

Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta



**PRÍPRAVA DVOJJADROVÝCH BIOLOGICKY AKTÍVNYCH
KOMPLEXOV MAKROCYKlickÉHO LIGANDU**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Študijný program: Chemie

Študijný odbor: Bioanorganická chemie

Školiace pracovisko: Katedra anorganické chemie

Školiteľ: Mgr. Peter Antal, Ph.D.

2020

Bc. Vladimír Cesnek

Prehlásenie:

Prehlasujem, že diplomovú prácu s názvom: *Príprava dvojjadrových biologicky aktívnych komplexov makrocyclickeho ligandu* som vypracoval samostatne na základe konzultácií s vedúcim práce a štúdia odbornej literatúry. Neporušil som autorský zákon a zoznam použitej literatúry som uviedol na príslušnom mieste.

V Olomouci, dňa 25. 7. 2020

.....
Podpis

Bibliografická identifikácia

Meno a priezvisko:	Vladimír Cesnek
Názov práce:	Syntéza dvojjadrových biologicky aktívnych komplexov makrocyclického ligandu
Typ práce:	Diplomová
Pracovisko:	Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Vedúci práce:	Mgr. Peter Antal, Ph.D.
Rok obhajoby práce:	2020

Abstrakt:

V rámci teoretickej časti diplomovej práce bola vypracovaná literárna rešerš týkajúca sa pyridínových makrocyclických ligandov a ich komplexných zlúčenín s vybranými prechodnými kovmi a lantanoidmi. Pozornosť bola venovaná hlavne na komplexy doteraz pripravených pyridínových makrocyclických ligandov s biologickou alebo potenciálnou biologickou aktivitou. V experimentálnej časti diplomovej práce bola vykonaná syntéza niekoľkých pyridínových makrocyclických ligandov a pokusy o prípravu ich komplexov s vybranými prechodnými kovmi a lantanoidmi. Pripravené ligandy boli charakterizované pomocou hmotnostnej spektrometrie, NMR spektroskopie, infračervenej spektroskopie (IR) a ich komplexy boli charakterizované pomocou elementárnej analýzy, monokryštálovej RTG štruktúrnej analýzy, hmotnostnej spektrometrie a infračervenej spektroskopie.

Kľúčové slová:	pyridínový makrocyclický ligand, prechodné kovy, lantanoidy, biologická aktivita, dvojjadrové komplexy
Počet strán:	75
Jazyk:	Slovenčina

Bibliographic identification

Author's first name and surname:	Vladimír Cesnek
Title of thesis:	Synthesis of dinuclear biologically active complexes of macrocyclic ligand
Type of thesis:	Diploma
Department:	Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc
Supervisor:	Mgr. Peter Antal, Ph.D.
The year of presentation:	2020

Abstract:

Within the theoretical part of diploma thesis a literature research on the pyridine macrocyclic ligands and their complexes with selected transition metals and lanthanides was worked out. The attention was devoted mainly to the so-far synthesized complexes of pyridine macrocyclic ligands with biological or potential biological activity. In the experimental part of diploma thesis a synthesis of several pyridine-based macrocyclic ligands was performed as well as the efforts to prepare their metal complexes with the selected transition metals and lanthanides. The prepared ligands were characterized by mass spectrometry, NMR spectroscopy, infrared spectroscopy (IR) and their complexes were characterized by elementary analysis, monocystal RTG structure analysis, mass spectrometry and infrared spectroscopy.

Keywords: pyridine macrocyclic ligand, transition metals, lanthanides, biological activity, dinuclear complexes

Number of pages: 75

Language: Slovak

Pod'akovanie

Chcem sa pod'akovať môjmu školiteľovi diplomovej práce, Mgr. Petrovi Antalovi, Ph.D., za všetky jeho rady, pripomienky, nápady, poskytnuté informácie a zdroje k práci. Bez jeho úsilia a ochoty pomôcť mi, by táto práca nikdy nevznikla a nebola napísaná až do konca. Oceňujem jeho veľkú trpezlivosť a hlavne čas, ktorý vynaložil pri opravovaní mojej práce so všetkými komentmi a návrhmi na zlepšenie práce. Ďakujem aj za jeho čas strávený so mnou prácou v laboratóriu, ktorá mi pod jeho dohľadom bola umožnená na zlepšenie svojich zručností a vedomostí v tomto odbore. Taktiež oceňujem jeho ochotu vysvetliť mi všetky nejasnosti, poradiť pri riešení problémov (nielen tých v chémii), naučiť ma nové veci nielen z oblasti problematiky preberanej v samotnej práci, ale aj rôzne zaujímavosti zo sveta chémie.

Chcem sa taktiež pod'akovať doktorovi RNDr. Bohuslavovi Drahošovi, Ph.D., za cenné rady a pripomienky pri meraní hmotnostných spektier a pani laborantke Pavle Richterovej za ochotu a čas pri meraní elementárnej analýzy našich vzoriek.

Moje pod'akovanie patrí aj Bc. Eve Zahradníkovej za všetky poskytnuté rady, myšlienky a pomoc pri syntézach a meraní NMR spektier v rámci experimentálnej časti práce.

Zároveň sa chcem pod'akovať aj doktorantom Mgr. Kamilovi Kotrlemu za poskytnutý notebook pri písaní práce (môj to nevydržal tesne pred odovzdaním) a umožnenie dopísať tak prácu až do finálneho štádia a Mgr. Marii Pražákovej za poskytnuté rady a pripomienky ohľadne formálnej a obsahovej stránky práce.

Diplomová práca bola podporená i projektmi IGA PĕF UP (IGA PĕF 2020 016 a IGA PĕF 2019 009).

Obsah

1. ÚVOD.....	7
2. CIELE PRÁCE	8
3. TEORETICKÁ ČASŤ	9
3.1 Pyridínové makrocyclické ligandy	9
3.2 Komplexy 12-členných pyridínových makrocyclických ligandov	9
3.3 Komplexy 14-členných pyridínových makrocyclických ligandov	21
3.4 Komplexy 15-členných pyridínových makrocyclických ligandov	26
3.5 Dvojjadrové komplexy pyridínových makrocyclických ligandov	30
4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	38
4.1 Použité chemikálie	38
4.2 Metódy charakterizácie	38
4.3 Syntézne postupy	39
4.3.1 Príprava 19-pyN ₃ O ₂	39
4.3.2 Príprava 6-brómhexylftalimidu (FtHexBr).....	40
4.3.3 Príprava 19-pyN ₃ O ₂ (FtHex) ₂	41
4.3.4 Príprava 19-pyN ₃ O ₂ (NH ₂ Hex) ₂	42
4.3.5 Príprava 19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂	42
4.3.6 Príprava 19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂	43
4.3.7 Príprava 19-pyN ₃ O ₂ (Mepy).....	44
4.3.8 Príprava (19-pyN ₃ O ₂ Mepy) ₂ Hex.....	45
4.3.9 Príprava (19-pyN ₃ O ₂) ₂ Hex	45
4.3.10 Príprava 38-pyN ₆ O ₄	46
4.3.11 Príprava komplexov s 19-pyN ₃ O ₂	47
4.3.12 Príprava komplexov s 19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂	48
4.3.13 Príprava komplexov s 19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂	50
4.3.14 Pokus o prípravu komplexu dysprózia s [Cu(19-pyN ₃ O ₂)](ClO ₄) ₂	51
4.3.15 Príprava komplexov s 38-pyN ₆ O ₄	51
5. VÝSLEDKY, DISKUSIA	52
6. ZÁVER	58
7. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A ZNAČIEK	59
8. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	62

1. ÚVOD

Makrocyclické ligandy sú ligandy, ktorým je dlhodobo venovaná značná pozornosť. Komplexy makrocyclických ligandov sa vyznačujú termodynamickou stabilitou, kinetickou inertnosťou, neobvyklou geometriou koordinačného polyédra a neobvyklými oxidačnými stavmi centrálnych atómov. Často vykazujú katalytickú aktivitu a zaujímavé spektrálne a magnetické vlastnosti (luminiscencia, molekulový magnetizmus). Z tohto dôvodu majú veľký potenciál využitia v rôznych oblastiach (napríklad medicína, biológia, analytická chémia a mnohé ďalšie).^{1,2} Štúdium makrocyclických ligandov tak stále otvára nové možnosti v tejto oblasti.

Pyridínové makrocyclické ligandy sa od klasických makrocyclických ligandov odlišujú hlavne tým, že sú z dôvodu prítomnosti pyridínového kruhu rigidnejšie. Dodnes bolo pripravené veľké množstvo ligandov tohto typu, ktoré možno rozdeliť podľa rôznych kritérií. Jedným z nich je napríklad počet atómov, tvoriacich kostru samotného cyklu. Najčastejšie sa jedná o 12-, 14- a 15-členné ligandy, ktoré sú aj najviac preskúmanými ligandmi v tejto oblasti. Okrem týchto ligandov boli tiež pripravené viaceré 16-, 17-, 18- alebo 20-členné pyridínové ligandy, prípadne aj väčšie.³

Od veľkosti kavity pyridínových makrocyclických ligandov sa odvíjajú aj možnosti prípravy ich komplexných zlúčenín. Menšie makrocyclické ligandy obvykle tvoria jednojadrové komplexy s prechodnými kovmi, pretože ich iónové polomery sú malé. So zväčšujúcou sa kavitou ligandu je možná aj príprava komplexov prvkov s väčším iónovým polomerom, napríklad s lantanoidmi, prípadne tvorba dvoj- a viacjadrových komplexov prechodných kovov. Takto pripravené komplexy môžu mať zaujímavé magnetické vlastnosti (schopnosť vykazovať molekulový magnetizmus) alebo dokážu fungovať ako potenciálne biologicky aktívne látky.^{3,4,5,6}

Cieľom predloženej diplomovej práce bola príprava pyridínových makrocyclických ligandov vhodných pre prípravu dvojjadrových prípadne viacjadrových komplexov vybraných prechodných kovov (napríklad Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}) a lantanoidov (napríklad Dy^{3+}). Komplexy s prechodnými kovmi by potenciálne mohli vykazovať biologickú aktivitu alebo by mohli slúžiť ako modelové látky pri štúdiu metaloenzýmov. Komplexy lantanoidov by potenciálne mohli byť použité ako luminiscenčné sondy alebo kontrastné látky.

2. CIELE PRÁCE

1. Vypracovanie literárnej rešerše týkajúcej sa súčasného stavu chémie dvojjadrových komplexov vybraných prechodných prvkov s potenciálnym využitím v medicíne.
2. Príprava a charakterizácia navrhnutého makrocyclického ligandu s dvomi pendantnými ramenami.
3. Štúdium možností prípravy komplexov s Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} a Pt^{2+} .
4. Charakterizácia pripraveného ligandu a komplexov pomocou vhodných analytických metód v spolupráci s vedúcim práce a ďalšími pracovníkmi Katedry anorganické chémie PŘF Univerzity Palackého v Olomouci.
5. Interpretácia získaných výsledkov v spolupráci s vedúcim práce.

