diaza-4,7-dioxodekan	98 %	929-59-9	Sigma-Aldrich
1,5,8,12-tetraazadodekan	96,5 %	10563-26-5	Acros Organics
2,2,2-trifluorethanol	99,0 %	75-89-8	TCI
2-fluorbenzylchlorid	98 %	345-35-7	Sigma-Aldrich
3-fluorbenzylbromid	99 %	456-41-7	Sigma-Aldrich
4-fluorbenzylchlorid	98 %	352-11-4	Acros Organics
4-methylbenzensulfonylchlorid	99 %	98-59-9	Acros Organics
acetonitril	99,9 %	75-05-8	Fisher Scientific
amoniak vodný roztok p.a.	24 %	1336-21-6	Penta
deuterium oxid	99,9 %	7789-20-0	Sigma-Aldrich
diethylether	100 %	60-29-7	VWR
dichlormethan	99,8 %	75-09-2	VWR
dimethylformamid	99,8 %	68-12-2	Lach-Ner
dimethylsulfoxid-d6	99,8 %	2206-7-1	Sigma-Aldrich
ethanol denaturovaný	96 %	64-17-5	Penta
formaldehyd p.a.	36–38 %	50-00-0	Penta
glyoxal vodný roztok	40 %	107-22-2	Acros Organics
hydroxid sodný	97 %	1310-73-2	Penta
chlorid kobaltnatý hexahydrát	98 %	7791-13-1	Sigma-Aldrich
chlorid manganatý tetrahydrát	98,5 %	13446-34-9	Penta
chlorid nikelnatý hexahydrát	98 %	7791-20-0	Sigma-Aldrich
chlorid železnatý tetrahydrát	99 %	13478-10-9	Acros Organics
chloristan kobaltnatý hexahydrát	99 %	13478-33-6	VWR
chloristan manganatý hexahydrát	99 %	15364- 94-0	Sigma-Aldrich
chloristan nikelnatý hexahydrát	99 %	13520-61-1	Sigma-Aldrich
chloristan železnatý hexahydrát	97 %	13520- 69-9	Sigma-Aldrich
chloroform	99,8 %	67-66-3	Fisher Scientific
chloroform-d	99,8 %	865-49-6	Sigma-Aldrich
kyanid draselný p.a.	99,3 %	151-50-8	Lach-Ner
kyselina askorbová	99 %	50-81-7	Sigma-Aldrich
kyselina chlorovodíková	37 %	7647-01-0	VWR
kyselina sírová	95 %	7664-93-9	VWR
methanol	99 %	67-56-1	Fisher Scientific
oxid manganičitý aktivovaný	90 %	1313-13-9	Honeywell
pyridin-2,6-dikarboxylová kyselina	99 %	499-83-2	Acros Organics

Tabulka 1 (pokračování) Seznam použitých chemikálií

Raneyův nikl		7440-02-0	Sigma
silikagel 60 (0,07–0,2 mm)		7631-86-9	Carl Roth
síran hořečnatý p.a.	99 %	10034-99-8	Mach Chemikálie
terc-butylbromacetát	98 %	5294-43-3	Apollo Scientific
tetrahydridoboritan sodný	94 %	16940-66-2	Ag + Recycling
tetrahydrofuran	100 %	109-99-9	VWR
triethylamin	99,0 %	121-44-8	Merck
uhličitan draselný bezvodý	99,0 %	584-08-7	Penta

METODY CHARAKTERIZACE

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance

Měření ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spekter bylo provedeno na 400 MHz NMR spektrometru od firmy Varian. Naměřená spektra byla referencována na signály reziduálního nedeuterovaného rozpouštědla (kromě CDCl_3 – reference na signál TMS: δ $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 0 ppm) – DMSO- d_6 : δ ^1H 2,50 ppm; ^{13}C 39,51 ppm; D_2O : δ ^1H 4,79 ppm. Naměřená ^{19}F NMR spektra byla referencována na externí standard – 5% TFA v D_2O : –78,50 ppm. Multiplicita signálů byla označena symboly: s – singlet, d – dublet, t – triplet, q – kvartet, quin – kvintet, br. s. – broad singlet, m – multiplet. Měření probíhalo při laboratorní teplotě, pokud není uvedeno jinak. Přiřazení signálů uhlíkových a vodíkových atomů bylo provedeno na základě 2D korelačních experimentů ^1H - ^1H *gs*-COSY, ^1H - ^{13}C *gs*-HMQC a ^1H - ^{13}C *gs*-HMBC.

Hmotnostní spektrometrie

Měření hmotnostních spekter bylo uskutečněno na přístroji LCQ Fleet Ion Mass Trap MS od firmy Thermo Scientific s 3D iontovou pastí a ionizací elektrosprejem v kladném módu (symbol L označuje produkt, v případě neúspěšných reakcí pak reaktant).

Elementární analýza

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

Rentgenová strukturní analýza

Rentgenová strukturní analýza monokrystalů byla provedena na difraktometru XtaLAB Synergy-i (Rigaku) s mikrofokusem RTG zdrojem PhotonJet-i (CuK_α) a plošným detektorem HyPix Bantam při pokojové teplotě nebo na difraktometru Gemini (Oxford Diffraction, Rigaku) s RTG zdrojem (CuK_α) a plošným CCD (EOS) detektorem.

Infračervená spektroskopie

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

Chromatografie na tenké vrstvě

Metoda TLC byla provedena na Pre-coated TLC sheets ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄ (vrstva: 0,20 mm silikagel 60 s fluorescentním indikátorem UV₂₅₄). Jako mobilní fáze byla použita směs ethanol/amoniak vodný roztok (10:1/20:1) nebo chloroform.

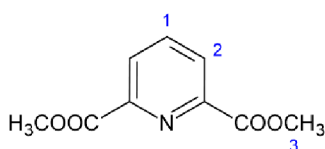
1 Syntéza prekurzorů

1.1 Syntéza dimethyl pyridin-2,6-dikarboxylátu (p1)

Syntéza **p1** byla provedena modifikací postupu uveřejněného v literatuře. (52)

V methanolu (300 ml) byla rozpuštěna pyridin-2,6-dikarboxylová kyselina (100,00 g; 598 mmol), a následně byla do roztoku přidána H₂SO₄ (10 ml). Vzniklý roztok byl přes noc refluxován. Po zchlazení na laboratorní teplotu byl vykrystalizovaný produkt zfiltrován na fritě S4, promyt methanolem a vysušen v exsikátoru. Produkt byl izolován ve formě bílých krystalků (98,75 g; 85 %).

Charakterizace:



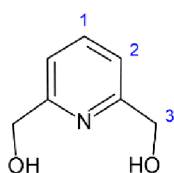
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,23 (d, H2, 2H, ³J_{HH} = 8,6 Hz); 8,16 (t, H1, 1H, ³J_{HH} = 8,6 Hz); 3,88 (s, H3, 6H).

1.2 Syntéza (pyridin-2,6-diyl)dimethanolu (p2)

Syntéza **p2** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (53)

V tetrahydrofuranu (200 ml) byl za horka rozpuštěn **p1** (32,67 g; 167 mmol) a do roztoku byl následně po částech přidán NaBH₄ (20,00 g; 529 mmol). Směs byla refluxována a po kapkách byl přidán methanol (70 ml). Poté byla směs míchána přes noc za laboratorní teploty a následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. K získanému slabě narůžovělému gelu byl přidán vodný roztok kyseliny chlorovodíkové tak, aby pH ≈ 1. Do tohoto roztoku byl následně přidán pevný NaOH (úprava pH ≈ 11) a vzniklá suspenze byla dekantována. Následně byla provedena kontinuální extrakce (3 dny) vodné fáze chloroformem (350 ml). Poté byla organická fáze oddělena a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě bílého prášku (15,08 g; 65 %).

Charakterizace:



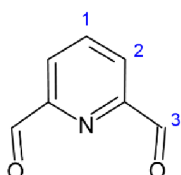
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (t, H1, 1H, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,34 (d, H2, 2H, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 5,41 (br. s., -OH); 4,55 (s, H3, 4H).

1.3 Syntéza pyridin-2,6-dikarbaldehydu (**p3**)

Syntéza **p3** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (54)

V acetonitrilu (370 ml) byl rozpuštěn **p2** (13,00 g; 93 mmol) a k roztoku byl po částech přidán pevný aktivovaný MnO₂ (64,98 g; 747 mmol). Vzniklá směs byla přes noc refluxována a následně byla na fritě S4 zfiltrována a promyta acetonitrilem (100 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Získaná hnědá pevná látka byla rozpuštěna v dichlormethanu a byla provedena sloupcová chromatografie (stacionární fáze: silikagel; mobilní fáze: dichlormethan; R_f = 0,34). Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě bílého prášku (7,18 g; 57 %).

Charakterizace:



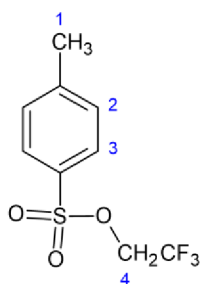
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,18 (s, H3, 2H); 8,21 (d, H2, 2H, ³J_{HH} = 7,4 Hz); 8,10 (t, H1, 1H, ³J_{HH} = 7,4 Hz).

1.4 Syntéza 2,2,2-trifluorethyl 4-methylbenzensulfonátu (TsOCH₂CF₃)

Syntéza 2,2,2-trifluorethyl 4-methylbenzensulfonátu byla provedena modifikací postupu uveřejněného v literatuře. (55)

V diethyletheru (24 ml) byl rozpuštěn 2,2,2-trifluorethanol (2,00 g; 20,0 mmol) a poté byl přidán triethylamin (2,86 g; 28,3 mmol). Následně byl po částech přidán 4-methylbenzensulfonylchlorid (3,44 g; 18,0 mmol) a směs byla za laboratorní teploty míchána po dobu 2 dnů. Suspenze byla zfiltrována na fritě S4 a promyta diethyletherem (25 ml), filtrát byl vysušen bezvodým MgSO₄, zfiltrován a promyt diethyletherem na fritě S4 a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě bezbarvého oleje, který po zchlazení ztuhl na bílou pevnou látku (4,36 g; 95 %).

Charakterizace:



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, H3, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz); 7,40 (d, H2, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz); 4,36 (q, H4, 2H, $^3J_{\text{HF}} = 9,4$ Hz); 2,47 (s, H1, 3H).

2 Syntéza makrocyclických ligandů

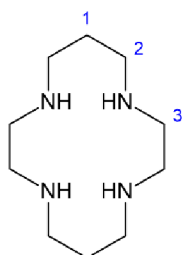
2.1 Syntéza 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu (cyklam)

Postup 1

Cyklam byl připraven modifikací již publikovaného postupu. (56)

Ve vodě (500 ml) byl rozpuštěn 1,5,8,12-tetraazadodekan (20,70 g; 115 mmol), za míchání byl přidán $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (27,30 g; 115 mmol) a roztok byl v ledové lázni ochlazen na 5 °C. Následně byl Pasteurovou pipetou po kapkách přidán vodný roztok glyoxalu (40 %; 18,00 g; 124 mmol), a poté byl roztok míchán po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Následně byl přidán vodný roztok NaOH (4M, 250 ml) a po částech Raneyův nikl (25,00 g) a vzniklá směs byla přes noc míchána za laboratorní teploty. Veškerý nikl byl následně odfiltrován na fritě S4, k filtrátu byl přidán pevný KCN (37,00 g; 568 mmol) a roztok byl vařen po dobu 2 hodin. Po zchladnutí na laboratorní teplotu byl cyklam extrahován chloroformem (6 × 125 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým MgSO_4 a po filtraci na fritě S4 bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt byl rekrystalizován z acetonitrilu, následně byl na fritě S4 odfiltrován, promyt acetonitrilem a vysušen v exsikátoru. Výsledný produkt byl izolován ve formě lehkého bílého prášku (6,00 g; 26 %).

Charakterizace:



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,74 (t, H2, 8H, $^3J_{\text{HH}} = 5,3$ Hz); 2,67 (s, H3, 8H); 2,06 (br. s., -NH-); 1,72 (quin, H1, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 5,3$ Hz).

MS m/z (+): 201,16 (vyp. 201,21) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 399,36 (vyp. 399,39) $[2\text{L}-\text{H}]^+$.

Postup 2

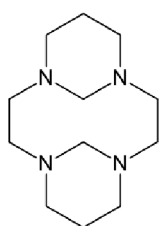
Cyklam byl připraven podle Postupu 1 s tím rozdílem, že vodný roztok glyoxalu byl přidáván pomocí lineární pumpy (1 ml/min). Produkt byl izolován ve formě lehkého bílého prášku (9,06 g; 39 %).

2.2 Syntéza 1,4,8,11-tetraazatricyklo[9.3.1.1^{4,8}]hexadekanu (**s1**)

Syntéza **s1** byla provedena modifikovaným postupem uvedeným v literatuře. (57, 58)

Cyklam (1,00 g; 5,0 mmol) byl rozpuštěn v destilované vodě (60 ml) při 0 °C, následně byl přidán vodný roztok formaldehydu (37 %; 0,9 ml; 12,1 mmol) a vzniklý roztok byl za chlazení v ledové lázni míchán po dobu 2 hodin. Poté byla bílá sraženina na fritě S4 zfiltrována, promyta vodou a vysušena v exsikátoru. Produkt byl izolován ve formě bílého prášku (1,01 g; 90 %).

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,46 (d, 2H, ³J_{HH} = 10,9 Hz); 3,20–3,10 (m, 4H); 2,91–2,82 (m, 6H); 2,66–2,57 (m, 4H); 2,43–2,20 (m, 6H); 1,19 (d, 2H, ³J_{HH} = 13,3 Hz).

MS *m/z* (+): 225,14 (vyp. 225,21) [L+H]⁺.

2.3 Syntéza diiodidu 1,8-bis(2,2,2-trifluorethyl)-1,4,8,11-tetraazatricyklo[9.3.1.1^{4,8}]hexadekan-1,8-diia (**s2**)

Postup 1

Neúspěšná syntéza **s2** byla provedena podle modifikovaného postupu uveřejněného v literatuře. (57)

V 50 ml acetonitrilu byl rozpuštěn **s1** (1,00 g; 4,5 mmol) a následně byl přidán ICH₂CH₃ (1,87 g; 8,9 mmol). Roztok byl míchán v uzavřené baňce při pokojové teplotě po dobu 5 dnů. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS *m/z* (+): 225,17 (vyp. 225,21) [L+H]⁺.

Postup 2

Ve 25 ml acetonitrilu byl rozpuštěn **s1** (0,30 g; 1,3 mmol), byl přidán K_2CO_3 (1,85 g; 13,4 mmol) a následně ICH_2CH_3 (0,59 g; 2,8 mmol). Vzniklá suspenze byla přes noc refluxována a poté byla na fritě S4 zfiltrována a promyta acetonitrem. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS m/z (+): 225,13 (vyp. 225,21) $[L+H]^+$.

Postup 3

Ve 25 ml acetonitrilu byl rozpuštěn **s1** (0,20 g; 0,9 mmol), byl přidán triethylamin (0,19 g; 1,9 mmol) a následně $TsOCH_2CF_3$ (0,48 g; 1,9 mmol). Vzniklý roztok byl přes noc refluxován. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS m/z (+): 225,13 (vyp. 225,21) $[L+H]^+$.

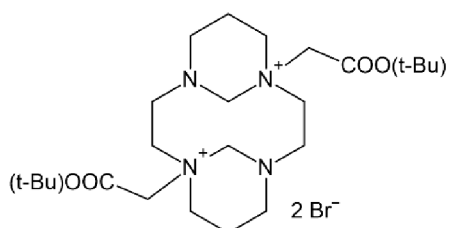
2.4 Syntéza dibromidu 1,8-bis(2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl)-1,4,8,11-tetraaza-tricyklo[9.3.1.1^{4,8}]hexadekan-1,8-diia (**s3**)

Postup 1

Syntéza **s3** byla provedena podle modifikovaného publikovaného postupu. (58)

Do roztoku **s1** (1,00 g; 4,5 mmol) ve 40 ml acetonitrilu byl přidán terc-butylbromacetát (3,47 g; 17,8 mmol). Roztok byl míchán přes noc za laboratorní teploty. Poté byla lehce nažloutlá sraženina na fritě S4 zfiltrována, promyta acetonitrem a vysušena v exsikatoru. Produkt byl následně rekrystalizován v ethanolu. Výsledný produkt byl izolován ve formě bílé pevné látky (0,56 g; 20 %).

Charakterizace:



1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 4,62 (s, 4H); 3,60–2,22 (m, 20H); 1,68 (br. s., 4H); 1,33 (s, 18H).

MS m/z (+): 317,19 (vyp. 317,22) $[L-2(-CH_2)-2(t-Bu)+3H]^+$; 373,16 (vyp. 373,28) $[L-2(-CH_2)-(t-$

Bu)+2H]⁺; 385,15 (vyp. 385,28) [L-($-\text{CH}_2-$)-(t-Bu)+H]⁺; 429,18 (vyp. 429,34) [L-2($-\text{CH}_2-$)+H]⁺; 441,17 (vyp. 441,34) [L-($-\text{CH}_2-$)]⁺.

Postup 2

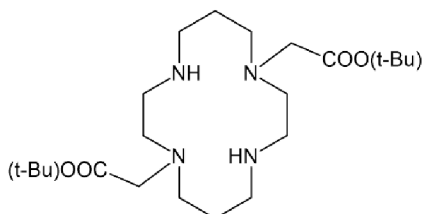
Syntéza **s3** byla provedena podle Postupu 1 s tím rozdílem, že roztok **s1** (0,41 g; 1,8 mmol) s terc-butylbromacetátem (1,43 g; 7,3 mmol) byl připraven z 20 ml acetonitrilu a produkt nebyl rekrystalizován. Produkt byl izolován ve formě bílé pevné látky (0,27 g; 24 %).

2.5 Syntéza 1,8-bis(2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu (**s4**)

Syntéza **s4** byla provedena modifikací postupu uvedeného v literatuře. (59)

Do 3M vodného roztoku NaOH (5,5 ml) byl přidán roztok **s3** (0,25 g; 0,4 mmol) v 0,5 ml vody. Vzniklý roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 3 hodin, a poté byla provedena extrakce chloroformem (3 × 15 ml). Organické fáze byly spojeny, byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a po filtraci a promytí chloroformem na fritě S4 bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě lehce nažloutlého oleje, který po zchlazení ztuhnul na nažloutlou pevnou látku (0,12 g; 71 %).

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,34 (s, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, 4H); 2,78 (m, $-\text{CH}_2-$, 4H); 2,72 (m, $-\text{CH}_2-$, 8H); 2,65 (m, $-\text{CH}_2-$, 4H); 1,76 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 4H); 1,45 (s, $-\text{CH}_3$, 18H). Měření bylo provedeno při teplotě 50 °C.

MS *m/z* (+): 429,19 (vyp. 429,34) [L+H]⁺; 373,19 (vyp. 373,28) [L-(t-Bu)+2H]⁺; 317,19 (vyp. 317,22) [L-2(t-Bu)+3H]⁺.

2.6 Syntéza 1,8-bis(2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl)-4,11-bis(2,2,2-trifluorethyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu (**s5**)

Postup 1

Neúspěšná syntéza **s5** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (60)

V acetonitrilu (20 ml) byl rozpuštěn **s4** (0,10 g; 0,2 mmol) a byl přidán K₂CO₃ (0,32 g; 2,3 mmol) a ICH₂CF₃ (0,10 g; 0,5 mmol). Vzniklá suspenze byla přes noc refluxována a poté

byl na fritě S4 zfiltrována a promyta acetonitrilem. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS m/z (+): 317,18 (vyp. 317,22) $[L-2(t-Bu)+3H]^+$; 373,13 (vyp. 373,28) $[L-(t-Bu)+2H]^+$; 429,16 (vyp. 429,34) $[L+H]^+$.

Postup 2

Neúspěšná syntéza **s5** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (61)

V acetonitrilu (20 ml) byl rozpuštěn **s4** (0,20 g; 0,5 mmol) a byl přidán triethylamin (0,10 g; 1,0 mmol) a následně $TsOCH_2CF_3$ (0,25 g; 1,0 mmol). Vzniklý roztok byl přes noc refluxován. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

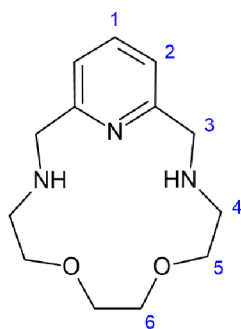
MS m/z (+): 317,18 (vyp. 317,22) $[L-2(t-Bu)+3H]^+$; 373,13 (vyp. 373,28) $[L-(t-Bu)+2H]^+$; 429,15 (vyp. 429,34) $[L+H]^+$.

2.7 Syntéza 6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trienu (**15-pyN₃O₂**)

Syntéza **15-pyN₃O₂** byla provedena modifikací postupu uveřejněného v literatuře. (62)

Směs **p3** (2,00 g; 14,8 mmol) a $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ (2,93 g; 14,8 mmol) byla rozpuštěna ve 150 ml methanolu a do vzniklého roztoku byl následně lineární pumpou přikapáván (1 ml/min) roztok 1,10-diaza-4,7-dioxodekanu (2,19 g; 14,8 mmol) ve 20 ml methanolu. Roztok byl refluxován po dobu 2 hodin a následně byl do roztoku po částech přidán pevný $NaBH_4$ (2,40 g; 63,4 mmol). Roztok byl přes noc míchán za laboratorní teploty a poté bylo přidáno 50 ml destilované vody a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. K získané suspenzi byl přidán 8M vodný roztok NaOH (100 ml) a následně chloroform (50 ml) a směs byla v baňce promíchána a poté zfiltrována na fritě S4 a promyta chloroformem. Filtrát byl oddělen na organickou a vodnou fázi a byla provedena další extrakce vodné fáze chloroformem (2 × 20 ml). Organické fáze byly spojeny, byly vysušeny bezvodým $MgSO_4$ a po filtraci a promytí chloroformem na fritě S4 bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě červenohnědého oleje (3,50 g; 94 %).

Charakterizace:



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (t, H1, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 6,79 (d, H2, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 3,68 (s, H3, 4H); 3,47 (t, H5, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 4,7$ Hz); 3,43 (s, H6, 4H); 3,10 (br. s., -NH-); 2,62 (t, H4, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 4,7$ Hz).

$\text{MS } m/z$ (+): 252,14 (vyp. 252,17) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 274,12 (vyp. 274,15) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 474,16; 523,24; 530,14; 531,21; 823,13.

2.8 Syntéza 3,12-bis(2,2,2-trifluorethyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triaza-bicyklo[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trienu (**M1**)

Postup 1

Neúspěšná syntéza **M1** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (60)

V acetonitrilu (25 ml) byl rozpuštěn **15-pyN₃O₂** (0,30 g; 1,2 mmol) a k roztoku byl přidán bezvodý K_2CO_3 (1,65 g; 11,9 mmol) a následně ICH_2CF_3 (0,55 g; 2,6 mmol). Vzniklá suspenze byla přes noc refluxována a následně za horka zfiltrována a promyta chloroformem na fritě S4. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

$\text{MS } m/z$ (+): 252,12 (vyp. 252,17) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 274,12 (vyp. 274,15) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 499,23; 521,23; 537,19.

