

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Komplexy přechodných kovů s 12–14člennými
pyridinovými makrocyclickými ligandy**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor: Bc. Natálie Chlupová
Studijní obor: Učitelství chemie pro střední školy (maior) – Biologie (minor)
Typ studia: Prezenční
Vedoucí práce: doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D
Konzultant práce: Mgr. Eva Zahradníková

Olomouc 2023

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

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

V Olomouci dne:

.....

Poděkování

Ráda bych poděkovala doc. RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. a Mgr. Evě Zahradníkové za cenné rady, trpělivost a čas, který mi věnovali v průběhu tvorby této diplomové práce. Také děkuji všem členům Katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, kteří mi byli nápomocní pokaždé, když jsem je o to požádala. Jmenovitě děkuji Mgr. Petru Halašovi za praktické rady k vlastní syntéze a ochotu pomoci. Nesmím opomenout ani paní Pavlu Richterovou, které tímto děkuji za měření elementární analýzy a laskavé jednání. Na závěr bych chtěla poděkovat projektům Studentské grantové soutěže na UP IGA_PrF_2022_006 a IGA_PrF_2023_007 za finanční podporu.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Natálie Chlupová

Název práce: Komplexy přechodných kovů s 12–14člennými pyridinovými makrocyclickými ligandy

Typ práce: Diplomová

Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Vedoucí práce: doc. RNDr. Bohuslav Drahoš, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2023

Abstrakt:

Tato diplomová práce se zaměřuje na syntézu 12tičlenného (12-pyN₄) a 14tičlenného tetraazamacrocyklu (14-pyN₄) a jejich derivátů s pyridin-N-oxidovými pendantními rameny. Je zde popsána několika stupňová syntéza pomocí modifikované Richman-Atkinsonovy cyklizace (a v případě 14-pyN₄ rovněž templátová syntéza) mateřských makrocyclů, a následná substituční reakce vedoucí ke vzniku strukturně nových látek, ligandům (N_{ox})₃-12-pyN₄ a (N_{ox})₂-14-pyN₄ a jejich komplexům s přechodnými kovy, konkrétně s mědí, kobaltem a niklem.

Klíčová slova: makrocyclické ligandy, azamacrocykly, komplex, pyridin-N-oxid, nikl, kobalt, měď

Počet stran: 95

Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Natálie Chlupová

Title: Bc.

Type of thesis: Master

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

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

Year of presentation: 2023

Abstract:

This thesis is focused on the synthesis of 12-membered (12-pyN₄) and 14-membered tetraazamacrocycle (14-pyN₄) and their derivatives with pyridine-N-oxide pendant arms. A multi-step synthesis using a modified Richman-Atkinson cyclization (and in the case of 14-pyN₄ also a template synthesis) of parent macrocycles is described here, followed by a substitution reaction leading to the formation of structurally new substances, the ligands (N_{ox})₃-12-pyN₄ and (N_{ox})₂-14-pyN₄ and their complexes with transition metals, namely copper, cobalt and nickel.

Keywords: macrocyclic ligands, azamacrocycles, complex, pyridine-N-oxide, nickel, cobalt, copper

Number of pages: 95

Language: Czech

OBSAH

ÚVOD A CÍLE PRÁCE.....	4
TEORETICKÁ ČÁST	5
1 MAKROCYKLICKÉ LIGANDY A JEJICH SYNTÉZA	5
1.1 CHARAKTERISTIKA MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ.....	5
1.1.1 MAKROCYKLICKÝ EFEKT.....	6
1.1.2 NEOBVYKLÉ GEOMETRIE A OXIDAČNÍ STAVY.....	7
1.2 SYNTÉZA MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ.....	8
1.2.1 PŘÍMÉ KONDEZAČNÍ REAKCE.....	9
1.2.2 TEMPLÁTOVÉ SYNTÉZY.....	10
1.3 VYUŽITÍ.....	11
1.3.1 MEDICÍNA.....	11
1.3.2 KATALÝZA.....	13
1.3.3 MAGNETISMUS.....	15
2 STRUČNÝ PŘEHLED 12–14ČLENNÝCH MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ	17
2.1 LIGAND 14-pyN ₄	17
2.1.1 TEMPLÁTOVÁ SYNTÉZA.....	17
2.1.2 RICHMAN-ATKINSONOVA CYKLIZACE.....	18
2.1.3 DERIVÁTY LIGANDU 14-pyN ₄	19
2.2 PYCLEN (12-pyN ₄).....	22
2.3 DERIVÁTY PYCLENU (12-pyN ₄).....	23
2.3.1 DERIVÁTY PYCLENU VYUŽITELNÉ V MEDICÍNĚ.....	23
2.3.2 DERIVÁTY PYCLENU VYUŽITELNÉ V KATALÝZE.....	31
PRAKTICKÁ ČÁST	34
SEZNAM POUŽITÝCH CHEMIKÁLIÍ.....	34
METODY CHARAKTERIZACE.....	35
3 PŘÍPRAVA PREKURZORŮ	37
3.1 Syntéza dimethyl pyridin-2,6-dikarboxylátu (p ₁).....	37
3.2 Syntéza pyridin-2,6-dimethanolu (p ₂).....	37
3.3 Syntéza pyridin-2,6-dikarbaldehydu (p ₃).....	38
3.4 Syntéza 2-(chlormethyl)pyridin hydrochloridu (p ₄).....	38
3.5 Syntéza 2,6-bis(chlormethyl)pyridinu (p ₅).....	39
3.6 Syntéza 2-(chlormethyl)pyridinu hydrochloridu (p ₆).....	39
3.7 Syntéza N,N',N''-Tri(toluen-4-sulfonyl)propylentriaminu (p ₇).....	40
3.8 Syntéza N,N',N''-Tri(toluen-4-sulfonyl)diethylentriaminu (p ₈).....	41
3.9 Syntéza 2-(chlormethyl)pyridin-N-oxidu (p ₉).....	42

4	SYNTÉZA MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ.....	44
4.1	Syntéza 14-pyN ₄	44
4.2	Syntéza 14-pyN ₄ Tos.....	46
4.3	Syntéza 14-pyN ₄ detosylací 14-pyN ₄ Tos	47
4.4	Syntéza 12-pyN ₄ Tos.....	47
4.5	Syntéza 12-pyN ₄ deprotekcí 12-pyN ₄ Tos.....	48
4.6	Syntéza (N _{ox}) ₂ -14-pyN ₄	49
4.7	Syntéza (N _{ox}) ₂ -12-pyN ₄	49
4.8	Syntéza (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄	50
5	PŘÍPRAVA KOMPLEXŮ	51
5.1	Příprava komplexů ligandu (N _{ox}) ₂ -14-pyN ₄	51
5.2	Příprava komplexů ligandu (N _{ox}) ₂ -12-pyN ₄	53
5.3	Příprava komplexů Ligandu (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄	53
	VÝSLEDKY A DISKUZE	55
6	SYNTÉZA 14-pyN ₄	55
6.1	Templátová metoda	55
6.2	Richman-Atkinsonova syntéza.....	55
7	SYNTÉZA LIGANDU (N _{ox}) ₂ -14-pyN ₄	57
8	KOMPLEXY S (N _{ox}) ₂ -14pyN ₄	65
9	SYNTÉZA LIGANDU 12-pyN ₄	66
10	SYNTÉZA LIGANDU (N _{ox}) ₂ -12-pyN ₄	68
11	KOMPLEXY S (N _{ox}) ₂ -12-pyN ₄	71
12	SYNTÉZA LIGANDU (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄	71
13	KOMPLEXY (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄	71
	ZÁVĚR.....	75
	POUŽITÁ LITERATURA.....	77
	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	87
	SEZNAM PŘÍLOH.....	88
	PŘÍLOHY.....	91

ÚVOD A CÍLE PRÁCE

Koordinační sloučeniny obsahující makrocyclické ligandy jsou známy a intenzivně studovány od počátku 20. století, kdy byla objasněna struktura hemu, cytochromů nebo chlorofylu. Díky svým vlastnostem jsou využívány napříč chemickými obory, a to zejména díky široké škále donorových atomů, oxidačních stavů centrálních atomů, koordinačních čísel, ale také schopnosti zajistit prostředí s řízenou geometrií a silným ligandovým polem.^{1,2} Studium a syntéza makrocyclických ligandů a jejich komplexů je tak oblastí aktivního výzkumu například v oblasti katalýzy, separačních technik, magnetismu a v neposlední řadě také medicíny.

Důležitou skupinou v rámci makrocyclických sloučenin jsou polydentární azamakrocyclické ligandy, jež se staly v posledních letech předmětem zájmu mnoha vědeckých skupin. Důvodem je zejména možnost modifikace molekulového skeletu konkrétních polyaminových cyklů, a to prostřednictvím substitučních reakcí sekundárních aminových dusíků. To má za následek syntézu stále nových derivátů a umožňuje tak jemné ladění vlastností výsledných koordinačních sloučenin.

Předložená diplomová práce se zaměřuje na syntézu dvou tetraazamakrocyclických ligandů, konkrétně 12členného 3,6,9,15-tetraazabicyklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trienu (12-pyN₄) a 14členného 3,7,11,17-tetraazabicyklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trienu (14-pyN₄), a následně jejich derivátů s pendantními pyridin-N-oxidovými rameny, jež jsou strukturně novými látkami. Dalším cílem je příprava komplexních sloučenin s vybranými přechodnými kovy (Cu^{II}, Mn^{II}, Ni^{II}, Co^{II}) a jejich charakterizace pomocí vybraných fyzikálně-chemických metod. V teoretické části budou představeny základní vlastnosti makrocyclických ligandů, syntézní postupy a možná využití. Dále bude zpracována literární rešerše, jejímž cílem bude přehled doposud připravených derivátů ligandu 12-pyN₄ a 14-pyN₄.

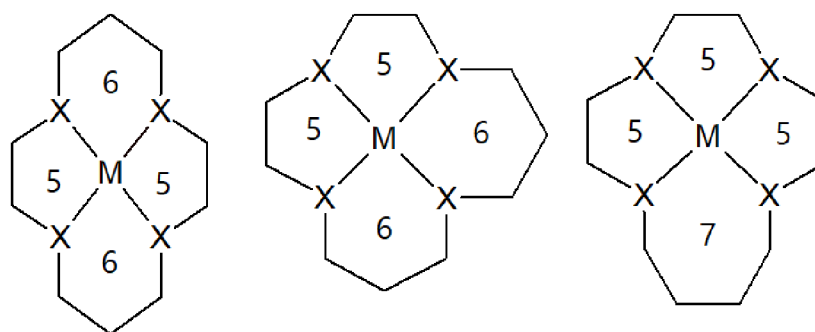
TEORETICKÁ ČÁST

1 MAKROCYKLICKÉ LIGANDY A JEJICH SYNTÉZA

1.1 CHARAKTERISTIKA MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ

Makrocyclické ligandy jsou cyklické sloučeniny, které ve svém cyklickém skeletu obsahují minimálně 9 atomů (včetně heteroatomů) a alespoň tři donorové atomy. Jedná se o polydentátní ligandy, jejichž donorové atomy mohou být inkorporovány v cyklickém řetězci, nebo, méně často, připojené k hlavnímu kruhu jako součást postranních řetězců. Díky své struktuře vykazují velkou afinitu ke kovovým iontům, a mohou tak vytvářet velmi stabilní koordinační sloučeniny.³

Na základě typu donorového atomu lze makrocyclické ligandy rozdělit do dvou kategorií. První kategorie obsahuje donorové atomy dusíku, síry, fosforu nebo arsenu (začlenění fosforu a arsenu je předmětem studia posledních let).^{4,5} Tyto makrocykly mají značnou afinitu k iontům přechodných kovů a vykazují též tendenci vytvářet stabilní komplexy s ionty alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Druhá kategorie sestává z velké skupiny cyklických polyetherů, které mají také silnou komplexotvornou schopnost vůči iontům alkalických kovů a kovů alkalických zemin, ale výrazně méně k iontům přechodných kovů. Stejně jako u jednoduchých polydentátních ligandů jsou donorové atomy v makrocyclických ligandech rozmístěny tak, že při koordinaci s kovovým iontem tvoří pěti-, šesti-, (a příležitostně) sedmičlenné chelátové kruhy. Na základě těchto zjištění je možné předpovědět velikost makrocyclického kruhu pro různé počty donorových atomů. Např. makrocykly se třemi donorovými atomy obvykle vytváří 9–13tičlenné kruhy, v případě 4 donorových atomů je obvyklý počet 12–17 členů, pro 5 donorových atomů platí 15–21 členů a na 6 donorových atomů náleží 18–25 atomů makrocyclického kruhu.⁶ Na *Obr.1* jsou zobrazeny příklady různých vzorů chelátových kruhů pro komplexy kovů a 14členných makrocyclů.



Obr. 1 Vzory chelátových kruhů

1.1.1 MAKROCYKLIČKÝ EFEKT

Komplexy makrocyclických ligandů ve srovnání s lineárními ligandy podobné struktury vykazují větší termodynamickou i kinetickou stabilitu, a rovněž vytváří silnější ligandové pole. Tyto vlastnosti jsou souhrnně označovány termínem makrocyclický efekt, který byl poprvé použit Cabbinsem a Margerumem v roce 1969.⁷ Makrocyclický efekt v sobě zahrnuje důležité příspěvky pro navýšení konstanty stability výsledných komplexů kovů. Má mnohostranný původ. Vychází z cyklické struktury ligandu, charakteru donorových atomů a u některých makrocyclů též z preorganizace skeletu.^{3,6,8}

Konstanta stability jakéhokoli komplexu (s makrocyclickým i nemakrocyclickým ligandem) je dána energií vazby mezi kovovým iontem a příslušným ligandem, dále bazicitou donorových atomů, kompenzací náboje při vzniku komplexu, stericými efekty a preorganizací ligandu. Všechny tyto vlivy se promítají ve výsledných hodnotách enthalpie a entropie konkrétního komplexu, které dále určují jeho konstantu stability.⁹ Uzavřená struktura makrocyclu přináší hned několik výhod oproti analogickým lineárním ligandům. Tvorbou kruhu dochází ke zvýšení zásaditosti donorových atomů a snižuje se rovněž stericé odpuzování alkylových skupin.¹⁰ Preorganizace ligandu (termín poprvé použit Cramem)¹¹ znamená, že ligand již před koordinací vystupuje v takové konformaci, ve které se bude nacházet komplexu, který má vytvořit. Vlivem preorganizace dochází k výrazné úspoře energie spojené s přeskupením ligandu do konformace, při níž má dojít k vazbě na centrální atom. Jedná se především o snížení solvatačních energií a snížení coulombického odpuzování donorových atomů. Schopnost preorganizace je dána nízkou flexibilitou makrocyclického kruhu, která dále významně klesá v nenasycených makrocyclických systémech s planární

strukturou. Pro kovový ion v makrocyklické kavitě snižuje ztráta flexibility možné cesty pro disociaci ligandu, což má za následek zvýšení kinetické stability systému.^{3,6,8}

1.1.2 NEOBVYKLÉ GEOMETRIE A OXIDAČNÍ STAVY

Ve srovnání s analogy s otevřeným řetězcem mají makrocykly stereochemická omezení vyplývající z jejich cyklické povahy. Tato omezení závisí na celkové velikosti makrocyklického kruhu a počtu a povaze chelátových kruhů vytvořených koordinací s kovovým iontem, protože ty mohou dále ovlivnit polohy donorových atomů, jak vůči sobě navzájem, tak vůči centrálnímu iontu. V případě, že je velikost makrocyklické kavity zcela odpovídající pro příslušný kovový ion, dojde k výraznému navýšení konstanty stability oproti komplexu s analogickým nemakrocyklickým ligandem. V případě, že je kovový ion menší než velikost centrální dutiny, pak tvorba komplexu povede k prodloužení koordinačních vazeb. Pokud je kovový ion naopak příliš velký, dojde ke zkrácení vazebných délek nebo k vytěsnění kovového iontu z makrocyklické kavity. Pro stericky rigidní kruhy bude deformace ligandu energeticky nepříznivá. Takovéto „namáhání“ makrocyklického kruhu během koordinace může podporovat vznik méně běžných tvarů koordinačních polyedrů pro určité kovové ionty, kterých by za běžných podmínek nemohlo být dosaženo.⁶ Např. měďné ionty nejčastěji vystupují v tetraedrickém uspořádání s koordinačním číslem čtyři. Koordinací s vhodnými makrocyklickými ligandy bylo dosaženo koordinačního čísla pět s uspořádáním koordinační sféry ve tvaru čtvercové pyramidy.¹² Jiným příkladem může být méně běžné trigonálně prizmatické uspořádání koordinační sféry pro kobaltnaté ionty v komplexech s triazamakrocyklickými ligandy s pendantními alkoholovými rameny, kdy struktura konkrétního komplexu v sobě odráží kompatibilitu nebo nekompatibilitu centrální dutiny pro sterické a elektronové požadavky příslušného kovového iontu a dále schopnost ligandu přizpůsobovat se koordinovanému iontu.¹³

Makrocyklické ligandy jsou zvláště účinné při stabilizaci široké škály oxidačních stavů. V mnoha případech makrocyklické komplexy obsahují kov v odlišném elektronickém základním stavu ve srovnání s odpovídajícími komplexy necyklických ligandů. Oxidační nebo redukční tendence kovového iontu může souviset se stereochemickými vlastnostmi komplexu a s jeho vazebnými parametry. Neobvyklé elektrochemické chování je také často spojené s neideálními koordinačními vazbami v cyklických komplexech. Výsledný oxidační stav kovového iontu je možné měnit prostřednictvím úpravy skeletu ligandu, včetně změny donorových atomů, denticity ligandu, velikosti makrocyklické kavity, stupně nenasycení a přítomnosti substituentů.⁸ Například začlenění iontu do polyazamakrocyklických systémů

může vést k vyšším oxidačním stavům (např. Ni^{III}, Cu^{III}). Stabilizace takovýchto vysokých oxidačních stavů centrálního kovového iontu je výsledkem kombinovaného příspěvku jak termodynamických, tak kinetických efektů. Oxidovaný kovový kation, který je uzavřen uvnitř cyklické struktury ligandu, může mít výrazně sníženou reaktivitu vůči působení redukčních činidel (a to včetně rozpouštědla).¹⁴ Velkou schopností stabilizace neobvyklých oxidačních stavů disponují nenasycené makrocyklické systémy, obzvláště ty, které odpovídají Hückelovým aromatickým systémům. Rigidní struktura těchto látek udržuje kovový ion stabilizovaný v daném oxidačním stavu.^{8,15}

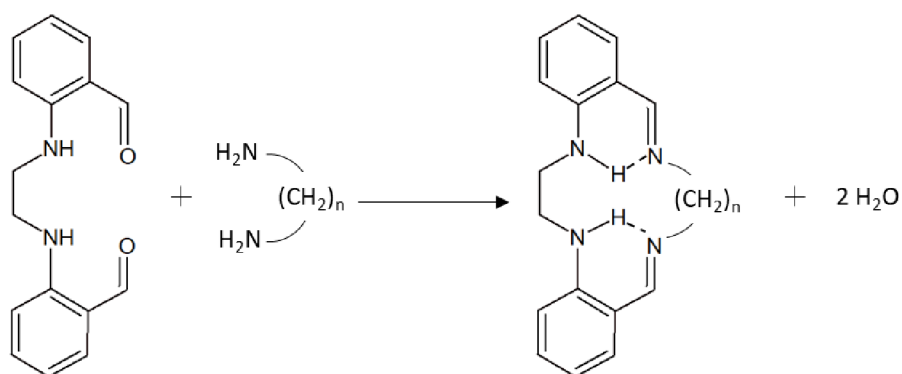
Makrocyklické ligandy s vhodnou kombinací velikostí kruhu, charakteru a umístění donorových atomů vykazují značnou extrakční selektivitu pro požadované kovové ionty.¹⁶ Tyto sloučeniny proto nacházejí využití zejména pro separaci kovových iontů (např. syntéza nových chromatografických materiálů), vývoj iontově selektivních elektrod, nebo skladování a transportu iontů *in vivo*. Selektivita iontů byla nejprve vysvětlována na základě nejtěsnější shody mezi atomovým poloměrem koordinovaného kovového iontu a velikostí makrocyklické kavity, jinými slovy nejstabilnější komplex měl být tvořen iontem kovu s členem řady makrocyklů, kde je největší shoda v iontovém poloměru a ve velikosti kavity makrocyklického ligandu. Po provedení podrobných studií iontové selektivity vybraných tetraazamakrocyklů byla prokázána značná flexibilita makrocyklických kruhů, které mohou velmi stabilně vázat i kovové ionty, které svou velikostí neodpovídají velikosti centrální kavity, ale koordinují se nad rovinu donorových atomů. Pořadí selektivity je dáno řadou faktorů, jako je např. konformace ligandu před a po komplexaci nebo počet a povaha vytvořených chelátových kruhů.^{9,17}

1.2 SYNTÉZA MAKROCYKlickÝCH LIGANDŮ

Publikované syntézní postupy makrocyklických ligandů lze rozdělit do dvou velkých skupin. První skupina zahrnuje všechny přímé organické syntézy, které nezávisí na řídicím vlivu kovového iontu. U druhé skupiny cyklizačních reakcí je tvorba produktu zásadně ovlivněna přítomností kovového iontu, který působí jako templát pro cyklizační reakci, a napomáhá tak vhodnějšímu uspořádání reakčních komponent. Výběr vhodné cyklizační strategie závisí na konkrétní požadované makrocyklické struktuře.¹⁸

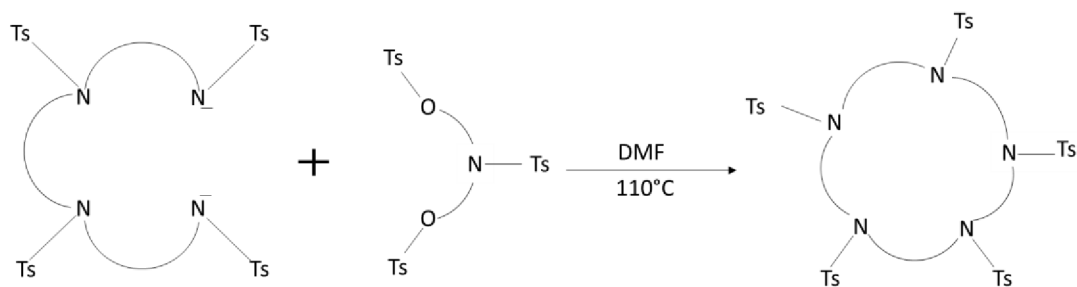
1.2.1 PŘÍMÉ KONDEZAČNÍ REAKCE

Maximalizace výtěžků cyklizačních reakcí může být limitována konkurenční lineární polymerací a dalšími vedlejšími reakcemi. Pokud by byly prováděny pouze kondenzační reakce bez vhodných úprav reakčních komponent a reakčních podmínek (např. přítomnost vhodných protektivních skupin), ve výsledných produktech reakce by často převládaly polymerní struktury nad cyklickými produkty. V některých specifických systémech (typicky s velmi rigidní strukturou) mohou i přímé reakce dosahovat velkých výtěžností. U některých reakcí napomáhají stabilizaci kruhu a jisté preorganizaci reaktantů vodíkové můstky.¹⁸



Obr. 2 Příklad přímé cyklizační reakce

Mezi nejvýznamnější syntézní postupy patří Richman-Atkinsonova syntéza, která zapříčinila velký rozvoj makrocyclické chemie. V rámci této cyklizační reakce se při kondenzačním kroku používají pretosylované reaktanty v mírně zředěném prostředí. Vysokých reakční výtěžků je zde dosahováno díky vlivu objemných tosylových skupin, které snižují počet konformačních stupňů volnosti (jako je např. volná rotace vazby) v reaktantech a meziproduktech reakce.¹⁸ Richman-Atkinsonova cyklizace patří k nejpoužívanějším metodám zejména pro přípravu makrocyclických polyaminů (polyazamakrocyklů). Principiálně se jedná o reakci bis(p-toluensulfonamidové) soli s bis(tosylátem) nebo mesylátem v bezvodém dimethylformamidu (DMF). Bis(p-toluensulfonamidová) sůl může být vhodně vytvořena *in situ* smísením reakčních činidel v DMF v přítomnosti báze, jako jsou např. bezvodý K_2CO_3 nebo Cs_2CO_3 . Makrocyclizace je zde podporována preorganizací reakčních komponent, která je výsledkem přítomnosti objemných tosylových skupin. Následná detosylace vede ke vzniku odpovídajících makrocyclických kruhů obsahujících pouze sekundární atomy dusíku. Běžnou metodou pro odstranění tosylových ramen je zahřívání v horké H_2SO_4 .¹⁹

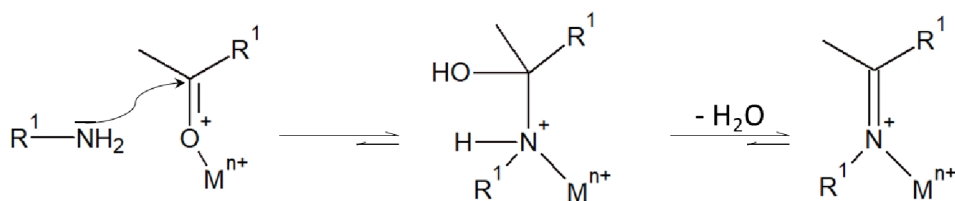


Obr. 3 Schéma Richman-Atkinsonovy cyklizace

1.2.2 TEMPLÁTOVÉ SYNTÉZY

Templátové syntézy jsou založeny na templátovém efektu, který odráží řídicí vliv kovového iontu v konkrétní syntéze. Jedná se o transformační typ reakce, kdy díky koordinaci kovového iontu s alespoň jednou molekulou reaktantu, dochází k usnadnění makrocyklizační reakce. Templátový efekt lze interpretovat dvěma způsoby, a to na základě kinetických a termodynamických efektů. Z kinetického hlediska kovový iont direktivně řídí sterický průběh postupných reakcí vedoucí k požadovanému cyklickému produktu. Díky koordinaci reaktivních funkčních skupin reaktantů na kovový iont dochází k udržení správné geometrie ligandu podporující intramolekulární cyklizaci. Termodynamický efekt templátové reakce spočívá v preferenční koordinaci kovového iontu na jednu ze složek reaktantu, čímž dochází k porušení existující rovnováhy a jejímu posunutí ve prospěch vznikajícího komplexu. Templátující iont může hrát v cyklizačních procesech i méně zřejmé role jako např. maskování či aktivování funkčních skupin.^{18,20}

Nejrozšířenějším typem templátových reakcí je tzv. *Schiff-base* kondenzace mezi aminy a aldehydy nebo ketony. Tento mechanismus vede k vytvoření iminové vazby (Schiffovy báze).¹⁸



Obr. 4 Kondenzační reakce vedoucí ke vzniku Schiffovy báze.

1.3 VYUŽITÍ

Následující výčet je zaměřen na makrocyclické polyaminy (především na tetraazamakrocyclky), které jsou předmětem experimentální části této práce, a na jejich využití v oblasti medicíny, magnetismu a katalýzy.

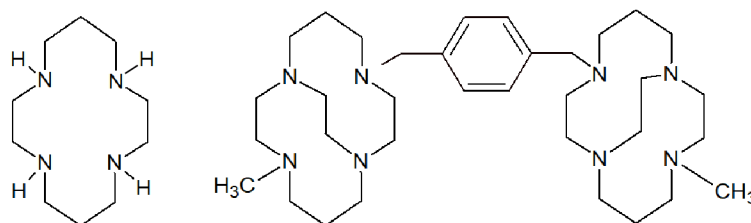
1.3.1 MEDICÍNA

Tetradentátní N_4 nebo hexadentátní N_6 ligandy obsahující pyridylmethylové skupiny jsou schopny tvořit di- nebo tetranukleární komplexy, ve kterých jsou přítomny biologicky zajímavé ionty kovů v různých oxidačních stavech. Možné využití v celé řadě medicínských aplikací přináší zejména možnost modifikace molekulového skeletu konkrétních polyaminových cyklů. Přítomnost volných sekundárních aminových dusíků umožňuje vázat různé druhy substituentů, a to od anorganických aniontů až po sloučeniny biologického významu (fosfáty, ATP, DNA, RNA). Biologický potenciál polyazamakrocyclů je studován např. pro léčbu nemoci AIDS nebo nádorových onemocnění.²¹ U některých komplexů byla též prokázána cytotoxická aktivita vůči nádorovým buňkám, která zahrnovala různé formy poškození DNA (štěpení, síťování, blokování transkripčních mechanismů), ale také snižování koncentrace makroergních sloučenin uvnitř nádorových buněk. Kromě toho mohou být polyazamakrocyclické ligandy značeny kovovými radionuklidy a dále poté využívány v oblasti radioterapie nebo zobrazovacích technik, jako je magnetická rezonance (MRI).

Některé komplexy makrocyclických ligandů vykazují antibakteriální aktivitu. Příkladem mohou být komplexy Cu^{II} s tetraazaomakrocyclickými ligandy, které byly testovány *in vitro* proti pěti druhům bakterií, konkrétně *S. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *B. pumilus*, *B. megaterium* a *P. aeruginosa*.¹ Tyto komplexy byly odvozeny o-ftalaldehydu reakcí s příslušnými diaminy. Jednotlivé komplexy se navzájem lišily svými pendantními rameny a použitou mědnatou solí (a tedy i jinými ligandy v axiálních polohách). Šest z dvanácti komplexů vykazovalo vyšší účinnosti proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím

v porovnání s komerčně dostupnými preparáty. Podobné závěry byly popsány již dříve, kdy u stejného typu ligandu byl použit jiný centrální kovový ion – Cr^{III}. I v tomto případě bylo u některých komplexů dosaženo vyšších antimikrobiálních účinností v porovnání s komerčně dostupnými antibiotiky.²²

Tetraazamakrocyclické ligandy a jejich komplexy jsou dále intenzivně studovány kvůli svým imunochemickým vlastnostem souvisejícím s léčbou viru HIV. Na základě dříve publikovaných výsledků byly popsány tetraazamakrocyclické látky vykazující anti-HIV aktivitu, která spočívala v blokaci virových koreceptorů CXCR4, které umožňují fúzi a vstup viru do lidských buněk.^{23–25} Jednalo se především o cyklam a jeho deriváty (*Obr. 5*), které byly syntetizovány substitučními reakcemi na atomech dusíku. Výsledky dříve publikovaných studií prokázaly antiHIV účinky cyclamu, které lze posílit přidáním vhodných substituentů nebo konjugací za tvorby bicyclamů.²³ Dále byly publikovány bicyclamové konjugáty vystupující jako vyšší a selektivnější inhibitory HIV, oproti monocyklickým substituovaným analogům.²⁶ Některé ze syntetizovaných látek vstoupily i do klinických studií, ze kterých byly ale následně vyřazeny kvůli vedlejším kardiálním účinkům.²⁷ Na tento výzkum bylo úspěšně navázáno v roce 2019, a to syntézou nových vysoce afinitních CXCR4 antagonistických komplexů přechodných kovů s konfiguračně omezenými bis-tetraazamakrocyclickými ligandy (rovněž na bázi cyclamu). Bylo prokázáno, že topologická složitost těchto zkříženě přemostěných tetraazamakrocyclů, tzv. cross-bridged cyclamů (*Obr. 5*), umožňuje účinnou vazbu na aspartátové postranní řetězce výše zmíněného chemikinového receptoru.²⁸



Obr. 5 Cyclam (vlevo) a jeho derivát (odvozený od přemostěného tzv. cross-bridged cyclamu)

Polyazamakrocyclické ligandy jsou dále využívány v oblasti radioterapie, a to zejména díky schopnosti pevně vázat radionuklid uvnitř makrocyclické kavity. Struktura a fyzikální vlastnosti komplexu radionuklid-chelátor mohou mít velký dopad na biodistribuci a vlastnosti cílených radiopeptidů, které se vážou na konkrétní molekulové cíle nacházející se na povrchu

nádorových buněk. Tri- a tetraazamakrocyclické chelátory jsou intenzivně zkoumány pro použití v molekulárním zobrazování pomocí PET nebo cílené radioterapie. Makrocyclus zde vystupuje jako pevný nosič β^+ zářiče, který díky navázání na vhodné radiofarmakum pomáhá transportovat radionuklid do místa určení. Komplexní náboj a geometrie komplexu radionuklid-chelátor dále výrazně ovlivňuje chování efektorových radiopeptidů.²⁹ V případě oligometastatického karcinomu prostaty byl jako vhodný molekulový cíl zvolen GRPR (receptor uvolňující gastrin), pro který byl vybrán PEG2-RM26 jako peptidický řetězec s dostatečnou mírou selektivity a afinity k GRPR.³⁰ Následně byla provedena studie zaměřená na účinnost příslušných konjugátů radionuklidu, vhodných makrocyclů a peptidových řetězců, v zobrazování nádorů exprimujících GRPR.³¹ Na radiofarmakum (PEG2-RM26) byly navázány čtyři chelátory v podobě tri- a tetraazamakrocyclických ligandů, které se dále lišily počtem acetátových pendantních ramen. Tyto ligandy zajišťovaly přenos radionuklidu ^{57}Co , vhodného β^+ zářiče pro diagnostické vyšetření PET. V rozsáhlé studii byl porovnán vliv odlišného náboje komplexů a geometrie na biodistribuci v živých organismech. Publikované výsledky potvrdily, že odlišný náboj komplexů a jejich geometrie hrál významnou roli v biodistribuci v živých organismech. Nejlepší výsledků *in vivo* dosáhl konjugát ^{57}Co -DOTA-PEG2-RM26, který vykazoval dvojnásobně vyšší zachování aktivity v nádorech, což koreluje s lepší vazebnou afinitou.