3. TEORETICKÁ ČASŤ

3.1 Pyridínové makrocyclické ligandy

Pyridínové makrocyclické ligandy patria do skupiny azamacrocyclických ligandov, pričom súčasne môžu byť zaradené aj k ligandom so zmiešanými donorovými atómami. Ako donorové atómy v týchto ligandoch okrem dusíka najčastejšie vystupuje kyslík, menej často aj síra. Prítomnosť pyridínového kruhu zvyšuje rigiditu daného makrocyclického ligandu a v konečnom dôsledku aj stabilitu jeho komplexov.⁷

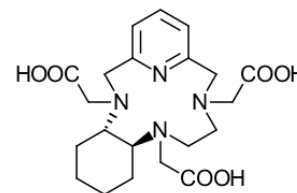
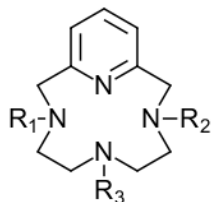
Ukázalo sa, že v rámci 9-, 12- a 15-členných pyridínových makrocyclických ligandov rastie stabilita ich komplexov so zvyšujúcou sa veľkosťou (počtom atómov) kavity ligandu. Ďalším faktorom, ktorý prispieva k zvýšenej stabilite komplexu s pyridínovým makrocyclickým ligandom je bázicita ligandu. Stabilita komplexov je taktiež závislá na afinite centrálného atómu a druhu donorových atómov, ktoré ligand obsahuje.⁷

Pyridínové makrocyclické ligandy sa najčastejšie pripravujú kondenzačnou reakciou medzi príslušným diamínom a dikarbylovou zlúčeninou. Pri syntéze sa zvyčajne používa templátujúci ión (tzv. templátová syntéza), ktorý usmerňuje priebeh reakcie a veľkosť vznikajúceho makrocyclického ligandu resp. jeho kavity.⁸ Ďalšou možnosťou prípravy tohto typu ligandov je aj netemplátová syntéza (priama reakcia dvoch východiskových látok bez použitia templátujúceho iónu).⁹ Dodnes bolo pripravené veľké množstvo pyridínových makrocyclických ligandov líšiacich sa počtom a typom donorových atómov, veľkosťou kavity a prípadnou prítomnosťou pendantských ramien, ktoré taktiež zväčša obsahujú donorové atómy (napr. kyslík alebo dusík).

3.2 Komplexy 12-členných pyridínových makrocyclických ligandov

Skupina 12-členných ligandov je najpočetnejšou a zároveň najviac preštudovanou spomedzi makrocyclických ligandov, obsahujúcich pyridínový kruh (*Obr. 1*). Väčšina ligandov patriacich do tejto skupiny obsahuje v základnom skelete len donorové atómy dusíka (**L1-L19**, *Obr.1*) a len menší počet obsahuje okrem dusíka aj donorové atómy síry (**L20-L24**, *Obr.1*). Pri týchto ligandoch bola študovaná možnosť prípravy komplexov s prechodnými kovmi a lantanoidmi. Mnohé z pripravených komplexov vykazovali biologickú aktivitu alebo mali potenciál využitia v diagnostike (napríklad v zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI)¹⁰, v jednofotónovej emisnej výpočtovej tomografii

(SPECT) alebo v pozitronovej emisnej tomografii (PET)).^{11,12,13} Niektoré z pripravených komplexov by taktiež mohli nájsť využitie pri príprave rádiofarmák alebo ako fluorescenčné sondy.^{14,15,16}



L1 ($R_1 = R_2 = R_3 = H$)

L2 ($R_1 = R_2 = H$; $R_3 = ac$)

L3 ($R_1 = R_2 = R_3 = ac$)

L4 ($R_1 = R_2 = ac$; $R_3 = (Et)N(ac)_2$)

L5 ($R_1 = R_2 = ac$; $R_3 = pic$)

L6 ($R_1 = R_3 = ac$; $R_2 = pic$)

L7 ($R_1 = R_2 = pic$; $R_3 = ac$)

L8a ($R_1 = ac$; $R_2 = R_3 = pic$)

L8b ($R_1 = R_3 = etnphen(pic)$; $R_2 = ac$)

L9 ($R_1 = R_2 = R_3 = glut$)

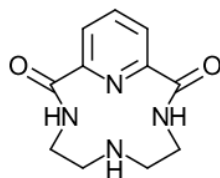
L10 ($R_1 = R_2 = H$; $R_3 = phosp$)

L11 ($R_1 = R_2 = ac$; $R_3 = phosp$)

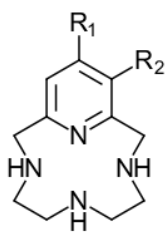
L12 ($R_1 = R_2 = R_3 = (But)phosp$)

L13 ($R_1 = R_2 = Ts$; $R_3 = Bn$)

L14

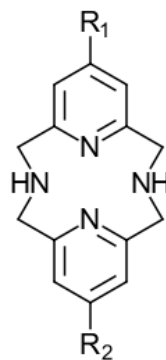


L15



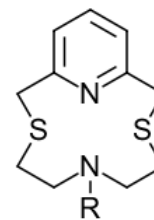
L16 ($R_1 = OH$; $R_2 = H$)

L17 ($R_1 = H$; $R_2 = OH$)



L18 ($R_1 = R_2 = H$)

L19 ($R_1 = R_2 = OH$)



L20 ($R = H$)

L21 ($R = (Prop)NH_2$)

L22 ($R = (Prop)danam$)

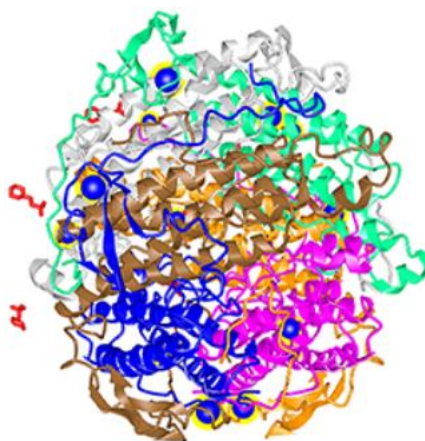
L23 ($R = (Me)anthr$)

L24 ($R = (Me)chinOH$)

Obrázok 1: Prehľad štruktúrnych vzorcov 12-členných pyridínových makrocyklických ligandov diskutovaných v texte

Typickým predstaviteľom 12-členných pyridínových makrocyklických ligandov je ligand **L1**, ktorý v rámci základného skeletu obsahuje len donorové atómy dusíka. Pri tomto ligande boli študované možnosti prípravy komplexov s Mn^{2+} , pričom bol pripravený komplex $[Mn(L1)Cl_2]$.⁷

Komplex $[\text{Mn}(\text{L1})\text{Cl}_2]$ bol študovaný z hľadiska jeho podobnosti s mangánovou katalázou (MnCAT) (Obr. 2). Katalázy sú dôležitou skupinou enzýmov, ktoré katalyzujú rozklad peroxidu vodíka na molekulový kyslík a vodu. Štúdie preukázali, že komplex $[\text{Mn}(\text{L1})\text{Cl}_2]$ vykazuje katalázovú aktivitu. Koordinačné číslo mangánu je 5, pričom v komplexe je centrálny atóm koordinovaný tromi atómami dusíka z **L1**. Koordinačná sféra je doplnená dvomi chlorido ligandmi.^{7,17}



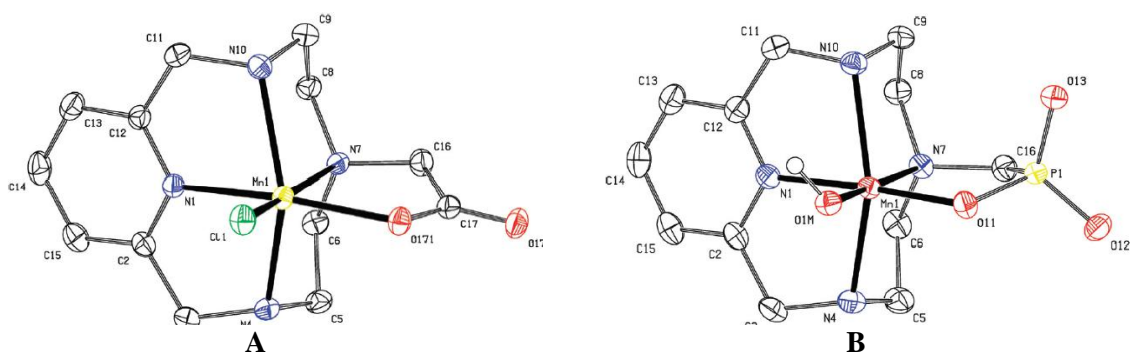
Obrázok 2: Znáznornenie kryštálovej štruktúry MnCAT (podjednotka obsahujúca Mn^{2+} je vyznačená modrou farbou)¹⁸

Pre zvýšenie stability komplexov boli pripravené a študované aj rôzne deriváty ligandu **L1** napríklad s acetátovými (**L2-4**), pikolinátovými (**L5-8**) fosfonátovými (**L10-L12**) a glutarylovými (**L9**) pendantnými ramenami. S ligandom **L2** (obsahujúcim jednu acetátovú funkčnú skupinu) a **L10** (obsahujúcim jednu fosfonátovú funkčnú skupinu) boli pripravené komplexy Mn^{2+} so zložením $[\text{Mn}(\text{L2})\text{Cl}]^+$ a $[\text{Mn}(\text{L10})(\text{OH})]^+$. Molekulová štruktúra oboch spomínaných komplexov je zobrazená na Obr. 3.⁷

Komplexy Mn^{2+} neboli študované len z hľadiska ich katalytickej aktivity. Vzhľadom na to, že kation Mn^{2+} má päť nespárovaných elektrónov, sú jeho komplexy potenciálne využiteľné aj ako kontrastné látky v MRI. Jedným z najdôležitejších kritérií pre bezpečné použitie komplexu ako kontrastnej látky je jeho vysoká termodynamická stabilita a kinetická inertnosť. Komplexy $[\text{Mn}(\text{L2})\text{Cl}]^+$ a $[\text{Mn}(\text{L10})(\text{OH})]^+$ vykazujú porovnateľnú termodynamickú stabilitu ($\log K = 11,54$ ($[\text{Mn}(\text{L2})\text{Cl}]^+$) a $14,06$ ($[\text{Mn}(\text{L10})(\text{OH})]^+$)) ako analogický komplex Mn^{2+} s kyselinou etyléndiamíntetraoctovou (EDTA). Vysoká stabilita týchto komplexov sa vysvetľuje prítomnosťou pyridínového cyklu. Aj napriek vyššej termodynamickej stabilite sú tieto komplexy pri pH v rozmedzí 5,1 - 6,2 kineticky labilné.⁷