Postup 2

V 15 ml DMF byl rozpuštěn **15-pyN₃O₂** (0,38 g; 1,5 mmol) a k roztoku byl přidán bezvodý K_2CO_3 (3,13 g; 22,6 mmol) a následně ICH_2CF_3 (0,67 g; 3,2 mmol). Vzniklá suspenze byla v uzavřené vialce míchána přes noc při 100 °C a poté byla za horka na fritě S3 zfiltrována a promyta chloroformem. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

$\text{MS } m/z$ (+): 252,15 (vyp. 252,17) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 274,16 (vyp. 274,15) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 499,28; 521,28; 537,22; 565,25.

Postup 3

V acetonitrilu (10 ml) byl rozpuštěn **15-pyN₃O₂** (0,05 g; 0,2 mmol), byl přidán bezvodý K₂CO₃ (0,27 g; 2,0 mmol) a následně ICH₂CF₃ (0,09 g; 0,4 mmol). Suspenze byla vložena do mikrovlnného reaktoru (100 °C, 900 rpm) po dobu 30 minut. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS *m/z* (+): 252,14 (vyp. 252,17) [L+H]⁺; 274,14 (vyp. 274,15) [L+Na]⁺; 290,08; 537,23; 541,28.

Postup 4

Neúspěšná syntéza **M1** byla provedena podle Postupu 3 s tím rozdílem, že suspenze byla vložena do mikrovlnného reaktoru za odlišných podmínek (150 °C, 900 rpm) po dobu 30 minut. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS *m/z* (+): 252,16 (vyp. 252,17) [L+H]⁺; 274,14 (vyp. 274,15) [L+Na]⁺; 290,08; 537,23; 567,27; 772,19; 810,27.

Postup 5

Neúspěšná syntéza **M1** byla provedena podle Postupu 3 s tím rozdílem, že suspenze byla vložena do mikrovlnného reaktoru za odlišných podmínek (150 °C, 900 rpm) po dobu 45 minut. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

MS *m/z* (+): 252,13 (vyp. 252,17) [L+H]⁺; 274,15 (vyp. 274,15) [L+Na]⁺; 499,27; 521,27; 537,24; 565,29; 772,19.

Postup 6

Neúspěšná syntéza **M1** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (61)

V acetonitrilu (25 ml) byl rozpuštěn **15-pyN₃O₂** (0,30 g; 1,2 mmol) a k roztoku byl přidán triethylamin (0,25 g; 2,5 mmol) a následně TsOCH₂CF₃ (0,64 g; 2,5 mmol). Vzniklý

roztok byl přes noc refluxován. Na základě provedených analýz reakce neproběhla, a proto nebyl izolován požadovaný produkt.

Charakterizace:

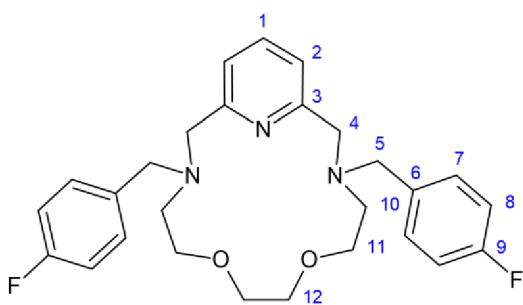
MS m/z (+): 252,11 (vyp. 252,17) $[L+H]^+$; 274,12 (vyp. 274,15) $[L+Na]^+$; 317,17; 373,14; 429,17; 523,19.

2.9 Syntéza 3,12-bis(4-fluorbenzyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo-[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trienu (**M2**)

Syntéza **M2** byla provedena modifikací již publikovaného postupu. (63)

V acetonitrilu (25 ml) byl rozpuštěn **15-pyN₃O₂** (0,30 g; 1,2 mmol), poté byl přidán bezvodý K₂CO₃ (1,65 g; 11,9 mmol) a 4-fluorbenzylchlorid (0,35 g; 2,4 mmol). Vzniklá suspenze byla v uzavřené vialce míchána přes noc při 80 °C a následně byla za horka zfiltrována na fritě S4 a promyta chloroformem a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Získaný hnědočervený olej byl rozpuštěn v chloroformu (25 ml) a byl promyt destilovanou vodou (3 × 5 ml). Organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO₄ a po filtraci a promytí chloroformem na fritě S4 bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován ve formě hnědočerveného oleje, který po zchladnutí ztuhnul na tmavě hnědou pevnou látku (0,48 g; 86 %).

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (t, H1, 1H, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,40 (t, H7, 4H, ³J_{HH} = 8,4 Hz); 7,16 (d, H2, 2H, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,01 (t, H8, 4H, ³J_{HH} = 8,4 Hz); 3,77 (s, H5, 4H); 3,74 (s, H4, 4H); 3,41–3,39 (m, H11+H12, 8H); 2,82 (t, H10, 4H, ³J_{HH} = 6,3 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163,15+160,72 (C9); 158,64 (C3); 136,30 (C1); 134,96 (C6); 130,46 (C7); 121,88 (C2); 115,13 (C8); 70,12 (C12); 68,64 (C11); 60,39 (C4); 60,29 (C5), 53,36 (C10).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -118,50 (F9).

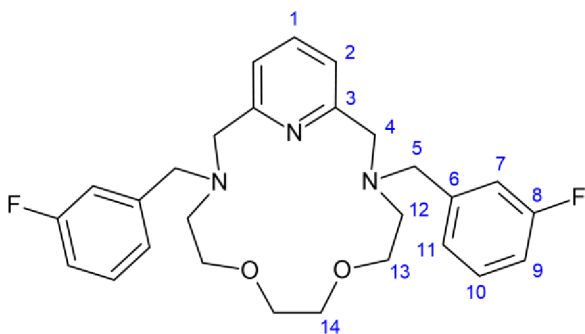
NMR spektra viz Příloha 1 – ^1H (Obrázek 21), ^{13}C (Obrázek 22), ^{19}F (Obrázek 23) a 2D (^1H - ^1H *gs*-COSY Obrázek 24; ^1H - ^{13}C *gs*-HMQC Obrázek 25; ^1H - ^{13}C *gs*-HMBC Obrázek 26).

MS *m/z* (+): 468,23 (vyp. 468,25) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 490,20 (vyp. 490,23) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 576,17 (vyp. 576,28) $[\text{L}+\text{FBn}]^+$.

2.10 Syntéza 3,12-bis(3-fluorbenzyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo-[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trienu (**M3**)

Syntéza **M3** byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 2.9 s tím rozdílem, že bylo použito 30 ml acetonitrilu, **15-pyN₃O₂** (0,43 g; 1,7 mmol), K₂CO₃ (2,36 g; 17,1 mmol) a 3-fluorbenzylbromid (0,65 g; 3,4 mmol) a suspenze byla míchána při laboratorní teplotě. Produkt byl izolován ve formě tmavě oranžového oleje, který po zchladnutí ztuhnul na oranžovou pevnou látku (0,78 g; 98 %).

Charakterizace:



^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (t, H1, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz); 7,31–7,21 (m, H9+H7+H11, 6H); 7,20 (d, H2, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz); 6,95 (t, H10, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 3,81 (s, H5, 4H); 3,75 (s, H4, 4H); 3,42–3,40 (m, H13+H14, 8H); 2,83 (t, H12, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164,23+161,79 (C8); 158,68 (C3); 142,36 (C6); 136,33 (C1); 129,69 (C9); 124,32 (C11); 121,90 (C2); 115,65 (C7); 114,03 (C10); 70,17 (C14); 68,68 (C13); 60,65+60,61 (C4+C5); 53,46 (C12).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -116,39 (F8).

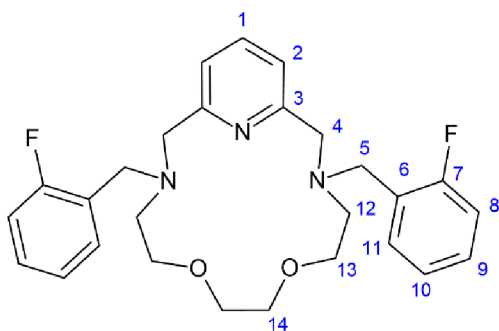
NMR spektra viz Příloha 2 – ^1H (Obrázek 27), ^{13}C (Obrázek 28), ^{19}F (Obrázek 29) a 2D (^1H - ^1H *gs*-COSY Obrázek 30; ^1H - ^{13}C *gs*-HMQC Obrázek 31; ^1H - ^{13}C *gs*-HMBC Obrázek 32).

MS *m/z* (+): 468,22 (vyp. 468,25) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 490,16 (vyp. 490,23) $[\text{L}+\text{Na}]^+$.

2.11 Syntéza 3,12-bis(2-fluorbenzyl)-6,9-dioxa-3,12,18-triazabicyklo-[12.3.1]oktadeka-1(18),14,16-trienu (**M4**)

Syntéza **M4** byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 2.9 s tím rozdílem, že bylo použito 40 ml acetonitrilu, **15-pyN₃O₂** (0,35 g; 1,4 mmol), K₂CO₃ (1,92 g; 13,9 mmol) a 2-fluorbenzylchlorid (0,41 g; 2,8 mmol). Produkt byl izolován ve formě červeného oleje (0,54 g; 83 %).

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60–7,54 (m, H1+H11, 3H); 7,27–7,24 (m, H8, 2H); 7,21 (d, H2, 2H, ³J_{HH} = 7,4 Hz); 7,13 (t, H10, 2H, ³J_{HH} = 7,4 Hz); 7,04 (t, H9, 2H, ³J_{HH} = 9,4 Hz); 3,95 (s, H5, 4H); 3,84 (s, H4, 4H); 3,46–3,43 (m, H13+H14, 8H); 2,85 (t, H12, 4H, ³J_{HH} = 5,5 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162,64+160,19 (C7); 158,33 (C3); 136,60 (C1); 131,62 (C11); 128,91 (C8); 123,97 (C10); 122,07 (C2); 115,38 (C6); 115,16 (C9); 70,25 (C14); 68,47 (C13); 60,36 (C4); 53,38 (C5); 53,07 (C12).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ –120,51 (F7).

NMR spektra viz Příloha 3 – ¹H (Obrázek 33), ¹³C (Obrázek 34), ¹⁹F (Obrázek 35) a 2D (¹H-¹H *gs*-COSY Obrázek 36; ¹H-¹³C *gs*-HMQC Obrázek 37; ¹H-¹³C *gs*-HMBC Obrázek 38).

MS *m/z* (+): 468,21 (vyp. 468,25) [L+H]⁺; 490,15 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 576,14 (vyp. 576,28) [L+FBn]⁺.

3 Syntéza komplexů

3.1 Syntéza komplexů s **M2**

3.1.1 Syntéza Mn^{II} komplexu s **M2**

V acetonitrilu (1,25 ml) byl rozpuštěn **M2** (0,025 g; 0,05 mmol) a po kapkách byl přidán roztok MnCl₂·4H₂O (0,011 g; 0,05 mmol) v 0,50 ml acetonitrilu a 0,25 ml methanolu. Vzniklý roztok byl umístěn do uzavřené nádoby s diethyletherem a byl ponechán v lednici po dobu 2 týdnů. Produkt byl izolován ve formě nažloutlých krystalků (0,017 g; 70 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 468,21 (vyp. 468,25) [L+H]⁺; 490,20 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 557,13 (vyp. 557,15) [MnLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2881 [ν(C-H)]; 1506, 1462 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro (C₂₇H₃₁ClF₂MnN₃O₂)₂MnCl₄·CH₃CN, M_r = 1353,69; nalezeno (vypočítáno): C 50,30 (49,69); H 5,51 (4,84); N 6,69 (7,24).

3.1.2 Syntéza Fe^{II} komplexu s **M2**

V acetonitrilu (1,25 ml) byl rozpuštěn **M2** (0,025 g; 0,05 mmol) a po kapkách byl přidán roztok FeCl₂·4H₂O (0,011 g; 0,05 mmol) v 0,50 ml acetonitrilu a 0,25 ml methanolu. Tento roztok byl připraven filtrací suspenze přes filtrační papír, která vznikla přidáním kyseliny askorbové do roztoku chloridu železnatého. Vzniklý roztok byl zfiltrován přes filtrační papír, byl umístěn do uzavřené nádoby s diethyletherem a byl ponechán v lednici po dobu 2 týdnů. Produkt byl izolován ve formě žlutohnědého prášku (0,004 g; 15 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 468,21 (vyp. 468,25) [L+H]⁺; 490,18 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 558,04 (vyp. 558,14) [FeLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2989 [ν(C-H)]; 1507, 1464 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro (C₂₇H₃₁ClF₂FeN₃O₂)₂FeCl₄·2Et₂O, M_r = 1463,60; nalezeno (vypočítáno): C 51,06 (50,88); H 5,48 (5,65); N 6,27 (5,74).

3.1.3 Syntéza Co^{II} komplexu s **M2**

V acetonitrilu (1,25 ml) byl rozpuštěn **M2** (0,025 g; 0,05 mmol) a po kapkách byl přidán roztok CoCl₂·6H₂O (0,013 g; 0,05 mmol) v 0,50 ml acetonitrilu. Vzniklý roztok byl zfiltrován přes filtrační papír, byl umístěn do uzavřené nádoby s diethyletherem a byl ponechán v lednici po dobu 2 týdnů. Produkt byl izolován ve formě modrého prášku (0,018 g; 76 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 561,14 (vyp. 561,14) [CoLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2911 [ν(C-H)]; 1506, 1456 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro $(C_{27}H_{31}ClCoF_2N_3O_2)_2CoCl_4$, $M_r = 1324,62$; nalezeno (vypočítáno): C 48,37 (48,96); H 4,68 (4,72); N 6,85 (6,34).

3.1.4 Syntéza Ni^{II} komplexu s **M2**

V acetonitrilu (1,25 ml) byl rozpuštěn **M2** (0,025 g; 0,05 mmol) a po kapkách byl přidán roztok $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (0,013 g; 0,05 mmol) v 0,50 ml acetonitrilu a 0,25 ml methanolu. Vzniklý roztok byl umístěn do uzavřené nádoby s diethyletherem a byl ponechán v lednici po dobu 2 týdnů. Produkt byl izolován ve formě tmavě zeleného prášku (0,001 g; 1,6 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 560,15 (vyp. 560,14) $[NiLCl]^+$.

IR (ATR, cm^{-1}): 2975 $[v(C-H)]$; 1508, 1462 $[v(C=C)_{py}+v(C=N)_{py}]$.

3.2 Syntéza komplexů s **M3**

3.2.1 Syntéza Mn^{II} komplexu s **M3**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.1 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M3** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě nažloutlého prášku (0,042 g; 62 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 468,23 (vyp. 468,25) $[L+H]^+$; 490,24 (vyp. 490,23) $[L+Na]^+$; 521,14 (vyp. 521,17) $[MnL-H]^+$; 557,14 (vyp. 557,15) $[MnLCl]^+$; 570,28.

IR (ATR, cm^{-1}): 2876 $[v(C-H)]$; 1585, 1456 $[v(C=C)_{py}+v(C=N)_{py}]$.

EA pro $C_{27}H_{31}Cl_2F_2MnN_3O_2 \cdot 2H_2O$, $M_r = 629,43$; nalezeno (vypočítáno): C 51,56 (51,52); H 5,47 (5,60); N 6,67 (6,68).

3.2.2 Syntéza Fe^{II} komplexu s **M3**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.2 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M3** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě žlutohnědého prášku (0,003 g; 5 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 468,24 (vyp. 468,25) [L+H]⁺; 490,21 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 558,05 (vyp. 558,14) [FeLCl]⁺.

3.2.3 Syntéza Co^{II} komplexu s **M3**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.3 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M3** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě modrých krystalků (0,035 g; 68 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 468,24 (vyp. 468,25) [L+H]⁺; 490,20 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 561,12 (vyp. 561,14) [CoLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2891 [ν(C-H)]; 1587, 1448 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro (C₂₇H₃₁ClCoF₂N₃O₂)₂CoCl₄·2H₂O·Et₂O, M_r = 1434,77; nalezeno (vypočítáno): C 48,06 (48,55); H 5,07 (5,34); N 6,07 (5,86).

3.2.4 Syntéza Ni^{II} komplexu s **M3**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.4 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M3** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě zelených krystalků (0,025 g; 53 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 560,19 (vyp. 560,14) [NiLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2924 [ν(C-H)]; 1588, 1452 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro (C₂₇H₃₁ClF₂N₃NiO₂)₂NiCl₄, M_r = 1323,90; nalezeno (vypočítáno): C 48,80 (48,99); H 4,69 (4,72); N 6,48 (6,35).

3.3 Syntéza komplexů s **M4**

3.3.1 Syntéza Mn^{II} komplexu s **M4**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.1 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M4** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě nažloutlých krystalků (0,025 g; 51 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 490,21 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 557,13 (vyp. 557,15) [MnLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2922 [ν(C–H)]; 1577, 1454 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro (C₂₇H₃₁ClF₂MnN₃O₂)₂MnCl₄·Et₂O, M_r = 1386,76; nalezeno (vypočítáno): C 49,82 (50,23); H 5,35 (5,23); N 5,96 (6,06).

3.3.2 Syntéza Fe^{II} komplexu s **M4**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.2 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M4** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě žlutohnědého prášku (0,007 g; 14 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 468,23 (vyp. 468,25) [L+H]⁺; 490,18 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 558,05 (vyp. 558,14) [FeLCl]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 2884 [ν(C–H)]; 1588, 1449 [ν(C=C)_{py}+ν(C=N)_{py}].

EA pro (C₂₇H₃₁ClF₂FeN₃O₂)₂FeCl₄·H₂O·Et₂O, M_r = 1407,49; nalezeno (vypočítáno): C 49,21 (49,49); H 5,35 (5,30); N 5,41 (5,97).

3.3.3 Syntéza Co^{II} komplexu s **M4**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.3 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M4** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě modrých krystalků (0,013 g; 25 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 490,20 (vyp. 490,23) [L+Na]⁺; 561,14 (vyp. 561,14) [CoLCl]⁺.

IR (ATR, cm^{-1}): 2943 [$\nu(\text{C-H})$]; 1578, 1449 [$\nu(\text{C=C})_{\text{py}} + \nu(\text{C=N})_{\text{py}}$].

EA pro $(\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClCoF}_2\text{N}_3\text{O}_2)_2\text{CoCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$, $M_r = 1442,75$; nalezeno (vypočítáno): C 48,04 (48,28); H 4,94 (5,03); N 7,94 (7,77).

3.3.4 Syntéza Ni^{II} komplexu s **M4**

Syntéza byla provedena podle postupu uvedeného v Kapitole 3.1.4 Praktické části s tím rozdílem, že byl použit **M4** (0,050 g; 0,11 mmol) a dvojnásobné množství ostatních komponent. Produkt byl izolován ve formě žlutohnědých krystalků (0,027 g; 38 %).

Charakterizace:

MS m/z (+): 560,17 (vyp. 560,14) $[\text{NiLCl}]^+$.

IR (ATR, cm^{-1}): 2932 [$\nu(\text{C-H})$]; 1578, 1453 [$\nu(\text{C=C})_{\text{py}} + \nu(\text{C=N})_{\text{py}}$].

EA pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{NiO}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $M_r = 671,24$; nalezeno (vypočítáno): C 42,02 (55,47); H 4,76 (6,16); N 5,66 (6,26).

VÝSLEDKY A DISKUZE

1 Syntéza cyklamu

Cyklam byl připraven templátovou reakcí využívající Ni^{2+} ionty následovanou redukcí Raneyovým niklem a demetalací pomocí kyanidu draselného (reakční schéma viz Obrázek 9). Z cyklamu se poté dále vycházelo při přípravě **H₂te2f2a**.

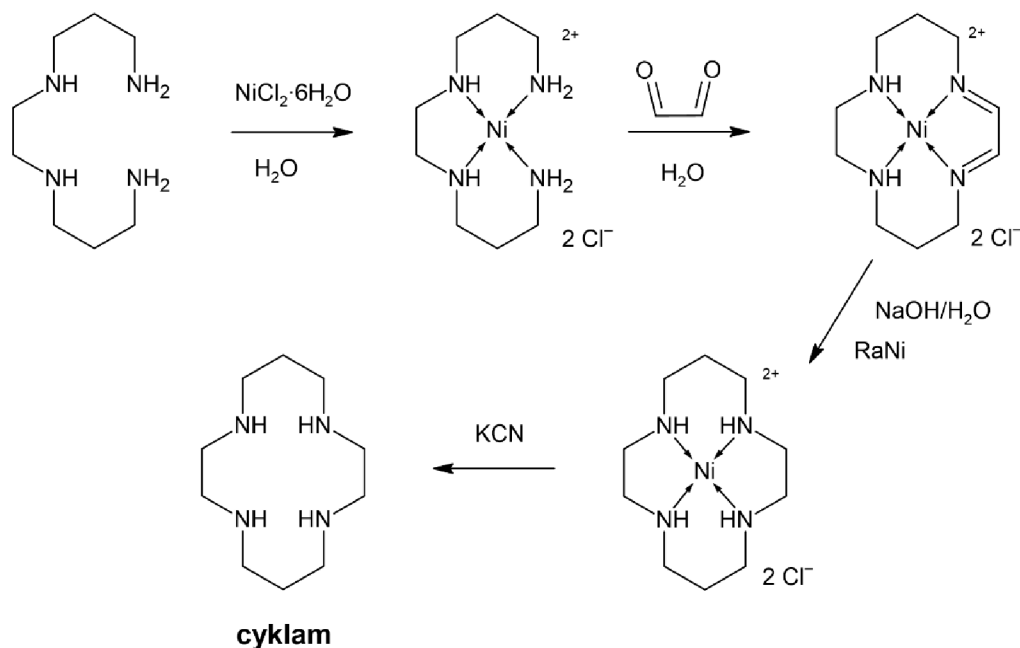
Při syntéze cyklamu Postupem 1 došlo celkově k získání většího množství produktu, než je uvedeno v Kapitole 2.1 Praktické části. Po rekrystalizaci a filtraci produktu (6,00 g; 26 %) z acetonitrilu došlo k vysrážení dalšího podílu produktu ve formě světle šedohnědé pevné látky (15,36 g). Tento produkt byl charakterizován pomocí MS, přičemž bylo zjištěno, že se jedná o směs obsahující cyklam, dimer cyklamu (jednotky mezi sebou spojeny atomy uhlíku) a polymerní komplex (viz níže). Extrakce této látky chloroformem (půlhodinový reflux) poskytla další podíl cyklamu (1,62 g; 7 %), jehož čistota byla potvrzena změřením ¹H NMR spektra. Následně byla provedena analýza opět získané světle šedohnědé látky (12,74 g), jejíž navržená pravděpodobná struktura odpovídá polymernímu komplexu $[\{\text{Ni}(\text{CYKLAM})\}\{\text{Ni}(\text{CN})_4\}]_n$. Takové složení potvrzuje i naměřené hmotnostní spektrum poskytující odpovídající signály.¹ Zároveň byla také z důvodu relativně malé výtěžnosti provedena opětovná extrakce kyanidové vodné fáze chloroformem (6 × 100 ml), ovšem nebyl získán žádný produkt. Stáním se však ve vodné fázi po extrakci vysrážela bílá pevná látka (14,73 g). Tento další vedlejší produkt byl charakterizován pomocí MS (ve spektru se opakovaly vždy násobky přibližně 300).² Také byla provedena elementární analýza, ze které je zřejmé, že se s velkou pravděpodobností nejedná o organickou molekulu (0,91 % C; 3,67 % H; 0,23 % N). Pro tuto látku nebyla navržena žádná struktura. Tato bakalářská práce se nicméně nezabývá problematikou syntézy cyklamu, ani jeho vedlejšími produkty, a proto tyto látky nebyly po výše zmíněných běžných metodách charakterizace již dále zkoumány. Celkem tedy bylo Postupem 1 a následnými operacemi získáno 7,62 g (33 %) cyklamu.