Tetraazamakrocyclické ligandy jsou dále součástí klinických studií, např. pro somatostatinové receptory (SSTr), které jsou exprimovány na mnoha neuroendokrinních nádorech, kde tvoří cheláty s pozitronovým zářičem ^{64}Cu .³²

1.3.2 KATALÝZA

V oblasti katalýzy jsou komplexy tetraazamakrocyclických ligandů součástí studií na světlem indukovaná štěpení vody na vodík a kyslík. Jedná se o velmi atraktivní způsob výroby vodíku, který je v současné době považován za jeden z nejslibnějších čistých obnovitelných paliv budoucnosti.³³ Vývoj katalyzátorů založených na komplexech přechodných kovů k provádění fotokatalytické redukce je aktivní výzkumná oblast, která dala vzniknout velkému množství nových sloučenin. Molekulární systémy katalyzující vyvíjení vodíku byly v minulosti omezeny pouze na komplexy ušlechtilých kovů (nejčastěji rhodia³⁴ a platiny³⁵). Jiné systémy vykazovaly převážně nízkou účinnost, a to v důsledku nízké stability katalyzátoru. Zapojení makrocyclických ligandů, zejména tetraazamakrocyclů, umožnilo syntézu dalších látek, a to i s jinými centrálními atomy, které jsou více dostupné. Tetraazamakrocyclické ligandy do komplexních sloučenin přinášejí možnosti úpravy

elektronických efektů ligandů nebo možnosti začlenění proton donorových skupin do druhé koordinační sféry kovu, čímž se usnadní krok tvorby vazby H–H strategickým umístěním protonu.³⁶ Výsledky dříve publikovaných studií potvrdily, že objemnost a elektronové vlastnosti substituentů vázaných na N-donorových atomech určují geometrii a elektronovou hustotu na kovovém centru, což může vést ke změně vlastností výchozích komplexů. Příkladem může být ovlivnění pK_a hydridů kobaltu ($Co^{III}-H$), které může zásadně ovlivňovat rychlost tvorby meziproduktů reakce vývoje vodíku.³⁷

Velká pozornost byla věnována studiu stechiometrických katalytických oxidací za použití N-donorových makrocyclických ligandů, které by dokázaly napodobit přírodní metaloenzymy, schopné vysokoučinné katalýzy za standardních podmínek. Tyto biokatalyzátory na bázi mědi (např. hemocyanin, tyrozináza) a nehemového železa jako primární oxidanty využívají molekulární kyslík ze vzduchu.³⁸ Výzkum v této vedl k syntéze široké skupiny zejména pyridin obsahujících azamakrocyclů, které by byly schopny napodobit vazbu a aktivaci kyslíku v přírodních systémech.³⁹ Studium těchto biomimetických katalyzátorů bylo nejprve postaveno na syntéze komplexů železa, v pozdějších studiích bylo železo nahrazeno např. manganem,⁴⁰ palladiem⁴¹ či niklem.^{42,43} Komplexy železa nalézají potenciální využití zejména v cis-dihydroxylačních reakcích olefinů nebo v epoxidacích.³⁸ Dále byly publikovány komplexy niklu, vykazující vysokou katalytickou účinnost při chloraci a oxidaci vazeb C–H s chlornanem sodným jako koncovým oxidantem v přítomnosti kyseliny octové.⁴² Ačkoliv tento katalyzátor převyšuje svou reaktivitou dříve připravené komplexy až o několik řádů, je stabilní pouze při velmi nízkých teplotách ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$).⁴²

Katalýza komplexů přechodných kovů dále slouží jako všestranný nástroj pro vytváření stereoselektivních vazeb C–C a také vazeb C–X.³⁸ Pro tento typ tzv. asymetrické katalýzy je naprosto zásadní, aby byly ligandy zcela přizpůsobeny nejen pro danou reakci, ale také pro každý jednotlivý substrát, protože i malé změny konformace mohou do značné míry ovlivnit výkon katalyzátoru.⁴⁴ Z toho důvodu se jeví jako velice výhodné použití N-donorových makrocyclických ligandů, které lze snadno přizpůsobit vhodnými funkčními skupinami na atomech dusíku, za účelem získání předem organizovaných ligandů schopných vázat určité kovové ionty. Díky možné strukturální variabilitě, schopnosti preorganizace a vysoké stabilitě komplexních sloučenin byla provedena řada studií zaměřená na syntézu katalyzátorů s azamakrocyclickými skelety. Přechodné kovy v komplexech s pyridin obsahujícími tetraazamakrocycly byly součástí studií např. pro katalýzu syntézy enantiomerně čistých cyklopropanů.³⁸ Cyklopropany lze získat z určitých diazosloučenin, které jsou schopny přenášet karbenovou skupinu na nenasycené dvojně vazby. Tyto reakce probíhají za vysokých

teplot, které vedou mimo jiné k tvorbě volných karbenů. Přítomnost přechodných kovů jako katalyzátorů intermolekulárního přenosu karbenů napomáhá kontrolovat selektivitu reakce a umožňuje rovněž snížení reakčních teplot. Studie zaměřené na vhodné diastereoizomerní a enantiomerní reakce byly v minulosti založeny především na syntéze vhodně substituovaných porfyrinových komplexů ruthenia, kobaltu a iridia.⁴⁵ V posledních letech ale byly publikovány úspěšné aplikace mědných komplexů pyclyenu jako katalyzátorů enantioselektivní cyklopropanační reakcí alkenů.⁴⁶

1.3.3 MAGNETISMUS

Neobvyklá stereochemická uspořádání koordinačních sfér některých makrocyclických ligandů, spojená především s tvorbou méně běžných koordinačních čísel, nabízí potenciální využití v oblasti jednomolekulových magnetů (*Single-Molecule Magnets* – SMMs).⁴⁷

Jako SMMs jsou označovány látky vykazující pomalou relaxaci magnetizace, typicky v řádu mikrosekund ve vzácných případech až milisekund. Polynukleární a/nebo mononukleární komplexy přechodných kovů nesoucí nepárové elektrony mají nenulový magnetický moment, který je souhlasně polarizován s vloženým vnějším magnetickým polem. Po vypnutí magnetického pole dochází u paramagnetických látek k okamžité relaxaci, způsobené ztrátou magnetické polarizace. Naopak SMMs vykazují relativně pomalou magnetickou relaxaci, kterou lze charakterizovat pomocí magnetochemických experimentů (ve stejnosměrném či střídavém poli). Externí magnetické pole zapříčiní, že veškeré spiny v daném systému zaujmou souhlasné uspořádání, dojde k tzv. saturaci magnetizace. Vysoká energetická bariéra mezi spinovými stavy následně zapříčiní, že magnetizace zůstane zachována i po vypnutí vnějšího magnetického pole a k jejímu poklesu dochází jen pozvolna. V případě, že je demagnetizace provedena při tzv. blokovací teplotě, dochází k „zmražení“ magnetizace, protože systém nemá dostatek energie pro navrácení se zpět do rovnovážného stavu.^{48,49}

SMMs nacházejí potenciální využití zejména v oblasti molekulární elektroniky, v kvantových počítačích a také jako vysokokapacitní paměťová zařízení. Molekulové magnety by mohly vést k další miniaturizaci a také zvýšení rychlosti a energetické účinnosti přenosných elektronických zařízení. Omezení současné křemíkové elektroniky a magnetických materiálů používaných pro ukládání a zpracování informací narážejí na velikosti magnetických domén, které by mohly být v budoucnu nahrazeny mnohem menšími molekulovými magnety. Obecný zájem o informačně komunikační technologie, tak podpořil mnoho studií zaměřených na syntézu SMMs s dostatečnými energetickými bariérami mezi

jednotlivými hladinami, jejichž provozní teplota by zároveň umožňovala praktické využití.⁵⁰ V minulosti byla syntéza směřována především k vícejaderným komplexům (také z toho důvodu, že první SMM byl na bázi polyjaderného Mn₁₂ komplexu),⁵¹ ve kterých byly ionty přechodných kovů propojeny můstkujícími ligandy. V posledním desetiletí byla ale připravena řada mononukleárních komplexů s makrocyclickými ligandy, obsahujících zejména lanthanoidy,^{52,53,54} ale též komplexy niklu,^{55,56} železa^{55,57} nebo kobaltu.^{48,55,58} Výhodou použití azamakrocyclických ligandů (a zejména Schiffovýchází) je vysoká konformační rigidita molekulového skeletu, která ve vhodných případech, myšleno v kombinaci s vhodným koordinujícím se iontem, může vést k tvorbě neobvyklých koordinačních čísel a geometrií. Ty potom mohou navyšovat celkovou magnetickou anizotropii komplexu a otevírají tak cestu k SMMs.⁵⁹

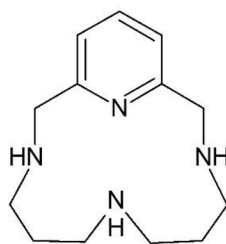
2 STRUČNÝ PŘEHLED 12–14ČLENNÝCH MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ

V této části diplomové práce byla provedena literární rešerše zabývající se 12–14člennými makrocyklickými ligandy, zaměřená především na tetraazamakrocykly obsahující pyridinové jádro ve svém makrocyklickém skeletu.

Zavedením pyridinu do tetraazamakrocyklického skeletu ovlivňuje termodynamické i kinetické parametry výsledných komplexů. Pyridinový kruh navíc zvyšuje celkovou konformační rigiditu molekulového skeletu a tím otevírá cestu ke studiu komplexů s kovovými ionty ve vyšších oxidačních stavech. Tyto vlastnosti způsobily velký zájem o studium pyridin obsahujících makrocyklických komplexů.³⁸ Vzhledem k rozsáhlosti této problematiky, a pro potřeby této diplomové práce, je následující pasáž zaměřena zejména na literární rešerši ligandů 14-pyN₄ a 12-pyN₄ (pyclenu), jejich derivátů a připravených komplexů.

2.1 LIGAND 14-pyN₄

Jedná se o 14členný tetraazamakrocyklický systém, obsahující tedy čtyři N-donorové atomy, z nichž jeden je součástí pyridinového jádra.¹⁹



Obr. 6 Ligand 14-pyN₄

2.1.1 TEMPLÁTOVÁ SYNTÉZA

Tato metoda byla vyžívána zejména v letech 1984–1990, kdy byla pospána celá řada derivátů odvozených od tohoto ligandu.^{60–64} Při přípravě se vycházelo z kondenzační reakce pyridin-2,6-dikarbaldehydu a bis(3-aminopropyl)aminu za přítomnosti templátujícího iontu kovu. Jako templátující ionty byly používány nikelnaté a měďnaté soli, přičemž při užití mědi

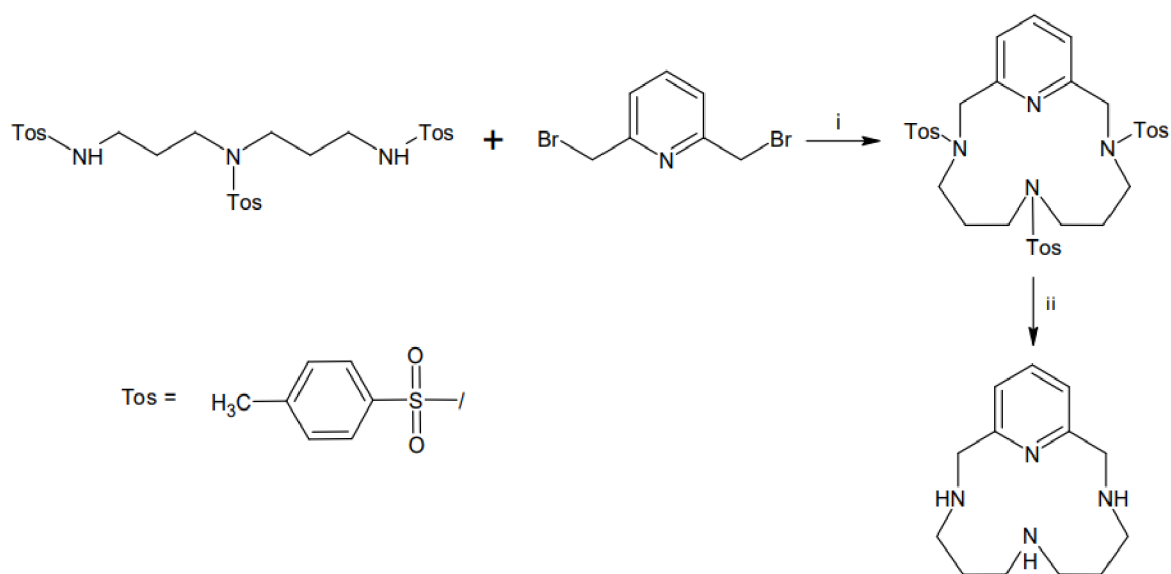
bylo dosahováno lepších výsledků (výťažnost činila až 85 %, ⁶² v případě niklu se jednalo pouze o 40 %).⁶¹ Syntéza s niklem byla později optimalizována až na 72 %.⁶⁵

Obě výchozí látky této syntézy jsou komerčně dostupné. Aldehyd lze případně jednoduše připravit esterifikací kyseliny pikolinové, následovanou redukcí vzniklého methylesteru NaBH₄⁶⁶ a oxidací alkoholu.⁶⁷

První krok zahrnuje cyklizaci pyridin-2,6-dikarbaldehydu s aminem v přítomnosti kovového iontu za vzniku diiminového komplexu (Schiffovy báze).⁶¹ Ten je dále redukován, nejčastěji *in situ*, užitím NaBH₄,⁶⁵ ale byla provedena též katalytické hydrogenace prostřednictvím PtO₂/H₂.⁶⁰ Ligand je z komplexu uvolněn pomocí vhodného demetalačního činidla, v případě niklu za pomoci KCN, v případě mědi použitím sulfidu sodného (viz *Kapitola 6.1; Obr. 28*).^{64,65}

2.1.2 RICHMAN-ATKINSONOVA CYKLIZACE

Tato metoda spočívá v SN₂ reakci mezi bis(methyl)pyridinovým halogenderivátem a polyaminovým substrátem s chránicími skupinami. Nejčastěji byl používán 2,6-bis(brommethyl)pyridin,^{19,68,69} méně potom 2,6-bis(chlormethyl)pyridin⁷⁰ (vzhledem k vyšší reaktivitě bromderivátů), a jako chránicí skupina nejčastěji *p*-toluensulfonyl. 2,6-Bis(brommethyl)pyridin i 2,6-bis(chlormethyl)pyridin lze jednoduše připravit přímou halogenací pyridin-2,6-dimethanolu, a to s velmi vysokými výtěžky až 95 %.^{71,72} Tosylace polyaminového substrátu se provádí v bazickém prostředí. V rámci této reakce je dosahováno velkých výtěžností v rozmezí 90–95 %.^{71,73} Nevýhodou práce s tosylovými skupinami jsou drastické podmínky jejich odstranění, které se provádí povařením v koncentrované kyselině sírové při teplotě 150–180 °C.^{68,69} Celková výtěžnost syntézy dle Richman-Atkinsovy metody činí pro cyklizaci 83 % a deprotekcí 69 %.⁶⁸ Alternativou je použití jiných chránicích skupin s mírnějšími podmínkami deprotekcí. V praxi byly již použity SES (*β*-trimethylsilylethansulfonyl),¹⁹ diethylfosfonát,⁷⁰ či nosylová protekční skupina (2-nitrobenzensulfonyl).⁶⁹ V prvním případě cyklizační reakce dosahovala výtěžnosti 61 % a deprotekcí až 83 %.

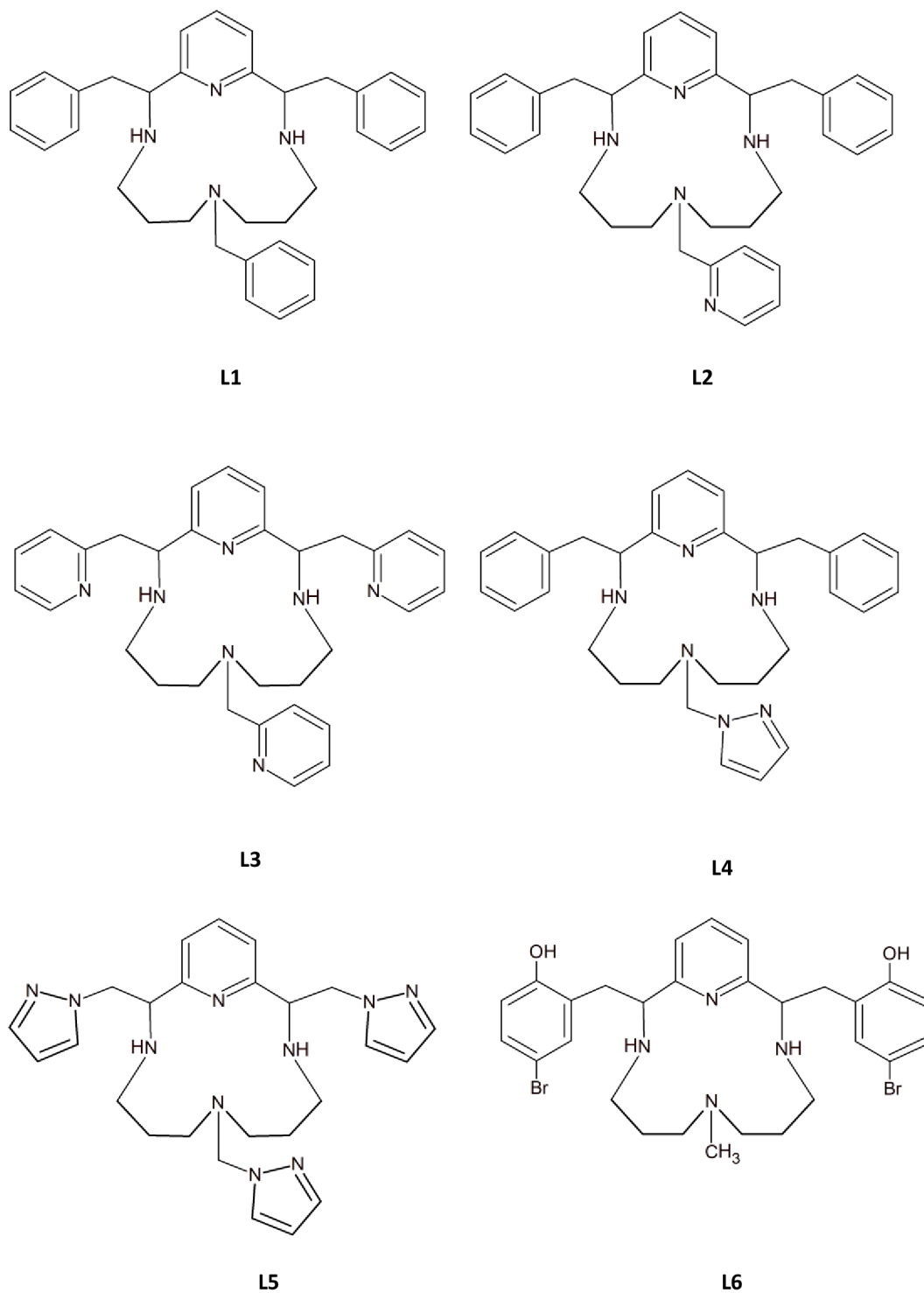


Obr. 7 Richman-Atkinsova cyklizace; (i) DMF + báze; (ii) konc. H₂SO₄, ΔT

2.1.3 DERIVÁTY LIGANDU 14-pyN₄

Substituenty obsahující aromatické komponenty

Od makrocyklu 14-pyN₄ bylo připravené již velké množství derivátů. Některé z nich, např. L2 jsou zajímavé z hlediska svých koordinačních vlastností, kdy mohou tvořit méně běžné koordinační číslo 5.⁶³ U ligandů, které mají v axiální pozici *N*-donorové atomy pyridinu nebo pyrazolu, bylo zjištěno, že dokáží reverzibilně vázat kyslík (L1–L5).⁷⁴ U derivátu 14-pyN₄, jež obsahují *N*-pyridyl deriváty byla zjištěna schopnost procházet biomembránami, s čímž se pojí jejich potenciální využití pro studium těžkých kovů v buňkách. Navíc byla u těchto derivátů prokázána velká selektivita pro kadmennaté ionty.⁷⁵ Dále byly připraveny také deriváty s fenolovými pedantními rameny (L6).⁷⁶

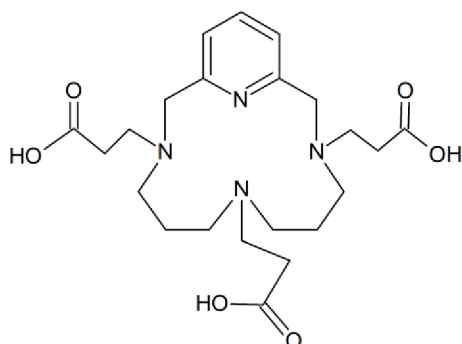


Obr. 8 Přehled ligandů L1–L6

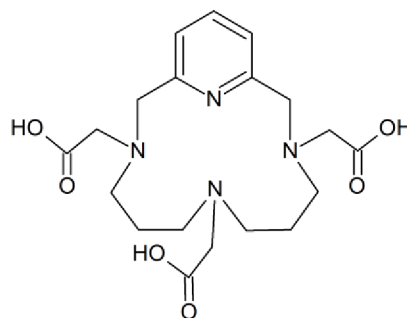
Deriváty s kyselými substituenty

Další oblastí je příprava nových kontrastních látek s potenciálním využitím v MRI. K tomuto účelu byly intenzivně zkoumány analoga obsahující diethylfosfonátová⁷⁰ a methylfosfonátová ramena.⁷⁷

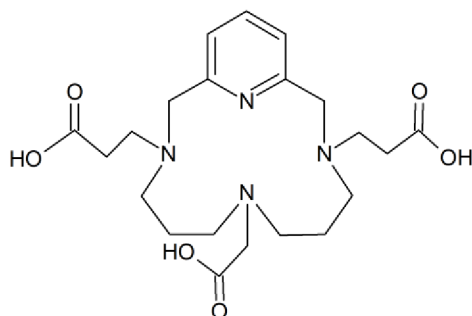
Deriváty obsahující acetátová a propionátovými (L7–L10) pendantní ramena byly připraveny např. za účelem komplexace lanthanoidů, protože přítomnost sedmi potenciálních O- nebo N-donorových atomů může vést k vyšším koordinačním číslům 8 nebo 9.⁶⁹



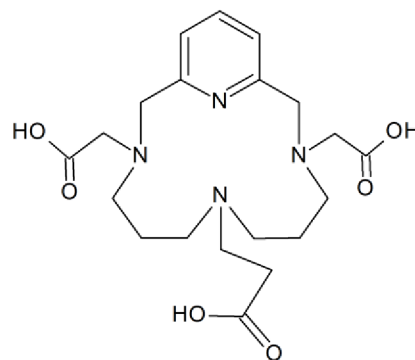
L7



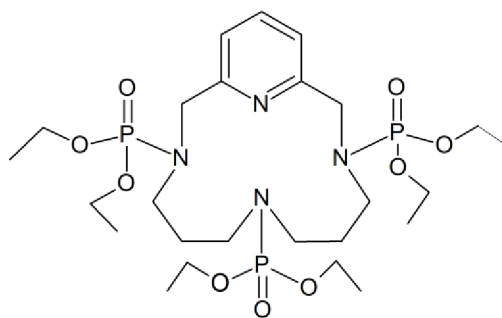
L8



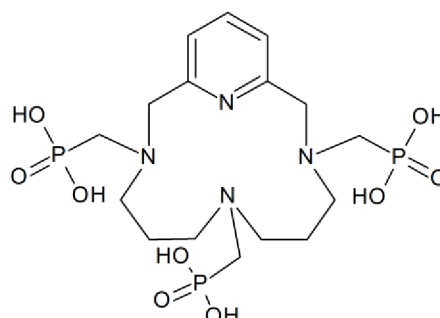
L9



L10



L11

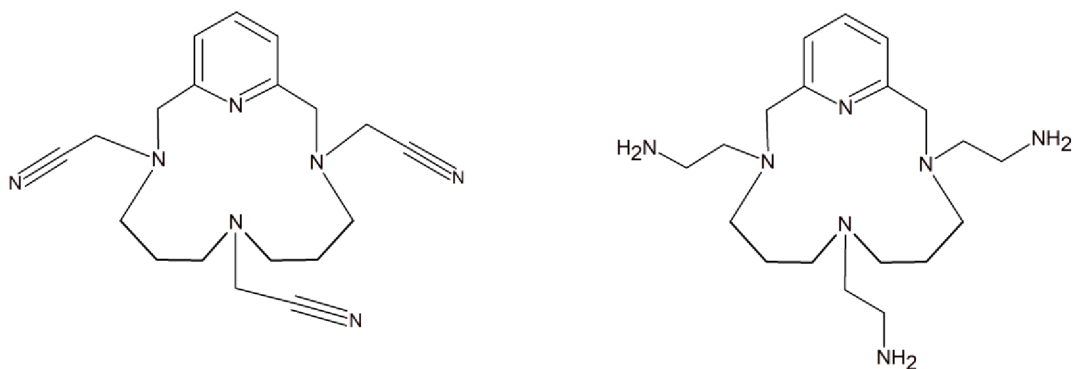


L12

Obr. 9 Přehled ligandů L7–L12

Alkylaminové substituenty

V rámci syntézy alkylaminových pendantních ramen byly nejprve připraveny izolovatelné meziproducty s kyanomethylovými pendantními rameny, jejich redukcí (užitím $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$) potom s výtěžkem 78 % vznikají příslušné ethylaminové ligandy.⁷⁸

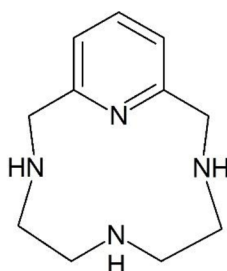


Obr. 10 Ligandy L13 a L14

Všechny tyto ligandy byly připraveny jako trisubstituované i disubstituované. Disubstituovaná analoga byla připravena použitím bis(3-aminopropyl)methylaminu (methylová skupina zablokovala substituci prostředního atomu dusíku), či úpravou poměru reakčních látek.⁷⁸

2.2 PYCLEN (12-pyN₄)

3,6,9,15-Tetraazabicyklo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien



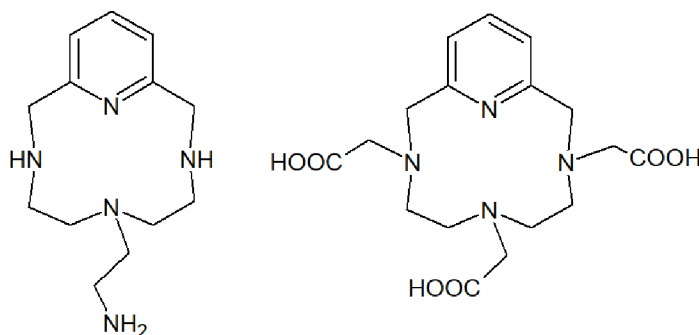
Obr. 11 Ligand 12-pyN₄

Jedná se o pyridin obsahující 12členný azamacrocyklus, se třemi -NH- skupinami. Příprava ligandu vychází z Richman-Atkinsovy metody. Jako nejvýhodnější reakční postup se jeví pětikroková syntéza vycházející z diethanolaminu a 2,6-pyridindimethanolu. Aminové skupiny jsou nejdříve substituovány nosylovými chránícími skupinami. Následuje chlorace *N,N*-bis(2-hydroxyethyl)-4-nitrobenzensulfonamidem (chloračním činidlem je SOCl₂) a dále cyklizace s přísadkem K₂CO₃, pro zachycení vznikajícího HCl, a odstranění nitrobenzensulfonylu působením hydroxidu lithného/kyseliny merkaptooctové se získá konečný produkt. Výtěžnost reakce činila 93 %.⁷⁹

Alternativou je užití tosylových protekčních skupin, cyklizace potom probíhá v prostředí acetonitrilu a deprotekce se provádí refluxem v kyselině sírové, zde se ale výtěžnost snižuje na 80 %.^{80,81}

2.3 DERIVÁTY PYCLENU (12-pyN₄)

Substituce -NH- skupin pyclenu vedla k přípravě derivátů velkého množství derivátů. V řadě studií byly připraveny nesymetricky substituované pyclenové skelety s různou kombinací funkčních jednotek, čímž došlo k zásadním změnám vlastností a koordinačních schopností pyclenu. Regioselektivní N-funkcionalizace tak umožnila jemné ladění komplexačních vlastností úpravou koordinujících se podjednotek, a zapříčinila tak vývoj širokého spektra pyclenových derivátů, které našly své uplatnění zejména v oblasti diagnostických zobrazovacích technik (MRI), radiofarmak nebo katalýzy.^{70,81–84} Některé deriváty pyclenu se staly natolik významnými, že nesou i svá triviální označení jako např. pytren (L15) či PCTA (L16).⁸⁴ Kvůli vysokému počtu připravených ligandů i komplexů není možné ligandy pyclenu dělit dle stejných kritérií jako u výše popisovaného ligandu 14-pyN₄. Následující přehled je tak rozdělen dle hlavních oblastí využití pyclenových derivátů, tedy medicíny a katalýzy, a je zaměřen především na ligandy připravené v posledních deseti letech.