Mangán je biogénny prvok, ktorý zohráva dôležitú úlohu v biologických systémoch. Vystupuje ako kofaktor mnohých enzýmov (napr. mangánová superoxid dismutáza (SOD), argináza, glutamín syntetáza, atď.), aktivátor transferáz, je dôležitý pri procese mineralizácie kostí a syntéze polysacharidov. Kation Mn^{2+} má podobný iónový polomer ako Ca^{2+} , a preto ho môže v mnohých biologických procesoch nahrádzať. Toto je možné využiť v diagnostike pri detekcii toku a distribúcií vápnika v centrálnom nervovom systéme.¹⁹

Voľné Mn^{2+} ióny sa využívajú v tzv. zobrazovaní magnetickou rezonanciou obohatenej mangánom (MEMRI), ktorá je vhodná na monitorovanie štruktúry srdca a mozgu a zároveň poskytuje náhľad do neuroanatómie, neuropatológie a funkcie neurónov.²⁰ Nevýhodou tejto metódy je, že pre dosiahnutie dostatočného kontrastu je potrebná vysoká koncentrácia voľných Mn^{2+} iónov, pri ktorej sa už prejavujú nežiaduce účinky spôsobené nadbytkom mangánu. Experimentálne bolo zistené, že zvýšená koncentrácia voľných Mn^{2+} iónov v organizme zvyšuje pravdepodobnosť vzniku manganizmu (ochorenie prejavujúce sa neurologickými poruchami).^{21,22} Z tohto dôvodu je zatiaľ táto metóda limitovaná len na štúdie so zvieratami.²¹



Obrázok 3: Molekulová štruktúra komplexov (A = $[Mn(L2)Cl]^+$; B = $[Mn(L10)(OH)]^+$)⁷

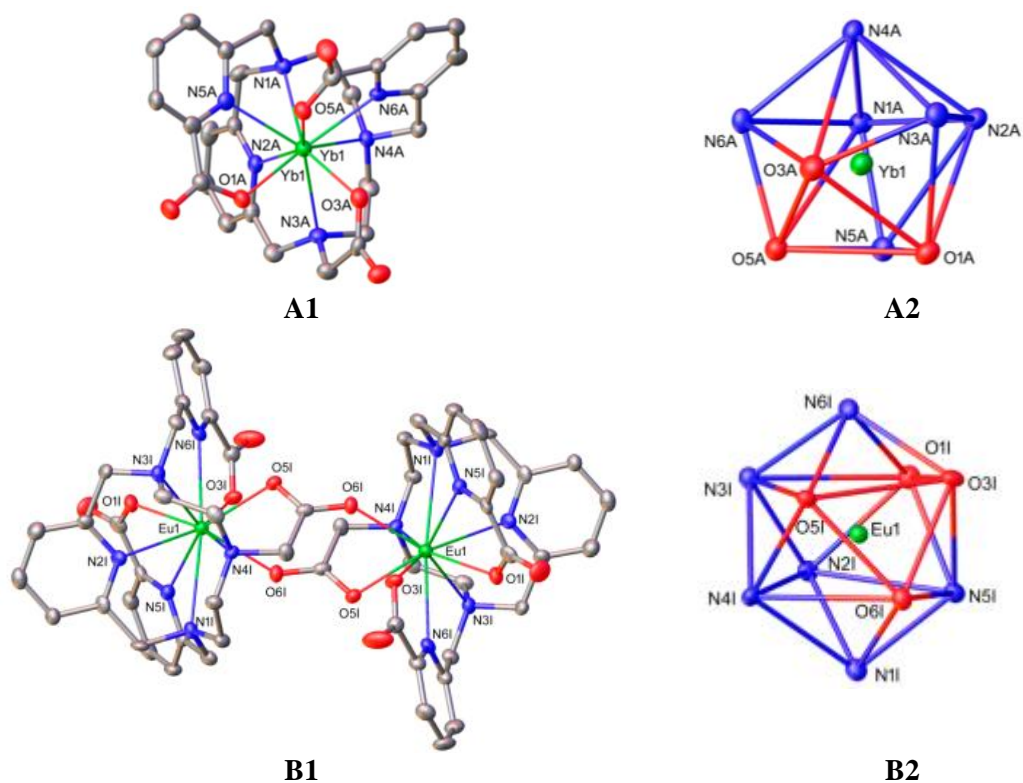
Ligand **L3** obsahuje tri acetátové pendantné ramená a ligand **L14** obsahuje tri acetátové pendantné ramená a cyklohexylový kruh. S týmito ligandmi boli skúmané možnosti prípravy komplexov lantanoidov (Gd^{3+}). Boli pripravené komplexy zloženia $[Gd(L3)(H_2O)_2]$ a $[Gd(L14)(H_2O)_2]$. Aj napriek tomu, že ligandy **L3** a **L14** sú len heptadentátne, atóm gadolína má v oboch komplexoch koordinačné číslo 9. Na centrálny atóm gadolína sú koordinované štyri atómy dusíka z **L3** resp. **L14** a tri atómy kyslíka z acetátových pendantných ramien. Koordinácia je doplnená dvomi molekulami vody.²³

Komplexy $[\text{Gd}(\mathbf{L3})(\text{H}_2\text{O})_2]$ a $[\text{Gd}(\mathbf{L14})(\text{H}_2\text{O})_2]$ sú dostatočne termodynamicky stabilné ($K > 10^{17}$) na to, aby nedochádzalo k uvoľňovaniu Gd^{3+} katiónov vo fyziologickom prostredí.^{10,23,24} Tieto komplexy sú aj kineticky inertné voči transmetalácii endogénnymi iónmi kovov *in vivo*, čo dokazujú výsledky štúdií, pri ktorých boli uvedené komplexy ponechané v prítomnosti ekvimolárneho množstva Zn^{2+} katiónov, pričom nedošlo k pozorovateľnej transmetalácii.¹⁰ Potenciálnou nevýhodou týchto komplexov by mohla byť výmena oboch molekúl vody vnútornej koordinačnej sféry komplexov za endogénne anióny (uhličitaný, citráty, fosforečnany).^{23,25} Pri skúmaní tohto javu bolo zistené, že nedochádza ku kompletnej výmene molekúl vody. Uvedené komplexy by tak mohli slúžiť ako potenciálne kontrastné látky pre MRI.²³

Zaujímavým ligandom pre štúdium možností prípravy komplexných zlúčenín s lantanoidmi (Eu^{3+} a Gd^{3+}) je ligand **L4**, ktorý obsahuje jedno etyliminodiacetátové a dve acetátové pendantné ramená. S týmto ligandom boli pripravené komplexy zloženia $[\text{Gd}(\mathbf{L4})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ a $[\text{Eu}(\mathbf{L4})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$. V oboch komplexoch má centrálny atóm lantanoidu koordinačné číslo 9. Na centrálny atóm gadolína resp. európie sa koordinujú štyri atómy dusíka zo skeletu **L4**, dva atómy kyslíka z acetátových pendantných ramien, jeden atóm kyslíka z etyliminodiacetátového ramena a koordinačnú sféru dopĺňajú dve molekuly vody. Pripravený komplex $[\text{Gd}(\mathbf{L4})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ by mohol nájsť potenciálne využitie ako kontrastná látka v MRI a komplex $[\text{Eu}(\mathbf{L4})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ ako luminiscenčná biosonda.²⁶

Ďalšími veľmi zaujímavými ligandmi, s ktorými boli študované možnosti prípravy komplexov s lantanoidmi (Gd^{3+} , Eu^{3+} , Tb^{3+} a Yb^{3+}) sú ligandy **L5-L8a**. Ligandy **L5**, **L6** obsahujú dve acetátové pendantné ramená a jedno pikolinátové a ligandy **L7**, **L8a** majú jedno acetátové a dve pikolinátové ramená, pričom usporiadanie týchto ramien sa líši ich pozíciou (**L5**, **L7** majú symetrické usporiadanie ramien a **L6**, **L8a** asymetrické).^{27,28}

S týmito ligandmi boli pripravené komplexy nasledujúceho zloženia: $[\text{Ln}(\mathbf{L5})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Ln}(\mathbf{L6})(\text{H}_2\text{O})]$, kde $\text{Ln} = \text{Gd}^{3+}$, Eu^{3+} a Yb^{3+} a $[\text{Ln}(\mathbf{L7})]$, $[\text{Ln}(\mathbf{L8a})]$, kde $\text{Ln} = \text{Gd}^{3+}$, Eu^{3+} , Tb^{3+} a Yb^{3+} . Koordinačné číslo všetkých centrálnych atómov v komplexoch je 9 (*Obr. 4A*). Výnimku tvorí len komplex $[\text{Eu}(\mathbf{L7})]_2$, pri ktorom bolo zistené, že európieum má koordinačné číslo 10. Uvedený komplex sa vyskytuje vo forme diméru, pričom karboxylová skupina z acetátového ramena vystupuje ako mostíkový ligand (*Obr. 4B*). Všetky vyššie uvedené komplexy boli skúmané z hľadiska ich potenciálneho využitia ako luminiscenčné sondy alebo rádiofarmaká.^{27,28}



Obrázok 4: Molekulová štruktúra a znázornenie koordinačného polyédra komplexov $[Yb(L8a)]$ (A1 a A2); $[Eu(L7)]_2$ (B1 a B2)²⁷

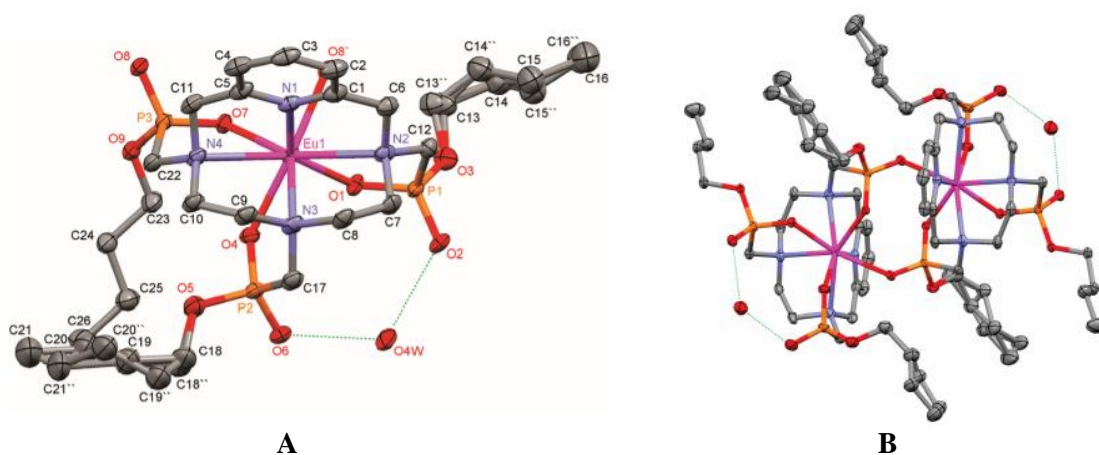
Ukázalo sa, že rozdielne priestorové usporiadanie acetátových a pikolinátových pendantných ramien v ligandoch **L5-L8a** má veľký vplyv na vlastnosti ich komplexov. Pri štúdiu týchto ligandov a ich komplexov bolo zistené, že komplexy ligandov s asymetrickým usporiadaním pendantných ramien (**L6**, **L8a**) vykazujú vyššiu termodynamickú stabilitu a kinetickú inertnosť než analógy so symetrickým usporiadaním ramien (**L5**, **L7**).^{27,28}