Syntéza cyklamu Postupem 2 se lišila především ve využití lineární pumpy, kterou byl do reakční směsi přidáván vodný roztok glyoxalu. Výtěžnost této syntézy byla zvýšena na 39 %, nicméně stále byla poměrně nízká. Jedna z hlavních příčin, stejně jako v Postupu 1, je neúplná demetalace cyklamu z jeho nikelnatého komplexu, která je s největší pravděpodobností

¹ MS *m/z* (+): 201,19 (vyp. 201,21) [L+H]⁺; 223,18 (vyp. 223,19) [L+Na]⁺; 257,11 (vyp. 257,13) [L+Ni-H]⁺; 399,39 (vyp. 399,39) [2L-H]⁺; 421,38 (vyp. 421,09) [L+2Ni+4CN+H]⁺.

² MS *m/z* (+): 301,14; 353,23; 381,27; 591,42; 619,44; 647,42; 663,21; 738,81; 948,83; 976,86; 1005,00; 1186,97; 1215,13; 1243,09.

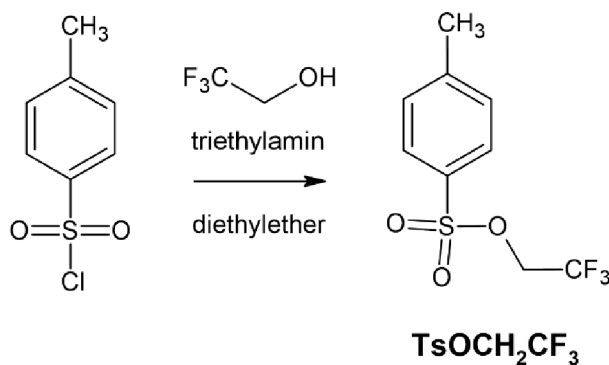
způsobena nedostatečným množstvím přidávaného kyanidu draselného; tato reakce však již v této práci nebyla dále optimalizována.



Obrázek 9 Reakční schéma přípravy cyklamu

2 Syntéza $\text{TsOCH}_2\text{CF}_3$

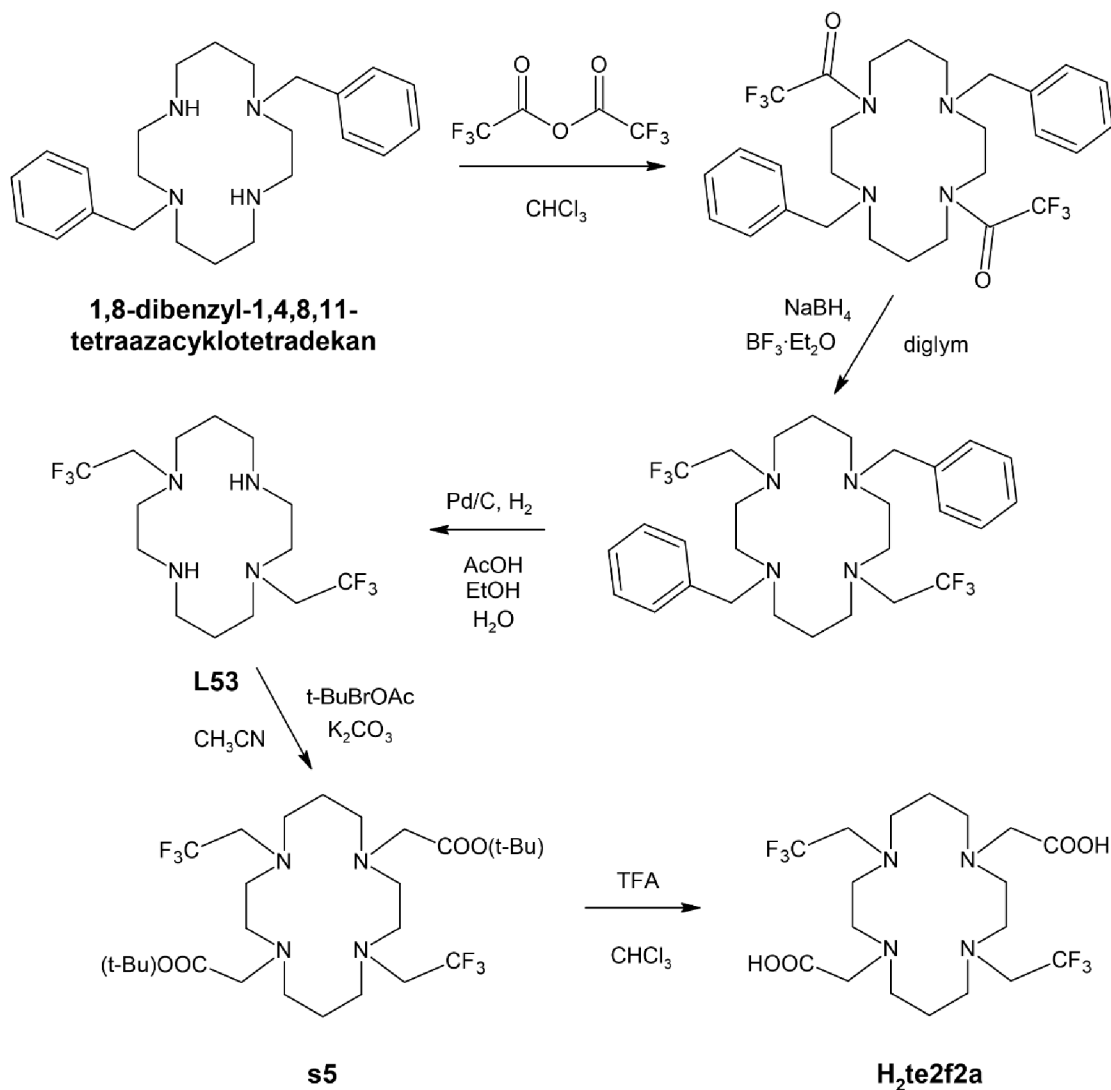
Příprava $\text{TsOCH}_2\text{CF}_3$ (reakční schéma viz Obrázek 10) byla provedena podle modifikovaného postupu uveřejněného v literatuře. (55) Tato látka byla připravena z důvodu neúspěšných syntéz **s2**, **s5** a **M1** jako alternativa k ICH_2CF_3 (viz dále). Získaná látka po odpaření na RVO byla dostatečně čistá, což ukázalo změření ^1H NMR spektra. Nebylo tudíž provedeno čištění sloupcovou chromatografií, jak uvádí výše zmíněná literatura. Výtěžnost reakce byla 95 %; podle literatury pak 89 %.



Obrázek 10 Reakční schéma přípravy $\text{TsOCH}_2\text{CF}_3$

3 Syntéza **H₂te2f2a**

Syntéza ligandu **H₂te2f2a** uveřejněná v literatuře (47) vychází z ligandu **L53**, respektive z 1,8-dibenzyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu, který je komerčně dostupný a ze kterého lze ligand **L53** připravit. (46) Schéma této přípravy uvádí Obrázek 11. Prvním krokem je reakce 1,8-dibenzyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu s anhydridem kyseliny trifluoroctové a triethylaminem v chloroformu. Poté následuje redukce pomocí NaBH₄ a BF₃·Et₂O v bis(2-methoxyethyl)etheru pod argonovou atmosférou. V dalším kroku dochází k odchránění obou benzylových skupin za atomy vodíku v přítomnosti katalyzátoru Pd/C ve směsi AcOH/EtOH/H₂O (1/5/4, v/v/v), čímž byl získán ligand **L53**. Následujícím krokem je substituce -NH- skupin pomocí terc-butylobromacetátu s K₂CO₃ v acetonitrilu a závěrečným syntézním krokem je deesterifikace pomocí trifluoroctové kyseliny v chloroformu.

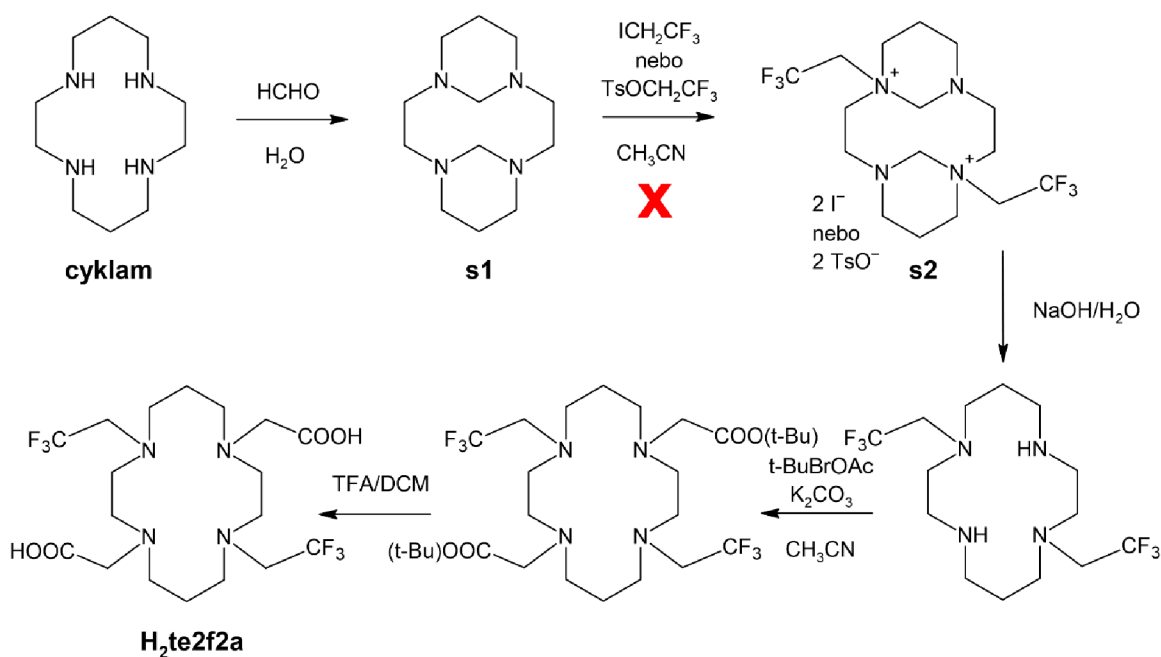


Obrázek 11 Reakční schéma přípravy **H₂te2f2a** podle literatury. (46, 47)

Při navrhování nového syntézního postupu ligandu **H₂te2f2a** se vycházelo přímo z cyklamam a schéma této syntézní cesty 1 uvádí Obrázek 12. Bohužel byl tento postup neúspěšný z důvodu neschopnosti připravit **s2** pomocí ICH₂CF₃ nebo TsOCH₂CF₃ (reakce vůbec neprobíhala). Proto byla navržena další nová syntézní cesta **H₂te2f2a**. Také syntézní cesta 2 byla ovšem neúspěšná a stejně jako první navrhovaná cesta skončila na analogickém kroku s ICH₂CF₃ nebo TsOCH₂CF₃. Reakční schéma neúspěšné cesty 2 přípravy **H₂te2f2a** uvádí Obrázek 14.

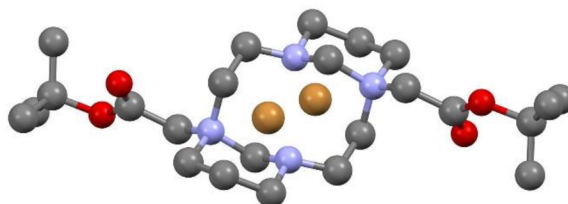
Prvním krokem obou cest bylo vytvoření methylenových můstků mezi dvěma sousedními atomy dusíku (aminalové chránění). Tato reakce cyklamam s vodným roztokem formaldehydu byla poměrně nenáročná a poskytovala vysoký výtěžek **s1** (90 %).

Druhým krokem první cesty bylo navázání -CH₂CF₃ skupin za vzniku (bis)kvartérní amoniové soli (**s2**). Původně byl pro tento krok zvolen ICH₂CF₃. Dle provedených analýz (MS, TLC) však tato reakce neproběhla a v reakční směsi se nacházely pouze reaktanty. Následně byl proto místo jodidu zvolen tosylát (TsOCH₂CF₃), předpokládala se totiž větší reaktivita díky lépe odstupující tosylátové skupině oproti jodidu, nicméně ani v tomto případě dle měření pomocí MS a TLC nedocházelo k reakci (identifikovány jen výchozí látky). Nejprve byla provedena reakce podle modifikovaného postupu uvedeného v literatuře, (57) tato reakce za laboratorní teploty však neprobíhala i navzdory poměrně dlouhému reakčnímu času (5 dní), a proto tedy bylo přistoupeno výraznějším modifikacím v podobě refluxu a přítomnosti báze (K₂CO₃/triethylamin). Dále se od syntézní cesty 1 upustilo a pokračovalo se syntézní cestou 2.



Obrázek 12 Reakční schéma přípravy **H₂te2f2a** – neúspěšná cesta 1

Druhým krokem syntézní cesty 2 byla příprava bis(kvartérní) amoniové soli **s3** obsahující $-\text{CH}_2\text{COO}(\text{t-Bu})$ skupiny, která byla provedena podle modifikovaného postupu z literatury. (58) Výtěžnost reakce byla relativně malá (20 % a 24 %) a zřetelně se lišila od výtěžnosti uvedené v literatuře, která dosahovala 95 %. Tato nízká výtěžnost byla nejspíše způsobena použitím nedostatečně vysušeného acetonitrilu, což zvýšilo rozpustnost amoniové soli. Za účelem získání dalšího podílu produktu **s3** byl následně filtrát z Postupu 1 zkoncentrován na RVO a byl ponechán stát po dobu 1 měsíce. Došlo k vykristalizování dalšího podílu produktu **s3** ve formě bílých krystalků (0,52 g; 19 %), které byly charakterizovány rentgenovou strukturální analýzou (viz Obrázek 13), hmotnostní spektrometrií a spektroskopii nukleární magnetické rezonance (^1H NMR). Poté bylo ze všech filtrátů odpařeno rozpouštědlo na RVO za získání oranžových, velmi viskózních olejů, které byly následně triturovány diethyletherem. Produkty trituratione byly další podíly **s3**, které byly izolovány ve formě naoranžovělého prášku (0,44 g; 16 % a 0,40 g; 35 %) a charakterizovány pomocí MS a ^1H NMR. Celkem tedy bylo dosaženo výtěžnosti reakce 55 % pro Postup 1 a 59 % pro Postup 2.

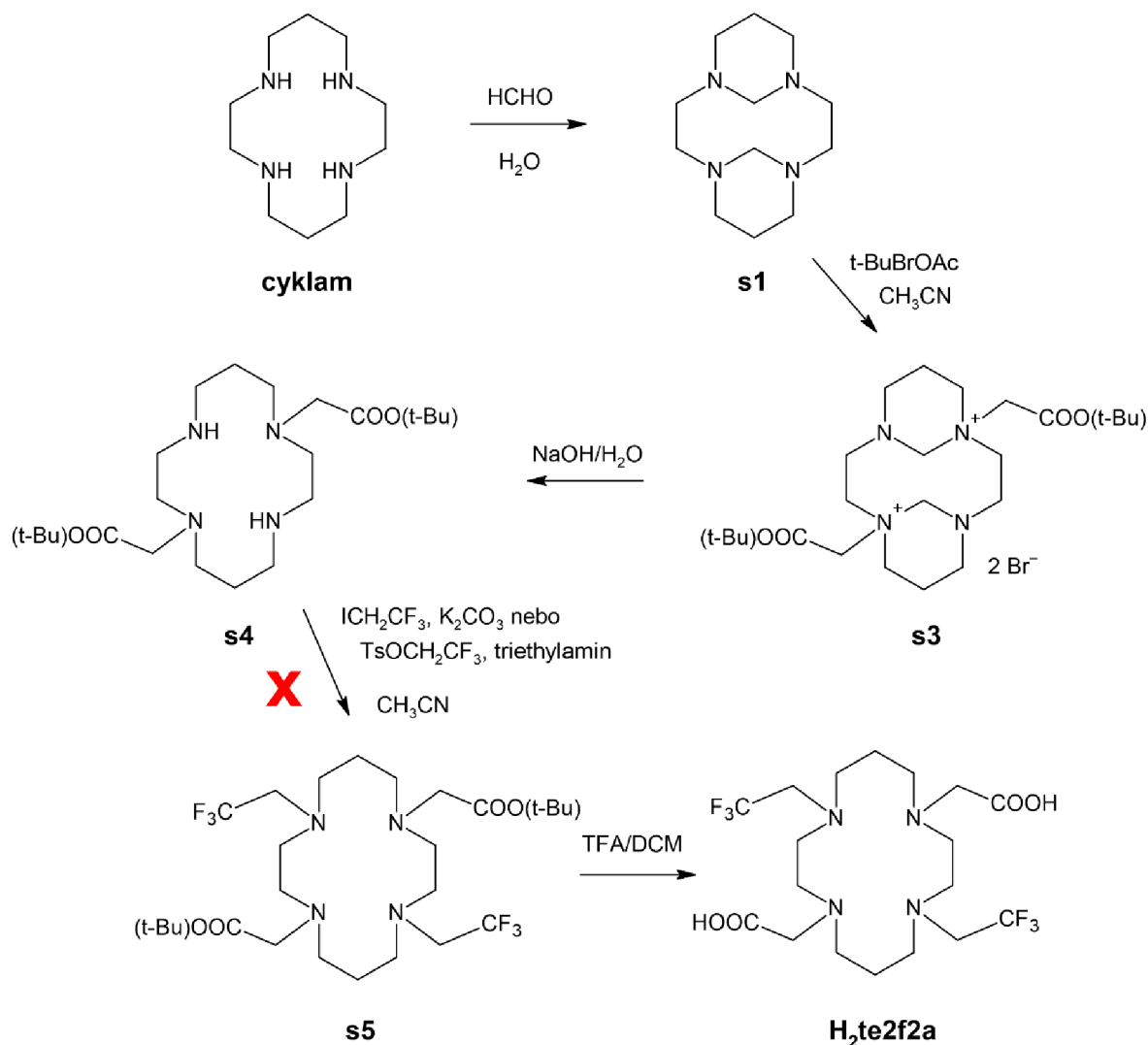


Obrázek 13 Molekulová struktura **s3** získaná pomocí rentgenové strukturální analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; brom – oranžová.

Následujícím krokem pak byla příprava **s4**. Z důvodu obavy z deesterifikace terc-butylové esterové skupiny byla snaha použít na místo 3M vodného roztoku NaOH uvedeného v postupu Kapitoly 5 pro odstoupení methylenových chránících můstků pouze destilovanou vodu, potom 0,01M a 0,1M vodný roztok NaOH. Žádný z těchto postupů ale nebyl úspěšný, neboť (bis)kvartérní amoniová sůl zůstávala ve vodné fázi, protože extrakce chloroformem (3×30 ml) neposkytovala žádný produkt. Úspěšné reakce pak bylo dosaženo až použitím 3M vodného roztoku NaOH, aniž by docházelo k deesterifikaci terc-butylové skupiny.

Předchozí krok syntézní cesty 2 však byl posledním úspěšným. Dalším krokem totiž byla substituce atomů vodíku ve dvou sekundárních amino skupinách za $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ skupiny za vzniku **s5**. Opět byla provedena reakce jak s ICH_2CF_3 , tak s $\text{TsOCH}_2\text{CF}_3$ (v přítomnosti bázi), ale analýza (MS, TLC) reakčních směsí potvrdila přítomnost pouze reaktantů (případně

látek vzniklých rozpadem esterové skupiny), tj. reakce neproběhly. Nadále se tedy opustilo také od syntézní cesty 2 a další cesty již nebyly navrhovány.

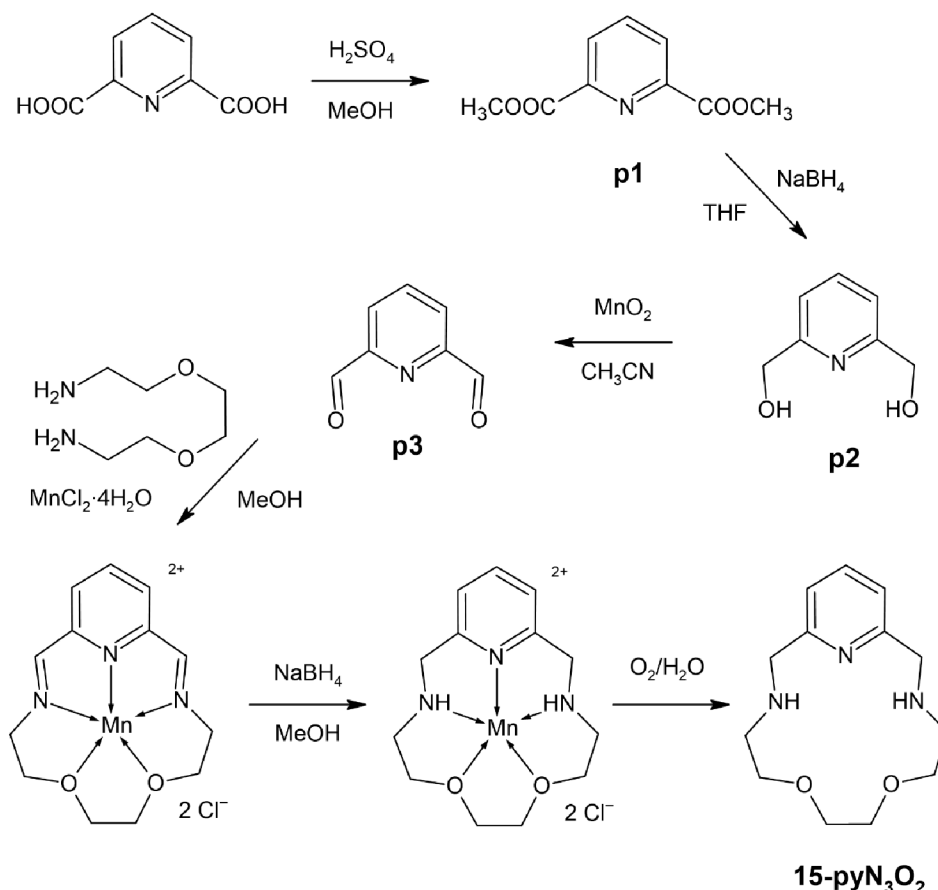


Obrázek 14 Reakční schéma přípravy **H₂te2f2a** – neúspěšná cesta 2

4 Syntéza **15-pyN₃O₂**

Pro syntézu **15-pyN₃O₂** (schéma viz Obrázek 15) bylo potřeba si nejprve připravit prekurzor **p3**, který byl připraven pomocí tří po sobě jdoucích reakcí z komerčně dostupné pyridin-2,6-dikarboxylové kyseliny. Prvním krokem přípravy tohoto prekurzoru byla Fischerova esterifikace za použití methanolu a H_2SO_4 za vzniku esteru **p1**, který se následně redukoval pomocí NaBH_4 na alkohol **p2**. Tato reakce byla časově poměrně náročná z důvodu izolace požadovaného produktu do chloroformové fáze kontinuální extrakcí kapalina-kapalina po dobu 3 dnů. Poté již následovala oxidace aktivovaným MnO_2 na aldehyd **p3**. Samotná příprava **15-pyN₃O₂** byla provedena za využití lineární pumpy templátovou syntézou

využívající Mn^{2+} ionty a redukcí pomocí NaBH_4 a následnou demetalací vzniklého komplexu kyslíkem v bazickém prostředí. Tato reakce proběhla s vysokou výtěžností (94 %); výsledný produkt byl charakterizován pomocí MS a ^1H NMR. Ve hmotnostním spektru se kromě aduktů produktu s vodíkem nebo sodíkem objevovaly také signály pro další látky (kolem 500 a 800), nicméně ^1H NMR spektrum potvrdilo čistotu izolovaného produktu. Jedná se nejspíše o 2–3násobně velké makrocykly, které se během měření velmi dobře ionizují, a proto i v nízkých koncentracích poskytují viditelné signály ve hmotnostních spektrech.