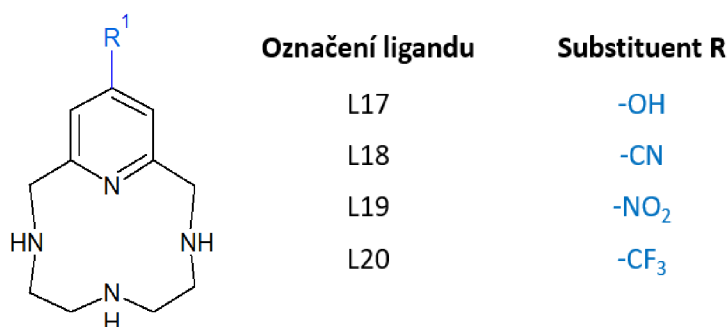


Obr. 12 Ligand pytren (L15; vlevo), PCTA (L16; vpravo)

2.3.1 DERIVÁTY PYCLENU VYUŽITELNÉ V MEDICÍNĚ

V roce 2013 bylo publikováno, že samotný pyclenový skelet vykazuje antioxidační vlastnosti. Makrocyclický hlavní řetězec slouží jako chelatační činidlo pro měď, a tím brání Cu(II)-indukovaným procesům redoxního oxidačního stresu. Tato práce vzbudila zájem o studium schopností pyclenových ligandů jako antioxidantů v biologických systémech. Stejná výzkumná skupina později publikovala navýšení antioxidačního účinku u substituentů v poloze 4

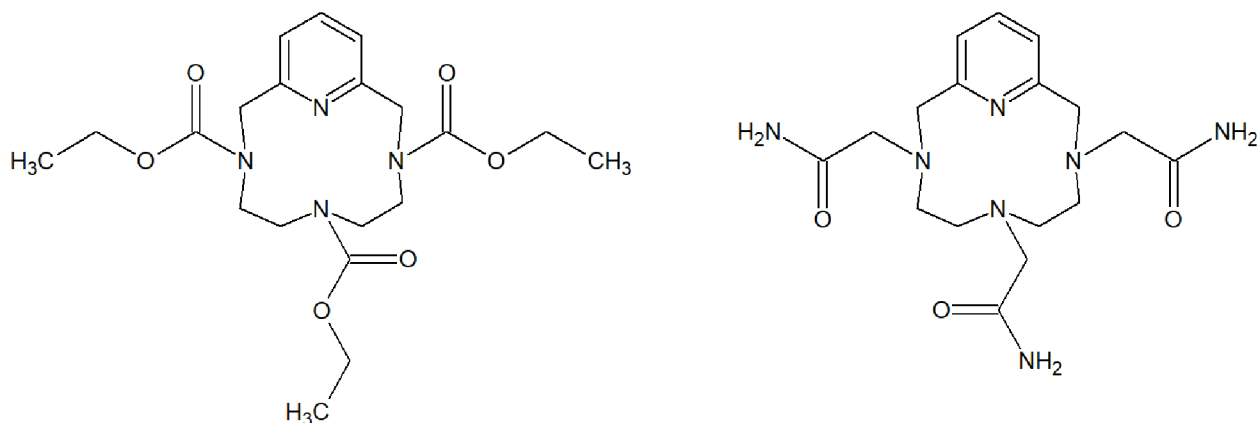
v pyridinovém kruhu. Byla tak popsána syntéza pyclen–OH makrocyklů a v následujících letech byly prokázány jejich chelatační schopnosti přípravou několika komplexů s ionty přechodných kovů Fe^{III} ,⁸⁵ Ni^{II} a Cu^{II} .⁸⁶ Výzkum v této oblasti se dále zaměřil na poskytnutí vhodné metodologie přípravy makrocyklů substituovaných na pyridinovém jádru elektronakceptorními skupinami. Makrocyklizační reakce za Richmanových-Atkinsových podmínek byla podpořena vyšší rozpustností pyridinového prekurzoru a výběrem vhodných chráněných triaminů, které byly kompatibilní s vybranými funkčními skupinami. Byly tak připraveny makrocykly L18–L20 ve vysokých výtěžcích.⁸⁷



Obr. 13 Přehled ligandů L17-L20

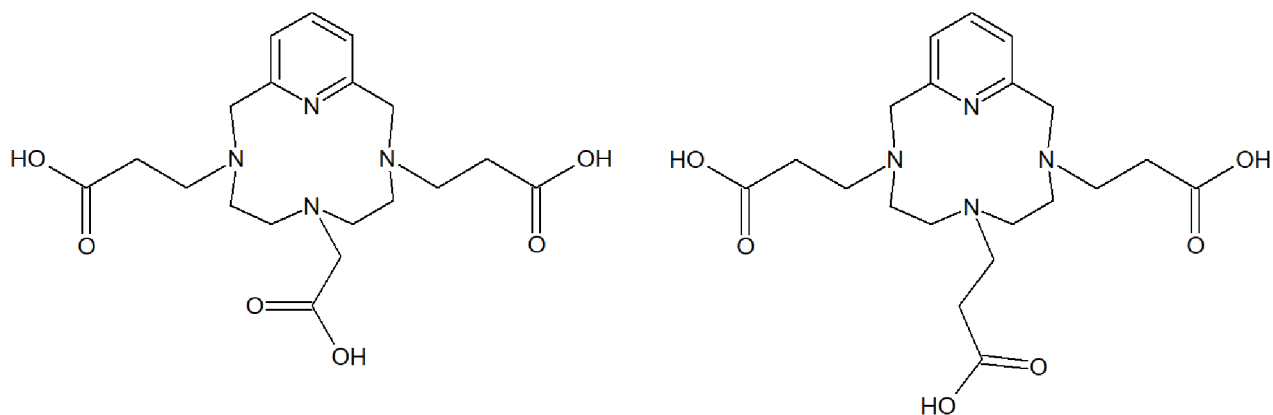
Deriváty pyclelu obsahující tvrdé donorové atomy, které představují záporně nabitě ionty karboxylátových skupin umožňují tvorbu komplexů i s kovy preferujícími tvrdé ionty. Navíc tři sekundární aminy uvnitř makrocyklického skeletu, pyridinový dusík a kombinace N-funkcionalizovaných kyselých řetězců nabízí dostatečný počet potenciálních míst různého stupně tvrdosti, schopné koordinovat i kovové ionty vyžadující vyšší koordinační čísla (typicky lanthanoidy). Vysoká stabilita vzniklých komplexů zabraňuje dalším interakcím komplexovaných iontů s prostředím (molekuly rozpouštědla) a umožňuje použití takových komplexů v biomedicínských aplikacích.⁸⁴

Jako možné kontrastní látky pro zobrazovací techniky MRI byly připraveny symetricky substituované ligandy L21 (komplexy s Mn^{II})⁸⁸ a L22 (komplexy s Ni^{II} a Cu^{II}).⁸⁹



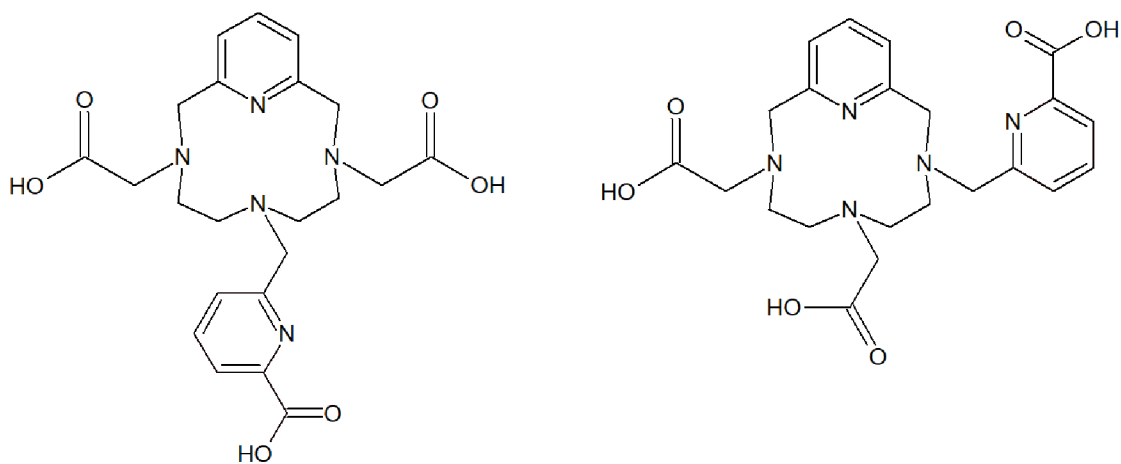
Obr. 14 Ligandy L21 a L22

K desymetrizaci pyclového skeletu byla použita řada postupů. Příkladem regioselektivní N-funkcionalizace je příprava pyclových derivátů s požadovanou sekvencí N-acetátových a N-propionátových postranních řetězců (Ligand L23 a L24).⁹⁰



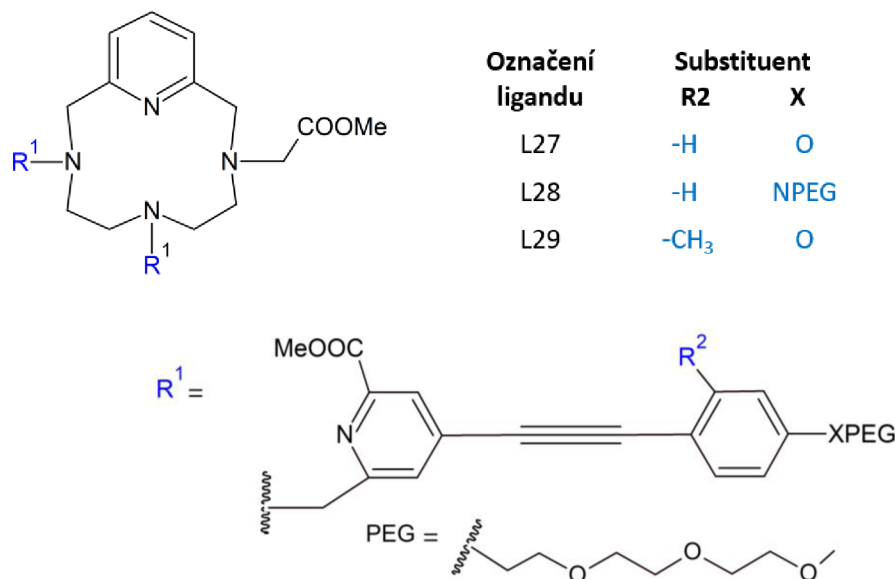
Obr. 15 Ligandy L23 a L24

Dále byly připraveny dva regioizomerní deriváty pyclovu, nesoucí jedno pikolinátové a dvě acetátová pendantní ramena, organizované symetrickým (L25) nebo nesymetrickým (L26) způsobem a jejich komplexy s Y^{III} , Eu^{III} , Tb^{III} , Lu^{III} nebo Yb^{III} .⁹¹



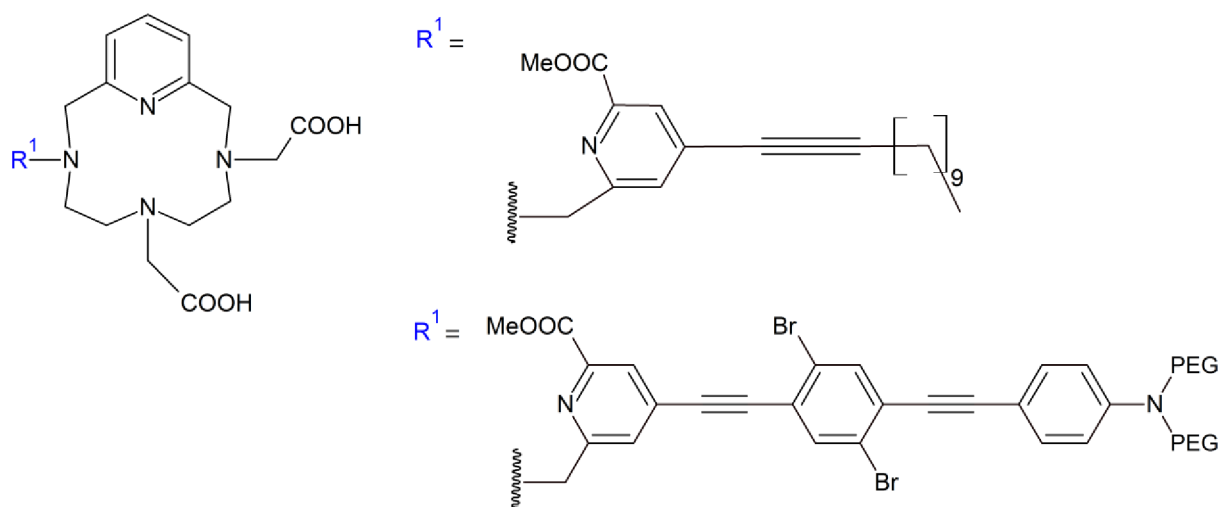
Obr. 16 Ligandy L25 a L26

Další modifikace těchto ligandů vedla k zavedení donor- π -konjugovaných-akceptorových „antén“ na pikolinátová ramena. Nově syntetizované ligandy byly dále použity pro přípravu komplexů lanthanoidů, které vykazovaly slibné vlastnosti jako 1- nebo 2fotonové luminiscenční biosondy. Lipofilní povaha těchto ligandů byla dále upravována další substitucí zavedených antén dlouhými alkylovými řetězci, které umožnily snadnější extrakci připravených komplexů.^{92,93} Doposud provedené *in vivo* experimenty na zvířecích modelech nevykazovaly toxické účinky a ligand L27 byl označen jako vhodný kandidát pro radioterapii pomocí $^{90}\text{Y}^{3+}$.⁹⁴



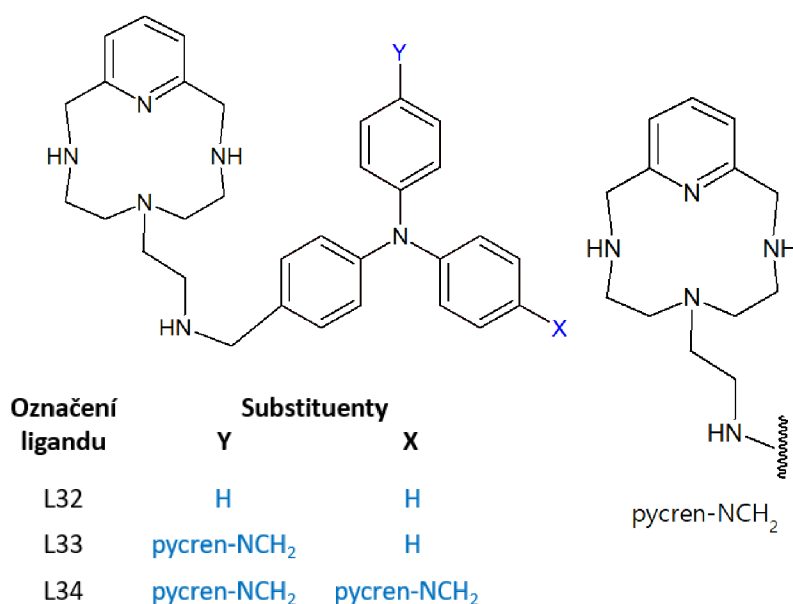
Obr. 17 Přehled ligandů L27–L29

Další úpravou pikolinátové antény byl dále připraven komplex Gd^{III} s L30, který je studován jako vhodné teranostikum.⁹⁵



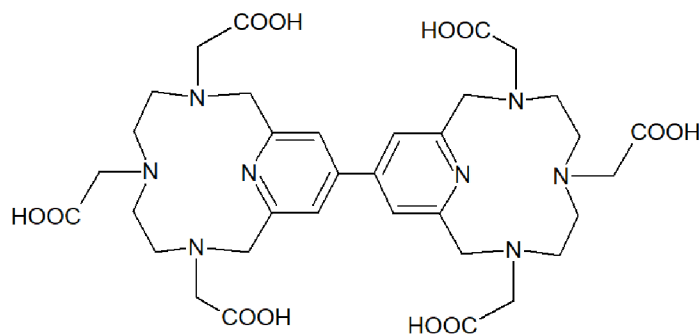
Obr. 18 Ligandy L30 a L31

Další skupinou medicínsky významných ligandů jsou ligandy L32–L34 nesoucí triarylamínová pendantní ramena. Syntéza makrocyklů vycházela z kondenzační reakce pycrenového makrocyklu a triarylfenolových derivátů. Tato ramena posloužila jako můstky pro propojení s dalšími pycrenovými analogy. Tyto ligandy vykazují silnou afinitu k G4s (nekanonickým sekundárním strukturám DNA), přičemž vzájemná vazebná interakce nijak nenarušuje strukturu DNA.⁹⁶



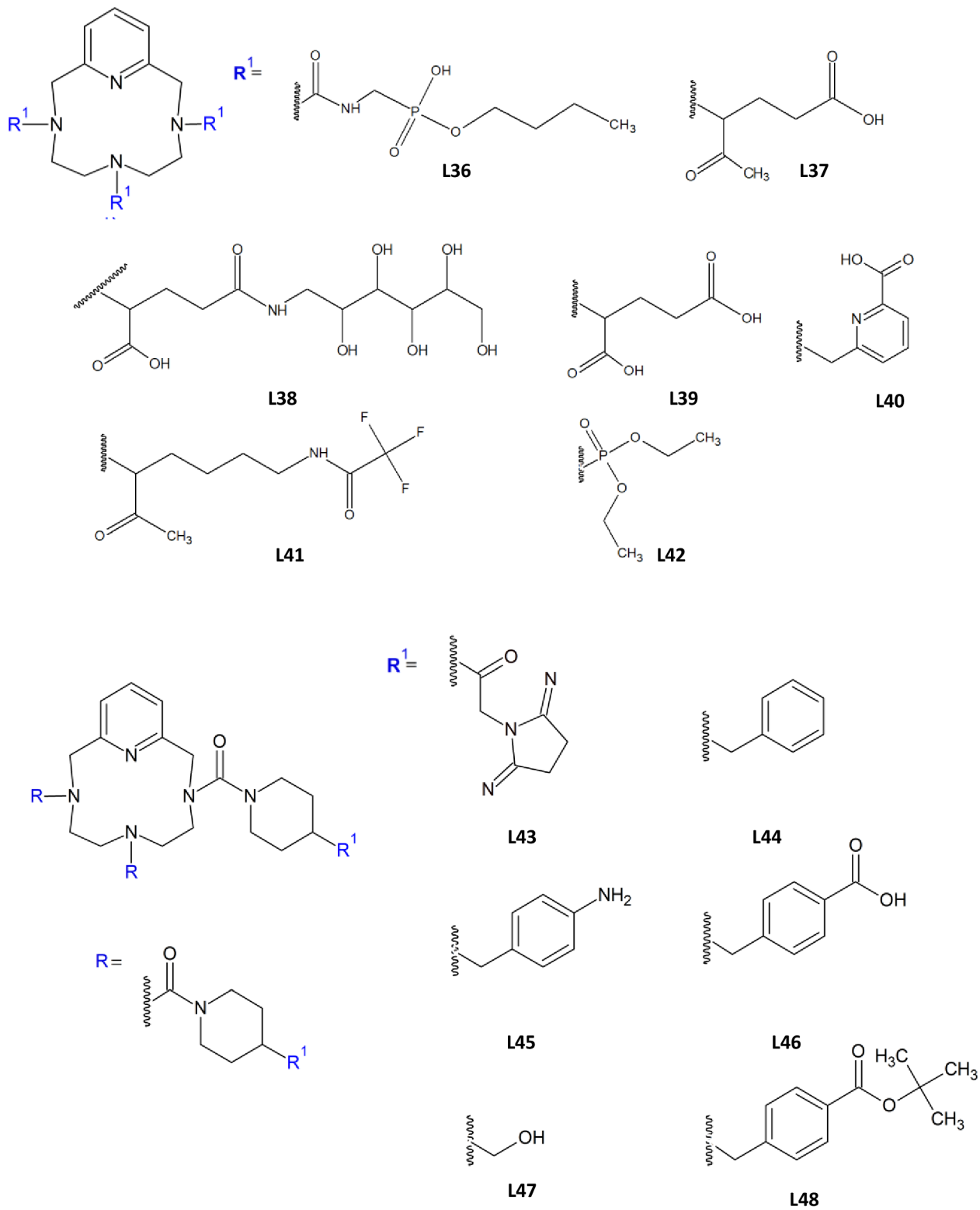
Obr. 19 Přehled ligandů L32–L34

V roce 2021 byla publikována syntéza binukleárních Gd^{III} komplexů s dimerním PCTA ligandem. Homocouplingová reakce katalyzovaná nikelnatými ionty vedla k přípravě bipyridinového derivátu L34, který byl po deprotekcí použit pro koordinaci s gadolinovými ionty za vzniku komplexu $Gd^{III}L35$. Vzniklý komplex vykazoval třikrát vyšší hodnoty relaxivity než některá komerční kontrastní činidla. Jeho potenciální klinické použití by tak mohlo vést ke snížení dávek kontrastních látek podávaných vyšetřovaným pacientům.⁹⁷

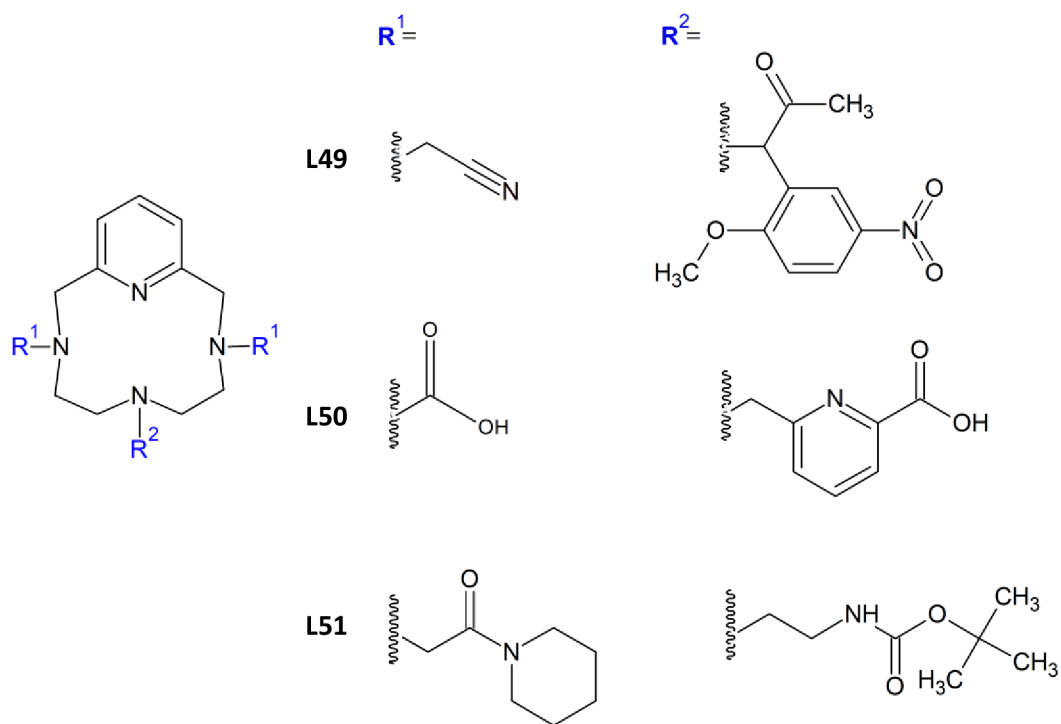


Obr. 20 Ligand L35

Následující obrázek nabízí stručný přehled dalších cyclenových ligandů, které byly syntetizovány jako potenciální kontrastní látky pro MRI nebo chelátory radioaktivních lanthanoidů. Většina z níže uvedených ligandů je součástí patentů. U všech nesymetricky substituovaných látek v níže uvedeném přehledu byly připraveny rovněž jejich další polohové izomery. Níže uvedené systémy byly dále koordinovány s lanthanoidy (nejčastěji Gd^{III} a Y^{III}), za vzniku příslušných komplexů.

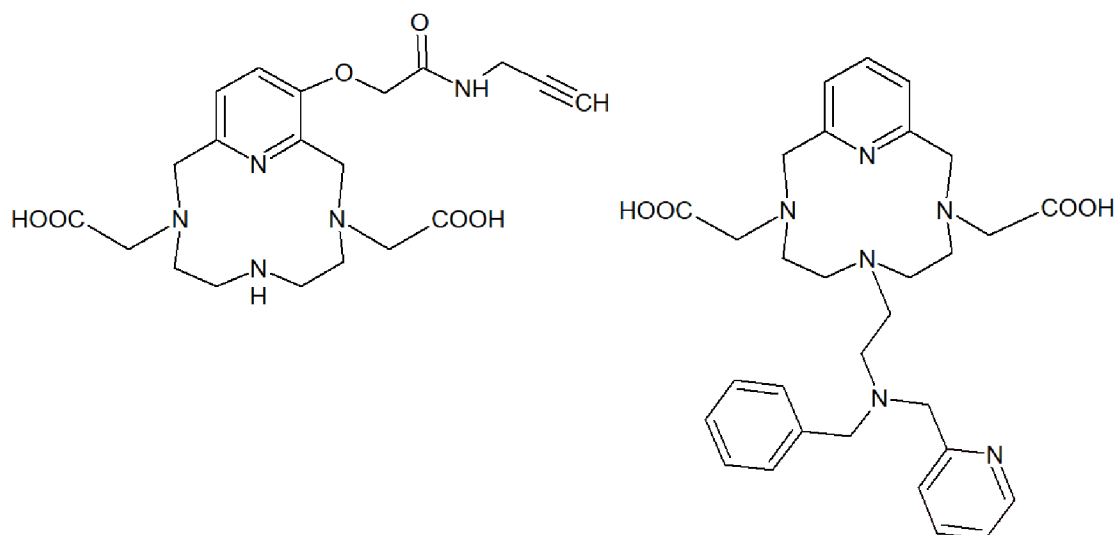


Obr. 21 Přehled ligandů L36–L48



Obr. 22 Přehled ligandů L49–L51

V posledních několika letech zesílil rovněž zájem o studium komplexů na bázi manganu, který by v oblasti kontrastních látek mohl nahradit dnes nejpoužívanější toxické gadolinium. Za vhodné kandidáty pro testování *in vivo* byly označeny L52 a L53.

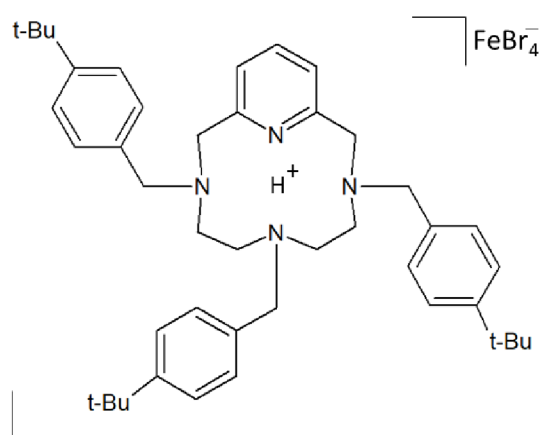


Obr. 23 Ligandy L52 a L53

2.3.2 DERIVÁTY PYCLENU VYUŽITELNÉ V KATALÝZE

Důvody, proč jsou tetraazamacrocyclické ligandy součástí studií pro vývoj katalyzátorů byly shrnuty v kapitole 2. V této části práce budou již pouze prezentovány konkrétní pyclenové komplexy, jež do této oblasti spadají.

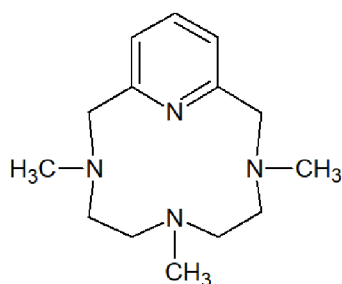
Komplexy Zn^{II} -pycLEN s halogenem koordinovaným ve vrcholu čtvercové pyramidy se zdají být vhodnými katalytickými činidly pro využití CO_2 v cykloadičních reakcích s terminálními epoxidy. Reakce katalyzovaná těmito komplexy vedla k vysokým výtěžkům. Komplexy se všemi halogenidy podporovaly transformační reakci, ale nejlepší výsledky přineslo zapojení bromidových aniontů, přičemž katalyzátor mohl být použit až čtyřikrát.⁸² $L54 \cdot FeBr_4$, získaný reakcí mezi $FeBr_3$ a protonovaným pycLENovým ligandem L54, rovněž vykazoval vysokou katalytickou účinnost přípravy cyklických karbonátů z oxidu uhličitého a epoxidů, a to i za běžných laboratorních podmínek.⁹⁸



Obr. 24 Schéma přípravy komplexu Zn^{II} a $L54 \cdot FeBr_4^-$

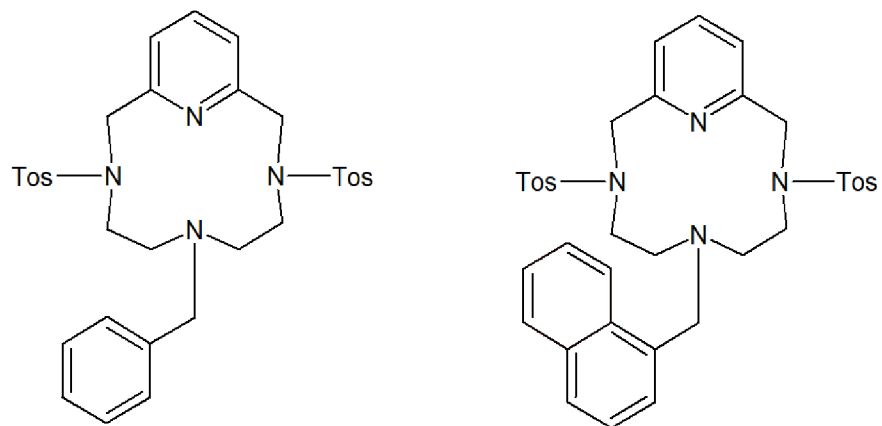
Dále byl připraven dobře definovaný komplex bromidu železitého s pycLENem, který nalézá potenciální využití při oxidaci primárních alkoholů na aldehydy za použití peroxidu vodíku jako oxidačního činidla. Připravený komplex se jeví jako vhodný pro oxidaci benzylalkoholu, protože v některých případech (vhodná substituce aromatického jádra) je téměř úplně potlačena oxidací až na karboxylové kyseliny.

Ligand L55 byl použit pro syntézu komplexů železa využitelných při katalýze oxidačních reakcí. Nejprve byl připraven komplex $\text{Fe}^{\text{II}}\text{L55}$. V přítomnosti kyseliny peroxoctové byl komplex převeden na $\text{Fe}^{\text{V}}\text{L55}$. Následně byla studována jeho katalytická účinnost v oxidační reakci s cyklickými uhlovodíky. Neutrální povaha pyclenového ligandu způsobila vyšší oxidační schopnost než u dříve používaných komplexů Fe^{V} . Ze stejného ligandu reakcí s tetrabutylamoniummetajodistanem byl připraven komplex $[\text{Fe}^{\text{IV}}\text{L55}]^{2+}$. Ukázalo se ale, že železo v oxidačním stavu Fe^{V} vykazuje vyšší katalytickou účinnost než Fe^{IV} . Oxidace cyklohexanu oběma komplexy vedla k různým reakčním výsledkům. Zatímco komplex ožožezeza^{IV} přednostně poskytoval allylovou oxidaci za vzniku ketonu, komplex ožožezeza^V poskytl cyklohexenoxid s vysokou selektivitou.^{99–101}



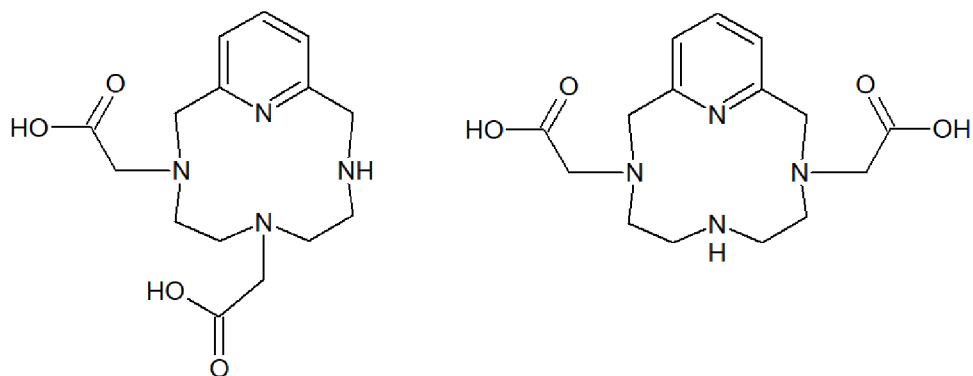
Obr. 25 Ligand L55

Katalázová aktivita byla dále zkoumána u komplexu pyclyenu s manganatými ionty, a to za účelem usnadnění disproportionace peroxidu vodíku na molekulární kyslík a vodu. Byla publikována syntéza jednojaderného $[\text{Mn}(\text{pyclen})\text{Cl}_2]\text{ClO}_4$ a dvoujaderného komplexu $[\text{Mn}_2(\text{pyclen})_2(\mu\text{-O})_2](\text{ClO}_4)_3$. Katalytická aktivita obou komplexů ale byla nižší než u dříve připravených komplexů manganu. Mangan jako centrální kovový ion byl dále součástí studií na katalytickou aktivitu superoxididismutázy (SOD) s ligandy L56 a L57. Ani tyto komplexy ale neposkytly vyšší reakční účinnosti, aby mohly být prakticky využívány.¹⁰²



Obr. 26 Ligandy L58 a L59

Komplexy s ligandy pyklenového typu se ukázaly jako vhodné katalyzátory v cykloizomeračních reakcích zahrnujících alkyny. Příkladem je použití komplexu $\text{Ag}^{\text{I}}\text{L58}$ a 59, jako katalyzátoru reakce přípravy chromenu.¹⁰³



Obr. 27 Ligandy L56 a L57

PRAKTICKÁ ČÁST

SEZNAM POUŽITÝCH CHEMIKÁLIÍ

Pro syntézu byly využity komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla, jejichž seznam je uveden v následující tabulce. Látky byly použity bez dalších úprav nebo čistění.