Ligandy **L11** (obsahujúci dve acetátové a jedno fosfonátové pendantné rameno), **L9** (obsahujúci tri *N*-glutarylové pendantné ramená) a **L12** (obsahujúci tri butylfosfonátové pendantné ramená) boli taktiež študované s možnosťou prípravy komplexov s lantanoidmi (Gd^{3+} , Eu^{3+} a Tb^{3+}). Boli pripravené komplexy typu $[Ln(L12)(H_2O)_2]$, kde $Ln = Gd^{3+}$, Eu^{3+} a Tb^{3+} a komplexy $[Gd(L11)(H_2O)_2]^{3+}$, $[Eu(L9)(H_2O)_2]^{3+}$.²⁹⁻³²

V komplexe $[Gd(L11)(H_2O)_2]^{3+}$ je centrálny atóm koordinovaný štyrmi atómami dusíka z **L11** a tromi atómami kyslíka z pendantných ramien. Dve molekuly vody dopĺňajú vnútornú koordinačnú sféru, pričom koordinačné číslo gadolína v komplexe je 9.²⁹

Komplex $[\text{Eu}(\text{L9})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ bol študovaný vo vodnom roztoku. Centrálny atóm európie má v tomto komplexe taktiež koordinačné číslo 9.³⁰

V komplexoch $[\text{Gd}(\text{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Eu}(\text{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Tb}(\text{L12})(\text{H}_2\text{O})]$ majú centrálny atómy lantanoidov koordinačné číslo 8 a tvar koordinačného polyédra je deformovaný dodekaéder, pričom tieto komplexy sú schopné tvoriť aj diméry. Koordinačná sféra monomérskej a dimérskej formy sa líši prítomnosťou jednej molekuly vody, ktorá je prítomná len v monomérskej forme. V dimérskej forme sú komplexy prepojené pomocou dvoch fosfonátových funkčných skupín.^{31,32} Molekulová štruktúra monomérskeho ($[\text{Eu}(\text{L12})(\text{H}_2\text{O})]$) a dimérskeho ($[\text{Tb}(\text{L12})_2]$) komplexu je ilustrovaná na Obr. 5.



Obrázok 5: Molekulová štruktúra komplexov ($A = [\text{Eu}(\text{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, $B = [\text{Tb}(\text{L12})_2]$)³²

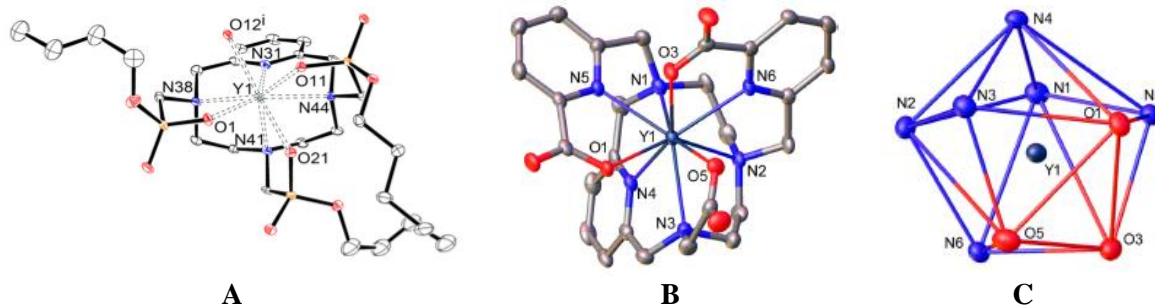
Komplex $[\text{Gd}(\text{L11})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ bol študovaný v súvislosti s jeho potenciálnym využitím ako kontrastná látka pre MRI. Jeho najväčšou prednosťou je termodynamická stabilita, ktorá je jednou z najvyšších spomedzi komplexov Gd^{3+} vôbec ($\log K_{[\text{Gd}(\text{L11})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}} = 23,4$). Výhodou tohto komplexu je aj to, že v jeho vnútornej koordinačnej sfére sú prítomné dve molekuly vody, ktoré majú schopnosť rýchlej výmeny s okolitými molekulami vody vo vodnom prostredí, čo prispieva k zvýšenému kontrastu pri zobrazovaní. Potenciálne využitie by tento komplex mohol nájsť pri diagnostike malých nádorov pomocou MRI.²⁹

Podľa štúdií sa komplex $[\text{Eu}(\text{L9})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ vyznačuje veľkou termodynamickou stabilitou ($\log K = 18,66$) a je kineticky inertný. Aj tento komplex bol študovaný z hľadiska jeho potenciálneho využitia ako kontrastná látka pre MRI. Ďalšou zaujímavou vlastnosťou tohto komplexu je jeho schopnosť luminiscencie, čo poskytuje ďalšie možnosti jeho potenciálneho využitia ako luminiscenčnej biosondy v medicíne alebo biologických vedách.³⁰

Komplexy $[\text{Gd}(\mathbf{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Eu}(\mathbf{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Tb}(\mathbf{L12})(\text{H}_2\text{O})]$ boli taktiež študované v súvislosti s ich potenciálnym využitím na diagnostiku nádorových ochorení. Pri komplexe $[\text{Tb}(\mathbf{L12})(\text{H}_2\text{O})]$ bola navyše pozorovaná selektivita k nádorovým bunkám adenokarcinómu. Pomocou endoskopie sa ukázalo, že pri aplikácii vodného roztoku tohto komplexu na tkanivo v hrubom čreve je jeho absorpcia rakovinovým tkanivom oveľa väčšia, než zdravým tkanivom. Veľkou výhodou tohto komplexu je, že nevykazuje žiadnu cytotoxicitu a je dobre rozpustný vo vode, ale aj jeho detekcia pomocou štandardného xenónového svetelného zdroja.^{31,32}

S ligandom **L12** boli skúmané aj možnosti prípravy komplexu s Y^{3+} . Bol pripravený komplex so zložením $[\text{Y}(\mathbf{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, pričom je taktiež schopný tvoriť diméry ako vyššie uvedené komplexy. Koordináčne číslo centrálného atómu yttria v komplexe je 8. Molekulová štruktúra komplexu je znázornená na *Obr. 6*. Tento komplex bol študovaný z hľadiska jeho potenciálneho využitia ako rádiofarmakum použiteľné pri liečbe rakoviny pečene. Komplex je termodynamicky stabilný ($\log K = 19,49$) a kineticky inertný.³³

Podobné komplexy s Y^{3+} boli pripravené aj s ligandmi **L7** a **L8b** (s dvomi pikolinátovými a jedným acetátovým pendantným ramenom so symetrickým usporiadaním (**L7**) a asymetrickým usporiadaním (**L8b**)). Komplexy mali nasledujúce zloženie: $[\text{Y}(\mathbf{L7})]$ a $[\text{Y}(\mathbf{L8b})]$. Koordináčne číslo centrálného atómu yttria je v oboch komplexoch 9, pričom do koordinácie sa zapája šesť atómov dusíka a tri atómy kyslíka z **L7** resp. **L8b**. Oba komplexy sa vyznačujú veľmi vysokou termodynamickou stabilitou ($\log K = 23,36$ pre $[\text{Y}(\mathbf{L7})]$ a $23,07$ pre $[\text{Y}(\mathbf{L8b})]$) a mohli by byť potenciálne využité ako rádiofarmaká. Molekulovú štruktúru komplexu a $[\text{Y}(\mathbf{L8b})]$ a tvar jeho koordináčného polyédra ilustruje *Obr. 6*.³⁴



Obrázok 6: Molekulová štruktúra komplexov (**A** = $[\text{Y}(\mathbf{L12})(\text{H}_2\text{O})]$, **B** = $[\text{Y}(\mathbf{L8b})]$) s tvarom koordináčného polyédra (**C**) komplexu $[\text{Y}(\mathbf{L8b})]$ ^{33,34}

Ligand **L8b** bol skúmaný aj z hľadiska prípravy komplexov s lantanoidmi (Eu^{3+} a Sm^{3+}). Podarilo sa pripraviť komplexy $[\text{Eu}(\text{L8b})]$ a $[\text{Sm}(\text{L8b})]$, kde koordinačné číslo centrálnych atómov euróbia a samária je 9 a do koordinácie sa zapája šesť atómov dusíka a tri atómy kyslíka z **L8b**. Ako tzv. antény v týchto komplexoch vystupujú obe etínylphenolpikolinátové pendantné ramená, ktoré slúžia pre príjem energie aplikovaného elektromagnetického žiarenia.³⁵

Oba vyššie uvedené komplexy by mohli slúžiť ako potenciálne luminiscenčné biosondy v dvojfotónovej excitačnej mikroskopii na zobrazovanie živých tkanív v ľudskom tele. Komplexy boli skúmané na bunkovej línii T-24 (línia nádorových buniek z karcinómu močového mechúra človeka) pri vlnovej dĺžke elektromagnetického žiarenia $\lambda = 750 \text{ nm}$. Na *Obr. 7* sú znázornené snímky tkanív získané po zobrazovaní dvojfotónovou excitačnou mikroskopiou s využitím komplexov $[\text{Eu}(\text{L8b})]$ a $[\text{Sm}(\text{L8b})]$.³⁵



Obrázok 7: Snímky tkanív bunkovej línie T-24 po zobrazovaní dvojfotónovou excitačnou mikroskopiou s použitím komplexov (**A** = $[\text{Eu}(\text{L8b})]$ a **B** = $[\text{Sm}(\text{L8b})]$) pri vlnovej dĺžke $\lambda = 750 \text{ nm}$.³⁵

Pri ligande **L15** bola skúmaná možnosť prípravy komplexu s $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Bol pripravený komplex $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{L15})]$, ktorý by mohol byť potenciálne využiteľný pri diagnostike nádorových ochorení pomocou techniky SPECT a PET. Obe tieto zobrazovacie techniky sú schopné neinvazívne stanoviť koncentráciu špecifických molekúl v ľudskom tele a taktiež sú schopné vizualizácie interakcií medzi ligandmi a ich fyziologickými cieľmi.^{36,37}

Ukázalo sa, že tento komplex vykazoval dobrú *in vitro* stabilitu v priebehu 24 hodín. Experimentálne sa zistilo, že k jeho najväčšej absorpcii dochádza v pečeni. Cytotoxicita tohto komplexu je nízka; nebola pozorovaná antiproliferačná aktivita voči nádorovým bunkám.³⁷