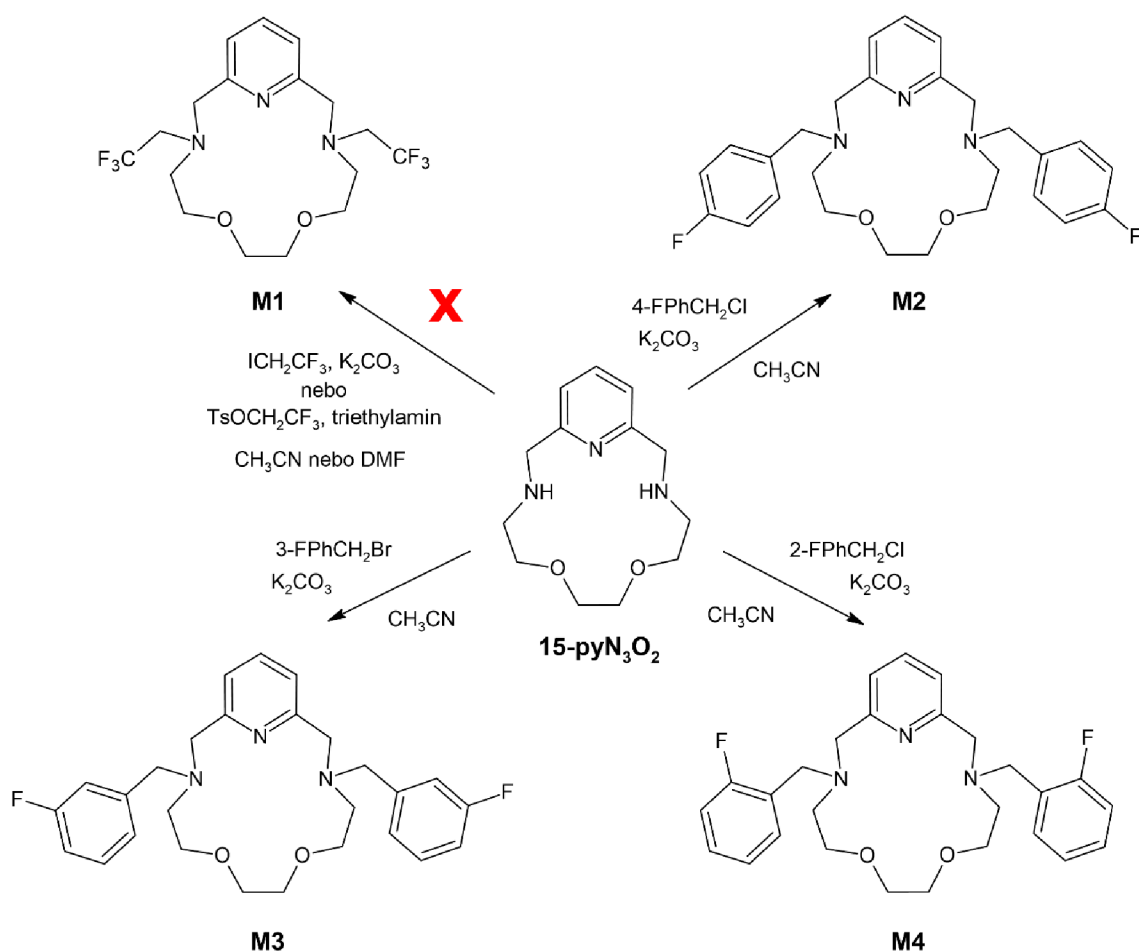
Obrázek 15 Reakční schéma přípravy 15-pyN₃O₂

5 Syntéza M1–M4

Ligandy M1–M4 jsou strukturně nové, dle literatury zatím nebyly připraveny. Schéma reakcí použitých pro jejich přípravu zobrazuje Obrázek 16. Pro syntézu M1 z 15-pyN₃O₂ byl zvolen ICH₂CF₃ a modifikovaný postup substituce z literatury (K₂CO₃/acetonitril; reflux přes noc – Postup 1 Kapitoly 2.8 Praktické části). (60) Na základě změření hmotnostního spektra reakční směsi však nevznikal požadovaný produkt, respektive reakční směs obsahovala nezreagovaný makrocyklus. Také podle provedené TLC se ve směsi nacházely pouze reaktanty. Dále tedy bylo přistoupeno ke zvýšení reakční teploty, místo acetonitrilu byl použit DMF

(Postup 2). Nicméně i přes vyšší teplotu reakce dle MS a TLC neproběhla. Jelikož nepomohlo zvýšení teploty, byla reakční směs vložena do mikrovlnného reaktoru – poprvé na 30 min při 100 °C (Postup 3), poté na 30 min při 150 °C (Postup 4) a nakonec na 45 min při 150 °C (Postup 5); i přesto ovšem požadovaná reakce opět neproběhla (MS). Zároveň byla také provedena reakce s TsOCH₂CF₃ (triethylamin/acetonitril), byla ovšem podle skutečných analýz (MS, TLC) také neúspěšná (Postup 6). Ve všech změřených hmotnostních spektrech byly naměřeny signály kolem 500, podobné signály však byly naměřeny také při měření spektra čistého **15-pyN₃O₂** a nejedná se tedy o vedlejší produkty zkoumaných reakcí. Ačkoliv dle literatury (60, 61) již byly obdobné reakce úspěšně provedeny, v rámci této práce neproběhla žádná z požadovaných reakcí (neúspěšné syntézy **s2**, **s4** a **M1**), ve které byla součástí struktury výchozí látky -CH₂CF₃ skupina (ICH₂CF₃ a TsOCH₂CF₃), a to i za různých reakčních podmínek (teplota, rozpouštědlo, mikrovlnný reaktor). Z blíže nespecifikovaného důvodu jsou tedy tyto prekurzory pro výše zmíněné reakce velmi nereaktivní.

Syntéza **M2** vycházela z **15-pyN₃O₂**, stejně jako zbylé dva ligandy **M3** a **M4**. Rozdíl mezi těmito třemi syntézami byl především v reaktantech (4-fluorbenzylchlorid/3-fluorbenzylbromid/2-fluorbenzylchlorid) a pak také v reakční teplotě, která se od použitého reaktantu odvíjela (chlorid/bromid). Vycházelo-li se z chloridu, byla reakční směs míchána při 80 °C; v případě bromidu byla míchána pouze za laboratorní teploty. Byla také provedena reakce s bromidem při 80 °C, nicméně reakční směs byla až příliš reaktivní a vznikalo velké množství vedlejších produktů, což bylo zjištěno podle MS a ¹H NMR (nepřehledné spektrum). Jako poměrně účinné čištění těchto ligandů **M2–M4** ze směsi produktů se ukázala být extrakce chloroformové fáze vodou; podle naměřených ¹H NMR spekter však i přes tento způsob přečištění nakonec obsahovaly malé množství alkylačních činidel (chloridy/bromid) nebo nečistot z makrocyclizace. V případě hmotnostních spekter ligandů **M2** a **M4** byly pozorovány i signály odpovídající kvartérní amoniové soli [L+FBn]⁺, a to pravděpodobně z toho důvodu, že stačí její jen velmi malé množství, které poskytuje velmi intenzivní signály. Všechny tři reakce dosahovaly vysokých výtěžků (83–98 %), nejvyšší výtěžek pak měla reakce s bromidem. Připravené ligandy byly izolovány ve formě olejů hnědočervené, červené a tmavě oranžové barvy; ligandy **M2** a **M3** ztuhly na tmavě hnědou a oranžovou pevnou látku. Ode všech těchto tří ligandů byla naměřena hmotnostní a ¹H, ¹³C, ¹⁹F a 2D NMR spektra (viz Přílohy 1,2 a 3).



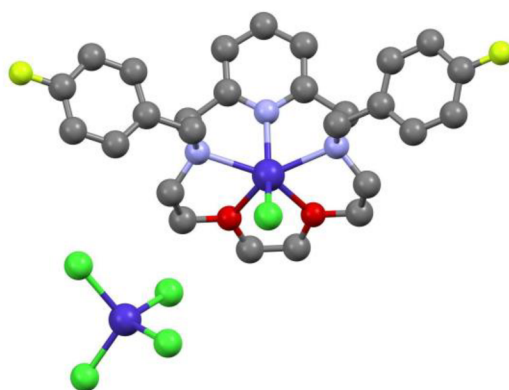
Obrázek 16 Reakční schéma přípravy **M1**, **M2**, **M3** a **M4**

6 Syntéza Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem **M2**

Při syntéze Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem **M2** se nejprve postupovalo tím způsobem, že se vycházelo z hexahydrátů chloristanů těchto kovů a jako rozpouštědlo byl zvolen methanol (pracovní postup obdobný k postupu uvedenému v Kapitolách 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 a 3.1.4 Praktické části). Tento způsob však nebyl zcela vhodný pro všechny kovy; byly získány nažloutlé krystalky pro Mn^{II} (55 %) a modré krystalky pro Co^{II} (15 %), pro Fe^{II} a Ni^{II} pak nebyl žádný produkt izolován z důvodu vzniku oleje. Získané krystalky nebyly vhodné pro rentgenovou strukturní analýzu, byly ovšem charakterizovány pomocí elementární analýzy a hmotnostní spektrometrie (komplex manganu pak také pomocí infračervené spektroskopie).³

³ Charakterizace pro Mn^{II} komplex – MS m/z (+): 468,19 (vyp. 468,25) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 490,17 (vyp. 490,23) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 557,07 (vyp. 557,15) $[\text{MnLCl}]^+$; 621,02 (vyp. 621,13) $[\text{MnLClO}_4]^+$. IR (ATR, cm^{-1}): 2889 $[\nu(\text{C}-\text{H})]$; 1508, 1462 $[\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{py}}+\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}]$; 617 $[\nu(\text{ClO}_4)]$. EA pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{MnN}_3\text{O}_{10}$, $M_r = 721,39$; nalezeno (vypočítáno): C 45,00 (44,95); H 4,37 (4,33); N 5,39 (5,82). Charakterizace pro Co^{II} komplex – MS m/z (+): 468,20 (vyp. 468,25) $[\text{L}+\text{H}]^+$; 490,16 (vyp. 490,23) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 561,05 (vyp. 561,14) $[\text{CoLCl}]^+$; 574,24; 624,96 (vyp. 625,12) $[\text{CoLClO}_4]^+$. EA pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{CoF}_2\text{N}_3\text{O}_{10}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $M_r = 743,40$; nalezeno (vypočítáno): C 43,44 (43,62); H 4,42 (4,47); N 5,21 (5,65).

V následující syntéze komplexů výše zmíněných kovů s ligandem **M2** se místo hydrátů chloristanů již použily hydráty chloridů těchto kovů, a to z důvodu předpokládané snadnější krystalizace produktů. Pracovní postup byl kromě rozpouštědla (methanol) podobný postupu uvedenému v Kapitolách 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 a 3.1.4 Praktické části. Byly získány slabě nažloutlé krystalky manganatého komplexu (41 %) a po rekrystalizaci modrého prášku ve směsi acetonitrilu a methanolu také tmavě modré krystalky kobaltnatého komplexu (52 %). Získané krystalky byly charakterizovány pomocí hmotnostní spektrometrie, infračervené spektroskopie a také elementární analýzy.⁴ Kobaltnatý komplex byl charakterizován také pomocí RTG strukturní analýzy (viz Obrázek 17). Vzdálenost Co··F v krystalové struktuře $[\text{Co}(\mathbf{M2})\text{Cl}]_2[\text{CoCl}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ má hodnotu 8,607(3) Å; koordinační číslo centrálního atomu kobaltu je 6 a tvar koordinačního polyedru je trigonální prizma (viz Tabulka 2). Rozdíl v naměřených a vypočítaných hodnotách kobaltnatého komplexu při EA může být způsoben nečistotami. Pro zbylé dva kovy nebyl z důvodu nevytvoření se pevné fáze izolován žádný produkt, ačkoliv podle MS byly příslušné komplexy v roztoku přítomny.



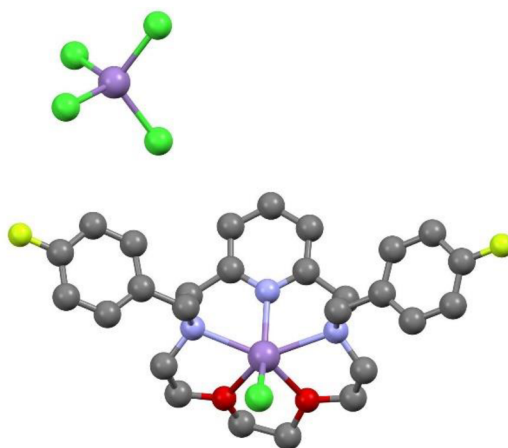
Obrázek 17 Molekulová struktura $[\text{Co}(\mathbf{M2})\text{Cl}]^+[\text{CoCl}_4]^{2-}$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; kobalt – tmavě modrá.

⁴ Charakterizace pro Mn^{II} komplex – MS m/z (+): 490,18 (vyp. 490,23) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 557,11 (vyp. 557,15) $[\text{MnLCl}]^+$. IR (ATR, cm^{-1}): 3057 $[\nu(\text{C-H})]$; 1506, 1463 $[\nu(\text{C=C})_{\text{py}}+\nu(\text{C=N})_{\text{py}}]$. EA pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{MnN}_3\text{O}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $M_r = 629,43$; nalezeno (vypočítáno): C 51,62 (51,52); H 5,49 (5,60); N 6,48 (6,68). Charakterizace pro Co^{II} komplex – MS m/z (+): 490,18 (vyp. 490,23) $[\text{L}+\text{Na}]^+$; 561,11 (vyp. 561,14) $[\text{CoLCl}]^+$. IR (ATR, cm^{-1}): 3050 $[\nu(\text{C-H})]$; 1506, 1457 $[\nu(\text{C=C})_{\text{py}}+\nu(\text{C=N})_{\text{py}}]$. EA pro $(\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClCoF}_2\text{N}_3\text{O}_2)_2\text{CoCl}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CN}$, $M_r = 1401,70$; nalezeno (vypočítáno): C 49,24 (47,98); H 4,95 (4,96); N 6,50 (6,99).

Tabulka 2 Naměřená vzdálenost $\text{Co}\cdots\text{F}$ a vazebné délky centrálního atomu s donorovými atomy v $[\text{Co}(\mathbf{M2})\text{Cl}]^+$. Odchylky reálného tvaru koordinačního polyedru od tvarů ideálních vypočítané pomocí programu SHAPE 2.1 (tučně zvýrazněná hodnota odpovídá nejmenší odchylce). HP-6 = hexagon; PPY-6 = pentagonální pyramida; OC-6 = oktaedr; TPR-6 = trigonální prizma; JPPY-6 = Johnsonova pentagonální pyramida J2.

Vzdálenost	Å	Tvar	Odchylka
$\text{Co}\cdots\text{F}$	8,607(3)	HP-6	27,679
$\text{Co}-\text{N}_{\text{py}}$	2,098	PPY-6	9,615
$\text{Co}-\text{N}$	2,284	OC-6	10,049
$\text{Co}-\text{O}$	2,121	TPR-6	7,500
$\text{Co}-\text{Cl}$	2,314	JPPY-6	14,254

Dalšími komplexacemi již byly syntézy uvedené v Kapitolách 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 a 3.1.4 Praktické části. Zde byl jako rozpouštědlo použit acetonitril z důvodu jeho menší polaroty proti methanolu. Ta nicméně také zapříčinila menší rozpustnost výchozích solí, kdy se v něm podařilo rozpustit pouze hexahydrát chloridu kobaltnatého. Do ostatních směsí byl tedy přidán také methanol a pak už došlo k úplnému rozpuštění. Manganatý komplex byl získán ve formě nažloutlých krystalů, které byly vhodné pro charakterizaci pomocí rentgenové strukturní analýzy (viz Obrázek 18); komplexy ostatních kovů pak byly získány ve formě prášku. V získané krystalové struktuře $[\text{Mn}(\mathbf{M2})\text{Cl}]_2[\text{MnCl}_4]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ byla zjištěna vzdálenost $\text{Mn}\cdots\text{F}$ 8,663(3) Å; koordinační číslo je 6 a tvar koordinační sféry je trigonální prizma (viz Tabulka 3). Naměřená infračervená spektra všech komplexů jsou uvedena v Příloze 4 (Obrázek 39). Elementární analýza nebyla pro nikelnatý komplex z důvodu nedostatečného množství produktu provedena.



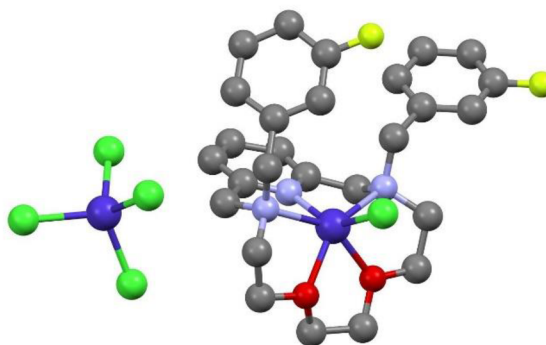
Obrázek 18 Molekulová struktura $[\text{Mn}(\mathbf{M2})\text{Cl}]^+[\text{MnCl}_4]^{2-}$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; mangan – fialová.

Tabulka 3 Naměřená vzdálenost $Mn \cdots F$ a vazebné délky centrálního atomu s donorovými atomy v $[Mn(\mathbf{M2})Cl]^+$. Odchylky reálného tvaru koordinačního polyedru od tvarů ideálních vypočítané pomocí programu SHAPE 2.1 (tučně zvýrazněná hodnota odpovídá nejmenší odchylce). HP-6 = hexagon; PPY-6 = pentagonální pyramida; OC-6 = oktaedr; TPR-6 = trigonální prizma; JPPY-6 = Johnsonova pentagonální pyramida J2.

Vzdálenost	Å	Tvar	Odchylka
Mn \cdots F	8,663(3)	HP-6	27,283
Mn–N _{py}	2,214	PPY-6	9,002
Mn–N	2,358	OC-6	11,672
Mn–O	2,205	TPR-6	7,922
Mn–Cl	2,351	JPPY-6	13,839

7 Syntéza Mn^{II}, Fe^{II}, Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem **M3**

Syntéza Mn^{II}, Fe^{II}, Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem **M3** byla provedena pouze s chloridy a v acetonitrilu (případně s přidavkem methanolu pro syntézu Mn^{II}, Fe^{II} a Ni^{II} komplexu). Byly získány prášky pro manganatý a železnatý komplex a potom krystalky pro komplex kobaltnatý a nikelnatý. Krystalky vhodné pro rentgenovou strukturní analýzu však poskytoval pouze kobaltnatý komplex (viz Obrázek 19). Ve struktuře těchto krystalků se nachází tetrachloridokobaltnatanový anion a dva stejné komplexní kationty s ligandem **M3** s lehce odlišnou orientací pendantních benzylových ramen – $[Co(\mathbf{M3})Cl]_2[CoCl_4] \cdot 2H_2O \cdot Et_2O$. Z tohoto důvodu byly zjištěny 4 odlišné hodnoty vzdáleností Co \cdots F, a sice 5,538(9) Å, 7,750(10) Å, 5,531(7) Å a 7,740(10) Å (viz Tabulka 4). Koordinační číslo je v obou případech 6 a tvar koordinační sféry je trigonální prizma. Naměřená infračervená spektra Mn^{II}, Co^{II} a Ni^{II} komplexů jsou uvedena v Příloze 4 (Obrázek 40). Infračervené spektrum a elementární analýza železnatého komplexu nebyly změřeny kvůli jeho nedostatečnému množství.



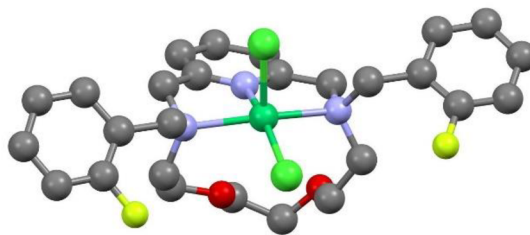
Obrázek 19 Molekulová struktura $[Co(\mathbf{M3})Cl]^+[CoCl_4]^{2-}$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; kobalt – tmavě modrá.

Tabulka 4 Naměřené vzdálenosti $\text{Co}\cdots\text{F}$ a vazebné délky centrálního atomu s donorovými atomy v $[\text{Co}(\mathbf{M3})\text{Cl}]^+$. Odchytky reálných tvarů koordinačních polyedrů od tvarů ideálních vypočítané pomocí programu SHAPE 2.1 (tučně zvýrazněné hodnoty odpovídají nejmenším odchytkám). HP-6 = hexagon; PPY-6 = pentagonální pyramida; OC-6 = oktaedr; TPR-6 = trigonální prizma; JPPY-6 = Johnsonova pentagonální pyramida J2.