Tabulka 1 Seznam použitých chemikálií

	zkratka	čistota	CAS	výrobce/dodavatel
1.	2-hydroxymethylpyridin	98 %	75-05-8	Fisher Scientific
2.	bis(3-aminoethyl)amin	99 %	111-40-0	Sigma-Aldrich
3.	bis(3-aminopropyl)amin	98 %	56-18-8	Sigma-Aldrich
4.	acetonitril 99,9%	99,9 %	60-29-7	VWR
5.	diethylether	100 %	75-09-2	VWR
6.	dichlormethan	97 %	1310-73-2	Penta
7.	dusičnan měďnatý trihydrát	98,5 %	10031-43-3	VWR
8.	ethanol denaturovaný	99,4 %	67-66-3	VWR
9.	hydrogen uhličitán sodný	35 %	017-002-01	Lach-Ner
10.	hydroxid sodný	99 %	64-17-5	Penta
11.	chlorid kobaltnatý hexahydrát	96 %	64-17-5	Penta
12.	chlorid manganatý tetrahydrát	99 %	7757-82-6	Penta
13.	chlorid nikelnatý hexahydrát	99 %	584-08-7	Penta
14.	chlorid železnatý tetrahydrát	99 %	144-55-8	MACH chemikálie
15.	chloristan kobaltnatý hexahydrát	94 %	16940-66-2	Ag + Recycling
16.	chloristan manganatý hexahydrát	99 %	121-44-8	Merck
17.	chloristan nikelnatý hexahydrát	99 %	10034-99-8	MACH chemikálie
18.	chloristan železnatý hexahydrát	99,3 %	151-50-8	Lach-Ner
19.	chloroform	98 %	7791-13-1	Sigma-Aldrich
20.	kyanid draselný p.a.	98,5 %	13446-34-9	Penta
21.	kyselina chlorovodíková	98 %	7791-20-0	Sigma-Aldrich
22.	kyselina sírová	99 %	13478-10-9	Acros Organics
23.	methanol	99 %	13478-33-6	VWR
24.	p-toluensulfonylchlorid	98 %	98-59-9	VWR

25.	pyridin-2,6-dikarboxylová kyselina	99 %	15364-94-0	Sigma-Aldrich
26.	síran hořečnatý p.a.	99 %	13520-61-1	Sigma-Aldrich
27.	síran sodný bezvodý	97 %	13520-69-9	Sigma-Aldrich
28.	tetrahydroboritan sodný	95 %	7664-93-9	VWR
29.	triethylamin	99,5 %	499-83-2	Sigma-Aldrich
30.	uhličitan draselný bezvodý	98 %	586-98-1	Acros Organics

METODY CHARAKTERIZACE

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance

Měření ^1H a ^{13}C NMR spekter bylo provedeno na 400 MHz NMR spektrometru od firmy Varian. Naměřená spektra byla referencována na signály reziduálního nedeuterovaného rozpouštědla (CDCl_3 : δ ^1H 7,27 ppm; ^{13}C 77,00 ppm; DMSO-d_6 : δ ^1H 2,50 ppm; ^{13}C 39,51 ppm). Multiplicita signálů byla označena symboly: s – singlet, d – dublet, t – triplet, qr – kvartet, quin – kvintet, bs – broad singlet, m – multiplet. Měření probíhalo při laboratorní teplotě, pokud není uvedeno jinak.

Hmotnostní spektrometrie

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

Elementární analýza

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

Rentgenová strukturní analýza

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

Infračervená spektroskopie:

IR spektra byla měřena na spektrometru Jasco FT/IR-4700 (Jasco, Easton, MD, USA) se spektrálním rozsahem 4000–350 cm⁻¹ využívající techniku zeslabené celkové reflexe (ATR) s diamantovým krystalem.

Chromatografie na tenké vrstvě:

TLC chromatografie byla provedena na destičkách TLC Silica gel 60 F254, Merck, hliníkové destičky 20 x 20 cm napuštěné fluorescenčním indikátorem, a dále na destičkách TLC Aluminium oxide 60 F254, destičky 20 x 20. Pro detekci bylo použito zhášení fluorescence pod UV lampou (254 nm).

Lineární pumpa:

Pro syntézu makrocyclických ligandů byla použita jednokanálová lineární pumpa NE-300 (New Era Pump Systems, Inc., Farmingdale, NY, USA) a 20 ml HSW Norm-Ject injekční stříkačky. Rychlost přidavku/infuze pro cyklizační i substituční reakce byla 1 ml/min.

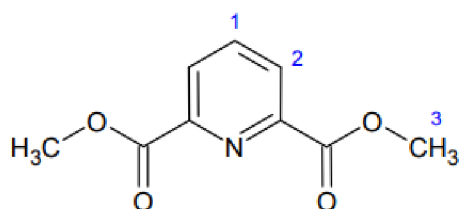
3 PŘÍPRAVA PREKURZORŮ

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

Tato syntéza byla provedena modifikací dříve publikovaného postupu.¹⁰⁴

Kyselina dipikolinová (200 g; 1,63 mol) byla rozpuštěna v methanolu (650 ml). Poté byla přidána koncentrovaná 96% H₂SO₄ (20 ml). Reakční směs byla dále refluxována po dobu 24 hod a následně ochlazena na ledové lázni. Krystalický produkt byl odfiltrován na fritě S4 a vysušen v exsikátoru (192,52 g; 84 %)

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (d, 2H, H₂, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 8,06 (t, 1H, H₁, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 4,04 (s, 6H, H₃).

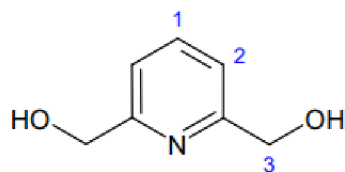
3.2 Syntéza pyridin-2,6-dimethanolu (p₂)

Produkt p₂ byl připraven modifikací dříve publikovaného postupu.¹⁰⁵

Dimethylester kyseliny dipikolinové (35,55 g; 255 mmol) byl rozpuštěn v THF (400 ml). K reakční směsi bylo přidáno 3,5 ekv. pevného NaBH₄ (34,43 g; 910 mmol). Vzniklá oranžová suspenze byla 30 min refluxována. Následně byl v průběhu 1,5 hod přidán methanol (200 ml) a směs byla při pokojové teplotě míchána přes noc za vzniku bezbarvé viskózní kapaliny.

Po odpaření rozpouštědla na RVO byla směs rozpuštěna v minimálním množství destilované vody a následně okyselena HCl (36 % m/m) na pH ≈ 1–2. Poté bylo pH zvýšeno přidávkem pevného NaOH na pH ≈ 10–11 za vzniku bílé sraženiny, která byla následně dekantována. Dále byla provedena kontinuální extrakce kapalina-kapalina, kde byl jako organická fáze použit chloroform. Organická fáze byla poté vysušena bezvodým MgSO₄, který byl odfiltrován na fritě S4, a chloroform byl odpařen na RVO. Produkt byl získán ve formě pevné bílé látky (22,93 g; 91 %).

Charakterizace:



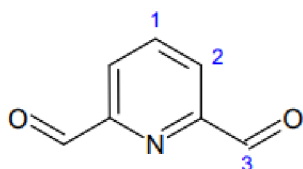
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (t, 1H, H1, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,21 (d, 2H, H2, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 4,79 (s, 4H, H3).

3.3 Syntéza pyridin-2,6-dikarbaldehydu (p₃)

Produkt **p₃** byl připraven dle dříve publikovaného postupu.¹⁰⁶

Pyridin-2,6-dimethanol (10 g; 72 mmol) byl rozpuštěn ve acetonitrilu (250 ml). K roztoku byl přidán pevný aktivovaný MnO₂ (50 g; 575 mmol) a vzniklá suspenze byla refluxována přes noc. Po odstranění MnO₂ (filtrace za sníženého tlaku na fritě S4) bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Pro přečištění produktu byla použita sloupcová chromatografie (stacionární fáze: silikagel; mobilní fáze: dichlormethan). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým MgSO₄ a odpařeny na RVO. Výsledný produkt byl získán ve formě béžového prášku. (7,88 g; 81 %)

Charakterizace:



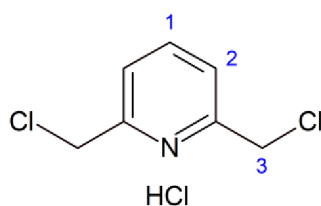
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,18 (s, H3, 2H); 8,21 (d, H2, 2H, ³J_{HH} = 7,4 Hz); 8,10 (t, H1, 1H, ³J_{HH} = 7,4 Hz).

3.4 Syntéza 2-(chlormethyl)pyridin hydrochloridu (p₄)

Produkt **p₄** byl připraven modifikací dříve publikovaného postupu.¹⁰⁷

Pyridin-2,6-dikarbaldehyd (2 g; 14 mmol) byl suspendován v chloroformu (80 ml). Thionylchlorid (10,26 g; 86 mmol) byl rozpuštěn v chloroformu (80 ml) a za chlazení přikapáván k roztoku aldehydu. Směs byla následně 2 hod míchána při pokojové teplotě. Poté byl za chlazení přidán diethylether za vzniku bílé sraženiny, která byla odfiltrována za sníženého tlaku na S4 fritě, promyta diethyletherem a vysušena v exsíkátoru. (2,42 g; 79 %)

Charakterizace:

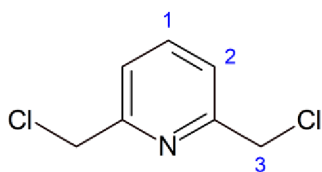


^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,50 (br. s., 1H, HCl); 7,92 (t, 1H, H1, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz); 7,54 (d, 2H, H2, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz); 4,77 (s, 4H, H3).

3.5 Syntéza 2,6-bis(chlormethyl)pyridinu (p₅)

2,6-bis(chlormethyl)pyridin hydrochlorid (1,5 g; 8 mmol) byl suspendován v dichlormethanu (20 ml). K reakční směsi byl za intenzivního míchání přidáván NaHCO_3 , a to do té doby, dokud z reakční směsi unikal vznikající CO_2 (šumění). Suspenze byla následně 15 min zahřívána, a poté zfiltrována za sníženého tlaku (na fritě S4). Filtrát byl následně odpařen na RVO a bílý práškový produkt vysušen v exsikátoru. (1,2 g; 96 %)

Charakterizace:



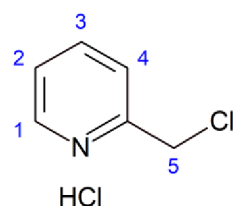
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (t, 1H, H1, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 7,45 (d, 2H, H2, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 4,67 (s, 4H, H3).

3.6 Syntéza 2-(chlormethyl)pyridinu hydrochloridu (p₆)

Tato reakce byla realizována na základě dříve publikovaného postupu v literatuře.¹⁰⁸

Pyridin-2-methanol (5 g; 46 mmol) byl rozpuštěn v chloroformu (50 ml) a zchlazen v ledové lázni. Za intenzivního míchání byl přidán thionylchlorid (17 g; 143 mmol) rozpuštěný v chloroformu (50 ml). Reakční směs byla následně 4 hod míchána za neustálého chlazení. Poté byl přidáván diethylether (250 ml) za vyloučení nažloutlé sraženiny. Produkt byl odfiltrován za sníženého tlaku na S4 fritě a vysušen v exsikátoru. (7,07 g; 94 %)

Charakterizace:



^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,78 (d, 1H, H1, $^3J_{\text{HH}} = 5,1$ Hz); 8,36 (t, 1H, H3, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz); 7,96 (d, 1H, H4, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz); 7,80 (t, 1H, H2, $^3J_{\text{HH}} = 5,1$ Hz); 5,03 (s, 2H, H5).

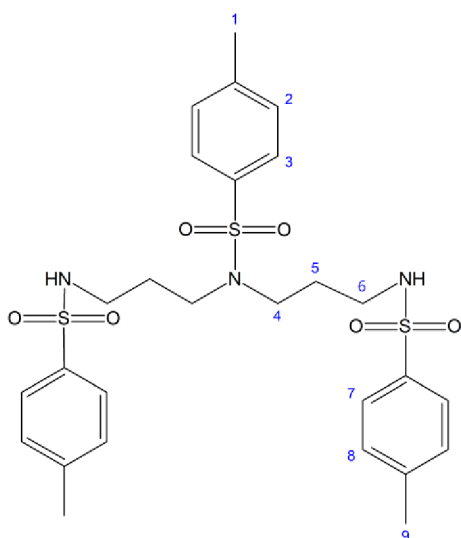
3.7 Syntéza N,N',N''-Tri(toluen-4-sulfonyl)propylentriaminu (p7)

Postup 1

Syntéza produktu **p7** provedena pomocí reakce popsané v dříve publikované literatuře.⁷¹

K vodnému roztoku 4,5 M-NaOH (40 ml) byl přidán bis(3-aminopropyl)amin (13,12 g; 10 mmol). p-Toluensulfonylchlorid (58,40 g; 306 mmol) byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (150 ml) a v průběhu 1 hod přikapáván k reakční směsi (pomocí dělicí nálevky) za vzniku bílého roztoku. Roztok byl po dobu 1 hod míchán při pokojové teplotě. Následně byla v dělicí nálevce oddělena vodná fáze a organická fáze byla extrahována destilovanou vodou (4x 50 ml), vysušena bezvodým MgSO_4 a po filtraci na fritě S4 zahuštěna na objem 50 ml. Roztok byl poté převrstven diethyletherem (40 ml) a ponechán v digestoři pro volnou krystalizaci produktu. Po 48 hod byla vzniklá sraženina přefiltrována na fritě S4 a produkt vysušen v exsikátoru. (46,27g; 81 %)

Charakterizace:



^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,72 (d, 4H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz); 7,62 (d, 2H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 7,29 (d, 6H, $\text{H}_{\text{arom.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$); 3,08 (t, 4H, H_{CH_2} , $^3J_{\text{HH}} = 6,7$ Hz); 2,93 (t, H_{CH_2} , 4H, $^3J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz), 2,41 (br.s., 9H, H_{CH_3}), 1,70 (quin, 4H, H5, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$).

Postup 2

Tato reakce byla realizována na základě dříve publikovaného postupu v literatuře.¹⁰⁹

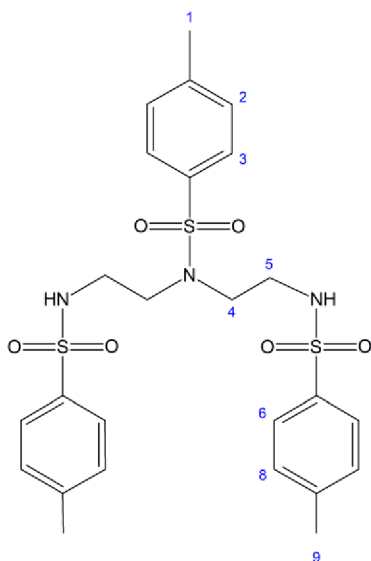
Bis(3-aminopropyl)amin (5,00 g; 48 mmol) byl rozpuštěn v destilované vodě (50 ml). K roztoku byl přidán NaOH (5,76 g; 144 mmol), přičemž teplota reakční směsi byla udržována pod 40 °C. Následně byl přidán diethylether (50 ml) a po snížení teploty směsi pod 20 °C byl dále přidán TsCl (5,54 g; 144 mmol). Teplota byla poté snížena na 0 °C a směs byla intenzivně míchána po dobu 1 hod. Vyloučená bílá sraženina byla odfiltrována za sníženého tlaku a promyta diethyletherem. Pevný produkt byl vysušen v exsikátoru. Na základě provedených analýz bylo zjištěno, že produkt je směsí požadovaného **p6** a disubstituovaného analoga. Z tohoto důvodu byla provedena rekrystalizace v horkém chloroformu. Opětovně provedené MS a ¹H NMR analýzy znovu prokázaly přítomnost více látek (konkrétně di a tri substituovaného produktu).

3.8 Syntéza N,N',N''-Tri(toluen-4-sulfonyl)diethylentriaminu (p8)

Produkt **p8** byl připraven modifikací dříve publikovaného postupu.⁷¹

Ve vodném roztoku 4,5 M-NaOH (40 ml) byl rozpuštěn bis(2-aminoethyl)amin (10,00 g; 97 mmol). K reakční směsi byl za chlazení pomocí dělicí nálevky přikapáván TsCl (56,55g; 297 mmol) rozpuštěný v chloroformu (120 ml), a to po dobu 1 hod. Vzniklá bílá emulze byla intenzivně míchána při pokojové teplotě přes noc. Další den byla odseparována organická fáze, která byla promyta vodou (3x 50 ml) a následně vysušena bezvodým MgSO₄. Již během extrakce došlo k vyloučení prvního podílu produktu, který byl odsát za snížení tlaku (frita S4) a vysušen v exsikátoru. Po filtraci (odstranění sušidla) se v roztoku vyloučil další podíl produktu, který byl následně odfiltrován a vysušen v exsikátoru. Po identifikaci provedené ¹H NMR měřením byly obě frakce spojeny (35,36 g; 64 %).

Charakterizace:



^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,77 (d, 4H, $\text{H}_{\text{Tos.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 7,60 (d, 2H, $\text{H}_{\text{Tos.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 7,31–7,28 (m, 6H, $\text{H}_{\text{Tos.}}$); 3,18 (t, 4H, $\text{H}_{\text{alif.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz); 3,08 (t, 4H, $\text{H}_{\text{alif.}}$, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz), 2,4 (br.s., 9H, H1+9).

Postup 2

Tato syntéza byla provedena dle dříve publikovaného postupu.¹¹⁰

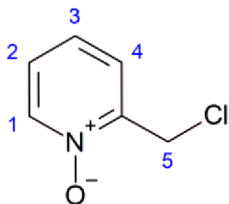
Bis(2-aminoethyl)amin (1,00 g; 9,7 mmol) a triethylamin (3,14 g; 31 mmol) byly rozpuštěny v dichlormethanu (20 ml). Reakční směs byla přemístěna na vodní lázeň a za intenzivního míchání a chlazení byl Pasteurovou pipetou přidáván TsCl (5,65 g; 30 mmol) rozpuštěný v dichlormethanu (30 ml). Reakční směs byla dále míchána při pokojové teplotě do druhého dne. Rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Následně byla provedena rekrystalizace z methanolu. Bílá pevná sraženina byla odsáta na fritě S4 za sníženého tlaku a promyta destilovanou vodou a methanolem. Produkt byl izolován ve formě bílé pevné látky (2,81 g; 51 %).

3.9 Syntéza 2-(chlormethyl)pyridin-N-oxidu (p9)

2-(Chlormethyl)pyridin hydrochlorid (2,00 g; 10 mmol) byl rozpuštěn v chloroformu (75 ml). Roztok byl umístěn na ledovou lázeň, a následně byl po dobu 1,5 hod přikapáván roztok MCPBA (5,00 g; 30 mmol) rozpuštěné v chloroformu (100 ml). Reakční směs byla míchána do druhého dne při pokojové teplotě. Následně byla provedena extrakce. Nejprve byl nažloutlý roztok odpařen na RVO. Pevná látka byla opětovně rozpuštěna ve vodném roztoku K_2CO_3 (5 % m/m), a poté promyta diethyletherem (3x 20 ml). Následně byl vodný roztok

extrahován chloroformem (4x 20 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny bezvodým MgSO₄ a filtrát byl odpařen na RVO (1,14 g; 65 %).

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (d, 1H, H1, ³J_{HH} = 6,7 Hz); 7,63 (d, 1H, H4, ³J_{HH} = 7,3 Hz); 7,36–7,27 (m, 2H, H2+3); 4,85 (s, 2H, H5).

4 SYNTÉZA MAKROCYKLICKÝCH LIGANDŮ

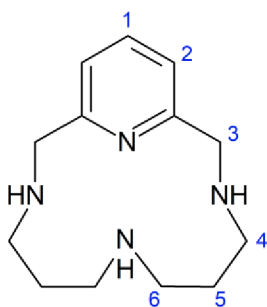
4.1 Syntéza 14-pyN₄

Postup 1

Tento reakční postup byl proveden dle dříve publikovaného postupu,⁶² s tím rozdílem, že bis(3-aminopropyl)amin byl přidáván pomocí lineární pumpy (1 ml/1min).

Vodný roztok Cu(NO₃)₂·3H₂O (894 mg; 3,7 mmol) (40 ml) byl smíchán s roztokem 2,6-pyridindikarbaldehydu (500 mg; 3,7 mmol) v ethanolu (40 ml). K reakční směsi byl lineární pumpou (1 ml/1 min) za intenzivního míchání přidán roztok bis(3-aminopropyl)aminu (485 mg; 3,7 mmol) v ethanolu (20 ml). Výsledný tmavě fialový roztok byl refluxován po dobu 2 hod. Po ochlazení roztoku bylo po malých částech přidáno 2,5 ekv. pevného NaBH₄ (0,350 g; 9 mmol). Směs byla intenzivně míchána 30 minut při laboratorní teplotě, následně 30 minut refluxována a poté byla míchána přes noc při RT. Byl přidán pevný Na₂S·9H₂O (3,160 g; 13 mmol) a směs byla refluxována po dobu 30 min. Po ochlazení byl vzniklý CuS odstraněn filtrací za sníženého tlaku na fritě S4. Filtrát byl poté extrahován dichlormethanem (3x 50 ml) a spojené organické fáze vysušeny bezvodým MgSO₄. Po odstranění organické fáze na RVO byl izolován produkt ve formě bílé pevné látky. (755 mg; 86 %)

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (t, 1H, H1, ³J_{HH} = 7,6 Hz); 7,02 (d, 2H, H2, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 3,87 (s, 4H, H3); 2,79 (t, 4H, H4, ³J_{HH} = 5,5 Hz); 2,85 (t, 4H, H6, ³J_{HH} = 5,9 Hz); 1,77 (quin, 4H, H5, ³J_{HH} = 5,5 Hz).

MS m/z (+): 235,13 (vyp. 235,1) [14-pyN₄ + H]⁺

Postup 2

Pyridin-2,6-dikarbaldehyd (500 mg; 3,7 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (40 ml). Za intenzivního míchání byl k tomuto roztoku lineární pumpou (1 ml/1 min) přikapáván roztok $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (894 mg; 3,7 mmol) v methanolu (20 ml) a dále druhou lineární pumpou byl se zpožděním 30 s přikapáván roztok bis(3-aminopropyl)aminu (485 mg; 3,7 mmol) v methanolu (20 ml). V průběhu přidávání reakčních látek se měnilo zbarvení reakční směsi ze světle modré až po tmavě fialovou. Reakční směs se následně 2 hod zahřívala pod zpětným chladičem. Po zchlazení bylo přidáno 2,5 ekv. pevného NaBH_4 a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Druhý den byla provedena demetalace přidavkem $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (3,160 g; 13 mmol) a následným refluxem po dobu 30 min. Vzniklá suspenze s vyloučeným CuS byla přefiltrována za sníženého tlaku na fritě S4 a filtrát odpařen na RVO. Produkt byl dále rozpuštěn ve vodném roztoku 4,5M- NaOH (50 ml) a extrahován chloroformem (4x 30 ml). Organická fáze byla přesušena bezvodým MgSO_4 a po filtraci za snížení tlaku odpařena na RVO. Dle ^1H NMR a MS měření byl výsledný produkt v podobě hnědě zbarveného oleje směsí více látek.

Charakterizace:

MS m/z (+): 235,16 (vyp. 235,10) [$14\text{-pyN}_4 + \text{H}$]⁺; 511,30; 499,31; 479,31; 245,17; 178,09

Postup 3

Tento postup byl založen na neúspěšném postupu 2 (*viz Kapitola 4.1; Postup 2*), došlo ale k výměně templátujícího iontu.

Pyridin-2,6-dikarbaldehyd (500 mg; 3,7 mmol) byl rozpuštěn v MeOH (40 ml). K roztoku byl pomocí dvou lineárních pump přikapáván bis(3-aminopropyl)amin (485 mg; 3,7 mmol) v methanolu (20 ml) a následně $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (819 mg; 3,7 mmol) rovněž rozpuštěný v methanolu (20 ml). Během přikapávání docházelo ke změnám zbarvení, a to z počáteční světle zelené až do tmavě hnědého roztoku, který byl následně refluxován po dobu 2 hod. Reakční směs byla následně ochlazena na ledové lázni a poté byl přidán pevný NaBH_4 (840 mg; 20 mmol). Po 24 hod míchání při pokojové teplotě bylo odpařeno rozpouštědlo a pevný podíl rozpuštěn v roztoku 8M- NaOH (50 ml). Demetalace byla provedena přidavkem KCN (960 mg; 15 mmol) a následným refluxem po dobu 1 hod. Reakční směs byla poté

přefiltrována za sníženého tlaku (frita S4) a extrahována chloroformem (4x 20 ml). Po vysušení bezvodým MgSO₄, jeho odfiltrování a odpaření rozpouštědla na RVO byl získán hnědý olej, který po zchladnutí ztuhl v hnědobílou pevnou látku. (730 mg; 83 %)

Charakterizace:

MS m/z (+): 235,13 (vyp. 235,1) [14-pyN₄ + H]⁺

Postup 4

Neúspěšná syntéza produktu 14-pyN₄ za využití manganatých templátujících iontů.

Tato reakce byla provedena analogicky, jako výše popsany úspěšný postup 5, nevedla ale k požadovanému výsledku. Na základě provedených analýz ¹H NMR a MS bylo dokázáno, že reakcí vzniká dvojnásobně velký analog ligandu 14-pyN₄.

Charakterizace:

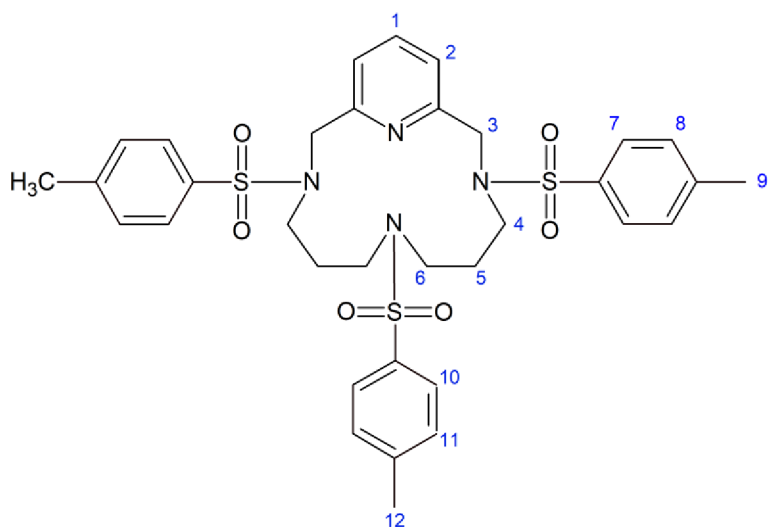
MS m/z (+): 491,31 (vyp. 491,1) [14-pyN₄ + Na]⁺; 503,34

4.2 Syntéza 14-pyN₄Tos

Tato reakce byla provedena modifikací postupu uvedeného ve dříve publikované práci.⁶⁸

Produkt (**ps**) (0,77 g; 6 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu (80 ml). K roztoku byl dále přidán pevný K₂CO₃ (1,86 g; 60 mmol), a poté pomocí lineární pumpy byl přikapán (1 ml/min) 1,4-bis(chlormethyl)pyridin (0,23 g; 6 mmol) rozpuštěný v acetonitrilu (20 ml). Reakční směs byla následně refluxována přes noc. Druhý den byla provedena filtrace za sníženého tlaku (frita S4) a filtrát byl odpařen. Našedlá pevná látka byla rozpuštěna v chloroformu (30 ml) a promyta vodou (4x 15 ml). Organická fáze byla následně vysušena bezvodým MgSO₄, přefiltrována za sníženého tlaku (frita S4) a rozpouštědlo bylo odpařeno na RVO. Produkt byl izolován jako bílá pevná látka. (0,87 g; 94 %)

Charakterizace:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76–7,72 (m, 5H, $\text{H1}+\text{HTos.}$); 7,60–7,57 (m, 4H, $\text{H2} + \text{HTos.}$); 7,35 (d, 4H, HTos. , $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 7,28 (d, 2H, HTos. , $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 4,29 (s, 4H, H3); 3,29 (t, 4H, H4 , $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz); 2,78 (t, 4H, H6 , $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz); 2,45 (s, 6H, H9 , $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz); 2,41 (s, 3H, H12); 1,56 (m, 4H, H5).

MS m/z (+): 697,19 (vyp. 697,21) [$14\text{-pyN}_4\text{Tos} + \text{H}$] $^+$

4.3 Syntéza 14-pyN₄ detosylací 14-pyN₄Tos

Ligand **14-pyN₄** (1,54 g; 2,2 mmol) byl rozpuštěn H_2SO_4 (96 % m/m; 2 ml), a poté v topném hnízdě zahříván na teplotu 150 °C, při které byl intenzivně míchán po dobu 35 min. Po zchlazení byl do kyseliny přidáván diethylether, a to do doby, dokud vznikala bílá sraženina. Reakční směs byla dekantována a pevná látka byla rozpuštěna v minimálním množství destilované vody. Poté bylo pomalu přidáván 8M-NaOH (50 ml) tak, aby $\text{pH} \approx 12$. Následně byla provedena extrakce, přičemž vodná fáze byla extrahována chloroformem (3x 20 ml). Ligand **14-pyN₄** byl izolován jako bílá pevná látka. (0,33 g; 65 %)

Charakterizace:

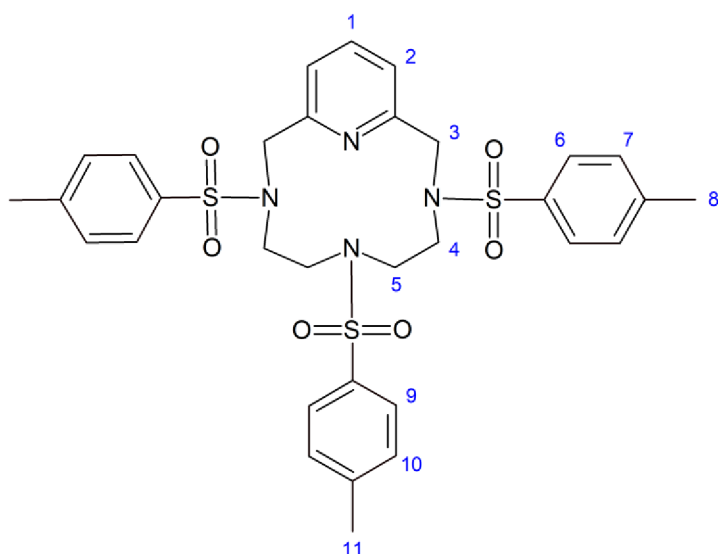
MS m/z (+): 235,13 (vyp. 235,1) [$14\text{-pyN}_4 + \text{H}$] $^+$

NMR shodné jako v 4.1 Syntéza 14-pyN₄ - Postup 1

4.4 Syntéza 12-pyN₄Tos

Tato reakce byla provedena analogicky jako výše uvedený postup v Kapitole 4.2, ve kterém je popsána syntéza **14-pyN₄Tos**. Na syntézu ligandu bylo použito **p8** (4,73 g; 8,3 mmol) a **p5** (1,47 g; 8,3 mmol). Izolovaný produkt byl po odpaření rozpouštědla získán ve formě žlutého oleje, po zchlazení ztuhl na světle žlutou pevnou látku (5,01 g; 90 %).

Charakterizace:



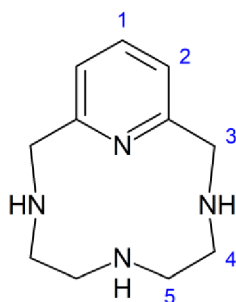
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (t, 1H, H1, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,73 (d, 4H, H_{Tos.}, ³J_{HH} = 8,2 Hz); 7,66 (d, 2H, H2, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,44 (d, 2H, H_{Tos.}, ³J_{HH} = 8,6 Hz); 7,35 (d, 4H, H_{Tos.}, ³J_{HH} = 7,9 Hz); 7,28 (d, 2H, H_{arom.}, ³J_{HH} = 8,6 Hz); 4,29 (s, 4H, H3); 3,33 (t, 4H, H_{alif.}, ³J_{HH} = 7,3); 2,74 (m, 4H, H_{alif.}); 2,54 (s, 6H, H8), 2,41 (s, 3H, H1).