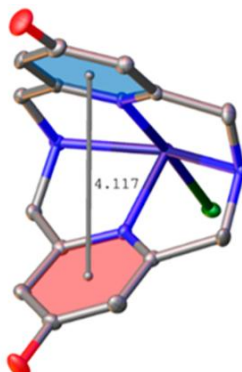
S ligandmi **L20-L24** boli študované možnosti prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} a Pb^{2+}). Ligand **L20** obsahuje vo svojom skelete dva donorové atómy dusíka a síry, bez ďalších modifikácií pendantnými ramenami. Ligandy **L21-L24** obsahujú aj pendantné ramená; (**L21**- *N*-aminopropylové, **L22**- *N*-dansylamidopropylové, **L23**- *N*-(9-antracenyl)metylové, **L24**- *N*-(8-hydroxy-2-chinolínyl)metylové). Uvedené ligandy boli skúmané z hľadiska ich potenciálneho využitia v oblasti iónovo selektívnych chemosenzorov, ktoré sa používajú na stanovenie, detekciu a monitorovanie iónov v biologických vzorkách, ale aj vo vzorkách priemyselných odpadových vôd. Chemosenzory sú molekuly, ktoré pozostávajú z receptorovej jednotky alebo väzbového miesta pre tzv. hosťa, ktoré sú kovalentne naviazané na signálnu jednotku.³⁸

Obzvlášť veľká pozornosť je venovaná fluorescenčným chemosenzorom, kvôli ich nízkym detekčným limitom.³⁸ V takýchto senzoroch plní funkciu väzbového miesta práve makrocyclický ligand, ktorý dokáže do svojej kavity ľahko a veľmi selektívne naviazať ión kovu. Signálna jednotka je tvorená pendantným ramenom, slúžiacim ako anténa (pre príjem energie aplikovaného elektromagnetického žiarenia). Ako signálne jednotky môžu vystupovať napríklad antracén, 8-hydroxychinolín, dansylamid a fenantrolín.³⁹

So spomínanými ligandmi boli pripravené komplexy so zložením $[\text{M}(\text{L20})]^{2+}$ a $[\text{M}(\text{L21})]^{2+}$; kde $\text{M} = \text{Cu}^{2+}$, Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} a Pb^{2+} , $[\text{M}(\text{L20})(\text{NO}_3)_2]$, kde $\text{M} = \text{Cu}^{2+}$ a Zn^{2+} a komplex $[\text{Zn}(\text{L24})]^{2+}$. Pri komplexoch $[\text{M}(\text{L20})]^{2+}$ a $[\text{M}(\text{L21})]^{2+}$ sú na centrálny atóm koordinované dva atómy dusíka a dva atómy síry. Atómy medi a zinku majú v komplexoch $[\text{Cu}(\text{L20})(\text{NO}_3)_2]$ a $[\text{Zn}(\text{L20})(\text{NO}_3)_2]$ koordinačné číslo 6. Na centrálny atóm sa koordinujú dva atómy dusíka a síry z **L20**, pričom koordinačná sféra je doplnená dvomi nitráto ligandmi. V prípade komplexu $[\text{Zn}(\text{L24})]^{2+}$ bolo zistené, že koordinačné číslo zinku je taktiež 6, pričom do koordinácie sa zapájajú dva atómy dusíka a síry zo skeletu **L24** a jeden atóm dusíka a kyslíka z pendantného ramena. Signálne jednotky tvorené pendantnými ramenami u **L22** a **L24** boli schopné ovplyvniť selektivitu naviazania iónov do kavity ligandu.³⁸

S ligandom **L19**, obsahujúcim dva pyridínové kruhy s hydroxy skupinami v parapolohe, bol pripravený komplex $[\text{Cu}(\text{L19})\text{Cl}]^+$. Centrálny atóm medi má v komplexe koordinačné číslo 5, pričom do koordinácie sa zapájajú štyri atómy dusíka z **L19** a koordinačná sféra je doplnená jedným chlorido ligandom.⁴⁰ Molekulová štruktúra komplexu je znázornená na *Obr. 8*.

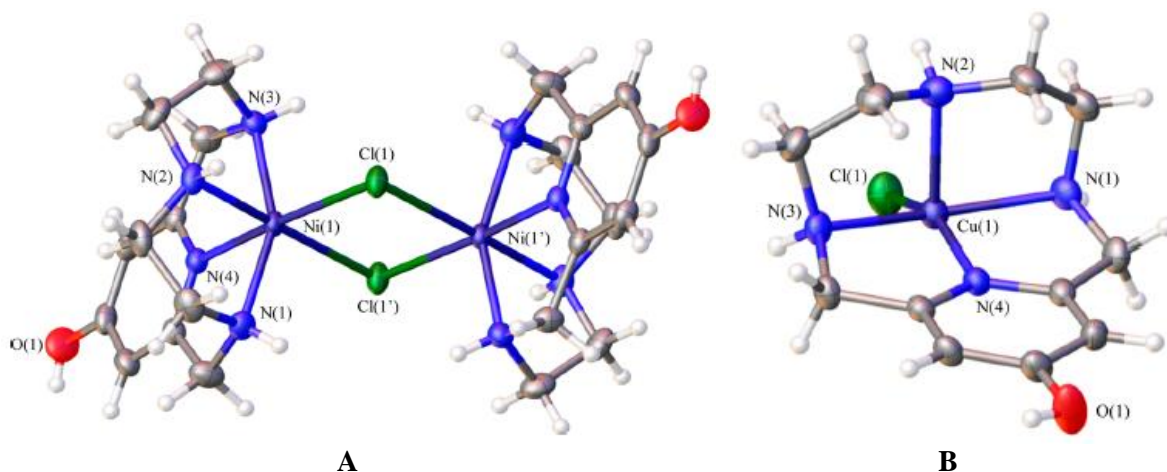
Jedná sa o komplex potenciálne využiteľný v oblasti neurodegeneratívnych chorôb, medzi ktoré patrí napríklad aj Alzheimerova choroba. Na vzniku neurodegeneratívnych chorôb sa podieľajú viaceré faktory ako je napríklad oxidačný stres, chyby v regulácii kovových iónov alebo zhlukovanie proteínov.⁴⁰ Nedostatok Cu^{2+} v mozgu zvyšuje pravdepodobnosť vzniku Alzheimerovej choroby.⁴¹ Bolo zistené, že ligand **L19** má silné antioxidačné účinky a dokáže zabrániť tvorbe reaktívnych foriem kyslíka (hydroxylovému radikálu). Komplex $[\text{Cu}(\text{L19})\text{Cl}]^+$ taktiež vykazuje antioxidačné účinky.⁴⁰



Obrázok 8: Molekulová štruktúra komplexu $[\text{Cu}(\text{L19})\text{Cl}]^+$ ⁴⁰

V rámci terapie neurodegeneratívnych ochorení boli skúmané aj ligandy **L16** (s jednou hydroxy skupinou naviazanou na pyridínovom kruhu v para-polohe) a **L17** (hydroxy skupina na pyridínovom cykle v meta-polohe). Oba ligandy vykazujú silnú antioxidačnú aktivitu. S týmito ligandmi boli pripravené komplexy typu $[\text{M}(\text{L16})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$ a $[\text{M}(\text{L17})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$, kde $\text{M} = \text{Cu}^{2+}$ a Zn^{2+} a komplex $[\text{Ni}(\text{L16})(\mu\text{-Cl})]_2(\text{ClO}_4)_2$.^{42,43}

V komplexoch $[\text{M}(\text{L16})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$ a $[\text{M}(\text{L17})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$ majú centrálné atómy kovov koordinačné číslo 5 a do koordinácie sa zapájajú štyri atómy dusíka z **L16** resp. **L17** a koordinačnú sféru dopĺňa jeden chlorido ligand. Koordinačné číslo oboch atómov niklu v komplexe $[\text{Ni}_2(\text{L16})_2(\mu\text{-Cl})_2](\text{ClO}_4)_2$ je 6, kde koordinačná sféra je tvorená štyrmi atómami dusíka a dvomi mostíkovými chlorido ligandmi, ktoré prepájajú centrálné atómy niklu. Tieto komplexy by taktiež mohli byť využité pri terapii neurodegeneratívnych ochorení vďaka svojim antioxidačným účinkom. Molekulové štruktúry komplexov $[\text{Ni}_2(\text{L16})_2(\mu\text{-Cl})_2](\text{ClO}_4)_2$ a $[\text{Cu}(\text{L16})\text{Cl}](\text{ClO}_4)$ reprezentuje *Obr. 9*.^{42,43}



Obrázok 9: Molekulová štruktúra komplexov (**A** = $[Ni_2(L16)_2(\mu-Cl)_2](ClO_4)_2$ a **B** = $[Cu(L16)Cl]$ ^{42,43})

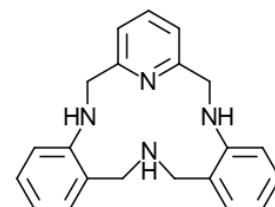
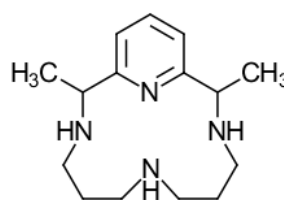
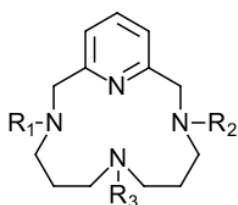
Ligand **L13** obsahuje vo svojom skelete tri pendantné ramená (dve tosylové a jedno benzylové). S uvedeným ligandom boli pripravené komplexy so zložením $[Cu(L13)]^+$ a $[Cu(L13)(CH_3CN)]^+$. Centrálny atóm medi má v komplexe $[Cu(L13)]^+$ koordinačné číslo 4, pričom sa naň koordinujú štyri atómy dusíka z **L13**. V komplexe $[Cu(L13)(CH_3CN)]^+$ je koordinačná sféra rovnaká ako u $[Cu(L13)]^+$, pričom je doplnená o jednu molekulu acetonitrilu.⁴⁴

Oba komplexy boli skúmané z hľadiska ich katalytickej aktivity v Henryho (nitroaldolovej) reakcii, čo je reakcia spojenia nitroalkánov s karbonylovými zlúčeninami v prítomnosti bázy, ktorej výsledkom sú β -nitroalkoholy a tie sa používajú ako vhodné intermediáty na syntézu biologicky aktívnych zlúčenín. Skúmaným systémom bola reakcia 4-nitrobenzaldehydu a nitrometánu. Ukázalo sa, že použitím tohto komplexu ako katalyzátora mala reakcia oveľa rýchlejší priebeh za vzniku požadovaného produktu, pričom bol dosiahnutý aj vysoký výtťažok (87 %).⁴⁴