Vzdálenost	Å	Tvar	Odchytky
Co \cdots F	5,538(9)	HP-6	28,595
	7,750(10)	PPY-6	8,804
Co–N _{py}	2,073(9)	OC-6	11,219
Co–N	2,290(7)	TPR-6	6,893
	2,316(9)	JPPY-6	13,406
Co–O	2,161(6)	–	–
	2,136(6)	–	–
Co–Cl	2,311(3)	–	–
Co \cdots F	5,531(7)	HP-6	28,452
	7,740(10)	PPY-6	8,772
Co–N _{py}	2,076(7)	OC-6	11,282
Co–N	2,300(10)	TPR-6	6,225
	2,317(9)	JPPY-6	13,335
Co–O	2,174(6)	–	–
	2,122(8)	–	–
Co–Cl	2,315(2)	–	–

8 Syntéza Mn^{II}, Fe^{II}, Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem **M4**

V případě syntézy Mn^{II}, Fe^{II}, Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandem **M4** bylo postupováno stejně jako v případě syntézy komplexů s ligandem **M3**. Výsledné komplexy byly získány ve formě krystalků (kromě Fe^{II}), ze kterých byly nicméně pro rentgenovou strukturní analýzu vhodné pouze žluté krystalky nikelnatého komplexu (viz Obrázek 20), který dle této metody krystalizoval ve formě $[\text{Ni}(\mathbf{M4})\text{Cl}_2]\cdot\text{Et}_2\text{O}$. V tomto komplexu měla benzylová pendantní ramena shodnou orientaci s lehce odlišnou vzdáleností Ni \cdots F 5,031(3) Å a 5,075(3) Å. Koordinační číslo je v tomto připraveném komplexu 5 a tvar koordinačního polyedru je sférická čtvercová pyramida (viz Tabulka 5). Hodnoty získané pomocí EA neodpovídají složení naměřeného monokrystalu pomocí RTG strukturní analýzy, což mohlo být způsobeno tvorbou více typů krystalů nebo nečistotou. Naměřená infračervená spektra všech připravených komplexů jsou uvedena v Příloze 4 (Obrázek 41).



Obrázek 20 Struktura $[\text{Ni}(\text{M4})\text{Cl}_2]$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; nikl – tmavě zelená.

Tabulka 5 Naměřené vzdálenosti $\text{Ni}\cdots\text{F}$ a vazebné délky centrálního atomu s donorovými atomy v $[\text{Ni}(\text{M4})\text{Cl}_2]$. Odchylky reálného tvaru koordinačního polyedru od tvarů ideálních vypočítané pomocí programu SHAPE 2.1 (tučně zvýrazněná hodnota odpovídá nejmenší odchylce). PP-5 = pentagon; vOC-5 = oktaedr s volným vrcholem; TBPY-5 = trigonální bipyramida; SPY-5 = sférická čtvercová pyramida; JTBPY-5 = Johnsonova trigonální bipyramida J12.

Vzdálenost	Å	Tvar	Odchylka
Ni \cdots F	5,031(3)	PP-5	31,971
	5,075(3)	vOC-5	2,023
Ni–N _{py}	1,970(3)	TBPY-5	5,966
Ni–N	2,205(3)	SPY-5	1,299
	2,243(3)	JTBPY-5	8,167
Ni–Cl	2,3310(8)	–	–
	2,2785(8)	–	–

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce měla více stanovených cílů, mezi něž patřilo vypracování stručného přehledu zobrazovacích metod používaných v medicíně, a to především zobrazování pomocí tomografie magnetické rezonance, a vypracování literární rešerše, která se zabývala komplexy paramagnetických iontů kovů s makrocyclickými ligandy, jež byly již dříve zkoumány za účelem jejich využití jako potenciální kontrastní látky pro ^{19}F MRI. Vytyčeny byly také experimentální cíle, kterými bylo nalezení nového syntézního postupu ligandu **H₂te2f2a** a syntéza speciálně navržených, nových makrocyclických ligandů obsahující atomy fluoru (**M1–M4**) a syntéza jejich komplexů vybranými paramagnetickými ionty kovů (Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II}). V neposlední řadě to pak byla také charakterizace všech připravených látek základními analytickými metodami – 1D a 2D spektroskopii nukleární magnetické rezonance, hmotnostní spektrometrií, elementární analýzou, infračervenou spektroskopii, chromatografií na tenké vrstvě nebo monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzou.

V rámci teoretické části práce byl vypracován stručný přehled zobrazovacích metod používaných v medicíně, který zahrnuje krátký popis tomografie magnetické rezonance pro izotopy ^1H a ^{19}F a optických i akustických metod, metod využívajících rentgenové záření a metod důležitých v nukleární medicíně. Dále byla vypracována rešeršní část týkající se takových komplexů s makrocyclickými ligandy, které byly studovány pro využití v oblasti ^{19}F MRI jako kontrastní látky. V literatuře bylo nalezeno 62 různých makrocyclických ligandů obsahujících atom nebo více atomů fluoru, přičemž komplexy s nimi vytvářely paramagnetické ionty kovů. Tato práce byla zaměřena na makrocyclické, chelatující ligandy z důvodu jejich zvýšené stability potřebné pro bezpečné užití *in vivo*. Většina ze studovaných ligandů tedy byla založena na mateřských makrocyclech cyklenu a cyklamu.

V rámci experimentální části práce nebylo bohužel nalezení nového, jednoduššího syntézního postupu makrocyclického ligandu **H₂te2f2a** úspěšné, a to i přesto, že byly navrženy dvě různé syntézní cesty. Ačkoliv byly v literatuře nalezeny obdobné reakce, v této práci použité prekurzory byly v prováděných reakcích velmi nereaktivní. Těmito prekurzory byly ICH_2CF_3 a následně také $\text{TsOCH}_2\text{CF}_3$, který byl připraven s předpokladem větší reaktivity (lépe odstupující tosylátová skupina během substitučních reakcí). Studované reakce neproběhly ani během různých podmínek, včetně změny reakční teploty nebo rozpouštědla a použití mikrovlnného reaktoru, který obecně usnadňuje průběh chemických reakcí. Oba syntézní

postupy vycházely z cyklamu, jenž byl připraven templátovou syntézou využívající Ni^{2+} kation, a využívaly aminationové chránění.

Druhý experimentální cíl se však podařilo již téměř zcela úspěšně naplnit. Byly připraveny tři ze čtyř speciálně navržených makrocyclických ligandů obsahující atomy fluoru v různých funkčních skupinách (**M2–M4**). Navržený makrocyclický ligand **M1** se nepodařilo připravit z důvodu výše zmíněné nereaktivnosti ICH_2CF_3 a $\text{TsOCH}_2\text{CF}_3$. Při syntéze ligandů **M2–M4** se vycházelo z makrocyclického ligandu **15-pyN₃O₂**, který byl také připraven templátovou syntézou, nicméně v tomto případě byl templátujícím iontem Mn^{2+} kation.

Nakonec byly připraveny série Mn^{II} , Fe^{II} , Co^{II} a Ni^{II} komplexů s ligandy **M2–M4**, a to především v podobě prášků nebo krystalů. Nejhůře krystalizace probíhaly, byl-li jako rozpouštědlo použit methanol a jako výchozí soli chloristany. S výhodou byl poté použit acetonitril a výchozí soli kovů v podobě chloridů. Ve všech případech probíhaly krystalizace difúzí par diethyletheru do roztoku komplexů v lednici. Oproti předpokládanému složení, Mn^{II} a Co^{II} komplexy s ligandy **M2/M3** obsahovaly i $[\text{MCl}_4]^{2-}$ anionty, což mohlo být dáno jejich přednostní krystalizací z důvodů jejich nižší rozpustnosti oproti komplexům s chloridovými anionty nebo nedostatečným množstvím použitého ligandu během komplexační reakce. Nicméně struktura ligandů i jejich koordinace na přechodné kovy byla jednoznačně potvrzena získanými molekulovými strukturami. Mezi důležité podmínky pro užití komplexu jako účinné kontrastní látky pro ^{19}F MRI mimo jiné patří také vzdálenost paramagnetického centrálního atomu od atomu fluoru navázaného ve struktuře ligandu. Z rešeršní části bylo zjištěno, že nejvyšší citlivosti této metody je dosaženo, pokud se vzdálenost $\text{M}\cdots\text{F}$ nachází v rozmezí 4,5–7,5 Å. Z připravených komplexů byly zdárně změřeny 4 různé monokrystaly pomocí rentgenové strukturní analýzy, která ukázala, že se v těchto komplexech hodnoty vzdáleností $\text{M}\cdots\text{F}$ pohybují kolem 5,0 Å pro ligand **M4**, od 5,5 Å do 7,8 Å pro ligand **M3** a konečně asi 8,6 Å pro ligand **M2**. Z tohoto hlediska by tedy byly vhodnými ligandy **M3** a **M4**, nicméně žádná další měření již nebyla dále provedena. Velmi důležitá měření T_1 relaxačních časů nebyla provedena z důvodu výskytu nežádoucích $[\text{MCl}_4]^{2-}$ aniontů ve strukturách připravených komplexů, které by takovéto výsledky významně zkreslovaly. Příprava komplexů neobsahující $[\text{MCl}_4]^{2-}$ anionty a měření jejich relaxačních časů v roztoku by mohlo být předmětem dalšího studia s ohledem na výběr nejvhodnějšího centrálního atomu i ligandu jako nové kontrastní látky pro ^{19}F MRI.

POUŽITÁ LITERATURA

1. H. Malíková, et al., *Základy radiologie a zobrazovacích metod*. Praha: Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum, 2019. ISBN 978-80-246-4036-5.
2. G. N. Holland, et al., *J. Magn. Reson.*, **1997**, 28, 133–136.
3. E. McFarland, et al., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **1985**, 9, 8–15.
4. K. L. Peterson, et al., *Front. Chem.*, **2018**, 6, 160.
5. Y. B. Yu, *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2013**, 5, 646–661.
6. J. Kotek, et al., *Chem. Listy*, **2010**, 104, 1163–1174.
7. J. Beneš, et al., *Základy lékařské fyziky*. 4. vydání. Praha: Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2645-1.
8. Z. Seidl, et al., *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
9. P. Caravan, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 512–523.
10. C. Housecroft, et al., *Anorganická chemie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2014. ISBN 978-80-7080-872-6.
11. A. Merbach, et al., *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*. Chichester: Wiley, 2013. ISBN 978-1-119-99176-2.
12. J. Ruiz-Cabello, et al., *NMR Biomed.*, **2011**, 24, 114–129.
13. P. Malý, *Optika*. Praha: Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum, 2013. ISBN 978-80-246-2246-0.
14. D. R. Leff, et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, **2008**, 108, 9–22.
15. C. Balas, *Meas. Sci. Technol.*, **2009**, 20, 104020.
16. N. Cibiček, et al., *Principy a využití vybraných analytických metod v laboratorní medicíně*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-3951-8.
17. K. H. Chalmers, et al., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 134–148.
18. K. H. Chalmers, et al., *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 904–913.

19. R. Pujales-Paradela, et al., *Chem. Eur. J.*, **2019**, 25, 4782–4792.
20. R. Pujales-Paradela, et al., *Inorg. Chem.*, **2019**, 58, 7571–7583.
21. A. M. Kenwright, et al., *Chem. Commun.*, **2008**, 2514–2516.
22. P. K. Senanayake, et al., *Chem. Commun.*, **2007**, 2923–2925.
23. F. Schmid, et al., *Magn. Reson. Med.*, **2013**, 69, 1056–1062.
24. P. Harvey, et al., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 8748–8757.
25. M. P. Placidi, et al., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 11644–11660.
26. P. Kadjane, et al., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 7351–7362.
27. E. Hequet, et al., *Magnetochemistry*, **2020**, 6, 8.
28. E. De Luca, et al., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2014**, 19, 215–227.
29. N. Cakic, et al., *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 9224–9227.
30. K. H. Chalmers, et al., *Magn. Reson. Med.*, **2011**, 66, 931–936.
31. W. D. Kim, et al., *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 4128–4134.
32. V. Herynek, et al., *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.*, **2019**, 32, 115–122.
33. S. Mizukami, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3641–3643.
34. S. Mizukami, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 794–795.
35. S. Mizukami, et al., *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1151–1155.
36. A. Keliris, et al., *Contrast Media Mol. Imaging*, **2012**, 7, 478–483.
37. X. Yue, et al., *Mol. Pharm.*, **2014**, 11, 4208–4217.
38. T. Sakamoto, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 303–306.
39. H. M. Faas, et al., *Contrast Media Mol. Imaging*, **2019**.
40. L. A. Basal, et al., *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 8345–8350.
41. M. Sologan, et al., *Nanomaterials*, **2019**, 9, 879–892.
42. K. Srivastava, et al., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 1546–1557.

43. K. Srivastava, et al., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 12206–12213.
44. Z.-X. Jiang, et al., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7233–7235.
45. M. Yu, et al., *Dalton Trans.*, **2019**, 48, 9337–9341.
46. J. Blahut, et al., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 474–478.
47. J. Blahut, et al., *Inorg. Chem.*, **2017**, 56, 13337–13348.
48. J. Blahut, et al., *Inorg. Chem.*, **2020**, 59, 10071–10082.
49. M. Yu, et al., *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 13885–13888.
50. A. E. Thorarinsdottir, et al., *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 2448–2456.
51. A. Sarkar, et al., *Inorg. Chem. Commun.*, **2017**, 78, 21–24.
52. A. Pegoli, et al., *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 3314–3334.
53. B. Drahoš, et al., *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 3224–3238.
54. G. Koz, et al., *J. Mol. Struct.*, **2010**, 966, 39–47.
55. P. J. Riss, et al., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 11873–11875.
56. I. Meunier, et al., *Can. J. Chem.*, **1995**, 73, 685–695.
57. G. Royal, et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1971–1975.
58. D. N. Pandya, et al., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 3517–3519.
59. D. N. Pandya, et al., *Bioconjugate Chem.*, **2013**, 24, 1356–1366.
60. S. H. Kim, et al., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7480–7501.
61. D. Smil, et al., *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 10061–10085.
62. E. Zahradníková, et al., *Dalton Trans.*, **2020**, 49, 9057–9069.
63. E. Große Maestrup, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 3630–3641.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Strukturní vzorce připravovaných ligandů v rámci této práce	10
Obrázek 2 Tomograf pro MR (1,5 T) v Nemocnici AGEL Valašské Meziříčí (fotografie autor).....	16
Obrázek 3 Strukturní vzorce necyklických i makrocyclických ligandů diskutovaných v textu.....	17
Obrázek 4 Strukturní vzorec H_3do3a	25
Obrázek 5 Strukturní vzorce ligandů L1–L23	27
Obrázek 6 Strukturní vzorce ligandů L48–L51	33
Obrázek 7 Strukturní vzorce mateřských makrocyclických ligandů	34
Obrázek 8 Strukturní vzorce ligandů L52–L61 a H₂te2f2a	36
Obrázek 9 Reakční schéma přípravy cyklamu.....	58
Obrázek 10 Reakční schéma přípravy $TsOCH_2CF_3$	58
Obrázek 11 Reakční schéma přípravy H₂te2f2a podle literatury. (46) (47).....	59
Obrázek 12 Reakční schéma přípravy H₂te2f2a – neúspěšná cesta 1.....	60
Obrázek 13 Molekulová struktura s3 získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; brom – oranžová.	61
Obrázek 14 Reakční schéma přípravy H₂te2f2a – neúspěšná cesta 2	62
Obrázek 15 Reakční schéma přípravy 15-pyN₃O₂	63
Obrázek 16 Reakční schéma přípravy M1, M2, M3 a M4	65
Obrázek 17 Molekulová struktura $[Co(M2)Cl]^+[CoCl_4]^{2-}$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; kobalt – tmavě modrá.....	66
Obrázek 18 Molekulová struktura $[Mn(M2)Cl]^+[MnCl_4]^{2-}$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; mangan – fialová.	67
Obrázek 19 Molekulová struktura $[Co(M3)Cl]^+[CoCl_4]^{2-}$ získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; kobalt – tmavě modrá.....	68

Obrázek 20 Struktura [Ni(M4)Cl ₂] získaná pomocí rentgenové strukturní analýzy. Atomy vodíku jsou pro přehlednost vynechány. Barvy atomů: uhlík – šedá; dusík – světle modrá; kyslík – červená; fluor – žlutá; chlor – světle zelená; nikl – tmavě zelená.	70
Obrázek 21 Naměřené ¹ H NMR spektrum ligandu M2	81
Obrázek 22 Naměřené ¹³ C NMR spektrum ligandu M2	82
Obrázek 23 Naměřené ¹⁹ F NMR spektrum ligandu M2	83
Obrázek 24 Naměřené ¹ H- ¹ H gs-COSY spektrum ligandu M2	84
Obrázek 25 Naměřené ¹ H- ¹³ C gs-HMQC spektrum ligandu M2	85
Obrázek 26 Naměřené ¹ H- ¹³ C gs-HMBC spektrum ligandu M2	86
Obrázek 27 Naměřené ¹ H NMR spektrum ligandu M3	87
Obrázek 28 Naměřené ¹³ C NMR spektrum ligandu M3	88
Obrázek 29 Naměřené ¹⁹ F NMR spektrum ligandu M3	89
Obrázek 30 Naměřené ¹ H- ¹ H gs-COSY spektrum ligandu M3	90
Obrázek 31 Naměřené ¹ H- ¹³ C gs-HMQC spektrum ligandu M3	91
Obrázek 32 Naměřené ¹ H- ¹³ C gs-HMBC spektrum ligandu M3	92
Obrázek 33 Naměřené ¹ H NMR spektrum ligandu M4	93
Obrázek 34 Naměřené ¹³ C NMR spektrum ligandu M4	94
Obrázek 35 Naměřené ¹⁹ F NMR spektrum ligandu M4	95
Obrázek 36 Naměřené ¹ H- ¹ H gs-COSY spektrum ligandu M4	96
Obrázek 37 Naměřené ¹ H- ¹³ C gs-HMQC spektrum ligandu M4	97
Obrázek 38 Naměřené ¹ H- ¹³ C gs-HMBC spektrum ligandu M4	98
Obrázek 39 Naměřené infračervené spektrum pro Mn ^{II} (žlutá), Fe ^{II} (oranžová), Co ^{II} (modrá) a Ni ^{II} (černá) komplex s ligandem M2	99
Obrázek 40 Naměřené infračervené spektrum pro Mn ^{II} (žlutá), Co ^{II} (modrá) a Ni ^{II} (černá) komplex s ligandem M3	100
Obrázek 41 Naměřené infračervené spektrum pro Mn ^{II} (žlutá), Fe ^{II} (oranžová), Co ^{II} (modrá) a Ni ^{II} (černá) komplex s ligandem M4	101

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

2-FPhCH ₂ Cl	2-fluorbenzylchlorid
3-FPhCH ₂ Br	3-fluorbenzylbromid
4-FPhCH ₂ Cl	4-fluorbenzylchlorid
AcOH	kyselina octová
Ala	aminokyselina alanin
Arg	aminokyselina arginin
Bn	benzyl
br. s.	<i>angl.</i> broad singlet
CA	<i>angl.</i> contrast agent; kontrastní látka
CAs	<i>angl.</i> contrast agents; kontrastní látky
CAS	<i>angl.</i> Chemical Abstracts Service
CNRS	<i>fran.</i> Centre national de la recherche scientifique
CT	<i>angl.</i> computed tomography; výpočetní tomografie
d	<i>angl.</i> doublet; dublet
DCM	dichlormethan
diglym	bis(2-methoxyethyl)ether
DMF	dimethylformamid
DMSO-d ₆	deuterovaný dimethylsulfoxid
EA	elementární analýza
Et ₂ O	diethylether
EtOH	ethanol
FID	<i>angl.</i> free induction decay
GE	<i>angl.</i> gradient-echo; (sekvence) gradientního echa
Gly	aminokyselina glycin
HP-6	<i>angl.</i> hexagon; hexagon
CH ₃ CN	acetonitril
IČ	infračervený
IR	infračervená spektroskopie
JPPY-6	<i>angl.</i> Johnson pentagonal pyramid J2; Johnsonova pentagonální pyramida J2
JTBPY-5	<i>angl.</i> Johnson trigonal bipyramid J12; Johnsonova trigonální bipyramida J12
Leu	aminokyselina leucin
m	<i>angl.</i> multiplet
MeOH	methanol
Met	aminokyselina methionin
MR	<i>angl.</i> magnetic resonance; magnetická rezonance
MRI	<i>angl.</i> magnetic resonance imaging; tomografie magnetické rezonance
MS	<i>angl.</i> mass spectrometry; hmotnostní spektrometrie
NMR	<i>angl.</i> nuclear magnetic resonance; nukleární magnetická rezonance
OC-6	<i>angl.</i> octahedron; oktaedr
OI	<i>angl.</i> optical imaging; optické zobrazování
PET	<i>angl.</i> positron emission tomography; pozitronová emisní tomografie
Ph	fenyl
PP-5	<i>angl.</i> pentagon; pentagon
PPY-6	<i>angl.</i> pentagonal pyramid; pentagonální pyramida
Pro	aminokyselina prolin
py	pyridin
q	<i>angl.</i> quartet; kvartet
quin	<i>angl.</i> quintet; kvintet

RaNi	Raneyův nikl
RF	radiofrekvenční (pulz)
R _f	retenční faktor
RN	<i>angl.</i> (CAS) registry number; registrační číslo (CAS)
ROS	<i>angl.</i> reactive oxygen species; reaktivní formy kyslíku
rpm	<i>angl.</i> revolutions per minute; počet otáček za minutu
RTG	rentgenové (záření)
RVO	rotační vakuová odparka
s	<i>angl.</i> singlet
SE	<i>angl.</i> spin-echo; (sekvence) spinového echa
Ser	aminokyselina serin
SNR	<i>angl.</i> signal-to-noise ratio; poměr signálu k šumu
SPECT	<i>angl.</i> single-photon emission computed tomography; jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SPY-5	<i>angl.</i> spherical square pyramid; sférická čtvercová pyramida
t	<i>angl.</i> triplet; triplet
TBPY-5	<i>angl.</i> trigonal bipyramid; trigonální bipyramida
t-Bu	terc-butyl
t-BuBrOAc	terc-butylbromacetát
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	<i>angl.</i> thin layer chromatography; chromatografie na tenké vrstvě
TMS	tetramethylsilan
TPR-6	<i>angl.</i> trigonal prism; trigonální prizma
Trp	aminokyselina tryptofan
TsOCH ₂ CF ₃	2,2,2-trifluoethyl 4-methylbenzensulfonát
vOC-5	<i>angl.</i> vacant octahedron; oktaedr s volným vrcholem