MS m/z (+): 669,06 (vyp. 669,18) [12-pyN₄Tos + H]⁺, 691,17 (vyp. 691,17); [12-pyN₄Tos + Na]⁺; 654,05, 409,16

4.5 Syntéza 12-pyN₄ deprotekcí 12-pyN₄Tos

Deprotekce prekurzoru **12-pyN₄Tos** byla provedena jako výše uvedený postup v *Kapitole 4.3* (deprotekcce **14-pyN₄Tos**). **12-pyN₄Tos** (8,00 g; 12 mmol) bylo rozpuštěn v H₂SO₄ (10 ml) a teplota byla regulována na 165 °C. Reakční čas byl prodloužen na 80 minut. Další průběh syntézy probíhal stejně jako u 12-pyN₄Tos. Izolovaný produkt byl po odpaření rozpouštědla získán ve formě nažloutlého oleje a po zchlazení ztuhl na bílou pevnou látku. (1,94 g; 75 %)

Charakterizace:



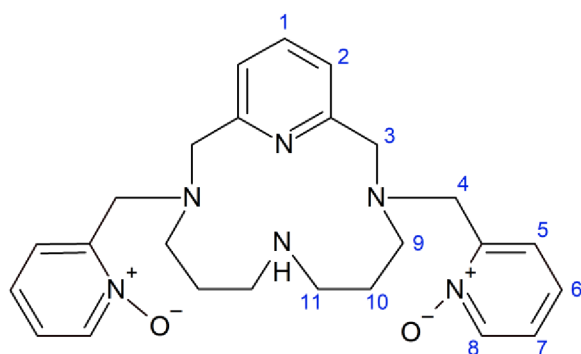
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (t, 1H, H1, ³J_{HH} = 7,3 Hz); 7,00 (d, 2H, H2, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 3,96 (s, 4H, H3); 2,69 (t, 4H, H4, ³J_{HH} = 5,1 Hz); 2,23 (br. s., 4H, H5).

MS m/z (+): 207,15 (vyp. 207,16) [12-pyN₄ + H]⁺

4.6 Syntéza (N_{ox})₂-14-pyN₄

Ligand 14-pyN₄ (243 mg; 1 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu (10 ml). Poté bylo přidáno 6 ekv. bezvodého K₂CO₃ (861 mg; 6 mmol). Pomocí lineární pumpy (rychlost přidavku: 1 ml/1 min) byl dále přidán 2-(chlormethyl)pyridin-N-oxid (298 mg; 2 mmol) rozpuštěný v acetonitrilu (20 ml). Reakční směs byla 24 hod míchána při pokojové teplotě. Po následné filtraci za sníženého tlaku (frita S4) a odpaření rozpouštědla na RVO, byla izolována béžová pevná látka. Provedené analýzy potvrdily přítomnost více produktů.

Charakterizace:

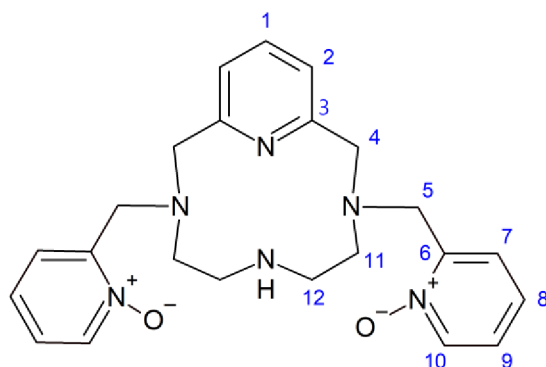


MS m/z (+): 449,14 (vyp. 449,27) [(N_{ox})₂-14-pyN₄ + H]⁺; 471,11 (vyp. 471,25) [(N_{ox})₂-14-pyN₄ + Na]⁺; 431,12; 415,16

4.7 Syntéza (N_{ox})₂-12-pyN₄

Syntéza ligandu (N_{ox})₂-12-pyN₄ byla provedena stejným způsobem jako u výše uvedeného (N_{ox})₂-14-pyN₄. Dle provedených analýz byla izolovaná bílá pevná látka směsí více produktů.

Charakterizace:

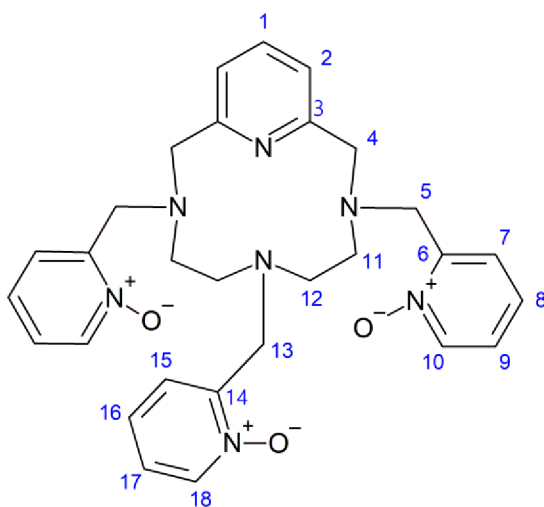


MS m/z (+): 459,13 (vyp. 459,19) [(N_{ox})₂-12-pyN₄ + K]⁺; 550,14 (vyp. 550,24) [(N_{ox})₃-12-pyN₄ + Na]⁺; 566,11 (vyp. 566,22) [(N_{ox})₃-12-pyN₄ + K]⁺

4.8 Syntéza (N_{ox})₃-12-pyN₄

Syntéza ligandu (N_{ox})₃-12-pyN₄ byla realizována stejným způsobem, jako u výše uvedeného disubstituovaného analogu (N_{ox})₂-12-pyN₄, s tím rozdílem, že byly použity 3 ekv. 2-(chlormethyl)pyridin-N-oxidu, a reakční směs byla míchána pouze 24 hod při pokojové teplotě. Produkt byl izolován jako bílá pevná látka (1,05 g; 97 %).

Charakterizace:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, 2H, H10, ³J_{HH} = 5,9 Hz); 8,11 (d, 1H, H18, ³J_{HH} = 6,3 Hz); 7,91 (d, 2H, H2, ³J_{HH} = 7,4 Hz); 7,69 (t, 1H, H1, ³J_{HH} = 7,6 Hz); 7,42 (d, 1H, H15, ³J_{HH} = 7,8 Hz); 7,36 (t, 2H, H9 ³J_{HH} = 7,0 Hz); 7,22 (t, 2H, H8, ³J_{HH} = 6,3 Hz); 6,69 (t, 1H, H17, ³J_{HH} = 7,4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155,71 (C3); 149,27 (C14); 149,11 (C6); 137,57 (C10); 137,28 (C18); 135,35 (C1); 124,10 (C9); 123,63 (C17); 122,96 (C2); 58,81 (C5); 52,70 (C4); 52,14 (C13); 50,46 (C11); 49,12 (C12).

MS m/z (+): 550,14 (vyp. 550,24) [(N_{ox})₃-12-pyN₄ + Na]⁺; 566,11 (vyp. 566,22) [(N_{ox})₃-12-pyN₄ + K]⁺

5 PŘÍPRAVA KOMPLEXŮ

5.1 Příprava komplexů ligandu (N_{ox})₂-14-pyN₄

Postup 1

Ligand byl navážen do vialek (hmotnost k příslušné soli kovu uvádí *Tabulka 2*) a rozpuštěn v methanolu (4 ml). Soli příslušných kovů (viz *Tabulka 2*) byly rozpuštěny v methanolu (1 ml), a poté za intenzivního míchání přikapávány Pasteurovou pipetou k roztokům (N_{ox})₂-14-pyN₄. Následně byly roztoky umístěny do lednice, kde při teplotě 7 °C byla uskutečněna krystalizace plynnou difúzí par diethyletheru. Krystalizace byla úspěšná pouze v případě Ni^{II}, kdy byly po dvou týdnech izolovány tmavě zelené krystaly. (18 mg; 20 %)

Tabulka 2 Hmotnosti a látková množství reaktantů pro přípravu komplexů s (N_{ox})₂-14-pyN₄ (*Postup 1*)

Centrální atom		Ligand		
Sůl kovu	n _{sůl} [mmol]	m _{kov} [mg]	n _L [mmol]	m _L [mg]
Mn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,07	16	0,08	38
Mn(Cl) ₂ ·4H ₂ O	0,04	14	0,05	20
NiCl ₂ ·6H ₂ O	0,15	35	0,17	74
Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,14	53	0,16	73
CoCl ₂ ·6H ₂ O	0,14	33	0,16	71
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,11	38	0,12	52

Charakterizace komplexu



MS m/z (+): 540,99 [Ni(N_{ox})₂-14-pyN₄ + Cl]⁺ (vyp. 541,10).

EA pro (C₂₅H₃₂Cl₂N₆NiO₃·CH₃OH) M_r = 610,2; nalezeno (vypočítáno): C 49.95 (51,18); H 5.96 (5,95); N 13.49 (13,77).

IR: (ATR, cm⁻¹) 3269 [ν(N–H)]; 1597, 1575, 1435 [ν(C=C)_{py}+ ν(C=N)_{py}].

Postup 2

V rámci tohoto postupu byly připraveny dvě série roztoků ligandu $(N_{ox})_2$ -14-pyN₄ a soli příslušného kovu. Přesné navážky jsou uvedeny v *Tabulce 3*.

První série roztoků komplexů ke krystalizaci byla připravena analogickým způsobem jako ve výše uvedeném *Postupu 1*, s tím rozdílem, že byl použit menší objem methanolu (1 ml + 1 ml) a ke roztokům byl přidán DMF (tři kapky pomocí Pasteurovy pipety).

Pro přípravu druhé série roztoků komplexů ke krystalizaci byla použita dvě rozpouštědla. Ligand byl rozpuštěn v methanolu (1 ml), zatímco příslušná sůl kovu byla rozpuštěna v acetonitrilu (1 ml). V případě omezené rozpustnosti některých solí ($NiCl_2 \cdot 6H_2O$; $Co(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$; $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$) byl k suspenzi přidán methanol (0,5 ml).

Při rozpouštění železnatých solí docházelo k jejich oxidaci. Z tohoto důvodu byly železité ionty ještě předtím, než byl roztok smíchán s ligandem, zpětně zredukovány přidávkem kyseliny askorbové. Po následném smíchání s ligandem došlo ke vzniku šedé sraženiny, která byla odstraněna filtrací.

Ani po třech týdnech nevznikly krystaly vhodné pro RTG analýzu.

Tabulka 3 Hmotnosti a látková množství reaktantů pro přípravu komplexů s $(N_{ox})_2$ -14-pyN₄ (*Postup 2*)

Sůl kovu	Centrální atom		Ligand	
	$n_{sůl}$ [mmol]	m_{kov} [mg]	n_L [mmol]	m_L [mg]
$Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	0,15	55	0,17	75
$Cu(Cl)_2 \cdot 4H_2O$	0,15	25	0,17	75
$FeCl_2 \cdot 4H_2O$	0,15	29	0,17	75
$Fe(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	0,15	54	0,17	75
$CoCl_2 \cdot 6H_2O$	0,15	35	0,17	75
$Co(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	0,15	55	0,17	75

5.2 Příprava komplexů ligandu (N_{ox})₂-12-pyN₄

Postup 1

Roztoky komplexů pro krystalizace byly připraveny analogicky k dříve uvedenému postupu, viz. *Kapitola 5.1*. V tomto případě byly připraveny dvě série roztoků, a to série s kombinací methanol:acetonitril (1:1) a pouze methanol. Roztoky byly ponechány v lednici po dobu 3 týdnů. Krystalizace nebyly úspěšné.

Tabulka 4 Hmotnosti a látková množství reaktantů pro přípravu komplexů s (N_{ox})₂-12-pyN₄

Centrální atom		Ligand		
Sůl kovu	n _{sůl} [mmol]	m _{kov} [mg]	n _L [mmol]	m _L [mg]
Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,22	79	0,24	100
Cu(Cl) ₂ ·4H ₂ O	0,22	36	0,24	100
NiCl ₂ ·6H ₂ O	0,22	50	0,24	100
Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,22	78	0,24	100
CoCl ₂ ·6H ₂ O	0,22	51	0,24	100
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,22	78	0,24	100

5.3 Příprava komplexů Ligandu (N_{ox})₃-12-pyN₄

Příprava komplexních sloučenin (N_{ox})₃-12-pyN₄ byla provedena analogicky jako u ligandu (N_{ox})₂-14-pyN₄ a (N_{ox})₂-12-pyN₄ (*Kapitola 5.1 a 5.2*). Roztoky komplexů ke krystalizacím byly při teplotě 7 °C v uzavřené nádobě s diethyletherem ponechány tři týdny. Poté byly izolovány oranžové kobaltnaté (5 mg; 4 %) a tmavě zelené mědnaté komplexy (5 mg, 3 %), jež byly identifikovány pomocí rentgenostrukturní analýzy.

Tabulka 5 Hmotnosti a látková množství reaktantů pro přípravu komplexů s (N_{ox})₃-12-pyN₄

Sůl kovu	Centrální atom		Ligand	
	n _{sůl} [mmol]	m _{kov} [mg]	n _L [mmol]	m _L [mg]
Mn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,155	56	0,155	82
Mn(Cl) ₂ ·4H ₂ O	0,155	30	0,155	82
NiCl ₂ ·6H ₂ O	0,155	37	0,155	82
Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,155	57	0,155	82
CoCl ₂ ·6H ₂ O	0,155	37	0,155	82
Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,155	57	0,155	82

Charakterizace připravených komplexů:

[Cu((N_{ox})₃-12-pyN₄)Cl]Cl)·10H₂O

MS m/z (+): 624,99 [Cu(N_{ox})₂-12-pyN₄ + Cl]⁺ (vyp. 625,16).

EA pro [Cu((N_{ox})₃-12-pyN₄)Cl]Cl)·10H₂O M_r = 1269,23; nalezeno (vypočítáno): C 46,20 (46,31); H 5,24 (5,76); N 12,68 (13,04).

IR: (ATR, cm⁻¹) 1599, 1577, 1429 [ν(C=C)_{py}+ ν(C=N)_{py}]; 777 [ν(Cu-Cl)].

[Co((N_{ox})₃-12-pyN₄)](ClO₄)₂

MS m/z (+): 585,02 [Co(N_{ox})₂-12-pyN₄]⁺ (vyp. 585,19);

685,04 [Co(N_{ox})₂-12-pyN₄ + ClO₄]⁺ (vyp. 685,14).

EA pro [Co((N_{ox})₃-12-pyN₄)](ClO₄)₂ M_r = 784,45; nalezeno (vypočítáno): C 44,05 (44,40); H 4,11 (4,10); N 12,05 (12,50).

IR: (ATR, cm⁻¹) 1609, 1583, 1435 [ν(C=C)_{py}+ ν(C=N)_{py}]; 1074, 617 [ν(ClO₄-)].

Komplex s Mn²⁺

IR: (ATR, cm⁻¹) 1599, 1581, 1435 [ν(C=C)_{py}+ ν(C=N)_{py}]; 777 [ν(Mn-Cl)].

VÝSLEDKY A DISKUZE

6 SYNTÉZA 14-pyN₄

Ligand 14-pyN₄ byl připraven dvěma hlavními postupy – templátovou metodou a Richman-Atkinsovou syntézou. Jako templátující ionty byly použity mědnaté, nikelnaté a manganaté kationty. Tyto syntézy vycházely z již dříve publikovaných postupů.^{67,68} Časová náročnost templátových syntéz činila dva dny, kdy v první fázi byla provedena cyklizační reakce a v druhé fázi demetalace a následná extrakce čistého ligandu. Oproti dříve publikovaným postupům byla syntéza zkrácena přibližně o dva dny, protože ligandy nebyly kontaminovány vedlejšími produkty, takže nemusely být dále čištěny pomocí sloupcové chromatografie.

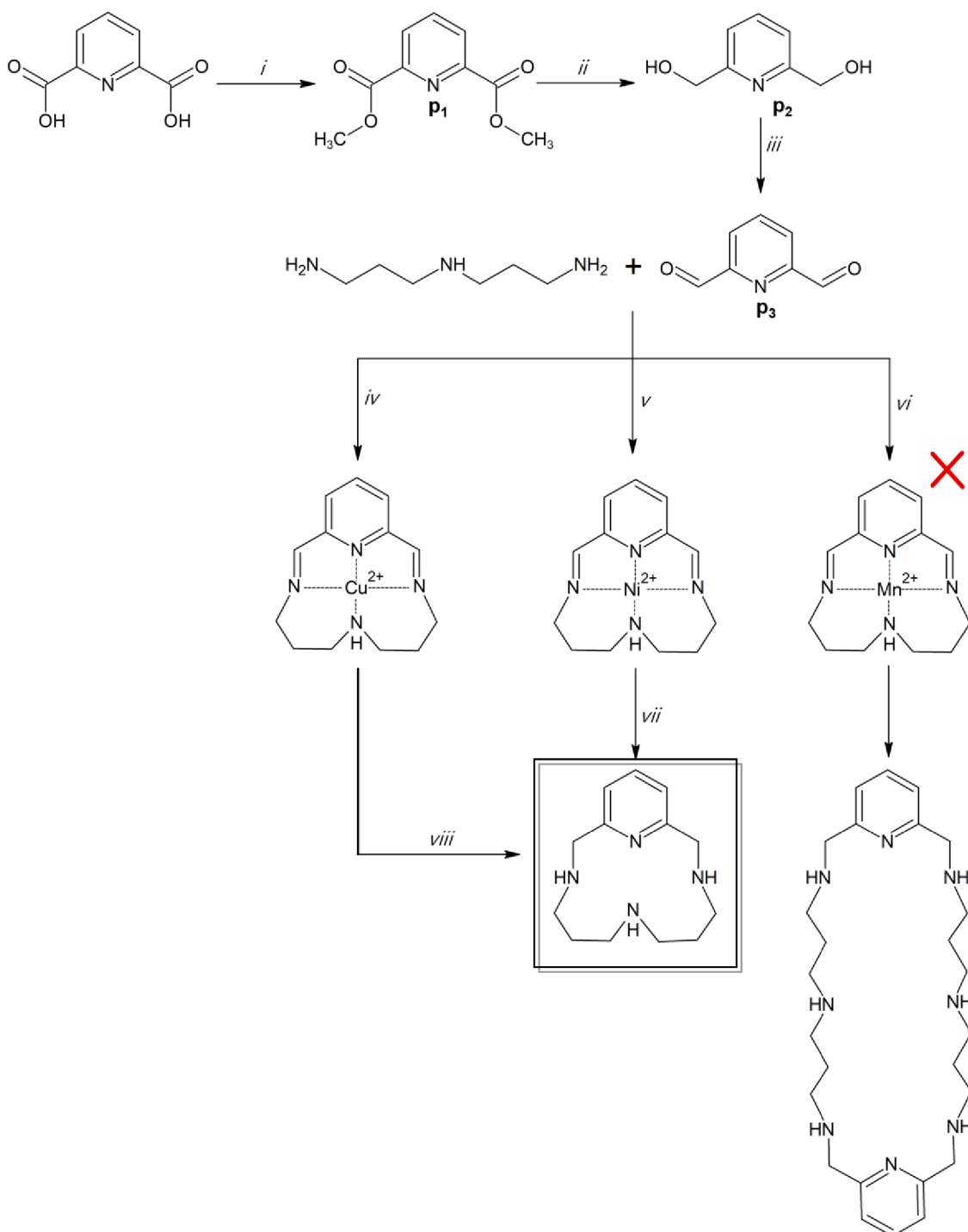
Richman-Atkinsonova syntéza byla provedena modifikací, dle dříve publikovaného postupu⁶⁸ s tím rozdílem, že pro cyklizaci byl použit 2,6-bis(chlormethyl)pyridin namísto 2,6-bis(brommethyl)pyridinu a jako rozpouštědlo byl zvolen acetonitril.

6.1 Templátová metoda

Postup syntézy s využitím všech templátujících kovových iontů zobrazuje níže uvedené schéma (viz *Obr.28*). V dostupných zdrojích byla templátová syntéza popsána pouze s mědnatými a nikelnatými ionty. V této práci byla realizována rovněž templátová syntéza s využitím manganu jako koordinujícího se centrálního atomu. Nicméně provedené MS a ¹H NMR analýzy ukázaly, že použití manganatých iontů reakci směřuje k vytvoření dvojnásobně velkého makrocyclického ligandu, jehož syntéza byla již dříve publikována.¹¹¹ Z tohoto důvodu se následující syntéza zaměřila pouze na využití mědnatých a nikelnatých iontů, které díky velikosti svého iontového poloměru preferovaly tvorbu požadovaného 14členného kruhu ligandu 14-pyN₄.

V kapitole 4.1.; *Postup 1* je popsána syntéza, při které byla cyklizační reakce prováděna v prostředí vody a ethanolu. Tato reakce byla úspěšně realizována dvakrát, přičemž vždy bylo dosaženo vysokých výtěžností (83 a 86 %). Oproti dříve publikované práci byl tento postup změněn pouze začleněním lineární pumpy, která zajišťovala kontinuální a přesně definovaný přísavku reaktantu. Dle dostupných publikací měl být ligand izolován ve formě pevné bílé látky. V rámci obou syntéz byl výsledný ligand po odpaření rozpouštědla získán jako hnědý

olej, a po ztuhnutí vykristalizoval do hnědobílé pevné látky. Provedené ^1H NMR a MS měření potvrdily čistotu produktu.



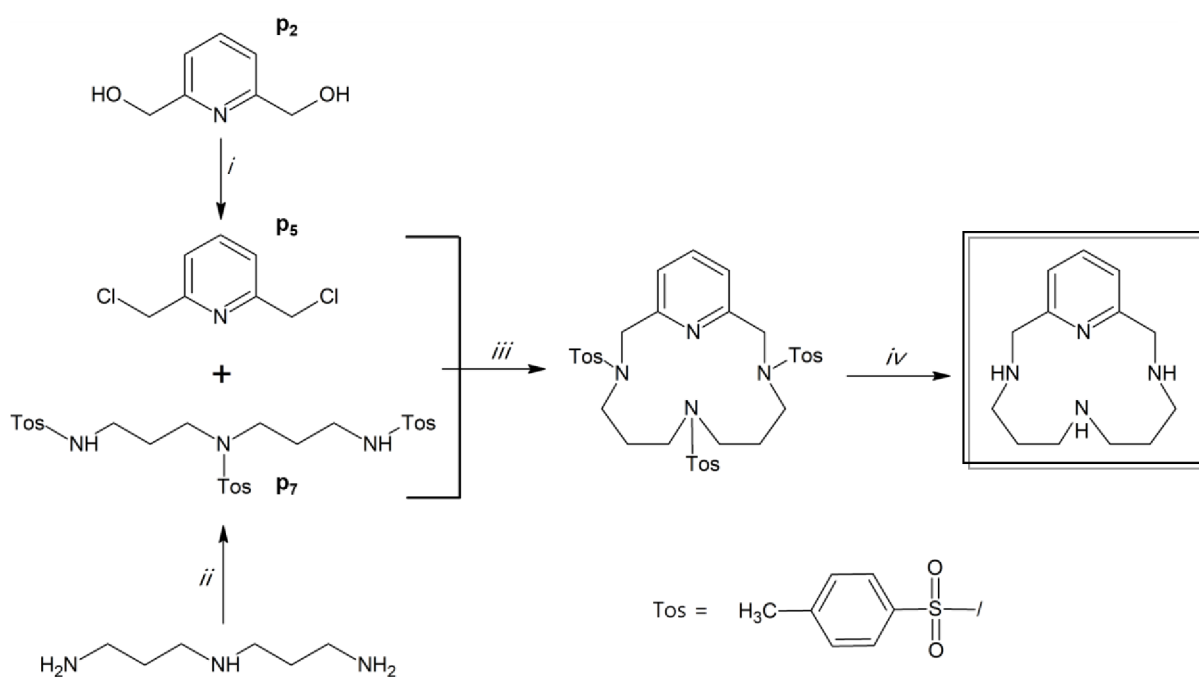
Obr. 28 Reakční schéma přípravy 14-pyN₄; (i) MeOH, H₂SO₄, 84 %; (ii) NaBH₄, THF, MeOH 81 %; (iii) MnO₂, CH₃CN, 81 %; (iv) Cu(NO₃)₂·3H₂O, EtOH, H₂O; (v), NiCl₂·6H₂O, MeOH; (vi) MnCl₂·4H₂O; (vii) NaCN 83 %; (viii) Na₂S·9H₂O 86 %

V druhém reakční postupu (*Kapitola 4.1; Postup 2*) došlo k výměně rozpouštědel. Ethanol a voda byly nahrazeny methanolem a závěrečná extrakce byla prováděna až po odpaření rozpouštědla, v soustavě 4,5M-NaOH:chloroform. Hlavním důvodem pro změnu rozpouštědel byla snaha navýšit efektivitu extrakce čistého ligandu po demetalaci. Jelikož se 14-pyN₄ chová jako, velmi silná báze může být jeho přechod do organické fáze limitován nižší hodnotou pH vodné fáze. Pokud bylo pH navyšováno v soustavě vody a ethanolu, zvýšení pH vedlo rovněž k navýšení hustoty a v závěrečné extrakci s užitím dichlormethanu se kvůli podobným hustotám velmi špatně obě fáze dělily. Z tohoto důvodu došlo v *Postupu 2* ke změně jak reakčního prostředí pro cyklizaci, tak samotného extrakčního činidla, kdy byl jako organická fáze použit chloroform s vyšší hustotou. Tento postup ale v případě užití mědnatých kationtů k vyšším výtěžkům nevedl. Izolovaný hnědý olej se po změření ¹H NMR a MS ukázal jako směs více látek. Postup 2 byl dále proveden znovu, s využitím dvou lineárních pump, pomocí kterých byl k roztoku bis(3-aminopropyl)aminu přikapáván roztok soli kovu a v druhé roztok s pyridin-2,6-dikarbaldehydem. Ani toto reakční uspořádání nevedlo k čistému 14-pyN₄ a provedené analýzy opět prokázaly přítomnost vedlejších produktů.

V případě použití niklu jako koordinující se částice (*viz. Kapitola 4.1; Postup 3*) bylo jako demetalační činidlo použit KCN (v poměru 4:1 s iontem kovu) a jako nejvýhodnější provedení se ukázalo použití dvou lineárních pump, přičemž cyklizace byla provedena v methanolu, který byl po redukcí NaBH₄ odpařen na RVO a produkt byl izolován po extrakci v soustavě 8M-NaOH:chloroform. V rámci této syntézy muselo dojít po redukcí k odpaření rozpouštědla a rozpuštění pevné látky v roztoku koncentrovaného 8M-NaOH. Důvodem byla následná demetalace použitím KCN, který by mohl i ve slabě kyselém prostředí hydrolyzovat. Z toho důvodu byl průběžně prováděn monitoring pH reakční směsi. Produkt byl získán s vysokým výtěžkem (83 %) a stejně jako v případě templátové syntézy s mědnatými kationty, byl produkt izolován jako hnědobílá pevná látka.

6.2 Richman-Atkinsonova syntéza

Postup syntézy 14-pyN₄ pomocí Richman-Atkinsonovy syntézy včetně přípravy všech prekurzorů zobrazuje níže uvedené schéma. Tento syntézní postup je časově náročnější oproti templátovým reakcím, a to z důvodu přípravy tosylovaných prekurzorů a následné deprotekcí reakci. Celková doba syntézy se tak pohybovala okolo 5 dnů, v závislosti na úspěšnosti provedené deprotekcí, která se poté dále projevovovala v délce čištění samotného ligandu.



Obr. 29 Reakční schéma přípravy 14-pyN₄ pomocí Richman-Atkinsonovy metody; (i) SOCl₂, CHCl₃, 79 %, neut. NaHCO₃ 96 %; (ii) TsCl, NaOH, CH₂Cl₂, 81 %; (iii) K₂CO₃, CH₃CN, 94 %; (iv) H₂SO₄ (96 % m/m), 65 %

Příprava tosylovaného aminu (**p7**) byla nejprve prováděna pomocí postupu uvedeného v literatuře,¹⁰⁹ ale výsledkem reakce byla vždy směs mono-, di- a tritosylovaných produktů. Při prvních pokusech byl TsCl do reakční směsi přidáván po částech v pevné formě. Právě rychlé přidání TsCl v kombinaci s nedostatečně intenzivním mícháním reakční směsi mohlo vést ke vzniku směsi produktů, proto byl v následujícím pokusu TsCl rozpuštěn v dichlormethanu a do intenzivně se míchajícího roztoku byl přikapáván pomocí Pasteurovy pipety. Vzniklá sraženina byla následně 3x rekrystalizována z horkého chloroformu, ale žádná ze získaných frakcí nebyla pouze čistým požadovaným **p7**. Syntéza byla dále modifikována prodloužením doby, kdy se reakční směs s TsCl nechávala za chlazení v uzavřené baňce míchat, a to z 1 hod na 24 hod, a bylo také navýšeno množství TsCl na 3,1 ekv. Zcela čistý produkt se nepodařilo získat ani po několikanásobné rekrystalizaci z horkého chloroformu, proto byl zvolen jiný reakční postup v již dříve publikovaném zdroji.⁷¹

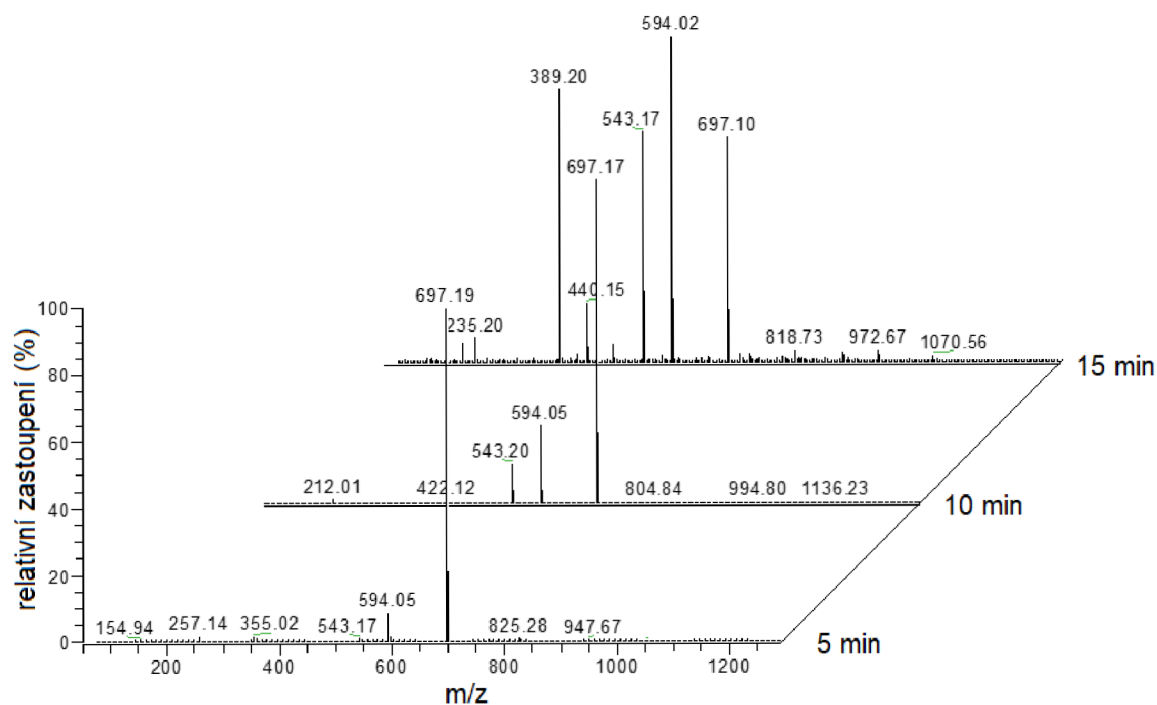
V rámci tohoto postupu byl TsCl (v mírném nadbytku 3,06 ekv.) rozpuštěn v dichlormethanu přikapáván pomocí dělicí nálevky k intenzivně se míchajícímu roztoku bis(3-aminopropyl)aminu. Reakční směs byla po celou dobu umístěna na ledové lázni, a poté byla 2 hod míchána při pokojové teplotě. Dle literatury mělo dojít k vyčeření roztoku a

oddělení vodné a organické fáze. To se ale nestalo, proto byla reakční směs převedena do dělicí nálevky, kde byla ponechána přes noc. Druhý den došlo k oddělení zhruba 1/3 původní množství vodné fáze, která byla oddělena a reakční směs byla následně promyta destilovanou vodou (4x 50 ml). Tato extrakce již probíhala velmi rychle. Po vysušení a zahuštění organické fáze (zhruba na 1/3 původního objemu) se roztok nechal volně odpařovat v digestoři. Po třech dnech došlo k vyloučení bílé krystalické látky a provedené ^1H NMR a MS měření potvrdily přítomnost čistého produktu s vysokou výtěžností (81 %).