Katalytická aktivita bola skúmaná aj pri komplexoch Fe^{3+} a Fe^{2+} s ligandom **L18**. Bolo zistené, že komplex $[Fe(L18)(Cl)_2]^+$ katalyzuje oxidáciu katecholových skupín prostredníctvom kyslíka a komplex $[Fe(L18)(C_2O_4)]$ je využitelný pri katalýze Suzuki-Miyaura reakcie (reakcia *N*-heterocyklickej zlúčeniny (napríklad pyrolu) s arylborónovými kyselinami). Koordinačné číslo centrálného atómu železa v komplexoch je 6. Koordinačná sféra je spolu s Fe^{3+} resp. Fe^{2+} tvorená štyrmi atómami dusíka z **L18** a je doplnená o dva chlorido resp. oxaláto ligandy.^{45,46,47}

3.3 Komplexy 14-členných pyridínových makrocyclických ligandov

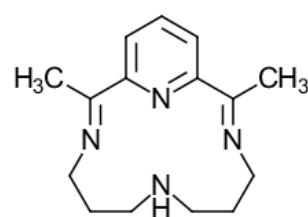
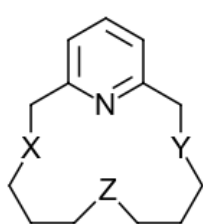
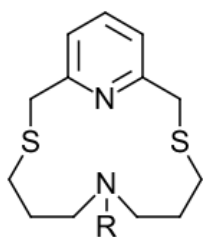
V rámci tejto skupiny ligandov bolo pripravených viacero ligandov (*Obr. 10*), ktoré boli podrobne študované. Opäť ako v predošlej skupine, aj tieto ligandy vo väčšine prípadov obsahujú v základnom skelete len donorové atómy dusíka (**L25-L32**, **L33**, **L34**) (*Obr. 10*), prípadne obsahujú aj atómy síry (**L35**, **L36**) (*Obr. 10*), alebo aj atómy kyslíka (**L37-L39**) (*Obr. 10*). Pri týchto ligandoch bola študovaná možnosť prípravy komplexov s prechodnými kovmi a lantanoidmi. Mnohé z týchto komplexov sú potenciálne využiteľné ako modelové systémy pre napodobnenie katalytických účinkov metaloenzýmov. Komplexy by mohli byť potenciálne využité aj v medicíne, vďaka svojim antibakteriálnym účinkom alebo ako rádiofarmaká.⁴⁸⁻⁵⁸



- | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| L25 ($R_1 = R_2 = R_3 = H$) | L29 ($R_1 = R_2 = H; R_3 = BnOMe$) |
| L26 ($R_1 = R_2 = Me(Me)Im; R_3 = H$) | L30 ($R_1 = R_2 = R_3 = ac$) |
| L27 ($R_1 = R_2 = (Prop)NH_2; R_3 = Me$) | L31 ($R_1 = R_2 = phosp; R_3 = Me$) |
| L28 ($R_1 = R_2 = R_3 = (Prop)NH_2$) | L32 ($R_1 = R_2 = R_3 = phosp$) |

L33

L34



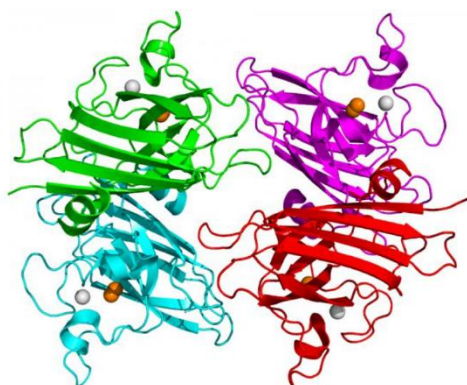
- | | |
|--------------------------------|------------------------------------|
| L35 ($R = H$) | L37 ($X = Y = NH; Z = O$) |
| L36 ($R = (Me)anthr$) | L38 ($X = Y = O; Z = NH$) |
| | L39 ($X = Y = Z = O$) |

L40

Obrázok 10: Prehľad štruktúrnych vzorcov 14-členných pyridínových makrocyclických ligandov diskutovaných v texte

Typickým zástupcom tejto skupiny ligandov je ligand **L25**, ktorý obsahuje vo svojom skelete štyri donorové atómy dusíka, bez ďalších modifikácií pendantnými ramenami. S týmto ligandom boli skúmané možnosti prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Cu^{2+} a Fe^{3+}). Boli pripravené komplexy $[\text{Cu}(\text{L25})(\text{ClO}_4)]^+$ a $[\text{Fe}(\text{L25})(\text{Cl}_2)]^+$. V komplexe $[\text{Cu}(\text{L25})(\text{ClO}_4)]^+$ má centrálny atóm medi koordinačné číslo 5 a je koordinovaný štyrmi atómami dusíka z **L25**. Koordinačnú sféru dopĺňa jeden chloristanový anión. Koordinačné číslo centrálného atómu železa v komplexe $[\text{Fe}(\text{L25})(\text{Cl}_2)]^+$ je 6, pričom koordinačná sféra je tvorená štyrmi atómami dusíka z **L25** a doplnená dvomi chlorido ligandmi.⁴⁸

Oba vyššie uvedené komplexy boli skúmané pre ich potenciálne využitie ako modelové zlúčeniny pri štúdiu metaloenzýmov. Pri komplexe $[\text{Cu}(\text{L25})(\text{ClO}_4)]^+$ sa jedná o napodobnenie katalytickej aktivity enzýmu Cu-Zn superoxid dismutázy (*Obr. 11*).⁴⁹ Zistilo sa, že pripravený komplex nevykazuje žiadnu reaktivitu voči superoxidovému radikálu.⁴⁸



Obrázok 11: Kryštalová štruktúra Cu-Zn SOD so štyrmi podjednotkami (oranžové guľičky = atómy Cu; strieborné guľičky = atómy Zn)⁵⁰

Komplex $[\text{Fe}(\text{L25})(\text{Cl}_2)]^+$ bol študovaný z hľadiska jeho potenciálneho využitia ako modelová zlúčenina na napodobnenie enzýmovej aktivity metaloenzýmu katalázy.^{51,52} Skúmaný komplex však katalázovú aktivitu nevykazoval.⁵¹

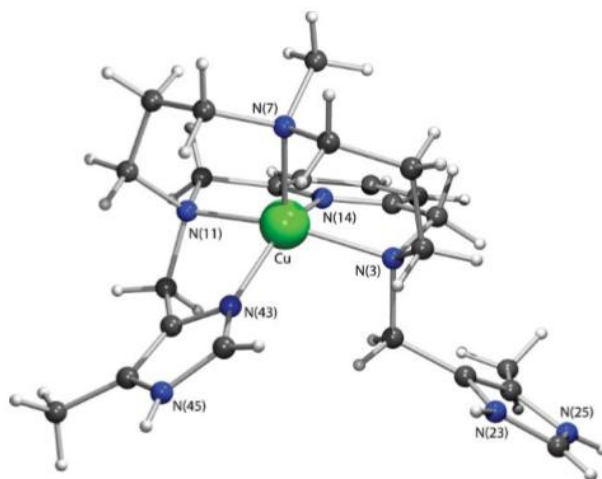
Vzhľadom na to, že komplexy $[\text{Cu}(\text{L25})(\text{ClO}_4)]^+$ a $[\text{Fe}(\text{L25})(\text{Cl}_2)]^+$ nevykazovali katalytickú aktivitu podobnú enzýmom SOD resp. kataláze, boli pre tento účel skúmané ligandy a ich komplexy s inou, no veľmi podobnou štruktúrou (**L33** a **L34**) a taktiež aj ligandy, ktoré obsahovali rozdielny donorový set (**L37-L39**), ale aj pendantné rameno (**L29**).^{48,51}

Ligandy **L33** (obsahujúci dve metylové ramená vo svojom skelete) a **L34** (obsahujúci dve benzylové ramená) boli skúmané s možnosťou prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Fe^{3+} a Cu^{2+}) a ligandy **L29**, **L37-L39** s Cu^{2+} . Ligand **29** obsahuje jedno metoxybenzylové pendantné rameno. Cyklus ligandu **L37** obsahuje jeden, **L38** dva a **L39** tri donorové atómy kyslíka.^{48,51}

S ligandmi **L33** a **L34** boli pripravené komplexy nasledujúceho zloženia: $[\text{Fe}(\text{L33})(\text{Cl}_2)]^+$ a $[\text{Fe}(\text{L34})(\text{Cl}_2)]^+$. V oboch komplexoch vstupujú do koordinácie s centrálnymi atómami železa štyri atómy dusíka z **L33** resp. **L34** a koordinačná sféra je doplnená dvomi chlorido ligandmi. Koordináčne číslo železa je 6. Ani tieto komplexy však nevykazovali katalytickú aktivitu podobnú katalázovej.⁴⁵ S ligandmi **L29**, **L33**, **L37-L39** boli úspešne pripravené komplexy so zložením: $[\text{Cu}(\text{L29})\text{Cl}]^+$ $[\text{Cu}(\text{L33})(\text{ClO}_4)]^+$, $[\text{Cu}(\text{L37})(\text{ClO}_4)]^+$, $[\text{Cu}(\text{L38})(\text{ClO}_4)]^+$, $[\text{Cu}(\text{L39})(\text{ClO}_4)]^+$. Vo všetkých komplexoch má centrálny atóm medi koordinačné číslo 5, pričom koordinačná sféra je doplnená chloristanovými aniónmi, s výnimkou u komplexu $[\text{Cu}(\text{L29})\text{Cl}]^+$, kde sa nachádza jeden chlorido ligand. Tieto komplexy však taktiež nevykazovali žiadnu SOD aktivitu s výnimkou komplexu $[\text{Cu}(\text{L29})\text{Cl}]^+$, ktorý vykazoval len nízku katalytickú aktivitu.⁴⁸

S ligandom **L26** (obsahujúci dve metyl-metylimidazolové pendantné ramená) bola študovaná možnosť prípravy komplexov s kovmi prvého prechodného radu (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} a Fe^{3+}). Boli pripravené komplexy typu $[\text{M}(\text{L26})]^{2+}$ a $[\text{M}(\text{HL26})]^{3+}$, kde $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} a Pb^{2+} . V ligande **HL26** sa protonizuje jedna amino skupina v jeho cykle. Z uvedených pripravených komplexov je zaujímavý komplex $[\text{Cu}(\text{L26})]^{2+}$, s vysokou termodynamickou stabilitou ($\log K = 20,70$). Koordináčny polyéder má tvar deformovanej štvorcovej pyramídy.⁵³ Molekulová štruktúra komplexu $[\text{Cu}(\text{HL26})]^{3+}$ je ilustrovaná na *Obr. 12*.

Keďže komplex $[\text{Cu}(\text{L26})]^{2+}$ obsahuje dva imidazolové kruhy (ktoré sú aj súčasťou histidínu) v pendantných ramenách a centrálny atóm medi, mohol by potenciálne slúžiť ako modelová zlúčenina pre metaloenzýmy s podobnou štruktúrou.⁵³ Medzi takéto enzýmy patrí napríklad karbonická anhydráza, ktorá obsahuje aktívne centrú s histidínovým postranným reťazcom koordinovaným na atómy medi a zinku. Toto isté usporiadanie je prítomné aj v ďalších metaloproteínoch akými sú plastocyanín, azurín a hemocyanín.⁵⁴ Katalytická aktivita komplexu $[\text{Cu}(\text{L26})]^{2+}$ však zatiaľ skúmaná nebola.