PŘÍLOHY

SEZNAM PŘÍLOH

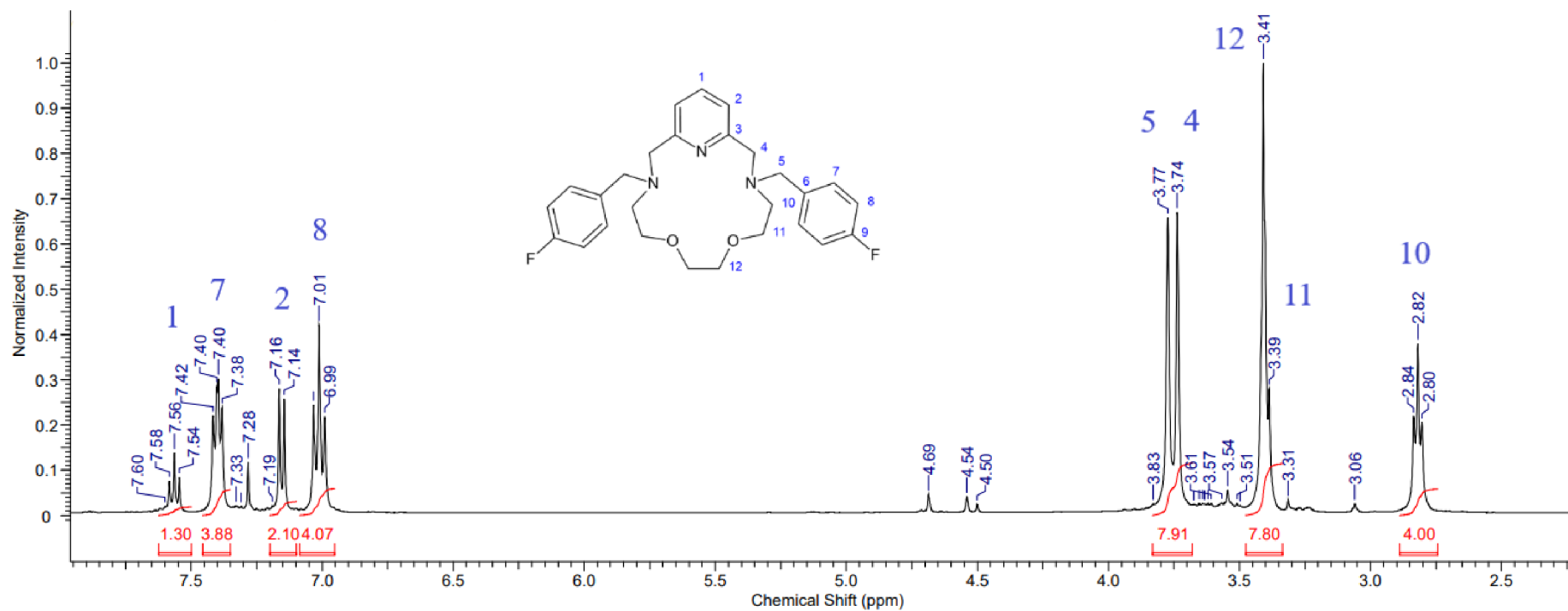
Příloha 1: Naměřená ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spektra ligandu **M2**

Příloha 2: Naměřená ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spektra ligandu **M3**

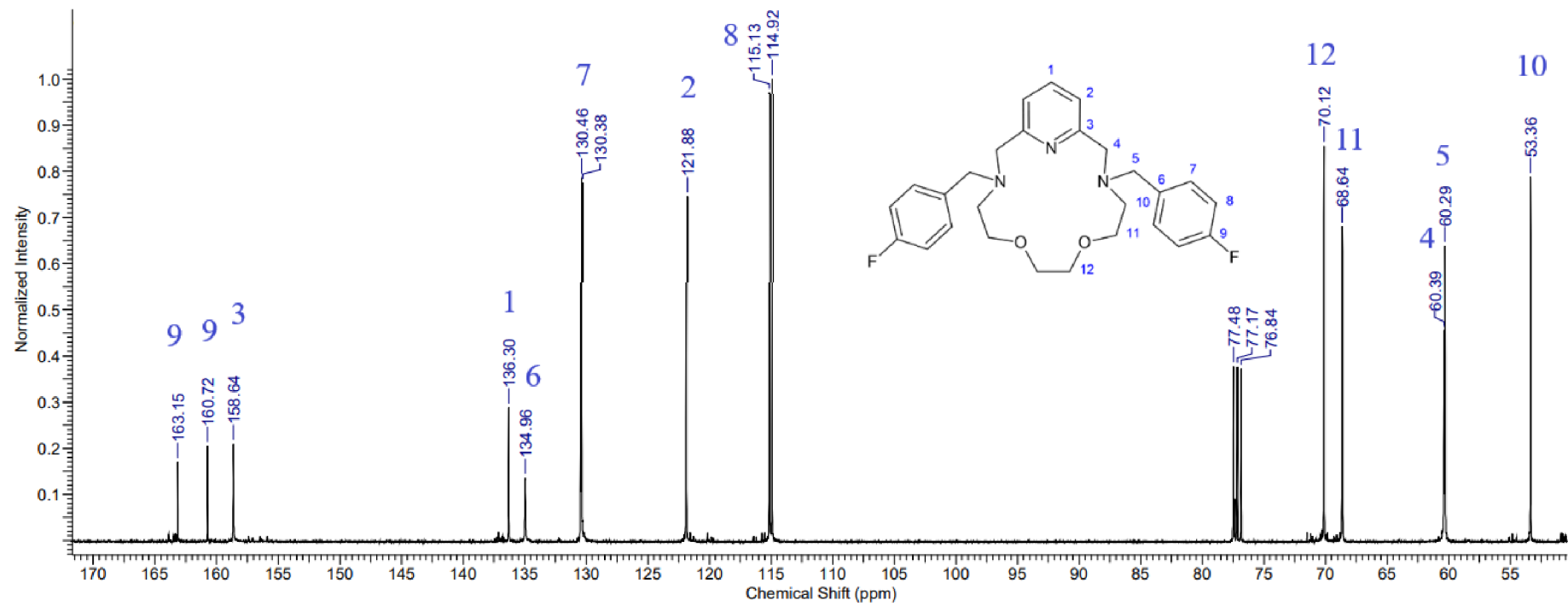
Příloha 3: Naměřená ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spektra ligandu **M4**

Příloha 4: Naměřená infračervená spektra připravených komplexů s ligandy **M2–M4**

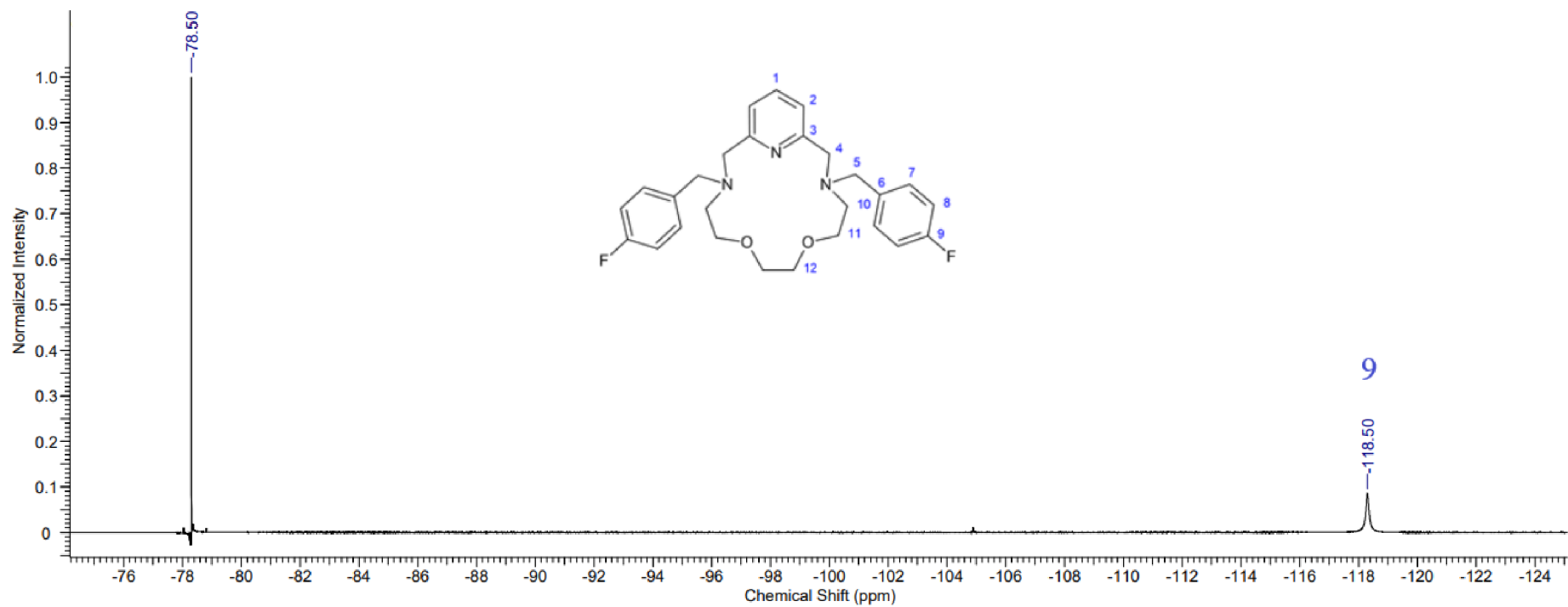
Příloha 1: Naměřená ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spektra ligandu **M2**



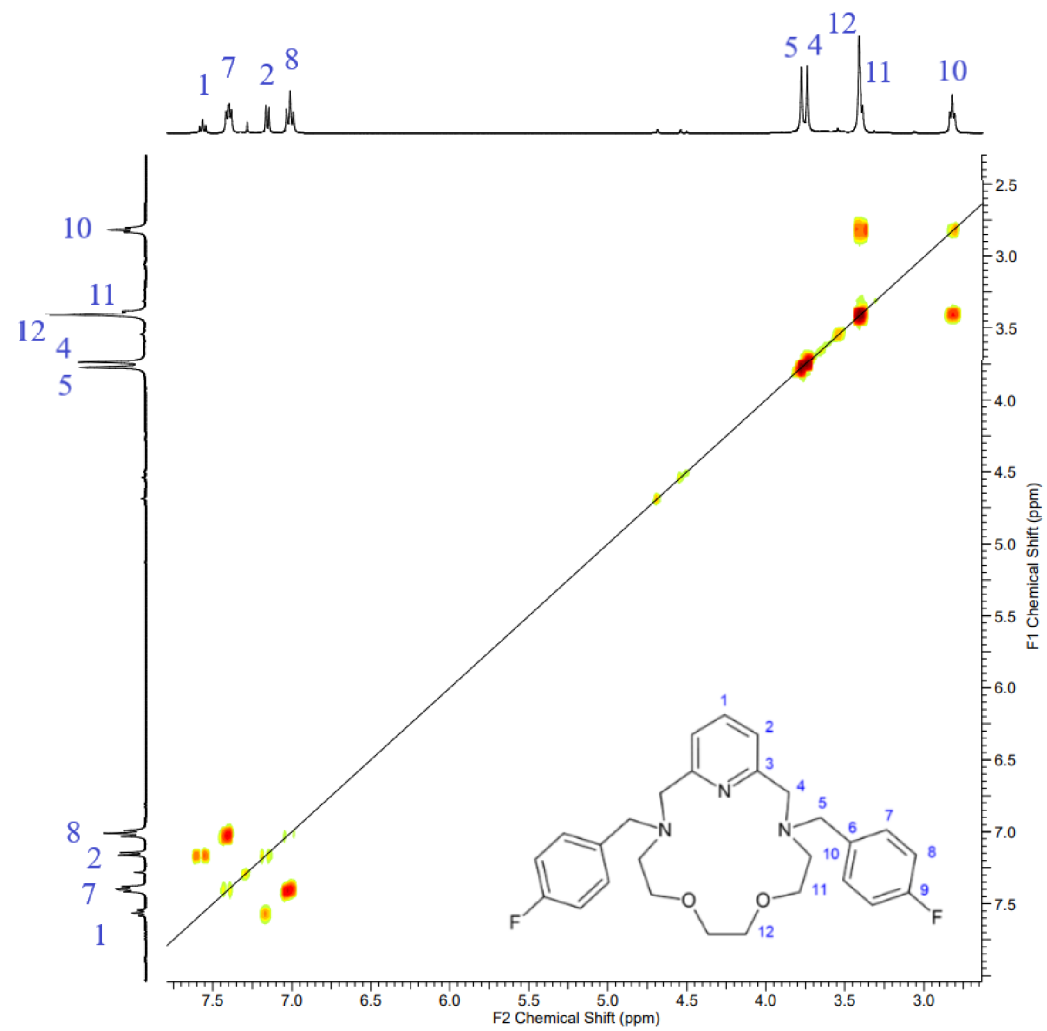
Obrázek 21 Naměřené ^1H NMR spektrum ligandu **M2**



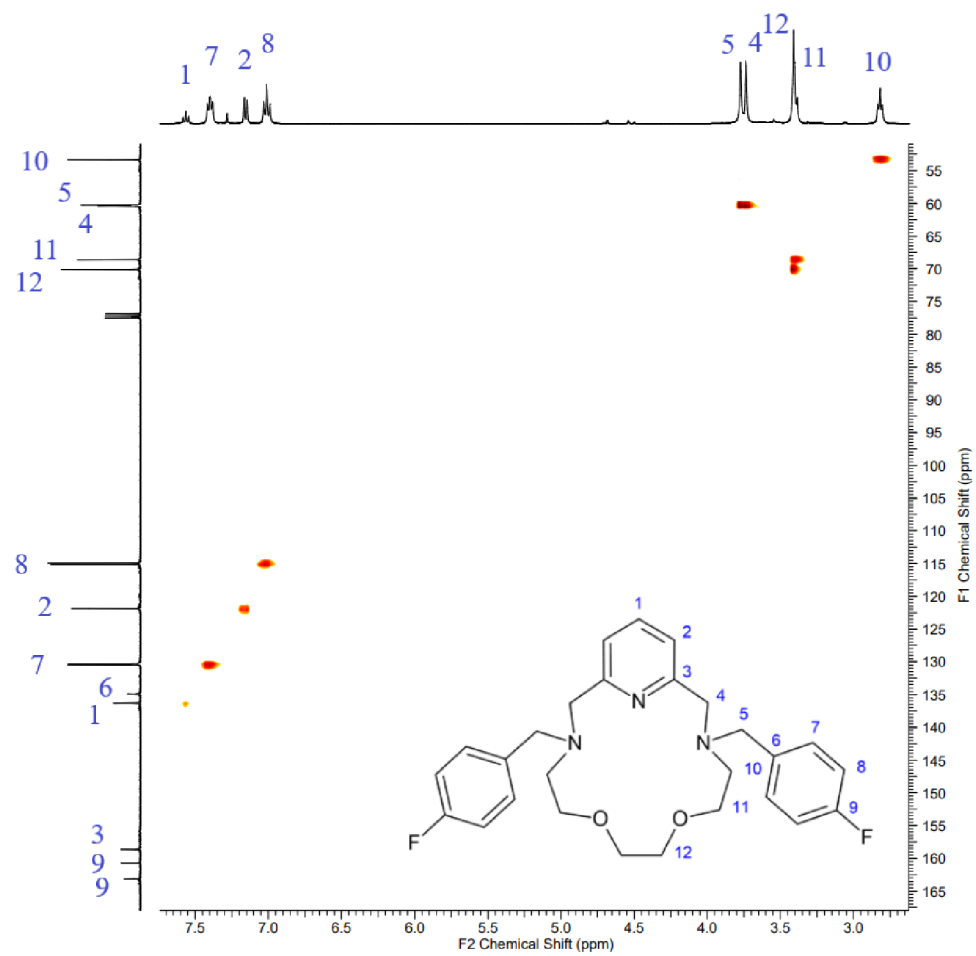
Obrázek 22 Naměřené ^{13}C NMR spektrum ligandu M2



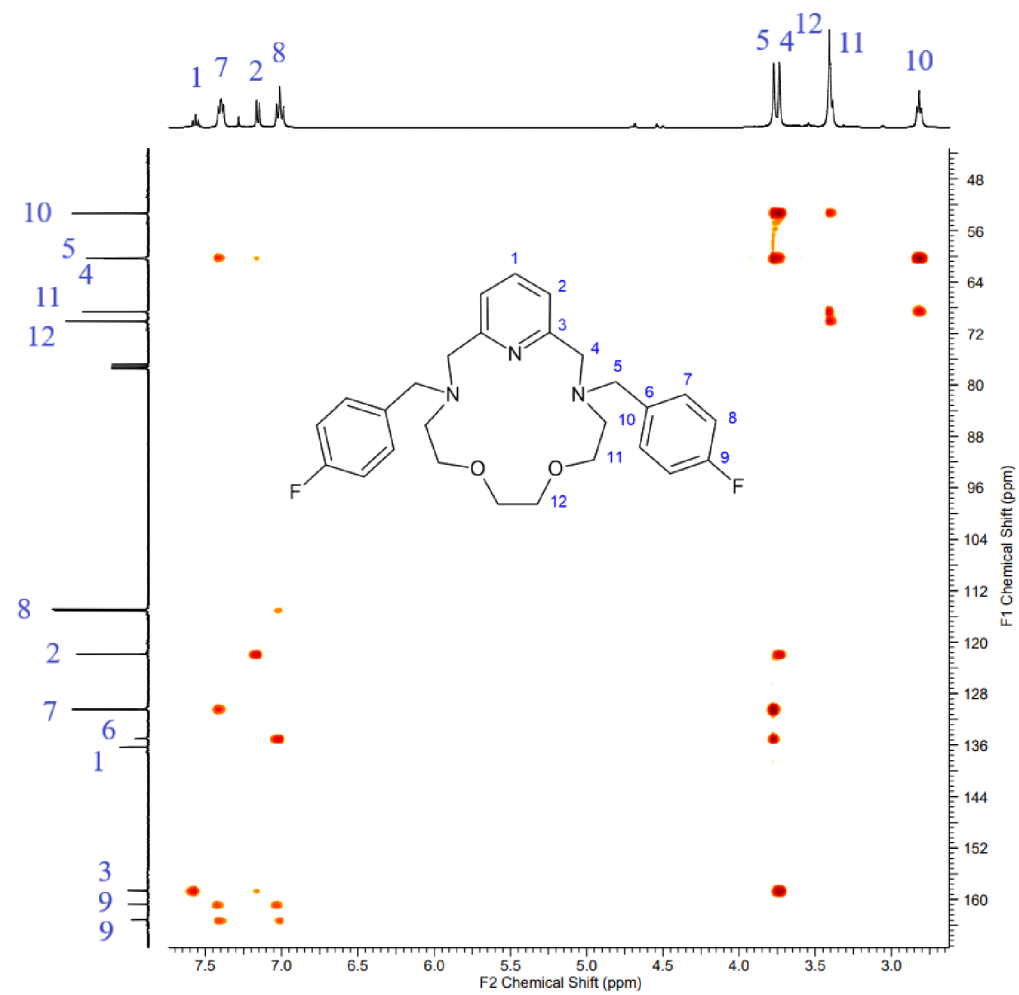
Obrázek 23 Naměřené ^{19}F NMR spektrum ligandu **M2**