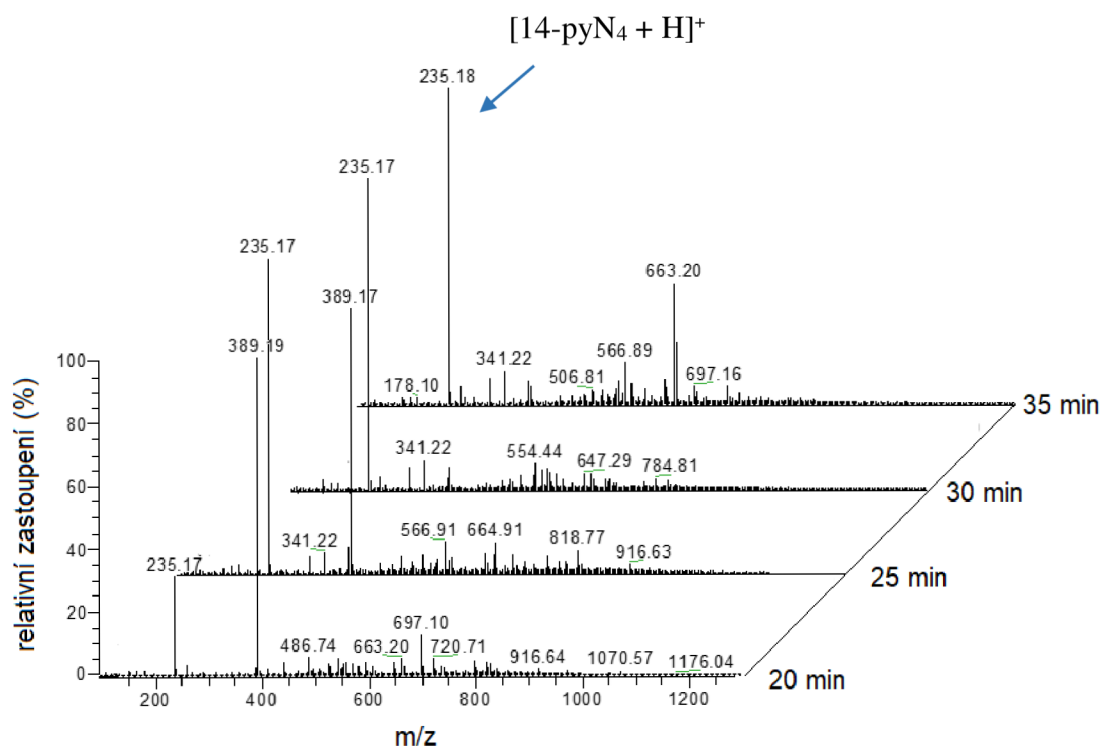
Druhý prekurzor 2,6-bis(chlormethyl)pyridin (**p5**) byl připraven neutralizací 2,6-bis(chlormethyl)pyridinu hydrochloridu dle postupu uvedeném v literatuře.¹⁰⁷ Jelikož samotná cyklizace byla prováděna s využitím lineární pumpy a v prostředí acetonitrilu, bylo nutné, aby látka dávkovaná pomocí lineární pumpy (**p5**), byla velmi dobře rozpustná v acetonitrilu. Z tohoto důvodu byla neutralizační reakce nutným předpokladem pro využití lineární pumpy, která zajišťovala kontinuální a jasně definovaný přísunek reaktantu, což má již dle publikací,^{18,113} pozitivní vliv na cyklizační reakci a předchází tvorbě polymerních produktů. Syntéza **p4** i **p5** dosahovala vysokých výtěžků (79 % a 96 %).

Následná cyklizační reakce byla prováděna po dobu dvou dnů. Nejprve byl k suspenzi K_2CO_3 a roztoku tosylovaného aminu (**p6**) přidán lineární pumpou **p5**. Následoval reflux po dobu 24 hod, během kterého se barva reakční směsi změnila na bílou. Po odstranění K_2CO_3 a následné extrakci byla izolována bílá pevná látka s vysokou výtěžností (94 %).

Odstranění tosylových chránících skupin bylo monitorováno pomocí MS (viz *Obr. 30 a Obr. 31*). Tosylovaný makrocyklus byl rozpuštěn v konc. H_2SO_4 (96 % m/m) a reakční teplota byla regulována na 150 °C. Každých 5 min byl odebrán vzorek pro MS analýzu. Po 35 minutách (7 měření) byl v MS spektru pozorovatelný již pouze signál odchráněného ligandu 14-pyN₄. Reakce byla ukončena, roztok horké kyseliny byl vychlazen na pokojovou teplotu a protonizovaný ligand vysrážen přidavkem diethyletheru.



Obr. 30 ESI-MS spektra průběhu deprotekční reakce přípravy ligandu 14-pyN₄; po 5 – 15 min

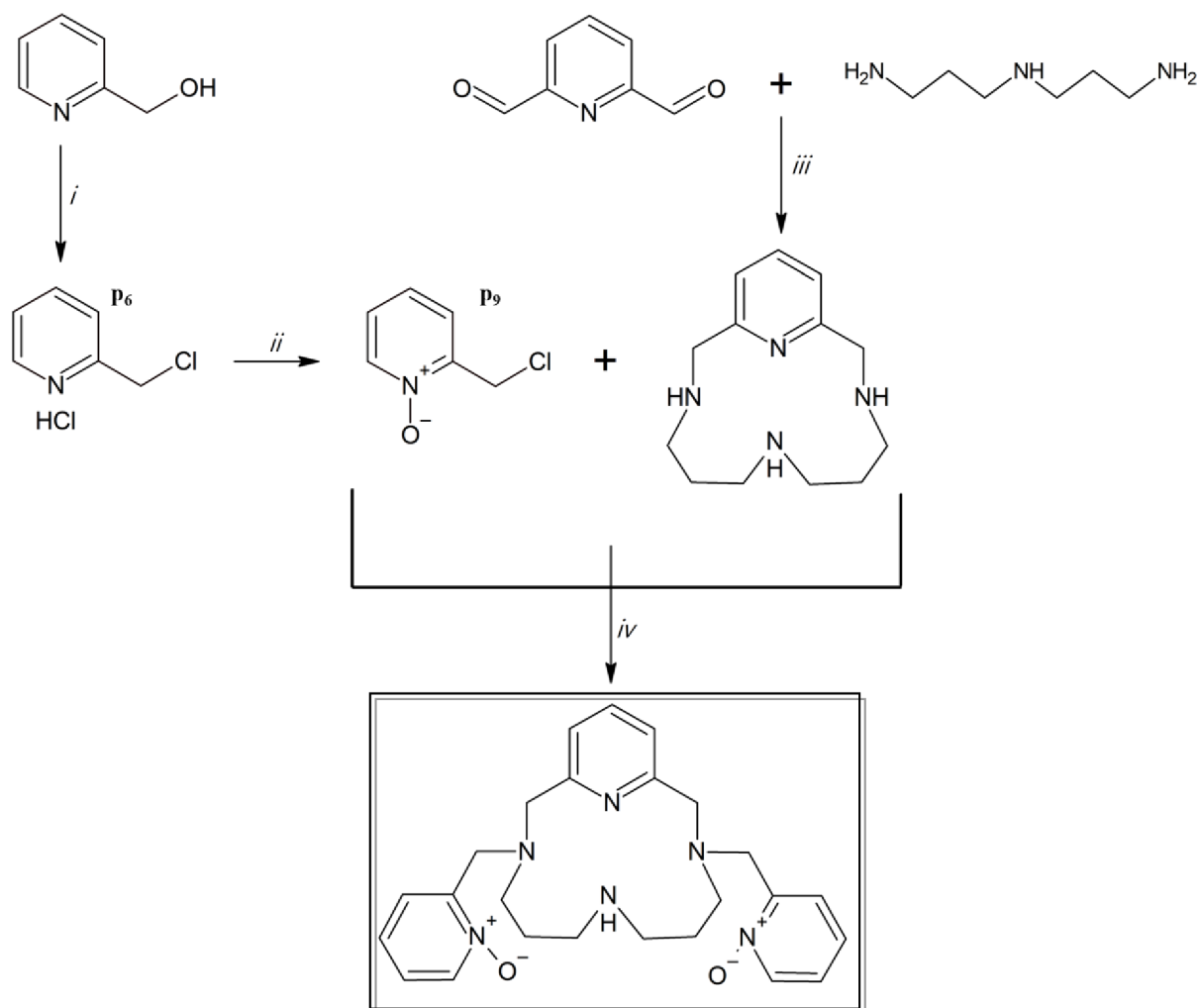


Obr. 31 ESI-MS spektra průběhu deprotekční reakce přípravy ligandu 14-pyN₄; po 20 – 35 min

Následná extrakce se ukázala, jako neproblematičtější krok celé syntézy. Po vysrážení našedlé pevné látky z konc. H_2SO_4 byla tato pevná látka rozpuštěna v malém množství destilované vody, a poté bylo nutné zvýšit pH reakční směsi až na $\text{pH} \approx 12$. Takto vysoké pH reakční směsi vedlo k výraznému navýšení hustoty, což způsobilo, že následná extrakce NaOH:chloroform probíhala velice obtížně, právě kvůli podobným hustotám obou fází. Do dělicí nálevky tak bylo přidáno malé množství destilované vody. Naředění vodné fáze vedlo rozdělení obou fází a spojené organické extrakty mohly být přesušeny bezvodým MgSO_4 . Čistý produkt byl po odpaření rozpouštědla izolován jako bezbarvý olej, který později ztuhnul do podoby pevné bílé látky. Výtěžnost reakce činila 65 %. Ztráty jsou přičítány problematické extrakci ligandu z vodné fáze.

7 SYNTÉZA LIGANDU $(\text{N}_{\text{ox}})_2$ -14-pyN₄

Ligand $(\text{N}_{\text{ox}})_2$ -14-pyN₄ je strukturně novou látkou, jehož syntéza (včetně přípravy 2-(chlormethyl)-pyridin-N-oxidu) je pro přehlednost zobrazena v níže uvedeném schématu. Syntézní postup byl sestaven na základě dříve publikovaných reakcí uveřejněných ve zdroji ⁶². Časová náročnost činila 5–6 dnů (bez započtení doby pro přípravu mateřského makrocyclu 14-pyN₄), přičemž příprava halogenovaného prekursoru pro přípravu pendantního ramene 2-(chlormethyl)-pyridin-N-oxidu trvala 2 dny a následná substituce potom 2–3 dny. V případě čištění sloupcovou chromatografií se syntéza ještě dále prodlužovala.



Obr. 32 Reakční schéma syntézy $(N_{ox})_2-14-pyN_4$; (i) $SOCl_2$, $CHCl_3$, 94 %; (ii) MCPBA, $CHCl_3$, 65 %; (iii) M^{2+} , $CHCl_3$, CH_3OH 70–85 %, (iv) K_2CO_3 , CH_3CN

Prvním reakčním krokem byla syntéza 2-(chlormethyl)pyridin-N-oxidu (**p9**), která byla nejprve prováděna dle dříve publikovaného postupu. Dle provedených analýz byla ale izolovaná látka směsí více produktů, a to konkrétně požadovaného **p9**, dále 2-(chlormethyl)pyridinu a MCPBA, a to i přes závěrečné přečišťování sloupcovou chromatografií prováděné analogicky dle výše uvedeného postupu. Pro zpracování reakční směsi byly navrženy dva postupy. První se zaměřoval na modifikaci sloupcové chromatografie (původní uspořádání alumina – stacionární fáze; chloroform/methanol 95:5 – mobilní fáze). V rámci tohoto postupu byla reakční směs po přidání MCPBA 24 hod míchána, poté byl roztok zahuštěn na RVO (na 1/3 původního objemu), přičemž došlo k vyloučení pevné bílé látky, kterou byla dle provedených analýz MCPBA. Zbytek reakční směsi byl čištěn sloupcovou chromatografií. Na základě provedených TLC s různými poměry chloroform:methanol a dichlormethan:methanol byla vybrána mobilní fáze

chloroform:methanol v poměru 9:1. Po provedení chromatografie bylo izolováno několik frakcí. Ukázalo se ale, že retenční časy obsažených produktů si byly natolik blízké, že při prováděné TLC analýze splynuly a získané frakce, tak nebyly tvořeny zcela čistými látkami.

V druhém navrženém postupu byla reakční směs zpracována pouze extrakcí. Nejprve byl na RVO odpařen chloroform, a následně byla pevná bílá látka rozpuštěna ve vodném roztoku K_2CO_3 (30 % m/m) a poté extrahována chloroformem (4x 25 ml). Ukázalo se ale, že **p9** je daleko více hydrofilní, než bylo původně předpokládáno, a značná část požadovaného produktu tak zůstala rozpuštěna ve vodné fázi. Jako nejvýhodnější uspořádání se nakonec ukázala dvojitá extrakce, kdy byl pevný meziprodukt nejprve suspendován v roztoku K_2CO_3 (5 % m/m), a poté extrahován diethyletherem (odstranění nezreagovaného 2-(chlormethyl)pyridinu). Následně byla vodná fáze promývána chloroformem. Nižší výtěžnost (65 %) v tomto případě vykompenzovala značnou časovou náročnost a spotřebu velkého množství rozpouštědel během chromatografického čištění.

Substituční reakce vycházela ze syntéz dříve připravených di- a trisubstituovaných methylpyridinových derivátů ligandu 14-pyN₄. V těchto publikacích byly substituční reakce prováděny ve dvoufázové soustavě NaOH/dichlormethan při pokojové teplotě. Na základě dřívějších poznatků syntézy **p9** bylo zvoleno bezvodé reakční prostředí (acetonitril) a jako báze použit K_2CO_3 (6 ekv.). Reakční směs byla rovněž míchána pouze při pokojové teplotě, přičemž průběh reakce byl monitorován pomocí TLC a MS. Po 24 hod intenzivního míchání bylo dle prováděných analýz v reakční směsi přítomno více produktů. Jelikož se nepodařilo najít vhodnou soustavu pro přečištění na sloupcové chromatografii, byla v tomto kroku syntéza ukončena a po zpracování (filtrace za sníženého tlaku a odpaření rozpouštědla) byla získaná béžová látka použita pro přípravu komplexů. Reakce byla několikrát opakována, přičemž byla měněna reakční teplota a reakční čas. Zcela čistý produkt, nekontaminován reaktanty či vedlejšími produkty se ovšem získat nepodařilo.

Při navýšení reakční teploty (24 hod reflux) provedené MS měření a TLC prokázaly přítomnost více produktů. Dle MS se jednalo o směs požadovaného $(N_{ox})_2$ -14-pyN₄, mono- a tri- substituovaného analogu. I přes velké množství produktů byl proveden pokus o rozdělení ligandů sloupcovou chromatografií. Při užití aluminy jako stacionární fáze byla použita mobilní fáze chloroform:methanol v poměru 9:1. Blízké retenční časy jednotlivých cyklů ale rozdělení reakční směsi neumožnily.

Při dalším opakování syntézy byl navýšen čas, po který byla reakční směs míchána při RT. Nicméně ani navýšení reakčního času dle TLC a MS k požadovaným výsledkům nevedlo. Při prodloužení reakční doby byly v MS spektru opět detekovatelné signály mono-, di- a

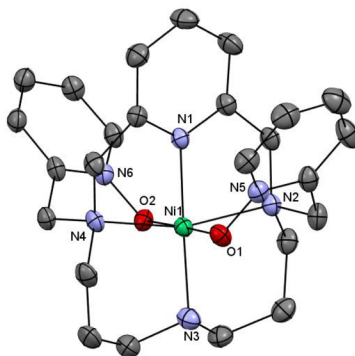
trisubstitovaných derivátů ligandu 14-pyN₄. Pro přečištění bylo provedeno několik TLC chromatografií na silikagelu jako stacionární fázi. V případě silikagelu byla použita gradientová eluce ve složení ethanol:NH₃ v poměrech 9:1→4:1→3:1→1:1. Během eluce došlo nejprve k vymytí trisubstituovaného ligandu. Frakce obsahující požadovaný produkt byla ale znečištěna neidentifikovatelnými produkty.

8 KOMPLEXY S (N_{ox})₂-14pyN₄

I přes to, že ligand (N_{ox})₂-14pyN₄ nebyl izolován v dostatečné čistotě, podařilo se po jeho smíchání s NiCl₂·6H₂O v methanolu (viz *Kapitola 5.1; Postup 1*) izolovat tmavě zelené krystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu. Bylo zjištěno, že molekulový vzorec komplexu odpovídá zápisu o předpokládaném složení [Ni((N_{ox})₂-14-pyN₄)]Cl₂·CH₃OH. Koordinační číslo centrálního atomu je 6 a tvar koordinačního polyedru odpovídá lehce deformovanému oktaedru – viz Tabulka 6 s výpočty SHAPE.¹¹⁴ Ekvatoriální pozice jsou obsazeny dvěma dusíkovými atomy, jež jsou součástí alifatické části makrocyclického skeletu, a dále dvěma atomy kyslíku, jež jsou součástí pyridin-N-oxidových pendantních ramen. Axiální pozice jsou obsazeny pyridinovým dusíkem a dusíkem alifatického řetězce (vazby v těchto pozicích jsou ~0,1 Å kratší oproti vazbám v pozicích ekvatoriálních).

Tabulka 6 Meziatomové vzdálenosti v komplexním kationtu [Ni((N_{ox})₂-14-pyN₄)]²⁺ a odchylky reálných tvarů koordinačních polyedrů od tvarů ideálních vypočtené pomocí programu SHAPE. Vysvětlivky H6 = hexagon, PPY-6 pentagonální pyramida, OC-6 = oktaedr, TPR-6 = trigonální prisma, JPPY-6 = Johnsonova pentagonální pyramida

[Ni((N _{ox}) ₂ -14-pyN ₄)]Cl ₂ ·CH ₃ OH			
Vzdálenost M–L	Å	tvar koordinačního polyedru	vypočtené hodnoty
Ni–O2	2,081 (2)	HP-6	32,424
Ni–O1	2,112 (2)	PPY-6	26,524
Ni–N1	1,968 (2)	OC-6	0,704
Ni–N2	2,120 (2)	TPR-6	14,214
Ni–N3	2,124 (2)	JPPY-6	30,455
Ni–N4	2,032 (2)		

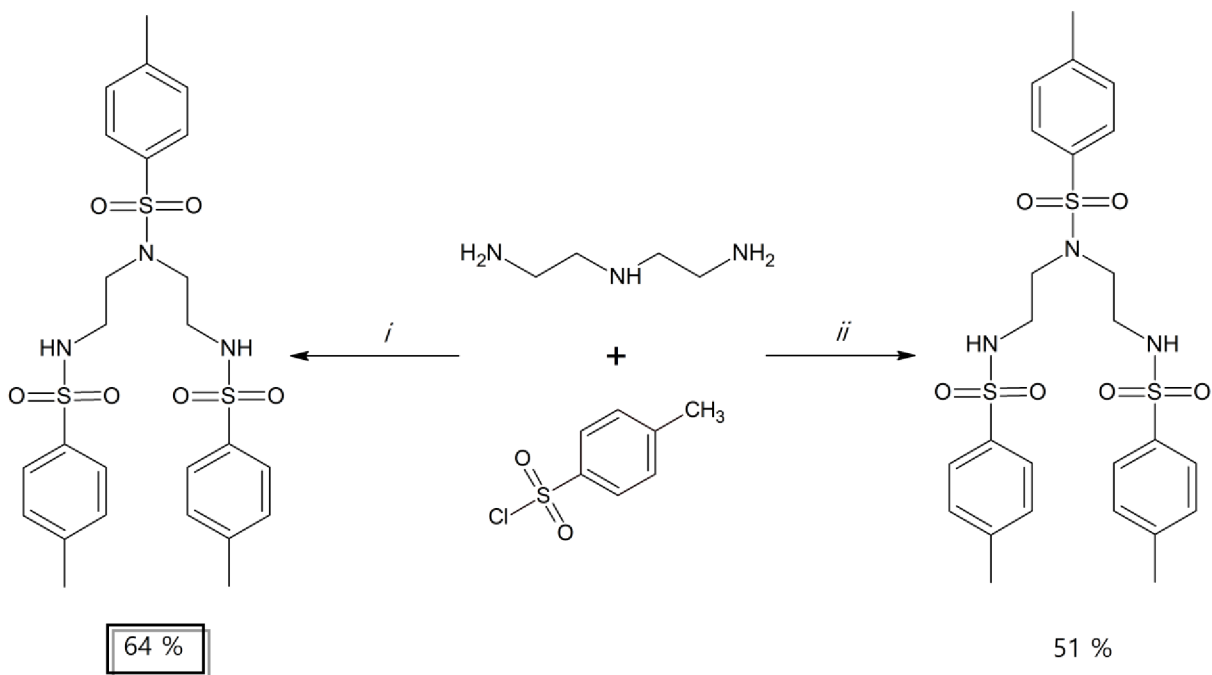


Obr. 33 Molekulová struktura komplexního kationtu $[\text{Ni}((\text{N}_{\text{ox}})_2\text{-14-pyN}_4)]^{2+}$ nalezená ve struktuře komplexu $[\text{Ni}((\text{N}_{\text{ox}})_2\text{-14-pyN}_4)]\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_3\text{OH}$; atomy vodíku nejsou zobrazeny pro zvýšení přehlednosti, teplotní elipsoidy jsou vykresleny pro hladinu pravděpodobnosti 50 %.

9 SYNTÉZA LIGANDU 12-pyN₄

V dostupné literatuře byla syntéza ligandu 12-pyN₄ popsána pouze v různých modifikacích Richman-Atkinsonovy syntézy. Z časových důvodů tak byla i v této práci syntéza zaměřena na tuto metodu.

Stejně jako v případě Richman-Atkinsonovy syntézy 14-pyN₄, byla i u tohoto ligandu syntéza zahájena tosylací příslušného aminu. V tomto případě byly vyzkoušeny dva reakční postupy. První tosylace byla provedena analogicky jako v případě 14-pyN₄ (viz. Kapitola 5.2 *Richman-Atkinsonova syntéza*). Druhý způsob tosylace byl proveden s využitím triethylaminu. Výhodou této reakce mělo být použití pouze jednoho rozpouštědla (dichlormethanu), ve kterém jsou bis(2-aminoethyl)amin i triethylamin velmi dobře rozpustné. Předpokladem tedy bylo, že reakce provedená v homogenní fázi povede k vyšším výtěžkům právě kvůli možným ztrátám produktu spojených s nutnou extrakcí v prvním postupu. Tato úvaha ale nebyla potvrzena. V případě použití triethylaminu měl být produkt získán rekrystalizací z methanolu. Izolovaná bílá pevná látka byla ale znečištěná velkým množstvím použitého triethylaminu, a proto byla rekrystalizace opakována s následným několikanásobným promýváním methanolem a vodou, než provedené analýzy (¹H NMR; MS) prokázaly čistotu izolovaného produktu. Právě to mohlo vést k tomu, že celková výtěžnost reakce byla, i přes provedení v homogenní fázi a bez nutných extrakcí, nižší než v případě postupu s užitím K₂CO₃ jako u 14-pyN₄. Obě tosylací metody jsou znázorněny v následujícím schématu (*Obr. 35*)



Obr. 34 Reakční schéma tosylace bis(2-aminoethyl)aminu; (i) NaOH, H₂O, CH₂Cl₂; (ii) Et₃N, CHCl₃

Následné cyklizační reakce byly opět prováděné v bezvodém prostředí acetonitrilu a s využitím lineární pumpy pro kontinuální přidavek 2,6-bis(chlormethy)pyridinu. Na rozdíl od předchozí reakce byl kontinuální přidavek prováděn za horka, a to kvůli omezené rozpustnosti tosylovaného prekurzoru v acetonitrilu.

Izolovaná bílá látka byla znečištěna malým množstvím neidentifikovatelných vedlejších produktů. Po zkušenostech s ligandem 14-pyN₄ bylo rozhodnuto, že nejprve bude provedena detosylace získaného ligandu, a až poté bude provedeno případné přečištění. Veškerý pevný podíl byl tak za horka rozpuštěn v koncentrované H₂SO₄. Průběh této deprotektce prováděné při 150 °C (monitorován MS) byl v souladu s předchozím postupem, po 15 minutách se ale začaly objevovat signály, jež se nepodařilo identifikovat, a přetrvávaly ve spektru i po dalších 70 min zahřívání. Vlivem velkého nadbytku H₂SO₄ nejspíše došlo k narušení struktury cyklického skeletu. I přes následné čistící kroky byl izolovaný produkt směsí více látek, které byly následně čistěny sloupcovou chromatografií.

Na silikagelových TLC destičkách byly vyzkoušeny různé mobilní fáze se soustavami chloroform:methanol a ethanol:NH₄OH, zcela odpovídající mobilní fázi, kde by retenční faktory byly dostatečně oddělené, aby bylo možné vedlejší produkty odseparovat, se najít nepodařilo. Pro provedení sloupcové chromatografie byla vybrána gradientová eluce, kdy byla kolona postupně promývána mobilními fázemi ethanol:NH₄OH v poměrech 6:1 → 4:1

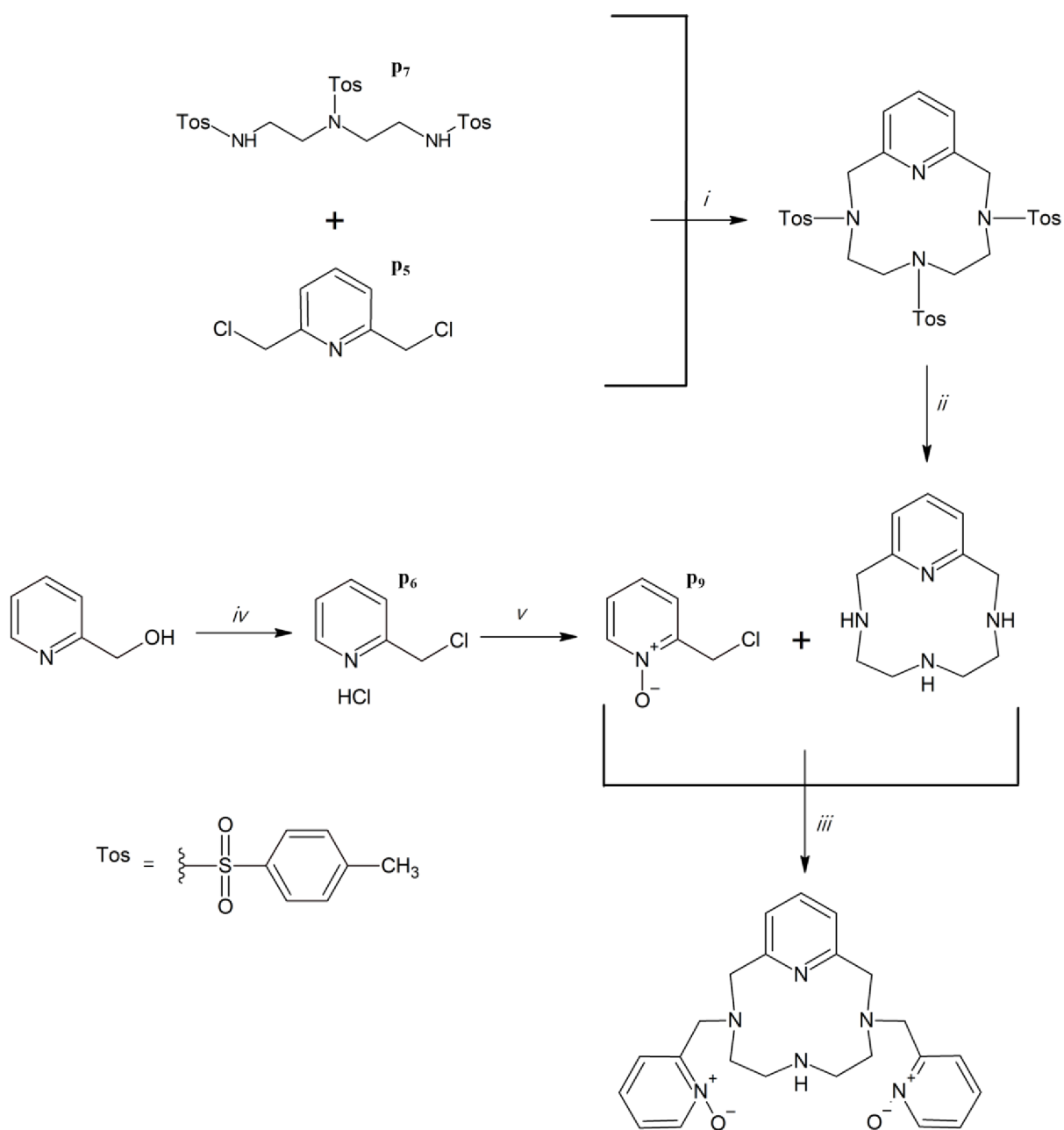
→ 3:1 → 1:1. Tímto způsobem byly izolovány dvě frakce, od kterých bylo měřeno MS a ^1H NMR spektrum, ani jedna ale čistý 12-pyN₄ produkt neobsahovala.

Závěrečný deprotekční krok byl několikrát opakován s cílem najít nejvhodnější kombinaci správné teploty, reakčního času a množství použité H₂SO₄. Jako nejvýhodnější se ukázalo rozpouštění v minimálním množství H₂SO₄. Kyselina se tedy přidávala pouze v takovém množství, aby došlo k rozpuštění veškerého pevného podílu v baňce. Reakční teplota byla regulována mezi 165–170 °C a reakční čas se odvíjel vždy od množství pevné složky (50–90 min). Deprotekce byla ukončena na základě monitoringu MS. Čistý produkt použitelný pro další substituční reakce byl izolován po stejných čistících krocích jako v případě deprotekce 14-pyN₄Tos (viz *Kapitola 6.2 Richman-Atkinsonova syntéza*).

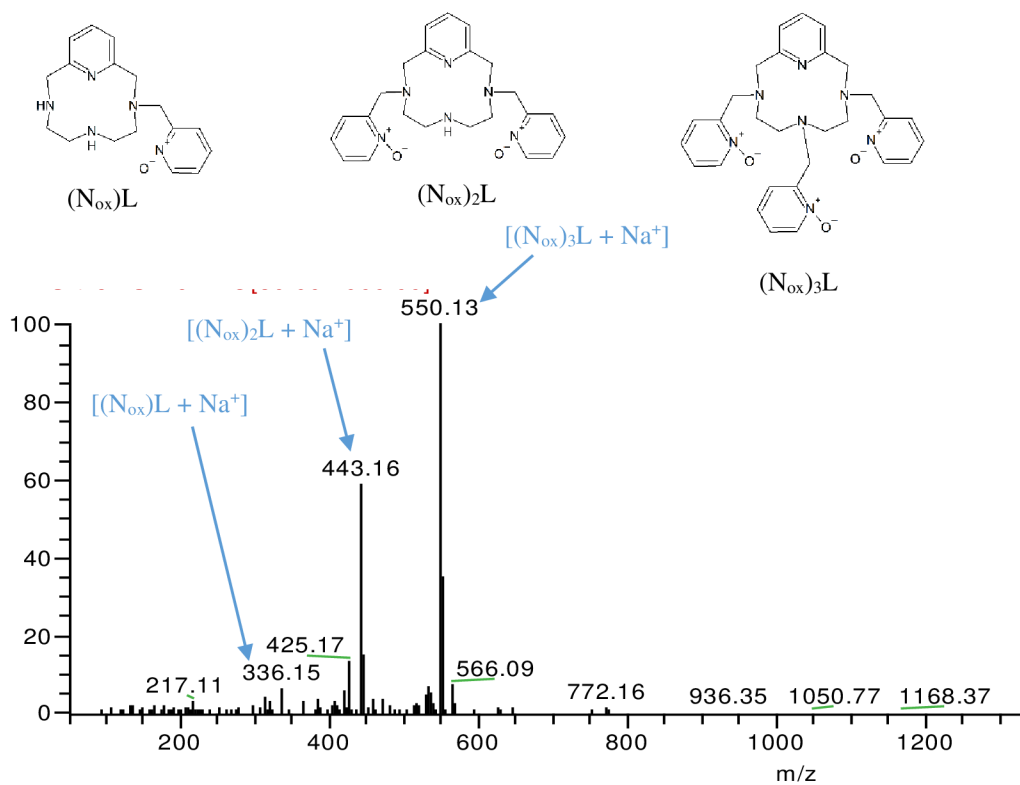
10 SYNTÉZA LIGANDU (N_{ox})₂-12-pyN₄

Ligand (N_{ox})₂-12-pyN₄ byl připravován stejným způsobem jako výše uvedený ligand (N_{ox})₂-14-pyN₄. Syntéza tohoto ligandu byla prováděna pouze při pokojové teplotě. Ligand (N_{ox})₂-12-pyN₄ měl být tak o dva uhlíky kratším analogem výše popsaného ligandu (N_{ox})₂-14-pyN₄, a rovněž ani jeho syntéza nebyla v dostupné literatuře popsána.