Obrázok 12: Molekulová štruktúra komplexu $[Cu(HL26)]^{3+}$ ⁵³

Ligandy **L28** (s jedným metylovým a dvomi aminopropylovými pendantnými ramenami) a **L29** (s tromi aminopropylovými pendantnými ramenami) boli študované s možnosťou prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} a Cd^{2+}). Podarilo sa pripraviť komplexy so zložením $[M(L28)]^{2+}$ a $[M(L29)]^{2+}$, kde $M = Cu^{2+}$, Zn^{2+} , Ni^{2+} a Cd^{2+} . V oboch sériách komplexov boli najstabilnejšie komplexy s Cu^{2+} . Ukázalo sa, že aminopropylové pendantné ramená umožňujú vznik aj dvojjadrových komplexov, najmä v prípade **L29**. Termodynamická stabilita jednojadrových komplexov je vyššia v prípade **L28**, a naopak, stabilita dvojjadrových analógov je vyššia pri **L29**. Bol pripravený aj komplex typu $[Cu(HL29)(ClO_4)]^{3+}$. Na centrálny atóm medi sa koordinujú štyri atómy dusíka z **L29** a koordinačnú sféru dopĺňa jeden chloristanový anión.⁵⁵

Z vyššie uvedených pripravených komplexov sú zaujímavé komplexy $[Cu(L28)]^{2+}$ a $[Cu(L29)]^{2+}$, ktoré by mohli byť potenciálne využité ako látky spôsobujúce hydrolytické štiepenie RNA a DNA v špecifických miestach, pretože sa ukázalo, že makrocyclické ligandy s aminopendantnými ramenami a s centrálnym atómom Cu^{2+} sú vhodnými pre tieto procesy.⁵⁶

S ligandom **L30**, ktorý obsahuje tri acetátové pendantné ramená boli skúmané možnosti prípravy komplexov s lantanoidmi (La^{3+} , Pr^{3+} , Nd^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Er^{3+} , Yb^{3+} a Lu^{3+}). Podarilo sa pripraviť komplexy typu $[Ln(L30)]$, kde $Ln = (La^{3+}, Pr^{3+}, Nd^{3+}, Eu^{3+}, Gd^{3+}, Tb^{3+}, Er^{3+}, Yb^{3+}$ a $Lu^{3+})$. Všetky uvedené komplexy boli študované pomocou roztokových štúdií.⁵⁷

Komplexy ligandu **L30** by podobne ako v prípade ligandu **L3** (12-členný pyridínový makrocyclický ligand s tromi acetátovými pendantnými ramenami) mohli byť potenciálne využité ako kontrastné látky pre MRI ([Gd(**L30**))] alebo na diagnostiku nádorových ochorení vďaka schopnosti luminiscencie ([Eu(**L30**)], [Tb(**L30**)]).⁵⁷

Zaujímavými ligandmi pre štúdium možnosti prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}) sú aj ligandy **L31** (s jedným metylovým a dvomi metylfosfonátovými pendantnými ramenami) a **L32** (s tromi metylfosfonátovými pendantnými ramenami). Boli pripravené komplexy s nasledujúcim zložením: $[\text{M}(\text{L31})]^{2-}$ a $[\text{M}(\text{L32})]^{4-}$, kde $\text{M} = \text{Ni}^{2+}$, Cu^{2+} a Zn^{2+} . Molekulová štruktúra bola určená len v prípade komplexu $[\text{Cu}(\text{HL31})]^-$. Do koordinácie sa zapájajú štyri atómy dusíka z **L31** a jeden atóm kyslíka z jeho pendantného ramena. Koordinačné číslo centrálného atómu medi je 5.⁵⁸

Spomínané komplexy boli pripravené za účelom ich potenciálneho využitia v biológii a medicíne, napríklad na diagnostiku nádorových chorôb alebo ako liečiv v rádioterapii.^{58,59,60} Biologická aktivita týchto komplexov však skúmaná nebola.

Ligandy **L30**, **L31**, **L32** boli študované aj s možnosťou prípravy komplexov lantanoidov (Ho^{3+} a Sm^{3+}). Boli pripravené komplexy typu $[\text{Ln}(\text{L30})]$, $[\text{Ln}(\text{L31})]^-$, $[\text{Ln}(\text{L32})]^{3-}$, kde $\text{Ln} = \text{Ho}^{3+}$ a Sm^{3+} . Tieto komplexy boli študované pre ich potenciálne využitie ako rádiofarmaká. Pri všetkých komplexoch ale bolo zistené, že ich konštanty stability sú výrazne nižšie ako u obdobných analógov s ligandom DOTA. V dôsledku nízkej stability sa komplexy vo fyziologickom prostredí demetalujú a uvoľnené ióny lantanoidov sa absorbujú v kostnom tkanive. Zo štúdií vyplynulo aj to, že počas zotrvania uvedených komplexov v tele je veľmi dlhý a len veľmi pomaly sú eliminované z tela.⁶¹

Veľmi zaujímavým pripraveným komplexom s ligandom **L30** je aj komplex zloženia $[\text{Fe}(\text{L30})]$, ktorý bol skúmaný z hľadiska potenciálneho antibakteriálneho účinku voči baktériám *Mycobacterium Tuberculosis*, ktoré sú pôvodcom tuberkulózy. Pri komplexe bol pozorovaný jednak inhibičný účinok na rast baktérií a taktiež imunostimulačný účinok.⁶²

Za zmienku stojí aj ligand **L40** (obsahujúci dve násobné väzby v cykle ligandu a dve metylové ramená), s ktorým bola skúmaná možnosť prípravy komplexu s Ni^{2+} . Podarilo sa pripraviť komplex $[\text{Ni}(\text{L40})]^{2+}$. Tento komplex bol skúmaný pre potenciálne využitie ako vysoko špecifická sonda na štiepenie štruktúry nukleových kyselín, napríklad RNA. Jeho špecifickosť spočíva v selektívnej oxidácii niektorých guanínových rezíduí, pričom následne dochádza k pretrhnutiu vlákna RNA. Pri štúdiách bol ako oxidačné činidlo

použitý hydrogenperoxosíran draselný, pričom dochádzalo k oxidácii Ni^{2+} na Ni^{3+} . Účinnosť komplexu bola študovaná prostredníctvom tRNA^{phe}.⁶³

S ligandmi **L35** a **L36** boli skúmané možnosti prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Co^{2+} a Cu^{2+}). Boli pripravené komplexy s nasledujúcim zložením: $[\text{Co}(\text{L35})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})]^+$, $[\text{Co}(\text{L35})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{L36})(\text{ClO}_4)]^+$. V komplexoch $[\text{Co}(\text{L35})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})]^+$, $[\text{Co}(\text{L35})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ má centrálny atóm kobaltu koordinačné číslo 6. Molekulové štruktúry oboch komplexov sú uvedené na *Obr. 13*. Atóm meď má v komplexe $[\text{Cu}(\text{L36})(\text{ClO}_4)]^{2+}$ koordinačné číslo 5 a koordinujú sa naň dva atómy dusíka a dva atómy síry z **L36**. Koordinačná sféra je doplnená jedným chloristanovým aniónom.⁶⁴



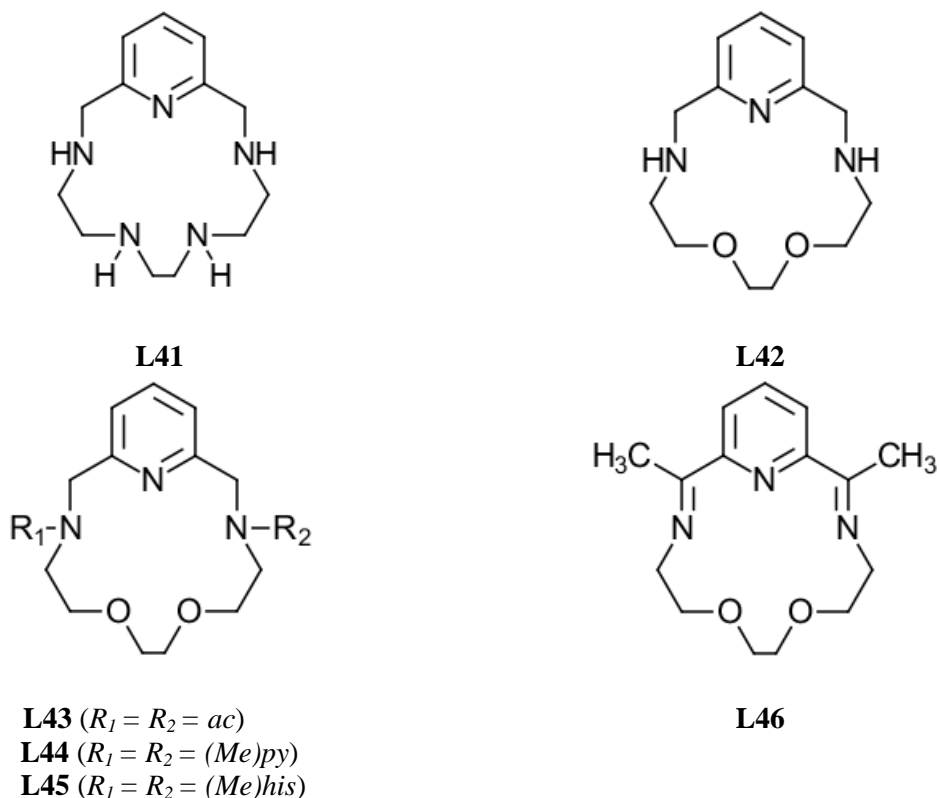
Obrázok 13: Molekulová štruktúra komplexov (**A** = $[\text{Co}(\text{L35})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$; **B** = $[\text{Co}(\text{L35})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})]^+$)⁶⁴

Uvedené komplexy boli pripravené za účelom ich potenciálneho využitia ako modelové zlúčeniny pre metaloenzýmy s podobnou štruktúrou. V týchto metaloenzýmoch vystupuje ako centrálny atóm meď, na ktorý sa koordinujú dve molekuly histidínu a jedna molekula cysteínu (N_2S koordinácia) s jedným alebo dvomi slabými interagujúcimi axiálnymi ligandmi (obsahujúce atómy síry alebo kyslíka). Jedná sa napríklad o metaloenzýmy amicyanín, plastocyanín a pseudoazurín. Metaloenzýmy obsahujúce centrálny atóm kobaltu, na ktorý sa koordinujú molekuly histidínu, sú napríklad metionín aminopeptidáza, prolidáza, glukóza izomeráza, metylmalonyl-koenzým A karboxytransferáza, lyzín 2,3-aminomutáza a aldehyd dekarboxyláza.⁶⁴