Obrázek 24 Naměřené ^1H - ^1H gs-COSY spektrum ligandu **M2**

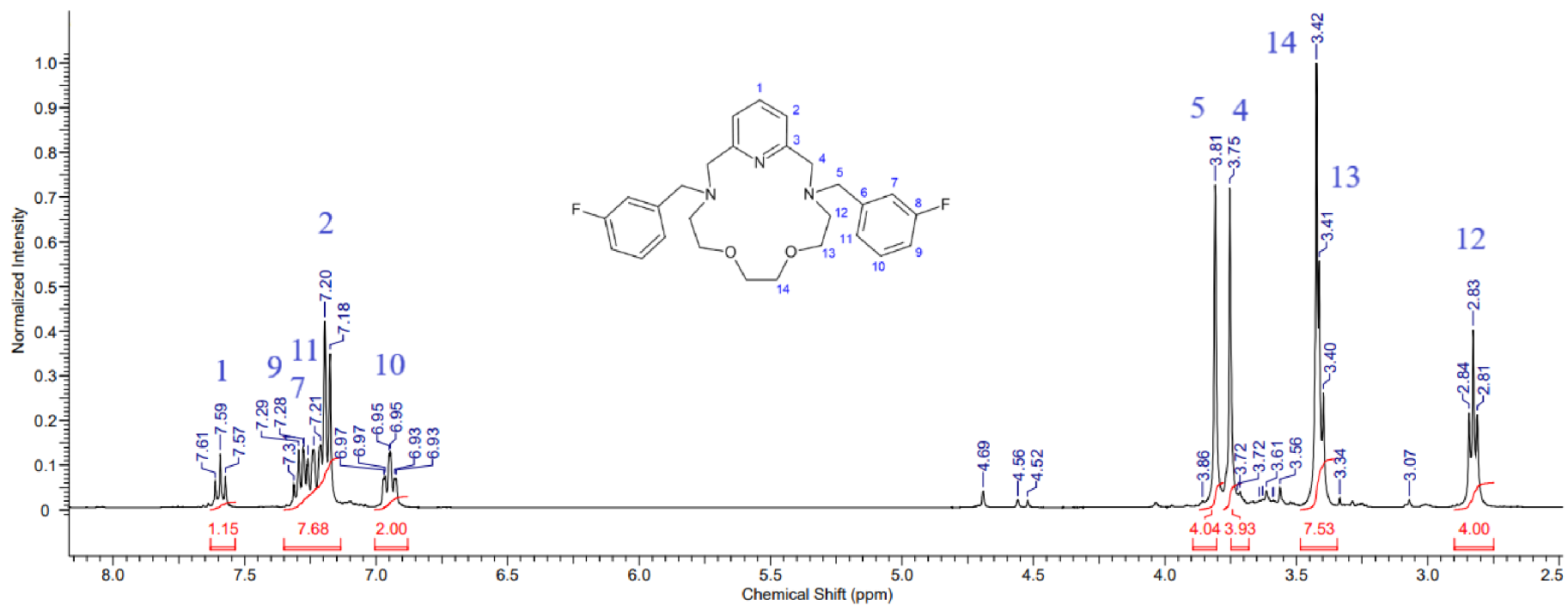


Obrázek 25 Naměřené ^1H - ^{13}C gs-HMQC spektrum ligandu M2

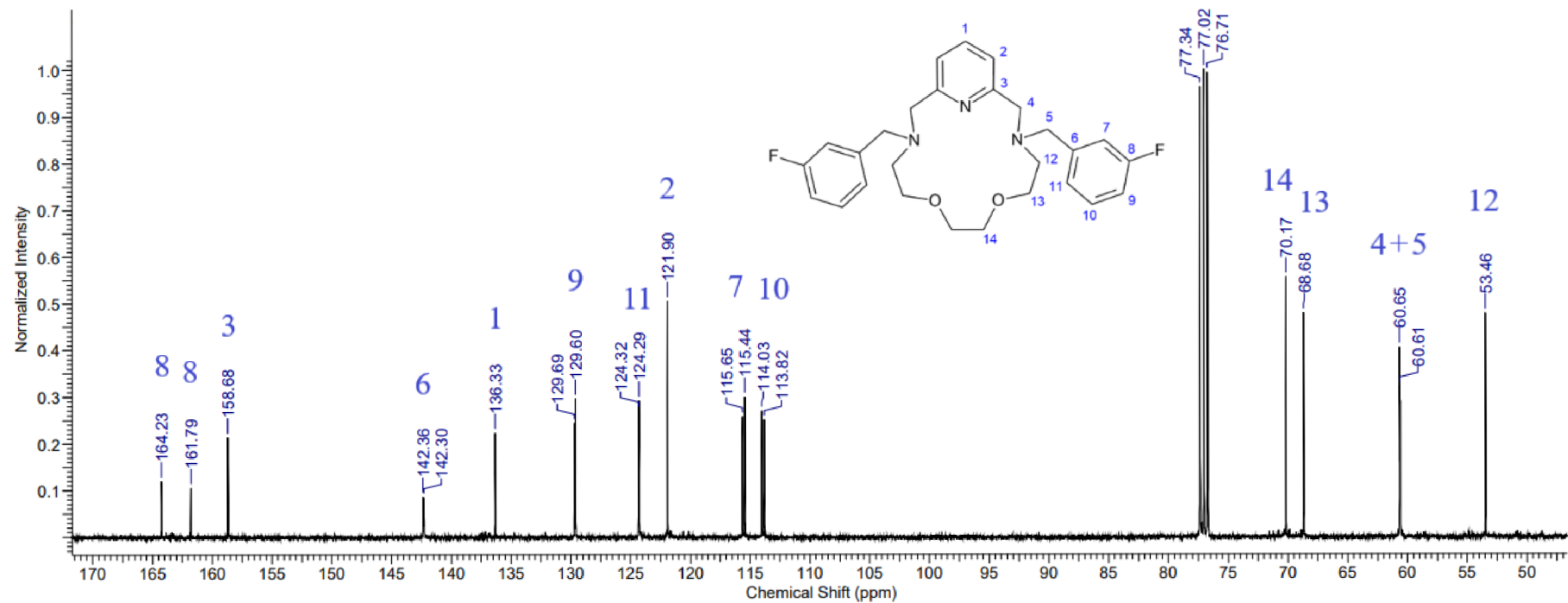


Obrázek 26 Naměřené ^1H - ^{13}C gs-HMBC spektrum ligandu **M2**

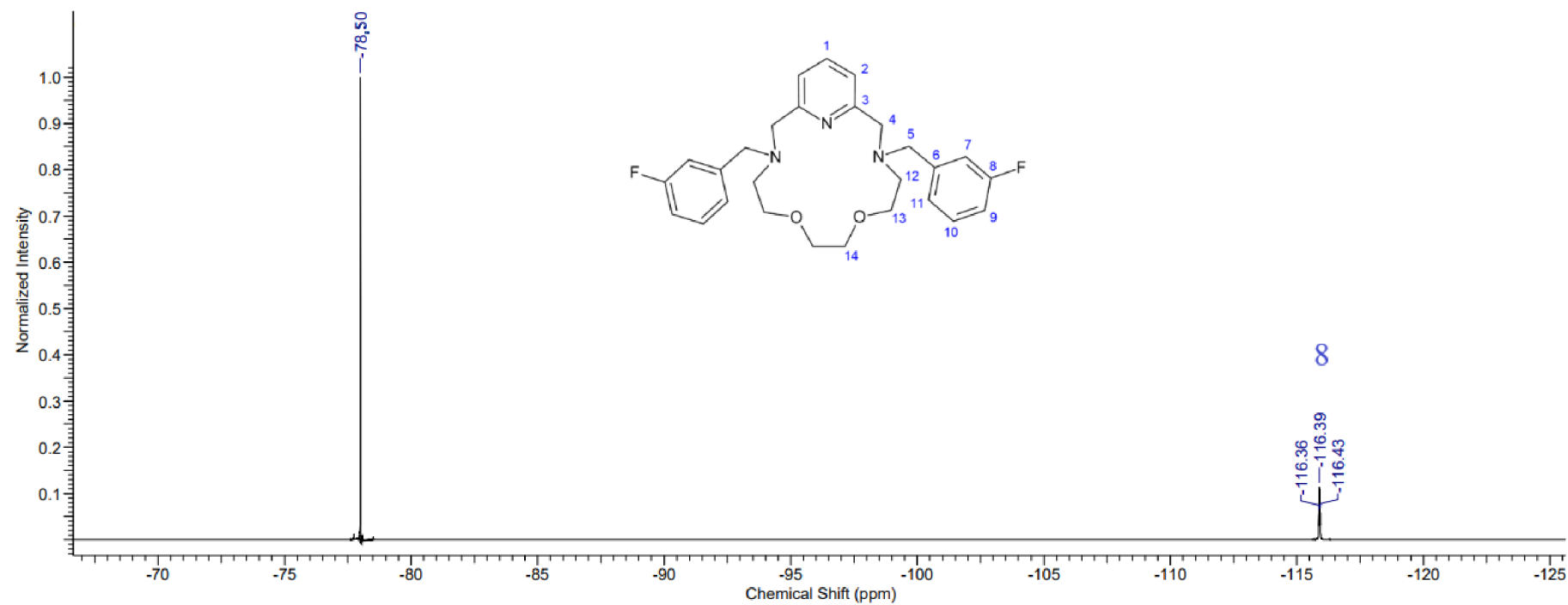
Příloha 2: Naměřená ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spektra ligandu M3



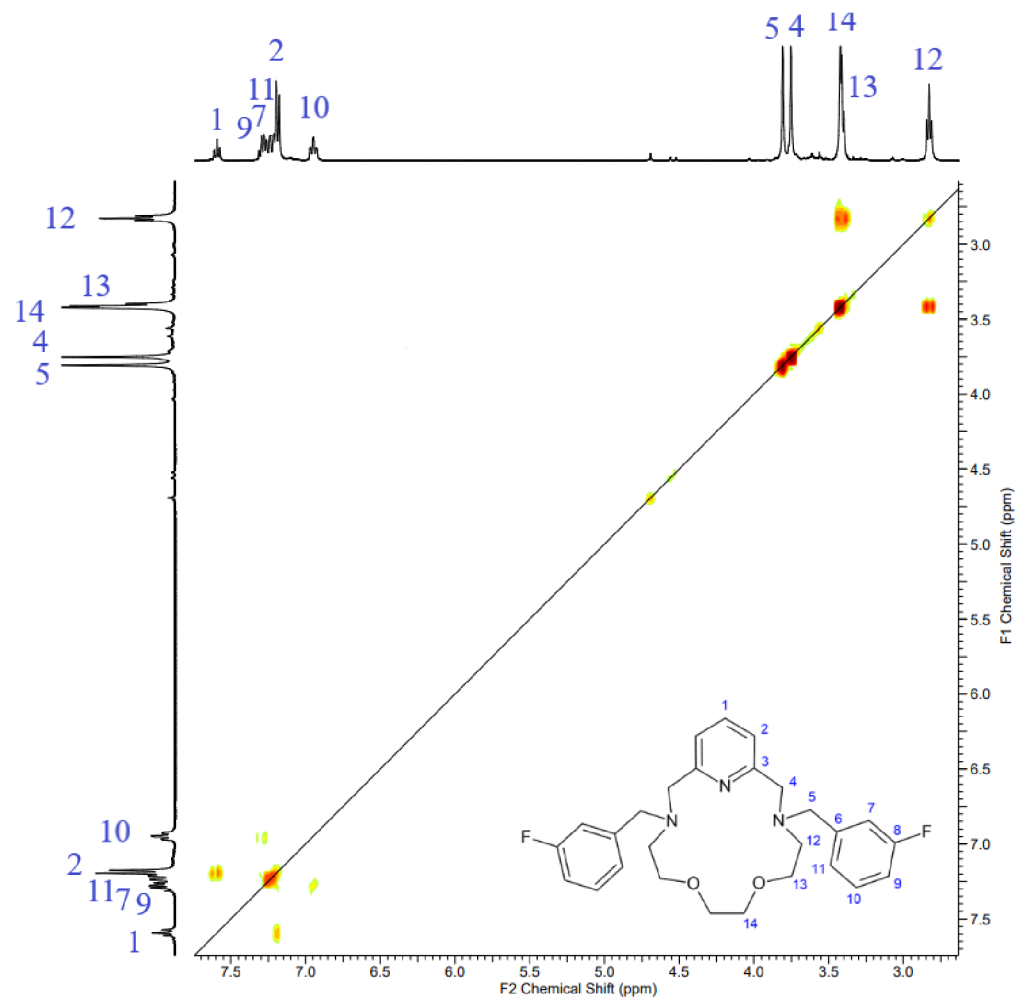
Obrázek 27 Naměřené ^1H NMR spektrum ligandu M3



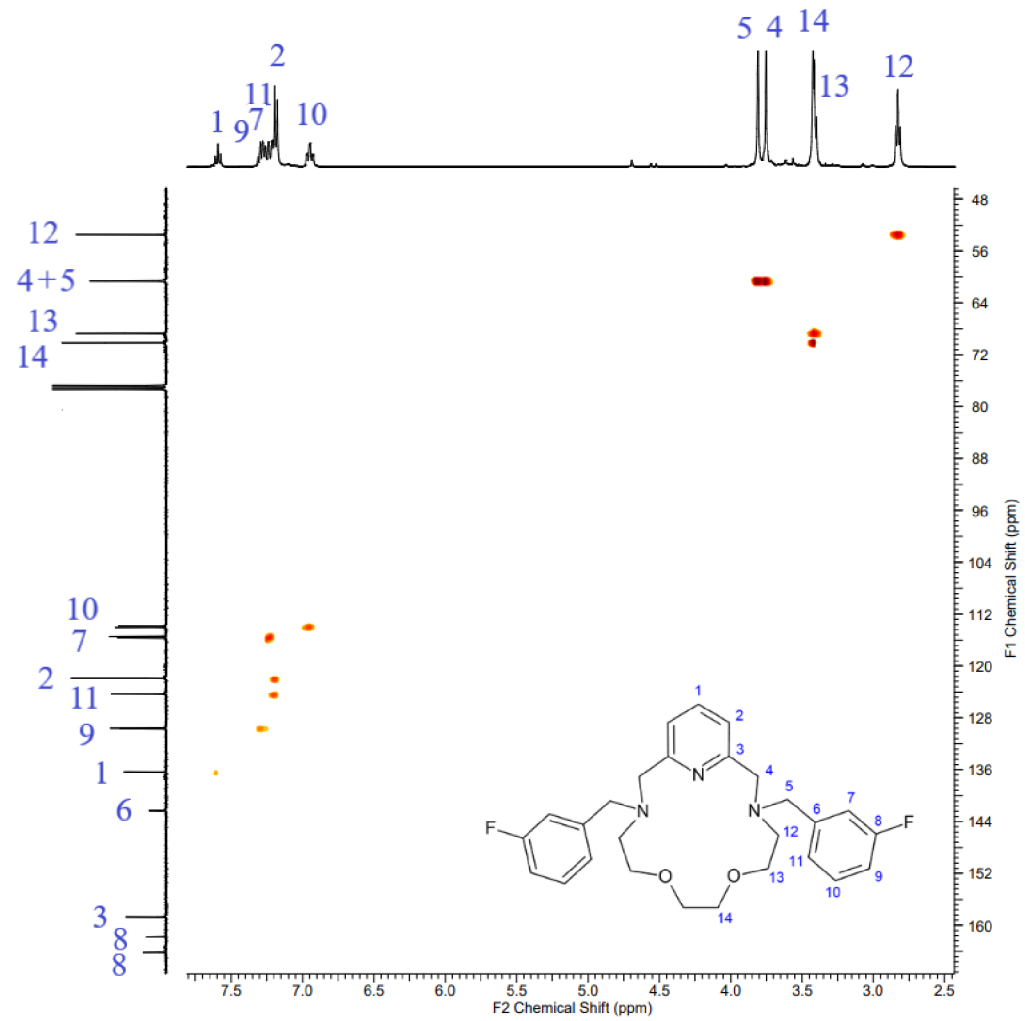
Obrázek 28 Naměřené ^{13}C NMR spektrum ligandu M3



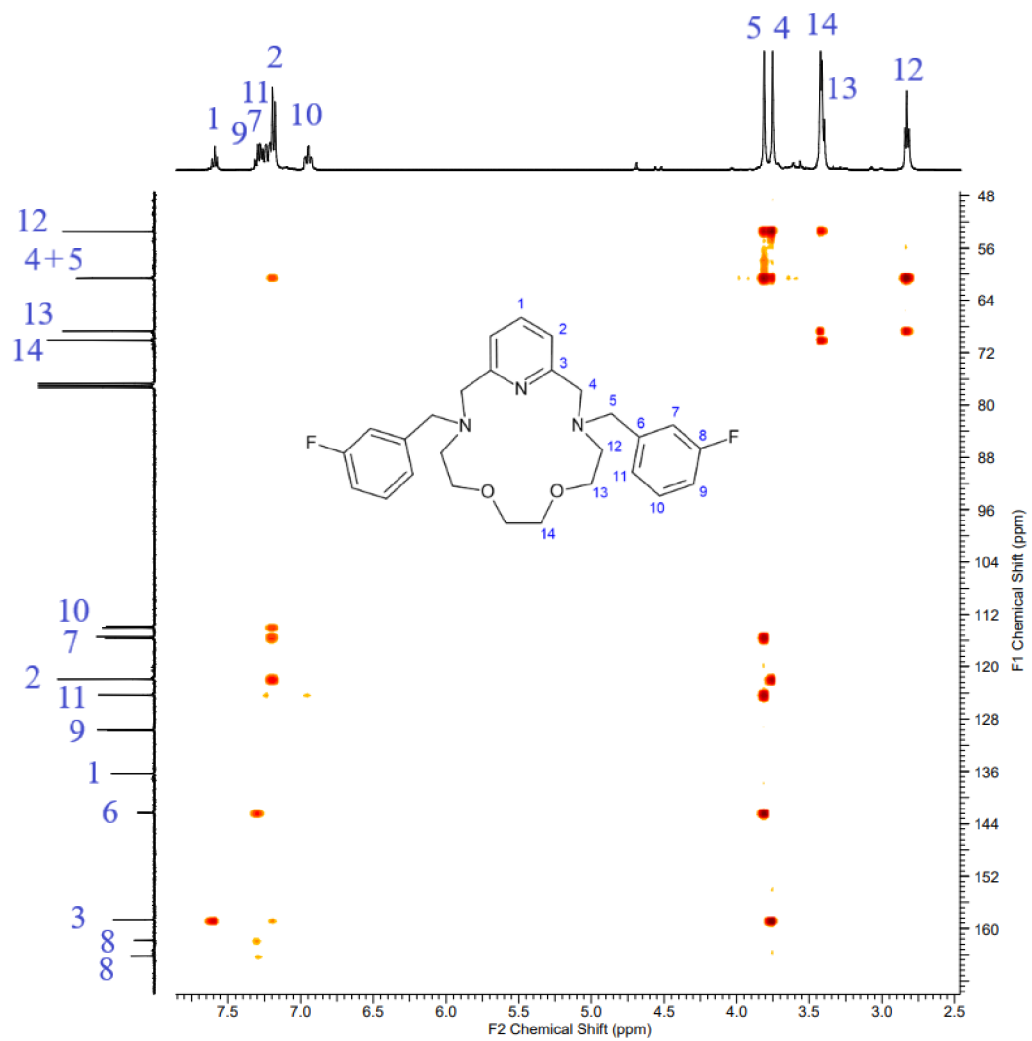
Obrázek 29 Naměřené ^{19}F NMR spektrum ligandu **M3**



Obrázek 30 Naměřené ^1H - ^1H gs-COSY spektrum ligandu **M3**

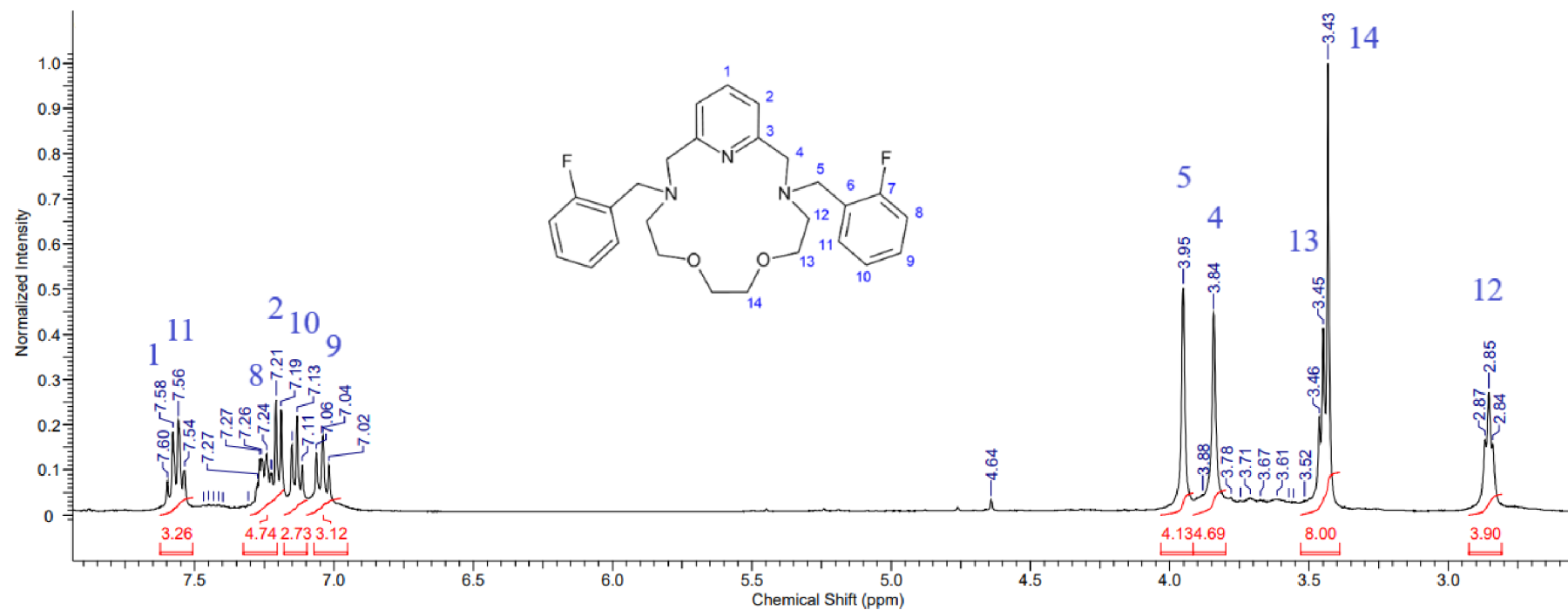


Obrázek 31 Naměřené ^1H - ^{13}C gs-HMQC spektrum ligandu M3

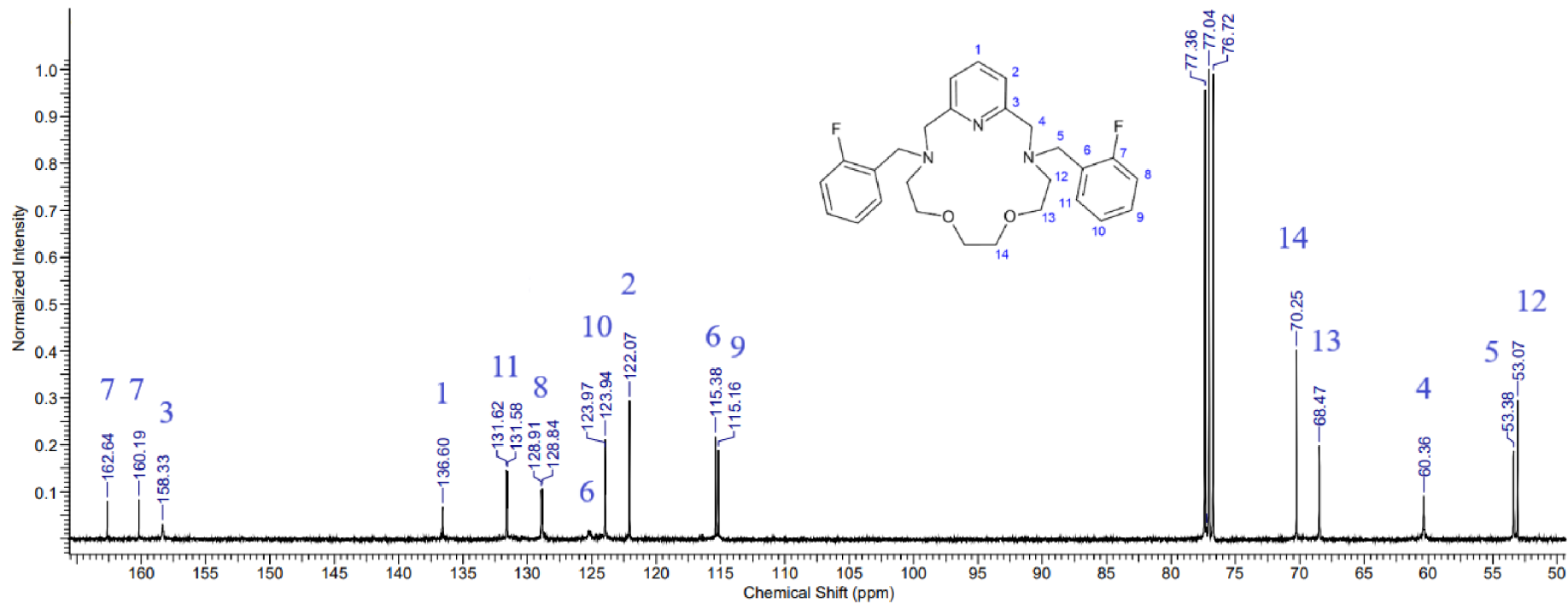


Obrázek 32 Naměřené ^1H - ^{13}C gs-HMBC spektrum ligandu **M3**

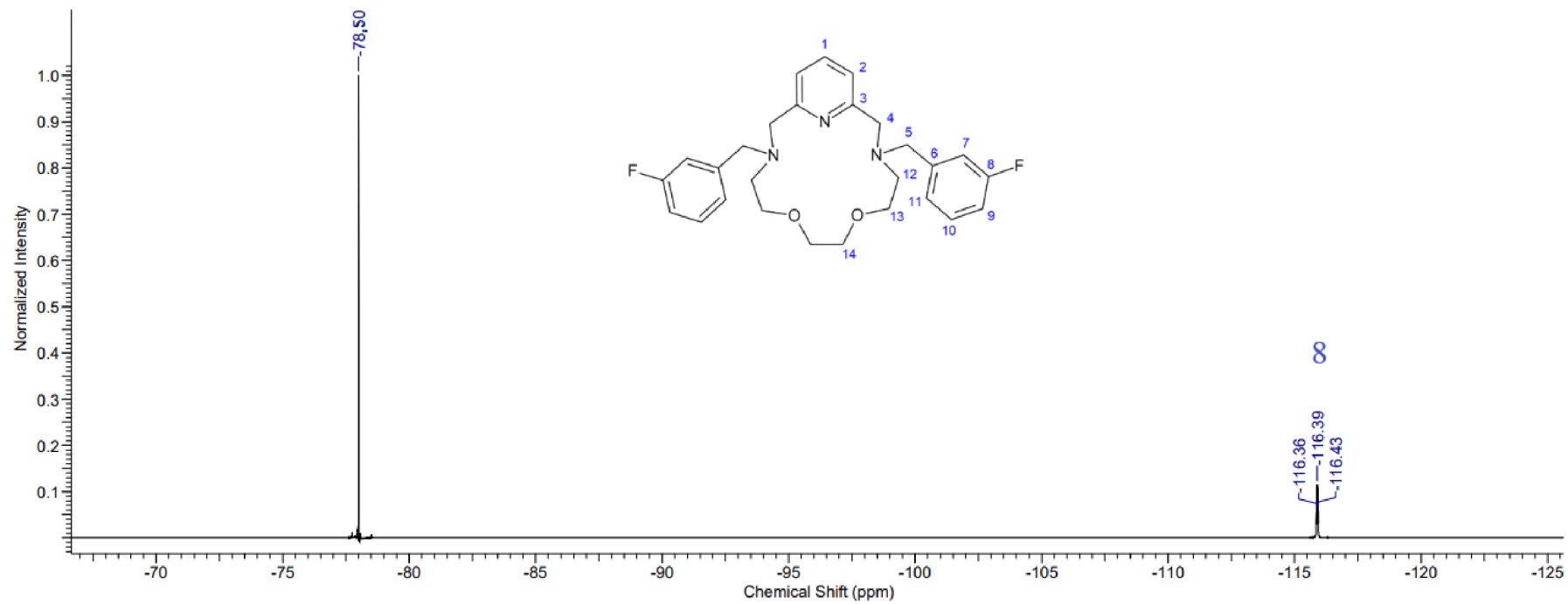
Příloha 3: Naměřená ^1H , ^{13}C , ^{19}F a 2D NMR spektra ligandu **M4**