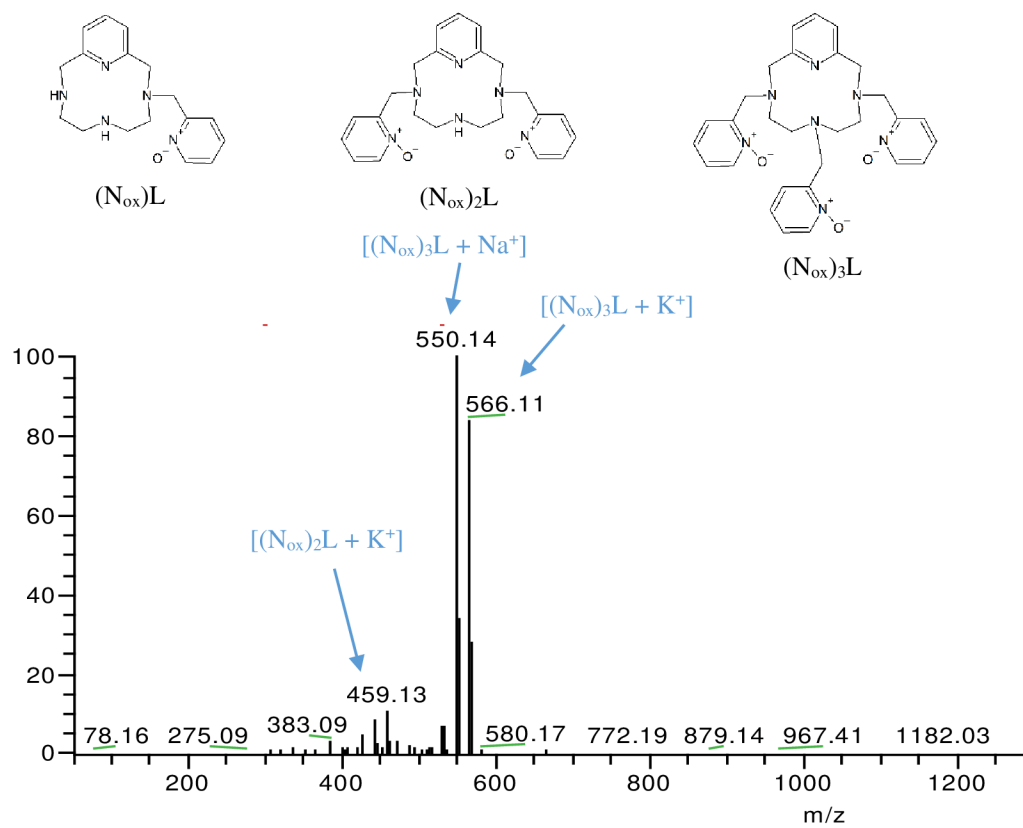
V případě tohoto ligandu ale reakce vždy probíhala preferenčně až do třetího stupně. Na základě prováděného MS monitoringu byly signály trisubstituovaného produktu v reakční směsi přítomny již po dvou hodinách reakce (prováděné při pokojové teplotě), přičemž dle TLC bylo v reakční směsi stále velké množství nezreagovaného produktu. Po 24 hodinách byla izolovaná pevná látka, která byla ale opět směsí mono-, di- a tri-substituovaných produktů.



Obr. 35 Schéma přípravy $(\text{N}_{\text{ox}})_2\text{-12-pyN}_4$, (i) K_2CO_3 , CH_3CN , 90 %; (ii) H_2SO_4 (96 % m/m), 75 %; (iii) K_2CO_3 , CH_3CN (iv) SOCl_2 , CHCl_3 , 94 %; (v) MCPBA , CHCl_3 , 65 %



Obr. 36 ESI-MS spektrum reakční směsi substituční reakce přípravy ligandu $(N_{ox})_2$ -12-pyN₄ (1 hod)



Obr. 37 ESI-MS spektrum reakční směsi substituční reakce přípravy ligandu $(N_{ox})_2$ -12-pyN₄ (24 hod)

I přes nepříznivé výsledky TLC a MS analýz byly provedeny pokusy o možné přečištění sloupcovou chromatografií. Za možnou vhodnou mobilní fází byla vybrána směs ethanol:triethylamin v poměru 95:5 na sloupci silikagelu, nicméně z časových důvodů už nebylo čištění provedeno. Izolovaná směs tak byla použita pro přípravu koordinačních sloučenin bez dalšího přečištění.

11 KOMPLEXY S $(N_{ox})_2$ -12-pyN₄

Příprava komplexů $(N_{ox})_2$ -12-pyN₄ byla realizována obdobným způsobem, jako u výše uvedeného 14členného analogu ligandu $(N_{ox})_2$ -14-pyN₄. Krystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu se ale izolovat nepodařilo. V soustavě acetonitril:methanol byl z krystalizačních roztoků NiCl₂ a CuCl₂ byly získány světle zelený a modrý olej. Ani v případě použití methanolu jako jediného rozpouštědla nebyla syntéza úspěšná a vzniklý modrý olej z krystalizačního roztoku Ni(ClO₄)₂ nebyl podroben další analýze.

12 SYNTÉZA LIGANDU $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄

Na základě získaných poznatků o 12členném ligandu 12-pyN₄, který ochotně podléhá substitučním reakcím až do třetího stupně, byla provedena syntéza s dostatečným množstvím 2-(chlormethyl)pyridnu (3 ekv.) s předpokladem, že bude získán čistý trisubstituovaný ligand $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄ v čisté podobě a s vysokým výtěžkem. Ligand $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄ byl připravován analogicky jako výše uvedené ligandy $(N_{ox})_2$ -14-pyN₄ a $(N_{ox})_2$ -12-pyN₄ (viz *Kapitola 7 Syntéza ligandu $(N_{ox})_2$ -14-pyN₄ a Kapitola 10 Syntéza ligandu $(N_{ox})_2$ -12-pyN₄*). Reakční směs byla následně míchána po dobu 24 hod při pokojové teplotě. Přítomnost požadovaného $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄ byla následně potvrzena 2D NMR měřením – gs-HMQC, gs-HMBC a gs-COSY.

13 KOMPLEXY $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄

V případě komplexů ligandu $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄ byly získány krystaly od Mn^{II}, Cu^{II} a Co^{II}, nicméně pouze v případě Co^{II} a Cu^{II} byly izolované krystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu. Izolované komplexy byly připraveny dle postupu uvedeném v *Kapitola 5.3 Příprava komplexů Ligandu $(N_{ox})_3$ -12-pyN₄*, přičemž jako rozpouštědlo byl použit pouze methanol.

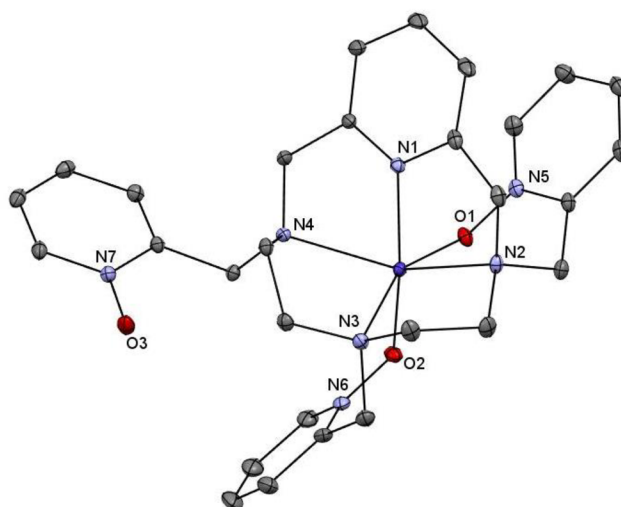
Dle RTG analýzy složení oranžových krystalů Co^{II} komplexu odpovídá vzorci $[\text{Co}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)](\text{ClO}_4)_2$. Centrální atom v tomto komplexu nabývá koordinačního čísla 6 a tvar koordinačního polyedru (dle výpočtů SHAPE viz *Tabulka 7*) se blíží tvaru trigonálního prizmatu. Koordinací sféra sestává ze 4 donorových dusíkových atomů, z nichž jeden je pyridinový a zbylé tři jsou součástí alifatického řetězce makrocyclického skeletu, a dále ze dvou kyslíkových donorů, které jsou součástí pyridin-N-oxidových pendantních ramen. Jedno pendantní rameno zůstává nekoordinováno.

Ve struktuře Cu^{II} komplexu byly nalezeny dvě krystalograficky nezávislé molekuly v asymetrické jednotce. Dle provedené rentgenostrukturní analýzy složení krystalů odpovídá vzorci $([\text{Cu}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)\text{Cl}]\text{Cl})_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Centrální atom nabývá v obou jednotkách koordinačního čísla 6. Dle výpočtů SHAPE (viz *tabulka Tabulka 8*) se tvar koordinačního polyedru nejvíce blíží oktaedrickému uspořádání. Oproti výše popsanému komplexu $[\text{Co}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)](\text{ClO}_4)_2$ je koordinační sféra tvořena 5 donorovými atomy, jež jsou součástí makrocyclického ligandu (konkrétně atomy dusíku hlavního makrocyclického kruhu), a jedním kyslíkovým donorem (prostředního pendantního ramene) a dále koordinační sféru doplňuje atom chloru, koordinovaný v ekvatoriální poloze. V tomto případě je koordinováno k centrálnímu atomu pouze prostřední pendantní rameno a dvě boční ramena zůstávají nekoordinována.

V případě manganatého komplexu nebylo získáno dostatečné množství produktu pro provedení elementární analýzy.

Tabulka 7 Meziatomové vzdálenosti v komplexním kationtu $[\text{Co}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)]^{2+}$ a odchylky reálných tvarů koordinačních polyedrů od tvarů ideálních vypočtené pomocí programu SHAPE. Vysvětlivky H6 = hexagon, PPY-6 pentagonální pyramida, OC-6 = oktaedr, TPR-6 = trigonální prisma, JPPY-6 = Johnsonova pentagonální pyramida

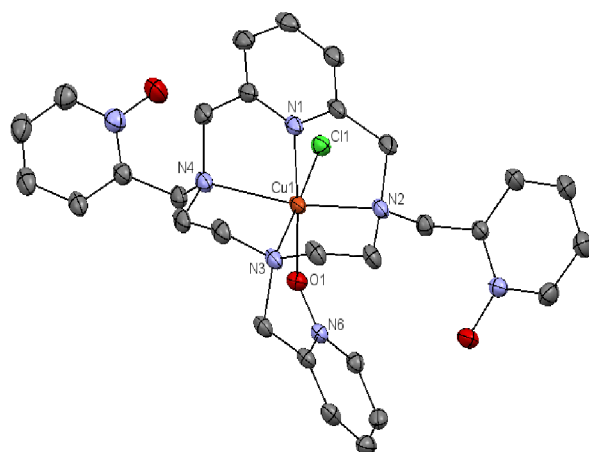
$[\text{Co}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)](\text{ClO}_4)_2$			
Vzdálenost M–L	Å	tvar koordinačního polyedru	vypočtené hodnoty
Co–O ₁	2.035 (3)	HP-6	32.155
Co–O ₂	2.063 (3)	PPY-6	16.562
Co–N ₁	2.092 (4)	OC-6	6.838
Co–N ₂	2.242 (3)	TPR-6	3.845
Co–N ₃	2.150 (4)	JPPY-6	20.706
CO–N ₄	2.263 (4)		



Obr. 38 Molekulové struktury komplexních kationtů $[\text{Co}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)]^{2+}$ nalezená ve struktuře komplexu $[\text{Co}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)](\text{ClO}_4)_2$; atomy vodíku nejsou zobrazeny pro zvýšení přehlednosti, teplotní elipsoidy jsou vykresleny pro hladinu pravděpodobnosti 50 %.

Tabulka 8 Meziatomové vzdálenosti v komplexního kationtu $([\text{Cu}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)\text{Cl}])^+$ a odchylky reálných tvarů koordinačních polyedrů od tvarů ideálních vypočtené pomocí programu SHAPE. Dvě hodnoty vzdáleností odpovídají dvěma strukturálně nezávislým molekulám v asymetrické jednotce. Vysvětlivky H6 = hexagon, PPY-6 pentagonální pyramida, OC-6 = oktaedr, TPR-6 = trigonální prisma, JPPY-6 = Johnsonova pentagonální pyramida

($[\text{Cu}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)\text{Cl}]\text{Cl})_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)					
Vzdálenost $\text{M}_{1/2}\text{-L}_{1/2}$	$\text{Å}_{1/2}$		tvar koordinačního polyedru	vypočtené hodnoty	
$\text{Cu}_{1/2}\text{-Cl}_{1/2}$	2.304 (2)	2.317 (2)	HP-6	34.039	33.924
$\text{Cu}_{1/2}\text{-N}_{1/8}$	2.007 (4)	2.015 (5)	PPY-6	22.865	23.296
$\text{Cu}_{1/2}\text{-O}_{1/9}$	1.952 (4)	1,958 (4)	OC-6	2.345	2.468
$\text{Cu}_{1/2}\text{-N}_{2/9}$	2.424 (3)	2,380 (5)	TPR-6	12.096	11.850
$\text{Cu}_{1/2}\text{-N}_{3/10}$	2.150 (5)	2,131 (5)	JPPY-6	27.447	27.890
$\text{Cu}_{1/2}\text{-N}_{4/11}$	2.381(4)	2,354 (5)			



Obr. 39 Molekulová struktura komplexního kationtu $[\text{Cu}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)\text{Cl}]^+$ nalezená ve struktuře komplexu $([\text{Cu}((\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4)\text{Cl}]\text{Cl})_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, pro zvýšení přehlednosti nejsou zobrazeny atomy vodíku a je zobrazena pouze jedna ze dvou strukturně nezávislých molekul v asymetrické jednotce, teplotní elipsoidy jsou vykresleny pro hladinu pravděpodobnosti 50 %.

ZÁVĚR

Předložená diplomová práce si stanovila několik cílů, mezi něž patřila syntéza makrocyclických ligandů, konkrétně 14-pyN₄ a 12-pyN₄, a jejich strukturně nových derivátů s pendantními rameny obsahující pyridin-N-oxidovou funkční skupinu, od kterých měly být následně připraveny komplexy s vybranými přechodnými kovy. Pro všechny tyto látky měla být provedena charakterizace základními analytickými metody, tedy nukleární magnetickou rezonancí, hmotnostní spektrometrií, a v případě připravených koordinačních sloučenin též elementární analýzou, infračervenou spektroskopií a monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzou. Cíle vytyčeny v teoretické části sestávaly v provedení literární rešerše týkající se dříve připravených ligandů 14-pyN₄ a 12-pyN₄, a v neposlední řadě také zpracování úvodu do problematiky makrocyclických ligandů.

V teoretické části práce byly nejprve představeny základní vlastnosti makrocyclických sloučenin, včetně vysvětlení základních pojmů (makrocycklus, makrocyclický efekt, aj.), provedené klasifikace a také představení základních syntézních metod. Práce se dále zaměřila zejména na tetradentátní azamakrocyclické ligandy. Byly uvedeny nejdůležitější oblasti využití, tedy katalýza, magnetismus a medicína, včetně příkladů konkrétních látek, jež našly své uplatnění v praxi nebo které jsou součástí dalšího výzkumu. Závěr teoretické části byl věnován ligandům 14-pyN₄ a 12-pyN₄, přičemž byly pospány dříve publikované syntézní postupy a připravené deriváty.

V rámci experimentální části práce byla popsána úspěšná syntéza ligandů 14-pyN₄ a 12-pyN₄, přičemž ligand 14-pyN₄ byl připraven pomocí dvou metod, modifikací Richman-Atkinsonovy syntézy a templátové syntézy, s využitím měďnatých nebo nikelnatých templátujících iontů. Templátová reakce byla provedena rovněž s využitím manganatých iontů, v tomto případě ale reakce vedla ke dvojnásobně velkému makrocycclu.

Druhým cílem práce byla příprava koordinačních sloučenin s deriváty ligandů 14-pyN₄ a 12-pyN₄ s pyridin-N-oxidovými rameny. Příprava disubstituovaných ligandů (N_{ox})₂-14-pyN₄ a (N_{ox})₂-12-pyN₄ vedla vždy ke směsi produktů, přičemž substituční reakce byla několikrát opakována – byla měněna reakční teplota a reakční čas. Požadovaný produkt byl ale vždy znečištěn mono a tri substituovanými analogy. Pro následné přečištění byla provedena sloupcová chromatografie s využitím aluminy i silakagelu, jako stacionárních fází. Vhodnou mobilní fází se ale ani v jednom případě nelézt nepodařilo. Příprava trisubstituovaných derivátů byla z časových důvodů realizována pouze pro ligand 12-pyN₄. Požadovaný produkt

ligand (N_{ox})₃-12-pyN₄ byl získán s vysokou výtěžností a jeho čistota byla potvrzena následnou MS, 1D a 2D NMR analýzou.

Posledním vytyčeným cílem byla příprava koordinačních sloučenin s vybranými přechodnými kovy (Co^{II}, Ni^{II}, Cu^{II}, Mn^{II}). I přes nepříznivé výsledky TLC a MS analýzy ligandu (N_{ox})₂-14-pyN₄ se z roztoku s NiCl₂ podařilo izolovat tmavě zelené krystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu. Nikelnatý kationt zde vystupuje v koordinačním čísle 6 a tvar koordinačního polyedru odpovídá oktaedru. Ligand (N_{ox})₃-12-pyN₄ poskytnul komplexy s Co^{II} a Cu^{II} ionty. V případě centrálního atomu kobaltu bylo dosaženo koordinačního čísla 6 a méně obvyklého tvaru koordinační sféry, a to trigonálního prizmatu. Měď jako centrální atom vystupovala v koordinačním čísle 6 s tvarem koordinační sféry odpovídající lehce deformovanému oktaedru.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Reddy, P. M., Rohini, R., Krishna, E. R., Hu, A. & Ravinder, V. Synthesis, Spectral and Antibacterial Studies of Copper(II) Tetraaza Macrocyclic Complexes. *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 4982–4992 (2012).
2. Verma, S., Chandra, S., Dev, U. & Joshi, N. Synthesis, spectral and biological studies of nitrogen–sulphur donor macrocyclic ligands and their transition metals complexes. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **74**, 370–374 (2009).
3. Melson, G. A. General Introduction. in *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds* 1–16 (Springer US, 1979). doi:10.1007/978-1-4613-2928-2_1.
4. Karasik, A. A. & Sinyashin, O. G. Phosphorus Based Macrocyclic Ligands: Synthesis and Applications. in 375–444 (2011). doi:10.1007/978-90-481-3817-3_12.
5. Swor, C. D. & Tyler, D. R. Synthesis and coordination chemistry of macrocyclic phosphine ligands. *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2860–2881 (2011).
6. What is different about macrocyclic ligand complexes? in *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes* 1–20 (Cambridge University Press, 1989). doi:10.1017/CBO9780511564376.002.
7. Cabiness, D. K. & Margerum, D. W. Macrocyclic effect on the stability of copper(II) tetramine complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6540–6541 (1969).
8. Lamb, J. D., Izatt, R. M., Christensen, J. J. & Eatough, D. J. Thermodynamics and Kinetics of Cation-Macrocyclic Interaction. in *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds* 145–217 (Springer US, 1979). doi:10.1007/978-1-4613-2928-2_3.
9. Thermodynamic considerations. in *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes* 174–191 (Cambridge University Press, 1989). doi:10.1017/CBO9780511564376.007.
10. Costa, J., Delgado, R., Duarte, M. T. & Félix, V. Metal Complexes of an Oxatriaza Macrocyclic Containing Pyridine: Thermodynamic Stability and Structural Studies. *Supramol. Chem.* **13**, 333–347 (2001).
11. Cram, D. J. Preorganization? From Solvents to Spherands. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **25**, 1039–1057 (1986).
12. Gagne, R. R., Allison, J. L. & Lisensky, G. C. Unusual structural and reactivity types for copper: structure of a macrocyclic ligand complex apparently containing copper(I) in a distorted square-planar coordination geometry. *Inorg. Chem.* **17**, 3563–3571 (1978).
13. Al-Sagher, H., Fallis, I., Farrugia, L. J. & Peacock, R. D. Trigonal prismatic geometry

- with non-rigid ligands: cobalt(II) complexes of triaza-macrocycles with pendant alcohol arms. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1499 (1993) doi:10.1039/c39930001499.
14. Fabbrizzi, L. The Stabilization of High Oxidation States of Metals Through Coordination by Poly-aza Macrocycles. *Comments Inorg. Chem.* **4**, 33–54 (1985).
 15. Lindoy, L. F. Transition metal complexes of synthetic macrocyclic ligands. *Chem. Soc. Rev.* **4**, 421 (1975).
 16. Kantekın, H., Kiliçaslan, M. B., Ađın, F., Alp, H. & Ocak, Ü. New heavy metal ion-selective macrocyclic ligands with mixed-donor atoms and their extractant properties. *J. Coord. Chem.* **63**, 1921–1932 (2010).
 17. Hancock, R. D. Chelate ring size and metal ion selection. The basis of selectivity for metal ions in open-chain ligands and macrocycles. *J. Chem. Educ.* **69**, 615 (1992).
 18. Synthetic procedures. in *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes* 21–50 (Cambridge University Press, 1989). doi:10.1017/CBO9780511564376.003.
 19. E., Dantas, G. A., LightbournHoye, R. C., Richman, Jack e, M. F. & Shinneman, L. S. Synthesis of Polyazamacrocyclic Compounds via Modified Richman–Atkins Cyclization of β -Trimethylsilylethanesulfonamides. *J. Org. Chem.* **66**, 2722–2725 (2001).
 20. Melson, G. A. Synthesis of Macrocyclic Complexes. in *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds* 17–144 (Springer US, 1979). doi:10.1007/978-1-4613-2928-2_2.
 21. El-Boraey, H. A. & EL-Gammal, O. A. New 15-membered tetraaza (N₄) macrocyclic ligand and its transition metal complexes: Spectral, magnetic, thermal and anticancer activity. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **138**, 553–562 (2015).
 22. Reddy, P. Muralidhar, et al. Antibacterial active tetraaza macrocyclic complexes of Chromium (III) with their spectroscopic approach. *nt. J. Chem. Tech Res* **1**, 367–372 (2009).
 23. De Clercq, E. *et al.* Highly potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the bicyclam derivative JM3100. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 668–674 (1994).
 24. Schols, D., Esté, J. A., Cabrera, C. & De Clercq, E. T-Cell-Line-Tropic Human Immunodeficiency Virus Type 1 That Is Made Resistant to Stromal Cell-Derived Factor 1 α Contains Mutations in the Envelope gp120 but Does Not Show a Switch in Coreceptor Use. *J. Virol.* **72**, 4032–4037 (1998).
 25. Princen, K. *et al.* Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Replication by a Dual

- CCR5/CXCR4 Antagonist. *J. Virol.* **78**, 12996–13006 (2004).
26. Iwata, M. Multi-Layer Macromonocyclic Polyamines. I. Molecular Design and Synthesis of Component Monocyclic Precursors. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **73**, 693–704 (2000).
 27. Liang, X. & Sadler, P. J. Cyclam complexes and their applications in medicine. *Chem. Soc. Rev.* **33**, 246 (2004).
 28. Cain, A. N. *et al.* Acetate as a model for aspartate-based CXCR4 chemokine receptor binding of cobalt and nickel complexes of cross-bridged tetraazamacrocycles. *Dalt. Trans.* **48**, 2785–2801 (2019).
 29. Heppeler, A. *et al.* Metal-Ion-Dependent Biological Properties of a Chelator-Derived Somatostatin Analogue for Tumour Targeting. *Chem. - A Eur. J.* **14**, 3026–3034 (2008).
 30. Markwalder, Regula, and J. C. R. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation. *ancer Res.* **59** (5), 1152–1159 (1999).
 31. Mitran, B. *et al.* Selection of an optimal macrocyclic chelator improves the imaging of prostate cancer using cobalt-labeled GRPR antagonist RM26. *Sci. Rep.* **9**, 17086 (2019).
 32. Sprague, J. E. *et al.* Preparation and Biological Evaluation of Copper-64–Labeled Tyr3-Octreotate Using a Cross-Bridged Macrocyclic Chelator. *Clin. Cancer Res.* **10**, 8674–8682 (2004).
 33. Teets, T. S. & Nocera, D. G. Photocatalytic hydrogen production. *Chem. Commun.* **47**, 9268 (2011).
 34. Fukuzumi, S., Kobayashi, T. & Suenobu, T. Photocatalytic Production of Hydrogen by Disproportionation of One-Electron-Reduced Rhodium and Iridium-Ruthenium Complexes in Water. *Angew. Chemie Int. Ed.* **50**, 728–731 (2011).
 35. Ozawa, H., Yokoyama, Y., Haga, M. & Sakai, K. Syntheses, characterization, and photo-hydrogen-evolving properties of tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) derivatives tethered to a cis-Pt(II)Cl₂ unit: insights into the structure–activity relationship. *Dalt. Trans.* 1197–1206 (2007) doi:10.1039/B617617H.
 36. Varma, S. *et al.* Efficient photocatalytic hydrogen production in water using a cobalt(III) tetraaza-macrocyclic catalyst: electrochemical generation of the low-valent Co(I) species and its reactivity toward proton reduction. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 17544 (2013).
 37. Grau, S. *et al.* Electrochemically and Photochemically Induced Hydrogen Evolution

- Catalysis with Cobalt Tetraazamacrocycles Occurs Through Different Pathways. *ChemSusChem* **13**, 2745–2752 (2020).
38. Tseberlidis, G., Intrieri, D. & Caselli, A. Catalytic Applications of Pyridine-Containing Macrocyclic Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 3589–3603 (2017).
 39. Ye, W., Ho, D. M., Friedle, S., Palluccio, T. D. & Rybak-Akimova, E. V. Role of Fe(IV)-Oxo Intermediates in Stoichiometric and Catalytic Oxidations Mediated by Iron Pyridine-Azamacrocycles. *Inorg. Chem.* **51**, 5006–5021 (2012).
 40. Lee, W., Xu, S., Dickie, D. A. & Smith, J. M. A Robust Mn Catalyst for H₂O₂ Disproportionation in Aqueous Solution. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3867–3873 (2013).
 41. Tang, F., Qu, F., Khusnutdinova, J. R., Rath, N. P. & Mirica, L. M. Structural and reactivity comparison of analogous organometallic Pd(III) and Pd(IV) complexes. *Dalt. Trans.* **41**, 14046 (2012).
 42. Corona, T. *et al.* Rapid Hydrogen and Oxygen Atom Transfer by a High-Valent Nickel–Oxygen Species. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 12987–12996 (2016).
 43. Organo, V. G., Filatov, A. S., Quartararo, J. S., Friedman, Z. M. & Rybak-Akimova, E. V. Nickel(II) Complexes of Monofunctionalized Pyridine-Azamacrocycles: Synthesis, Structures, Pendant Arm “On-Off” Coordination Equilibria, and Peroxidase-like Activity. *Inorg. Chem.* **48**, 8456–8468 (2009).
 44. Yoon, T. P. & Jacobsen, E. N. Privileged Chiral Catalysts. *Science (80-.)*. **299**, 1691–1693 (2003).
 45. Intrieri, D., Caselli, A. & Gallo, E. Cyclopropanation Reactions Mediated by Group 9 Metal Porphyrin Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 5071–5081 (2011).
 46. Castano, B. *et al.* Asymmetric cyclopropanation of olefins catalysed by Cu(λ^2) complexes of chiral pyridine-containing macrocyclic ligands (Pc-L*). *Dalt. Trans.* **42**, 2451–2462 (2013).
 47. Haque, A., Ilmi, R., Al-Busaidi, I. J. & Khan, M. S. Coordination chemistry and application of mono- and oligopyridine-based macrocycles. *Coord. Chem. Rev.* **350**, 320–339 (2017).
 48. Boča, R., Rajnák, C., Moncol, J., Titiš, J. & Valigura, D. Breaking the Magic Border of One Second for Slow Magnetic Relaxation of Cobalt-Based Single Ion Magnets. *Inorg. Chem.* **57**, 14314–14321 (2018).
 49. Christou, G., Gatteschi, D., Hendrickson, D. N. & Sessoli, R. Single-Molecule Magnets. *MRS Bull.* **25**, 66–71 (2000).

50. Gabarró-Riera, G., Aromí, G. & Sañudo, E. C. Magnetic molecules on surfaces: SMMs and beyond. *Coord. Chem. Rev.* **475**, 214858 (2023).
51. Sessoli, R. *et al.* High-spin molecules: [Mn₁₂O₁₂(O₂CR)₁₆(H₂O)₄]. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 1804–1816 (1993).
52. Gil, Y., Castro-Alvarez, A., Fuentealba, P., Spodine, E. & Aravena, D. Lanthanide SMMs Based on Belt Macrocycles: Recent Advances and General Trends. *Chem. – A Eur. J.* **28**, (2022).
53. Gavey, E. L. & Pilkington, M. Employing Schiff-base macrocycles to probe the effect of ligand field on the relaxation dynamics of a family of DyIII SMMs. *Polyhedron* **108**, 122–130 (2016).
54. Briganti, M. *et al.* Covalency and magnetic anisotropy in lanthanide single molecule magnets: the DyDOTA archetype. *Chem. Sci.* **10**, 7233–7245 (2019).
55. Deng, Y.-F. *et al.* Synthesis and magnetic studies of pentagonal bipyramidal metal complexes of Fe, Co and Ni. *Dalt. Trans.* **48**, 3243–3248 (2019).
56. Singh, S. K., Gupta, T., Badkur, P. & Rajaraman, G. Magnetic Anisotropy of Mononuclear Ni II Complexes: On the Importance of Structural Diversity and the Structural Distortions. *Chem. - A Eur. J.* **20**, 10305–10313 (2014).
57. Bar, A. K. *et al.* Single-ion magnet behaviour of heptacoordinated Fe(II) complexes: on the importance of supramolecular organization. *Chem. Commun.* **51**, 3616–3619 (2015).
58. Huang, X.-C., Zhou, C., Shao, D. & Wang, X.-Y. Field-Induced Slow Magnetic Relaxation in Cobalt(II) Compounds with Pentagonal Bipyramid Geometry. *Inorg. Chem.* **53**, 12671–12673 (2014).
59. Bar, A. K., Pichon, C. & Sutter, J.-P. Magnetic anisotropy in two- to eight-coordinated transition–metal complexes: Recent developments in molecular magnetism. *Coord. Chem. Rev.* **308**, 346–380 (2016).
60. Lotz, T. J. & Kaden, T. A. Metal Complexes with Macrocyclic Ligands. IX. Synthesis and properties of a new class of branched N₄-macrocycles with an additional ligating group in the side chain. *Helv. Chim. Acta* **61**, 1376–1387 (1978).
61. Alcock, N. W., Kingston, R. G., Moore, P. & Pierpoint, C. Studies of pendant-arm macrocyclic ligands. Part 1. Synthesis of two new penta-aza ligands, and observation of pH-dependent reversible equilibria between trigonal-bipyramidal and square-planar forms of their nickel(II) and copper(II) complexes. *Crystal st. J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 1937 (1984) doi:10.1039/dt9840001937.

62. Balakrishnan, K. P., Omar, H. A. A., Moore, P., Alcock, N. W. & Pike, G. A. Studies of pendant arm macrocyclic ligands. Part 7. Synthesis of two sexidentate macrocycles based upon a pyridine-containing tetra-aza macrocycle with either two 2-pyridylmethyl or two 1-pyrazolylmethyl pendant co-ordinating arms, and characterisation of. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 2965 (1990) doi:10.1039/dt9900002965.
63. Alcock, N. W., Balakrishnan, K. P. & Moore, P. A new route to the synthesis of tetra-azamacrocyclic ligands with a single pendant-arm, including a quinquedentate penta-azamacrocyclic ligand with a pendant co-ordinating pyridyl group. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1731 (1985) doi:10.1039/c39850001731.
64. Alcock, N. W., Balakrishnan, K. P., Moore, P. & Pike, G. A. Synthesis of pyridine-containing tetra-aza macrocycles: 3,7,11,17-tetra-azabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-triene (L 1), its 3,11-dibenzyl (L 2) and 3,7,11-tribenzyl (L 3) derivatives, and their nickel(II), copper(II), and zinc(II) complexes. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* 889–894 (1987) doi:10.1039/DT9870000889.
65. Dhont, K. I. ., Lippens, W. ., Herman, G. . & Goeminne, A. M. Synthesis of pyridine containing macrocyclic Schiff bases and their corresponding polyamines. *Bull. des Soc. Chim. Belges* **101**, 1061–4 (1992).
66. Otto, N. & Opatz, T. Screening of ligands for the Ullmann synthesis of electron-rich diaryl ethers. *Beilstein J. Org. Chem.* **8**, 1105–1111 (2012).
67. Li, S. W., Wang, Y. F., Li, X. P., Zhao, J. S. & Wang, J. L. Synthesis, characterization, and mechanism studies of bis(imino)pyridine ligands and their Cr(III) compounds. *Russ. J. Coord. Chem.* **41**, 129–134 (2015).
68. Takalo, H. & Kankare, J. Preparation of new macrocyclic polyamines containing 4-(phenylethynyl)pyridine subunit. *J. Heterocycl. Chem.* **27**, 167–169 (1990).
69. Dioury, F. *et al.* Regioselectively N -Functionalised 14-Membered Azapyridinomacrocycles Bearing Trialkanoic Acid Side Chains as Ligands for Lanthanide Ions. *European J. Org. Chem.* **2004**, 4424–4436 (2004).
70. Chellini, A., Pagliarin, R., Giovenzana, G. B., Palmisano, G. & Sisti, M. Diethoxyphosphoryl as a Protecting-Activating Group in the Synthesis of Polyazacyclophanes. *Helv. Chim. Acta* **83**, 793–800 (2000).
71. Bell, T. W., Choi, H.-J., Harte, W. & Drew, M. G. B. Syntheses, Conformations, and Basicities of Bicyclic Triamines. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 12196–12210 (2003).
72. Xue, F. *et al.* Symmetric Double-Headed Aminopyridines, a Novel Strategy for Potent and Membrane-Permeable Inhibitors of Neuronal Nitric Oxide Synthase. *J. Med.*

- Chem.* **54**, 2039–2048 (2011).
73. Dietrich, B., Hosseini, M. W., Lehn, J.-M. & Sessions, R. B. Synthesis and Protonation Features of 24-, 27- and 32-membered Macrocyclic Polyamines. *Helv. Chim. Acta* **66**, 1262–1278 (1983).
 74. Nathaniel W. Alcock, Karappulli P. Balakrishnan, Andrew Berry, P. M. Studies of Pendant Arm Macrocyclic Ligands. Part 6.t Synthesis of Two Penta-aza Macrocyclic Ligands containing Single Pendant Co-ordinating 2-Pyridylmethyl and 1 - Pyrazolylmethyl Arms, and Characterisation of Their Nickel(ii), Copper(i), Cobalt(i), and . *J. Chem. Soc. Dalt. Trans. Inorg. Chem.* 1972–1999 (1998).
 75. Costa, J., Delgado, R., Drew, M. G. B. & Félix, V. Methyl pyridine derivatives of 14-membered tetraaza macrocycles. A new host with high selectivity for cadmium †. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 4331–4339 (1999) doi:10.1039/a907512g.
 76. Cui, X. *et al.* Structure, Characterization, and Metal-Complexation Properties of a New Tetraazamacrocycle Containing Two Phenolic Pendant Arms. *Helv. Chim. Acta* **87**, 2613–2628 (2004).
 77. Guerra, K. P., Delgado, R., Lima, L. M. P., Drew, M. G. B. & Félix, V. Bis- and tris-(methylphosphonic) acid derivatives of a 14-membered tetraazamacrocycle containing pyridine: synthesis, protonation and complexation studies. *Dalt. Trans.* 1812–1822 (2004) doi:10.1039/B403977G.
 78. Guerra, K. P., Delgado, R., Drew, M. G. B. & Félix, V. Bis- and tris-(3-aminopropyl) derivatives of 14-membered tetraazamacrocycles containing pyridine: synthesis, protonation and complexation studies. *Dalt. Trans.* 4124–4133 (2006) doi:10.1039/B603484E.
 79. Ma, J. Process for preparation of 1,4,7,10-tetraaza-2,6-pyridinecyclophane. (2017).
 80. Serrano-Plana, J. *et al.* Exceedingly Fast Oxygen Atom Transfer to Olefins via a Catalytically Competent Nonheme Iron Species. *Angew. Chemie Int. Ed.* **55**, 6310–6314 (2016).
 81. Pradhan, R. N. *et al.* Seven coordinate Co(II) and six coordinate Ni(II) complexes of an aromatic macrocyclic triamide ligand as paraCEST agents for MRI. *Dalt. Trans.* **48**, 8899–8910 (2019).
 82. Cavalleri, M. *et al.* [Zinc(II)(Pyridine-Containing Ligand)] Complexes as Single-Component Efficient Catalyst for Chemical Fixation of CO₂ with Epoxides. *European J. Org. Chem.* **2021**, 2764–2771 (2021).
 83. Panza, N. *et al.* Catalytic Selective Oxidation of Primary and Secondary Alcohols

- Using Nonheme [Iron(III)(Pyridine-Containing Ligand)] Complexes. *European J. Org. Chem.* **2020**, 6635–6644 (2020).
84. Panza, N., Tseberlidis, G., Caselli, A. & Vicente, R. Recent progress in the chemistry of 12-membered pyridine-containing tetraazamacrocycles: from synthesis to catalysis. *Dalt. Trans.* **51**, 10635–10657 (2022).
 85. Mekhail, M. A., Pota, K., Schwartz, T. M. & Green, K. N. Functionalized pyridine in pyclyen-based iron(III) complexes: evaluation of fundamental properties. *RSC Adv.* **10**, 31165–31170 (2020).
 86. Herrera, A. M. *et al.* Reactions at the azomethine C=N bonds in the nickel(II) and copper(II) complexes of pyridine-containing Schiff-base macrocyclic ligands. *Dalt. Trans.* 4482–4492 (2003) doi:10.1039/B308557K.
 87. Yepremyan, A. *et al.* Synthesis of 12-Membered Tetra-aza Macrocylic Pyridinophanes Bearing Electron-Withdrawing Groups. *J. Org. Chem.* **85**, 4988–4998 (2020).
 88. Wen, J., Geng, Z., Yin, Y. & Wang, Z. A mononuclear Mn^{2+} complex based on a novel tris-(ethyl acetate) pendant-armed tetraazamacrocycle: Effect of pyridine on self-assembly and weak interactions. *Inorg. Chem. Commun.* **21**, 16–20 (2012).
 89. Dorazio, S. J. & Morrow, J. R. Iron(II) Complexes Containing Octadentate Tetraazamacrocycles as ParaCEST Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **51**, 7448–7450 (2012).
 90. Siaugue, J.-M. *et al.* Regioselective synthesis of N-functionalized 12-membered azapyridinomacrocycles bearing trialkylcarboxylic acid side chains. *Tetrahedron* **57**, 4713–4718 (2001).
 91. Le Fur, M. *et al.* The role of the capping bond effect on pyclyen Y^{3+} / Y^{3+} chelates: full control of the regiospecific N-functionalization makes the difference. *Chem. Commun.* **53**, 9534–9537 (2017).
 92. Hamon, N. *et al.* Combining a pyclyen framework with conjugated antenna for the design of europium and samarium luminescent bioprobes. *Chem. Commun.* **54**, 6173–6176 (2018).
 93. Hamon, N. *et al.* Pyclyen-Based Ln(III) Complexes as Highly Luminescent Bioprobes for In Vitro and In Vivo One- and Two-Photon Bioimaging Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 10184–10197 (2020).
 94. Le Fur, M. *et al.* Tuning the lipophilic nature of pyclyen-based Y^{3+} radiopharmaceuticals for β -radiotherapy. *Metallomics* **13**, (2021).

95. Abad Galán, L. *et al.* Design of polyazamacrocyclic Gd 3+ theranostic agents combining magnetic resonance imaging and two-photon photodynamic therapy. *Inorg. Chem. Front.* **8**, 2213–2224 (2021).
96. Pont, I. *et al.* Aza-Macrocyclic Triphenylamine Ligands for G-Quadruplex Recognition. *Chem. - A Eur. J.* **24**, 10850–10858 (2018).
97. Leone, L. *et al.* Rigid and Compact Binuclear Bis-hydrated Gd-complexes as High Relaxivity MRI Agents. *Chem. – A Eur. J.* **27**, 11811–11817 (2021).
98. Panza, N., di Biase, A., Gallo, E. & Caselli, A. Unexpected “ferrate” species as single-component catalyst for the cycloaddition of CO₂ to epoxides. *J. CO₂ Util.* **51**, 101635 (2021).
99. Serrano-Plana, J. *et al.* Trapping a Highly Reactive Nonheme Iron Intermediate That Oxygenates Strong C—H Bonds with Stereoretention. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 15833–15842 (2015).
100. Fan, R. *et al.* Spectroscopic and DFT Characterization of a Highly Reactive Nonheme Fe V –Oxo Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 3916–3928 (2018).
101. Oloo, W. N., Banerjee, R., Lipscomb, J. D. & Que, L. Equilibrating (L)Fe III –OOAc and (L)Fe V (O) Species in Hydrocarbon Oxidations by Bio-Inspired Nonheme Iron Catalysts Using H₂O₂ and AcOH. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 17313–17326 (2017).
102. Freire, D. M. *et al.* Hydrogen peroxide disproportionation with manganese macrocyclic complexes of cyclen and pyclen. *Inorg. Chem. Front.* **7**, 1573–1582 (2020).
103. Garanzini, D. *et al.* [Ag(PcL)]-Catalysed Domino Approach to 6-Substituted Benzoxazino Isoquinolines. *European J. Org. Chem.* **2020**, 3660–3670 (2020).
104. Pegoli, A. *et al.* Radiolabeled Dibenzodiazepinone-Type Antagonists Give Evidence of Dualsteric Binding at the M₂ Muscarinic Acetylcholine Receptor. *J. Med. Chem.* **60**, 3314–3334 (2017).
105. Drahoš, B., Kotek, J., Hermann, P., Lukeš, I. & Tóth, E. Mn 2+ Complexes with Pyridine-Containing 15-Membered Macrocycles: Thermodynamic, Kinetic, Crystallographic, and 1 H/ 17 O Relaxation Studies. *Inorg. Chem.* **49**, 3224–3238 (2010).
106. Koz, G., Özdemir, N., Astley, D., Dinçer, M. & Astley, S. T. Synthesis, spectroscopic and structural characterization of cobalt(II) complex with uracil-containing 2,6-diformylpyridine ligand: Theoretical studies on the ligand and pentagonal-bipyramidal [Co(L)(H₂O)₂]²⁺ and [Zn(L)(H₂O)₂]²⁺ cations. *J. Mol. Struct.* **966**, 39–47 (2010).
107. Sprakel, V. S. I. *et al.* Synthesis and Characterization of PY2- and TPA-Appended

- Diphenylglycoluril Receptors and Their Bis-CuI Complexes. *European J. Org. Chem.* **2006**, 2281–2295 (2006).
108. Ratilainen, J., Airola, K., Kolehmainen, E. & Rissanen, K. Regioselective Complexation of New Multiple Piperazine/Pyridine Ligands: Differentiation by ¹¹³Cd-NMR Spectroscopy. *Chem. Ber.* **130**, 1353–1359 (1997).
 109. Wilson, J. M. *et al.* Synthesis, characterisation and anti-protozoal activity of carbamate-derived polyazamacrocycles. *Org. Biomol. Chem.* **5**, 3651 (2007).
 110. The Synthesis of 1,4,7-Triazacyclononane Conjugated Amyloid-phillic Compound and Its Binding Affinity to the β -Amyloid Fibril. *Bull. Korean Chem. Soc.* **24**, 1403–1406 (2003).
 111. Dhont, K. I., Lippens, W., Herman, G. & Goeminne, A. M. Synthesis of Pyridine Containing Macrocyclic Schiff Bases and Their Corresponding Polyamines. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **101**, 1061–1064 (2010).
 112. Bianchi, A. *et al.* The small cage 12,17-dimethyl-5-oxa-1,9,12,17-tetraazabicyclo[7.5.5]nonadecane (L): its synthesis, characterization, and ‘proton sponge’ behaviour. The crystal structure of the dipicrate salt [H₂(L)](picrate)₂. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1131–1137 (1989) doi:10.1039/P29890001131.
 113. Gerbeleu, N. V., Arion, V. B. & Burgess, J. *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds. Template Synthesis of Macrocyclic Compounds* (Wiley, 1999). doi:10.1002/9783527613809.
 114. Alvarez, S. Polyhedra in (inorganic) chemistry. *Dalt. Trans.* 2209 (2005) doi:10.1039/b503582c.

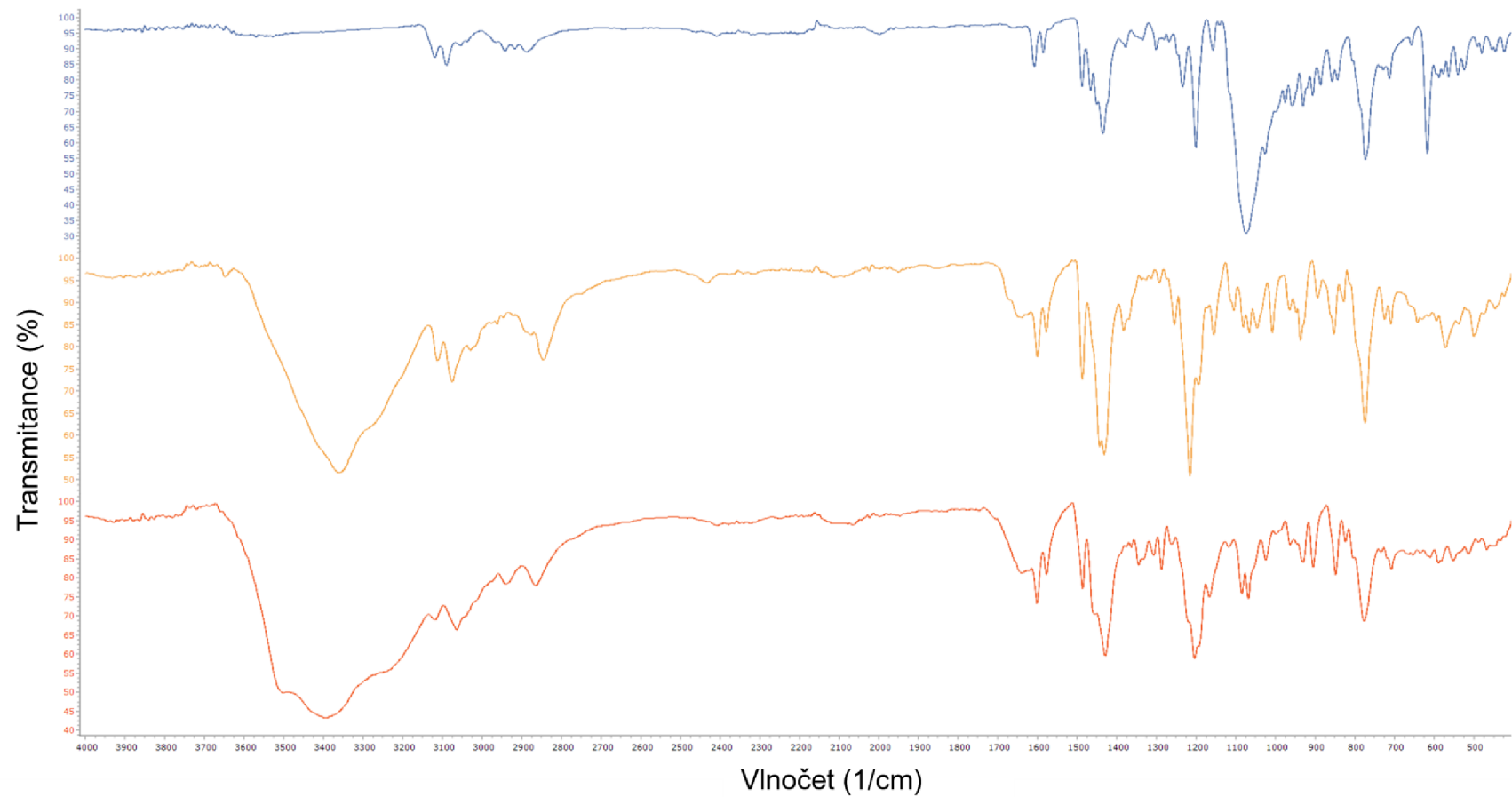
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

	zkratka	význam
31.	AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom (syndrom získaného selhání imunity)
32.	COSY	Correlated Spectroscopy
33.	DMF	dimethylformamid
34.	DMSO	dimethylsulfoxid
35.	DNA	deoxyribonukleová kyselina
36.	GRPR	z ang. Gastrin-releasing peptide receptor (Peptidový receptor uvolňující gastrin)
37.	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
38.	HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
39.	IR	infračervená spektroskopie
40.	MCPBA	kyselina m-chlorperoxybenzoová
41.	MS	hmotnostní spektrometrie
42.	MRI	magnetická rezonance
43.	NMR	nukleární magnetická rezonance
44.	PET	pozitronová emisní tomografie
45.	RNA	ribonukleová kyselina
46.	RVO	rotační vakuová odparka
47.	SMMs	z angl. Single-Molecule Magnets (jednomolekulové magnety)
48.	TLC	chromatografie na tenké vrstvě
49.	TsCl	p-toluensulfonyl chlorid

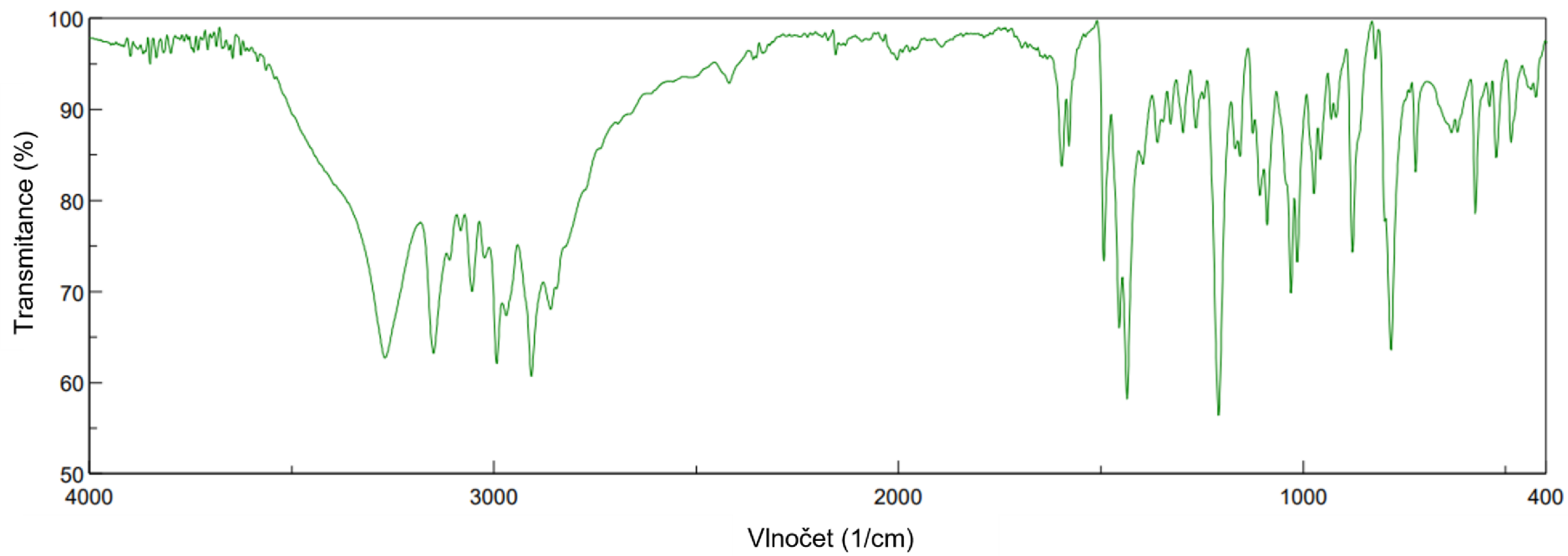
SEZNAM PŘÍLOH

	příloha
1.	Naměřená IR spektra komplexů ligandu (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄
2.	Naměřená IR spektra komplexu ligandu (N _{ox}) ₂ -14-pyN ₄
3.	¹ H- ¹ H gs-COSY spektrum makrocyclického ligandu (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄
4.	¹ H- ¹³ C gs-HMBC spektrum makrocyclického ligandu (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄
5.	¹ H- ¹³ C gs-HMQC spektrum makrocyclického ligandu (N _{ox}) ₃ -12-pyN ₄)

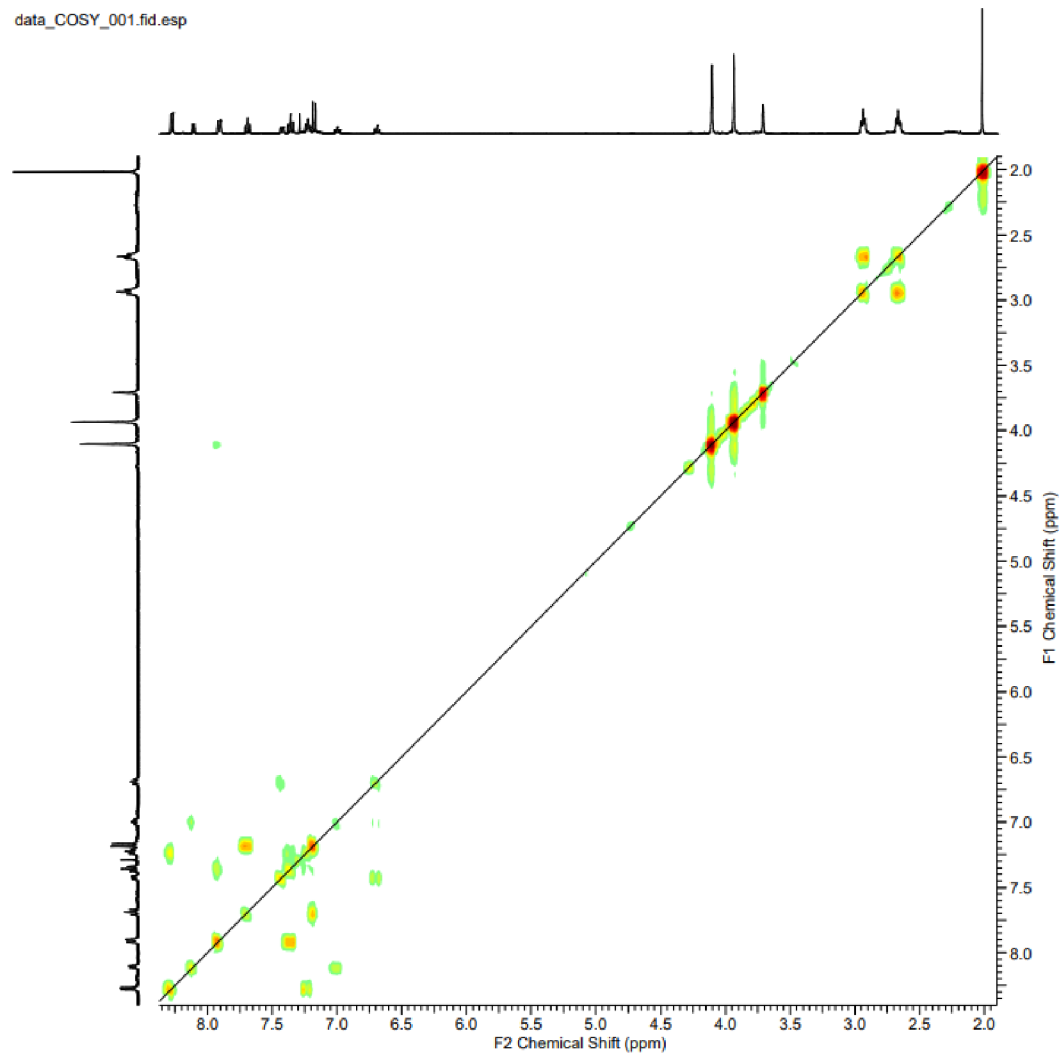
PŘÍLOHY



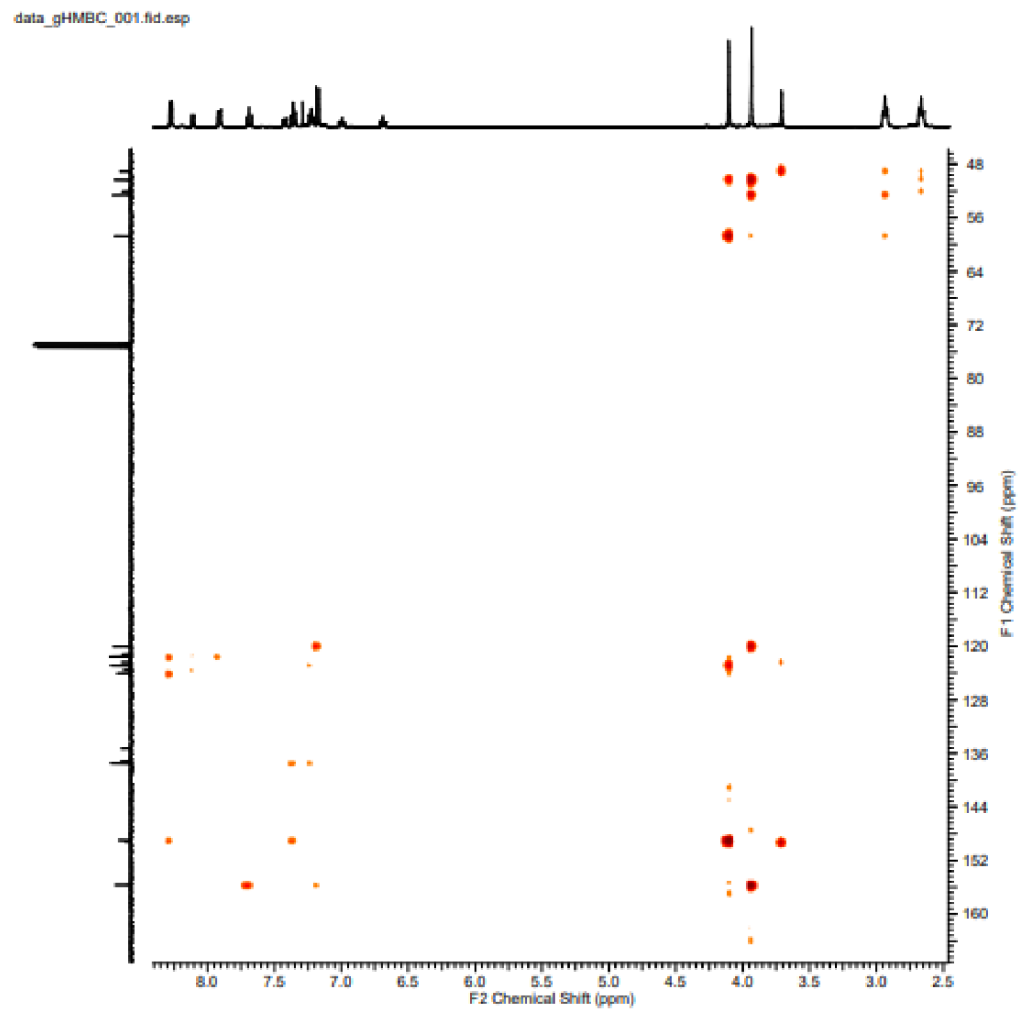
Obr. 40 IR spektra komplexů $[\text{Co}((\text{NO}_x)_3\text{-12-pyN}_4)](\text{ClO}_4)_2$ (modrá); $[\text{Cu}((\text{NO}_x)_3\text{-12-pyN}_4)\text{Cl}]\text{Cl})_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (červená)
a manganatého komplexu (žlutá).



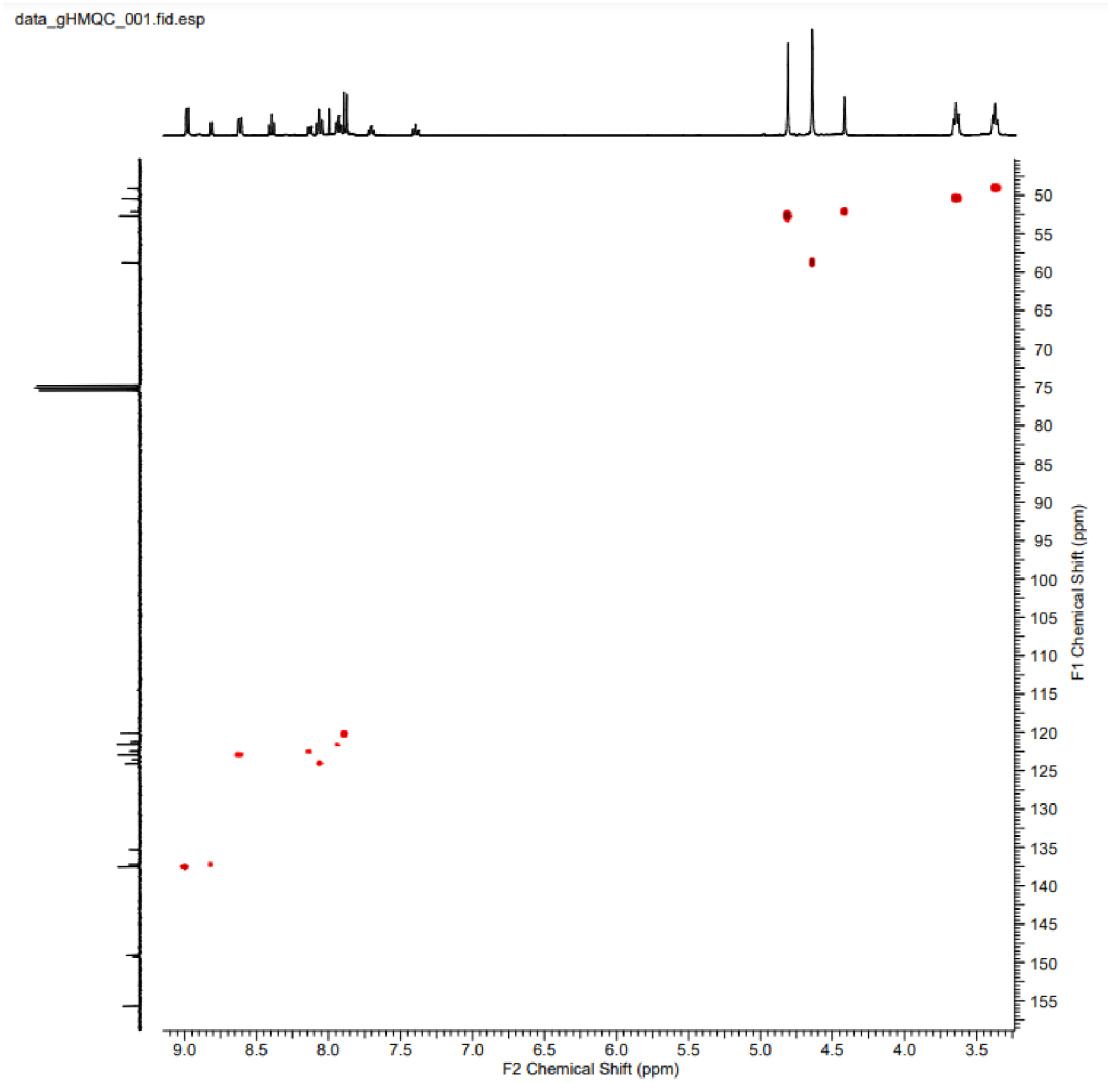
Obr. 41 IR spektra komplexu $[\text{Ni}((\text{N}_{\text{ox}})_2\text{-14-pyN}_4)]\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$



Obr. 42 ^1H - ^1H gs-COSY spektrum makrocyclického ligandu $(\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4$



Obr. 43 ^1H - ^{13}C gs-HMBC spektrum makrocyclického ligandu $(\text{N}_{\text{ox}})_3$ -12-pyN₄



Obr. 44 ^1H - ^{13}C gs-HMQC spektrum makrocyclického ligandu $(\text{N}_{\text{ox}})_3\text{-12-pyN}_4$