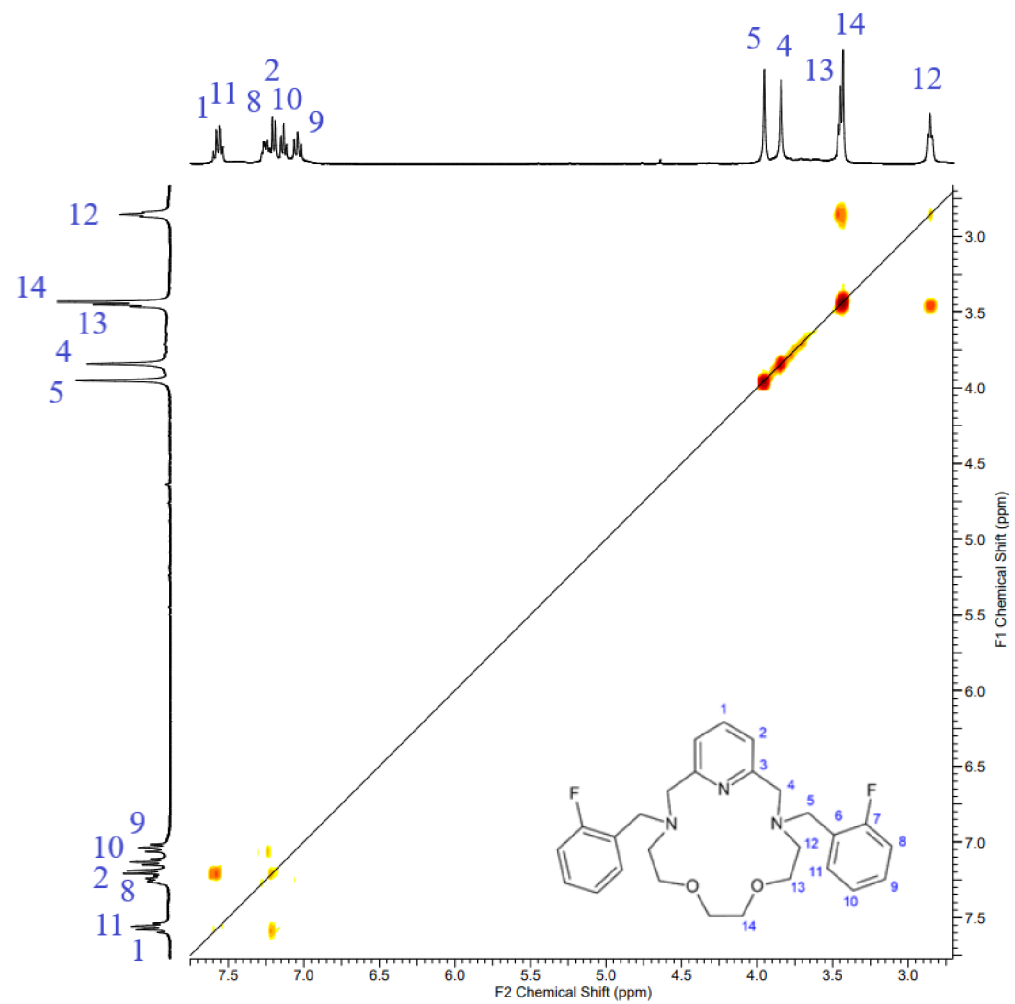
Obrázek 33 Naměřené ^1H NMR spektrum ligandu **M4**



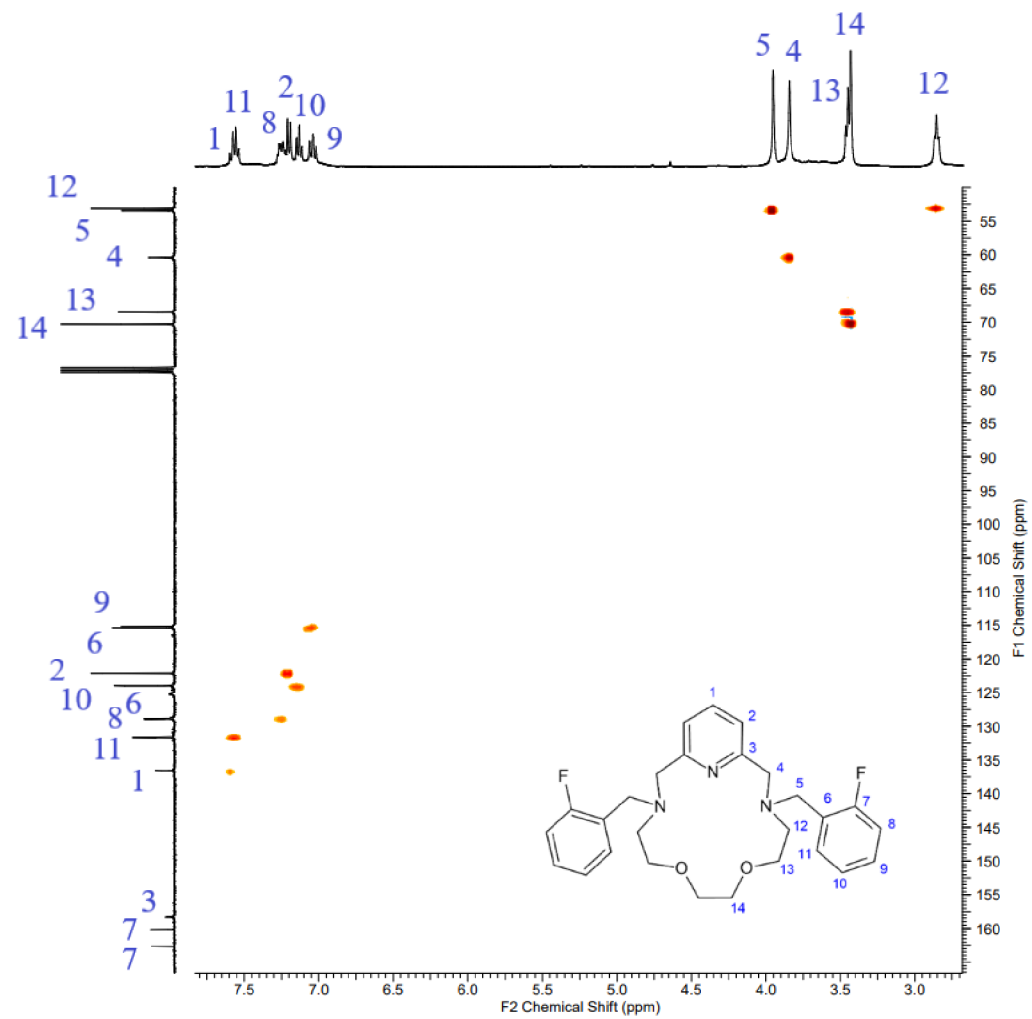
Obrázek 34 Naměřené ^{13}C NMR spektrum ligandu **M4**



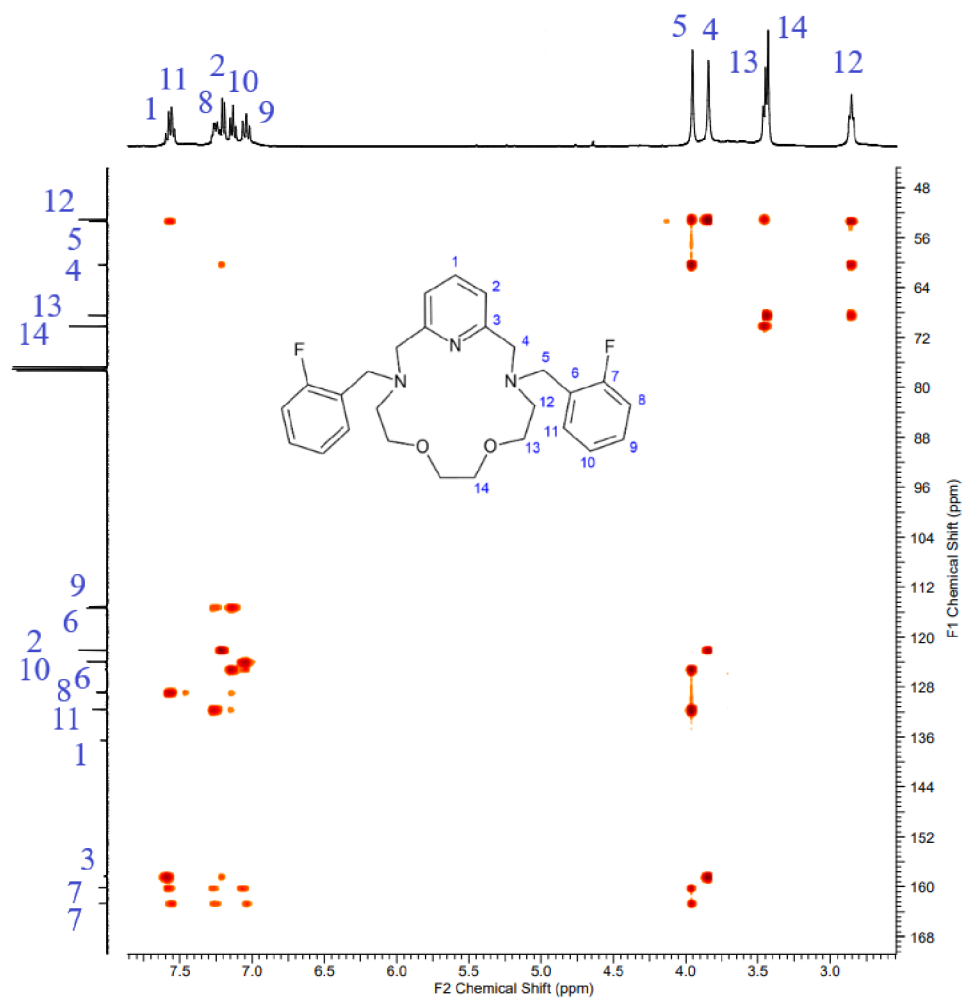
Obrázek 35 Naměřené ^{19}F NMR spektrum ligandu **M4**



Obrázek 36 Naměřené ^1H - ^1H gs-COSY spektrum ligandu **M4**

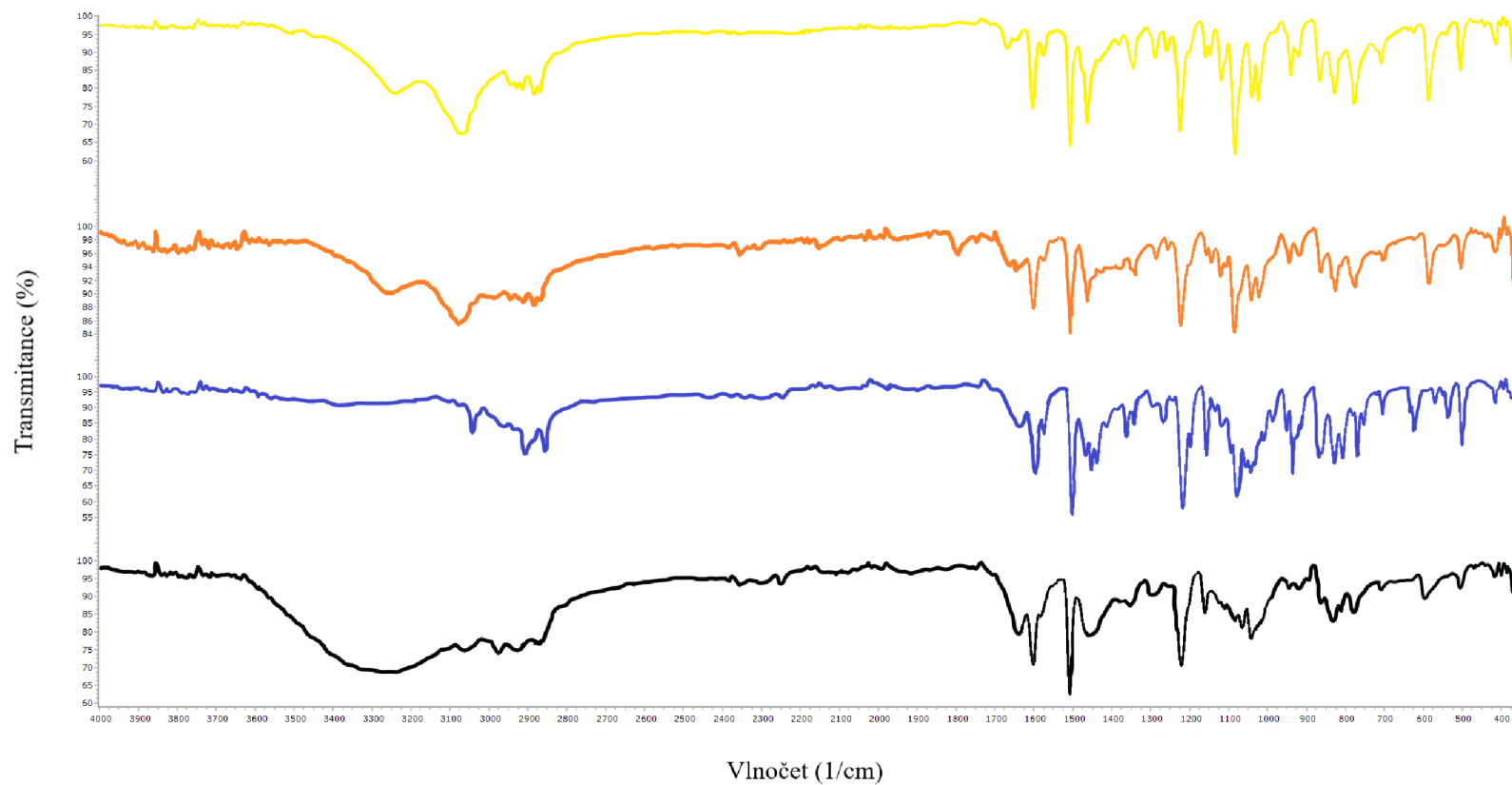


Obrázek 37 Naměřené ^1H - ^{13}C gs-HMQC spektrum ligandu **M4**

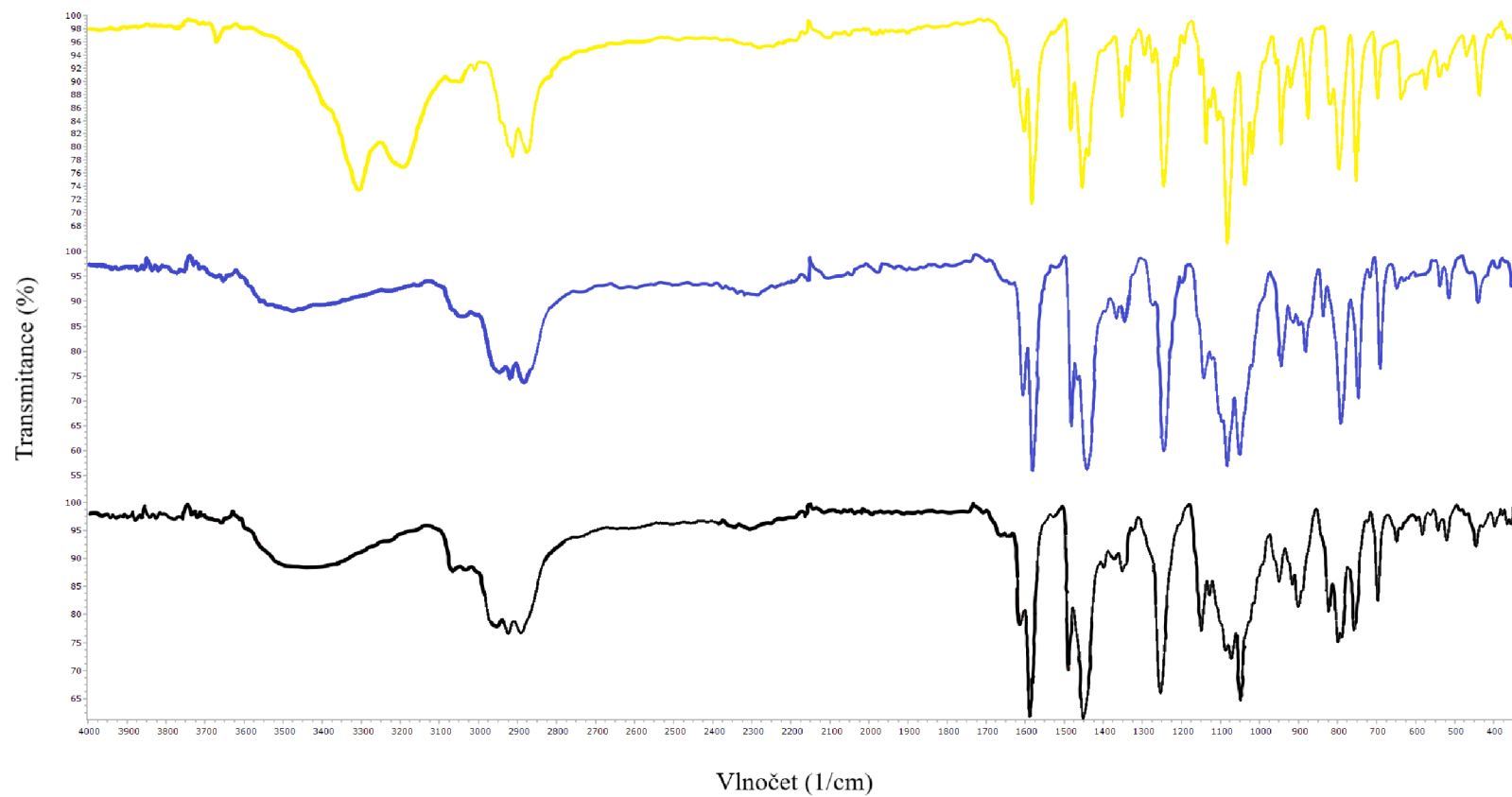


Obrázek 38 Naměřené ^1H - ^{13}C gs-HMBC spektrum ligandu **M4**

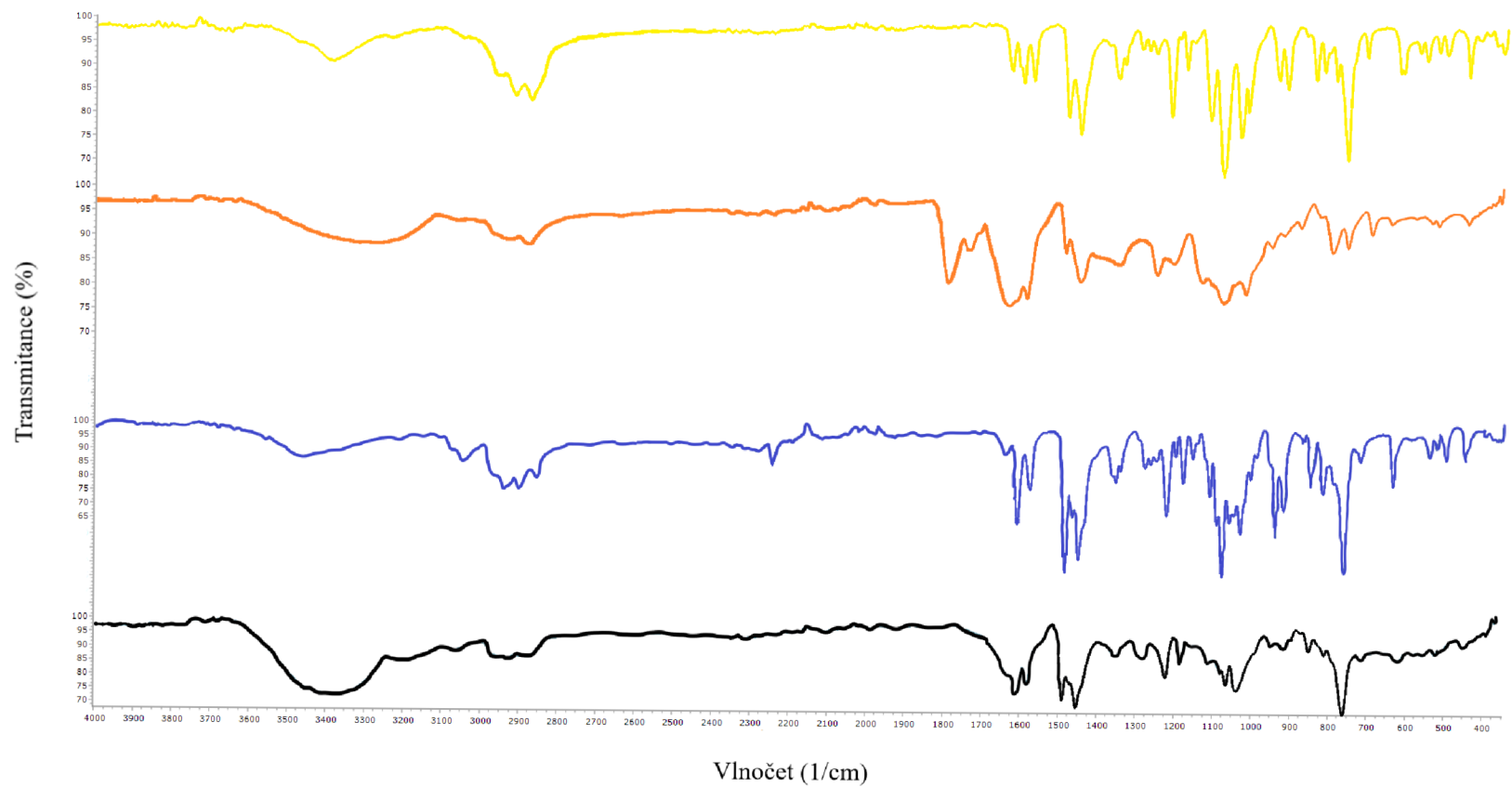
Příloha 4: Naměřená infračervená spektra připravených komplexů



Obrázek 39 Naměřené infračervené spektrum pro Mn^{II} (žlutá), Fe^{II} (oranžová), Co^{II} (modrá) a Ni^{II} (černá) komplex s ligandem **M2**



Obrázek 40 Naměřené infračervené spektrum pro Mn^{II} (žlutá), Co^{II} (modrá) a Ni^{II} (černá) komplex s ligandem **M3**



Obrázek 41 Naměřené infračervené spektrum pro Mn^{II} (žlutá), Fe^{II} (oranžová), Co^{II} (modrá) a Ni^{II} (černá) komplex s ligandem **M4**