3.4 Komplexy 15-členných pyridínových makrocyclických ligandov

15-členné pyridínové makrocyclické ligandy sú tiež skupinou ligandov, ktorým je v dnešnej dobe venovaná stále väčšia pozornosť. Tieto ligandy obsahujú v základnom

skelete buď iba donorové atómy dusíka (**L41**, *Obr. 14*) alebo obsahujú aj atómy kyslíka (**L42-L46**, *Obr. 14*). Pri týchto ligandoch bola študovaná možnosť prípravy komplexov s prechodnými kovmi a lantanoidmi. Okrem potenciálneho využitia v biológii a medicíne sú študované z hľadiska ich magnetických vlastností (schopnosť tvoriť jedno-molekulové alebo jedno-reťazové magnety).⁶⁵



Obrázok 14: Prehľad štruktúrnych vzorcov 15-členných pyridínových makrocyclických ligandov diskutovaných v texte

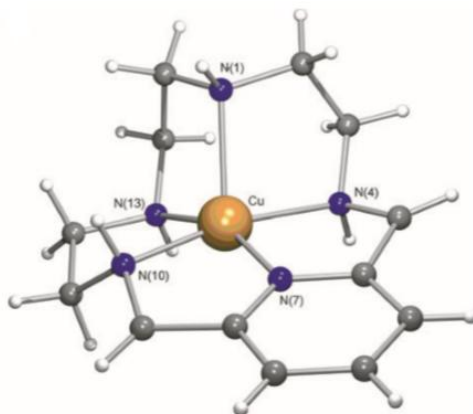
Typickými zástupcami tejto skupiny ligandov sú ligandy **L41** a **L42**, obsahujúce vo svojom skelete len donorové atómy dusíka **L41** a kyslíka **L42** bez ďalších modifikácií pendantnými ramenami. S týmito ligandmi boli skúmané možnosti prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Mn^{2+} a Cu^{2+}). Boli pripravené komplexy so zložením $[Mn(L41)(H_2O)(Cl)]^+$, $[Mn(L41)(Cl)_2]$, $[Mn(L42)(H_2O)(Cl)]^+$, $[Mn(L42)(Cl)_2]$ a $[Cu(L41)]^{2+}$.^{66,67}

V komplexoch $[Mn(L41)(H_2O)(Cl)]^+$, $[Mn(L41)(Cl)_2]$, $[Mn(L42)(H_2O)(Cl)]^+$, $[Mn(L42)(Cl)_2]$ má centrálny atóm mangánu koordinačné číslo 7, pričom do koordinácie vstupuje päť atómov dusíka z **L41** resp. tri atómy dusíka a dva atómy kyslíka z **L42** a koordinačná sféra je doplnená buď jedným chlorido ligandom a jednou molekulou vody ($[Mn(L41)(H_2O)(Cl)]^+$, $[Mn(L42)(H_2O)(Cl)]^+$) alebo dvomi chlorido ligandmi

([Mn(L41)(Cl)₂], [Mn(L42)(Cl)₂]). V komplexe [Cu(L41)]²⁺ má med' koordinačné číslo 5.^{66,67} Molekulová štruktúra komplexu [Cu(L41)]²⁺ je zobrazená na Obr. 15.

Komplexy Mn²⁺ s L41 a L42 boli študované z hľadiska ich potenciálneho využitia ako kontrastné látky pre MRI. Experimentálne bolo zistené, že u oboch komplexov nedochádza k transmetalácii Zn²⁺ iónmi. Ukázalo sa, že ani endogénne anióny (fosforečnany, citráty a uhličitan) nemali vplyv na zloženie komplexu. Je známe, že tieto komplexy a ich deriváty majú vynikajúce SOD mimetické vlastnosti a dosahujú skoro rovnakú katalytickú aktivitu ako samotná mangánová SOD, a tak nemožno aplikovať tieto komplexy *in vivo* na zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní.⁶⁶

Komplex [Cu(L41)]²⁺ bol skúmaný v súvislosti s jeho potenciálnym využitím pri terapii rakoviny prsníka na dvoch ľudských nádorových bunkových líniiach (MCF7 a MDA-MB-231). Ukázalo sa, že komplex spomaľoval bunkovú migráciu pri línii MCF7. V spojení s doxorubicínom dokázal spomaliť proteolytickú inváziu MDA-MB-231 buniek a značne zvýšiť tvorbu reaktívnych kyslíkových foriem v oboch líniiach. Kombinácia týchto dvoch látok by tak mohla priniesť priaznivé účinky pri terapii rakoviny prsníka. Samotný ligand navyše vykazuje aj anti-angiogénne účinky v endoteliálnych bunkách a môže viesť k *in situ* formácii redoxne aktívneho komplexu s Cu²⁺. Pomocou tohto mechanizmu by sa tak dalo zacieliť viacero javov, ktoré vedú k tvorbe metastáz.⁶⁷



Obrázok 15: Molekulová štruktúra komplexu [Cu(L41)]²⁺⁶⁷

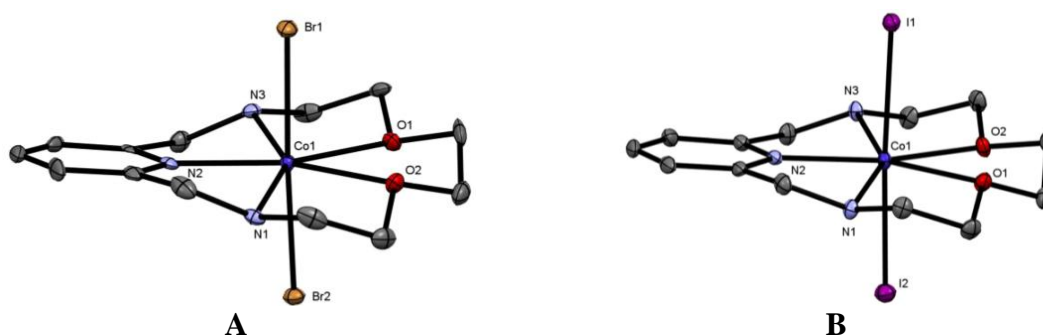
Ligand L41 bol skúmaný aj z hľadiska potenciálneho využitia v chelatačnej terapii. S týmto ligandom bol vytvorený komplex s Cd²⁺ pre štúdium cytotoxicity kadmia na ľudský organizmus. Kadmium sa do ľudského tela dostáva rozličnými cestami, napríklad aj stravou. Kadmium bolo prítomné na bunkovej línii MCF10A (lína normálnych

epiteliálnych buniek prsníka), pričom aplikáciou ligandu došlo k chelatacii kadmia ligandom a vytvoreniu termodynamicky stabilného komplexu $[\text{Cd}(\mathbf{L41})]^{2+}$, ktorý nevykazoval skoro žiadnu cytotoxicitu.⁶⁸

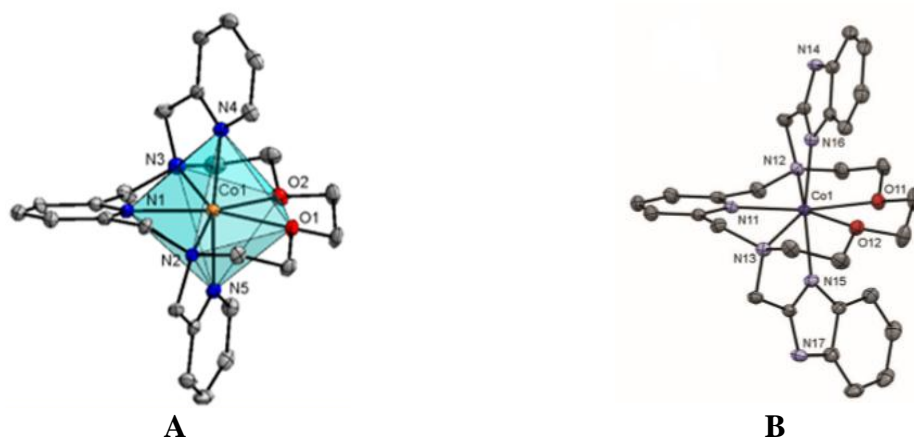
S ligandom **L46** (obsahujúcim dve násobné väzby vo svojom cykle, dve metylóvé ramená a tri donorové atómy dusíka a dva atómy kyslíka) boli skúmané možnosti prípravy komplexov s Y^{3+} a s lantanoidmi (Dy^{3+} , Er^{3+} , Tm^{3+} a Lu^{3+}). Boli pripravené komplexy typu $[\text{Ln}(\mathbf{L46})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$, kde $\text{Ln} = \text{Dy}^{3+}$, Er^{3+} , Tm^{3+} a Lu^{3+} a komplex $[\text{Y}(\mathbf{L46})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$. Komplex $[\text{Y}(\mathbf{L46})(\text{H}_2\text{O})_2]^{3+}$ by mohol nájsť potenciálne využitie ako proteínová sonda na hľadanie väzbových miest pre kovové ióny.^{69,70} Komplexy Ln^{3+} s **L46** by mohli byť potenciálne využité ako rádiofarmaká alebo v diagnostike nádorových ochorení.⁷¹

Ligandy **L42-L45** boli skúmané s možnosťou prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} a Cu^{2+}). Ligandy **L43-L45** obsahujú rôzne modifikácie pendentnými ramenami. **L43** obsahuje dve acetátové pendentné ramená, **L44** má dve metylpyridínové ramená a **L45** má dve metylhistidínové ramená. Podarilo sa pripraviť komplexy všetkých uvedených prechodných kovov s jednotlivými ligandmi. Za zmienku stoja komplexy s Co^{2+} so zložením $[\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{Cl})_2]$, $[\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{Br})_2]$, $[\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{I})_2]$, $[\text{Co}(\mathbf{L43})]$, $[\text{Co}(\mathbf{L44})]^{2+}$, $[\text{Co}(\mathbf{L45})]^{2+}$.^{65,72,73,74,75,76,77,78}

Koordinačné číslo centrálného atómu kobaltu je u všetkých uvedených komplexov 7. V komplexe $[\text{Co}(\mathbf{L43})]$ sa do koordinácie zapájajú tri atómy dusíka z **L43** a štyri atómy kyslíka (dva z cyklu ligandu a dva z pendentných ramien). Molekulové štruktúry komplexov $[\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{Br})_2]$, $[\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{I})_2]$, $[\text{Co}(\mathbf{L44})]^{2+}$ a $[\text{Co}(\mathbf{L45})]^{2+}$ sú znázornené na *Obr. 16*. Uvedené komplexy boli študované z hľadiska ich magnetických vlastností. Všetky vykazujú pomalú relaxáciu magnetizácie čo je typická vlastnosť pre jedno-molekulové magnety.^{65,72,73,74,75,76,77,78}



Obrázok 16a: Znáznornenie molekulovej štruktúry komplexov ($A = [\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{Br})_2]$; $B = [\text{Co}(\mathbf{L42})(\text{I})_2]$)⁷⁷



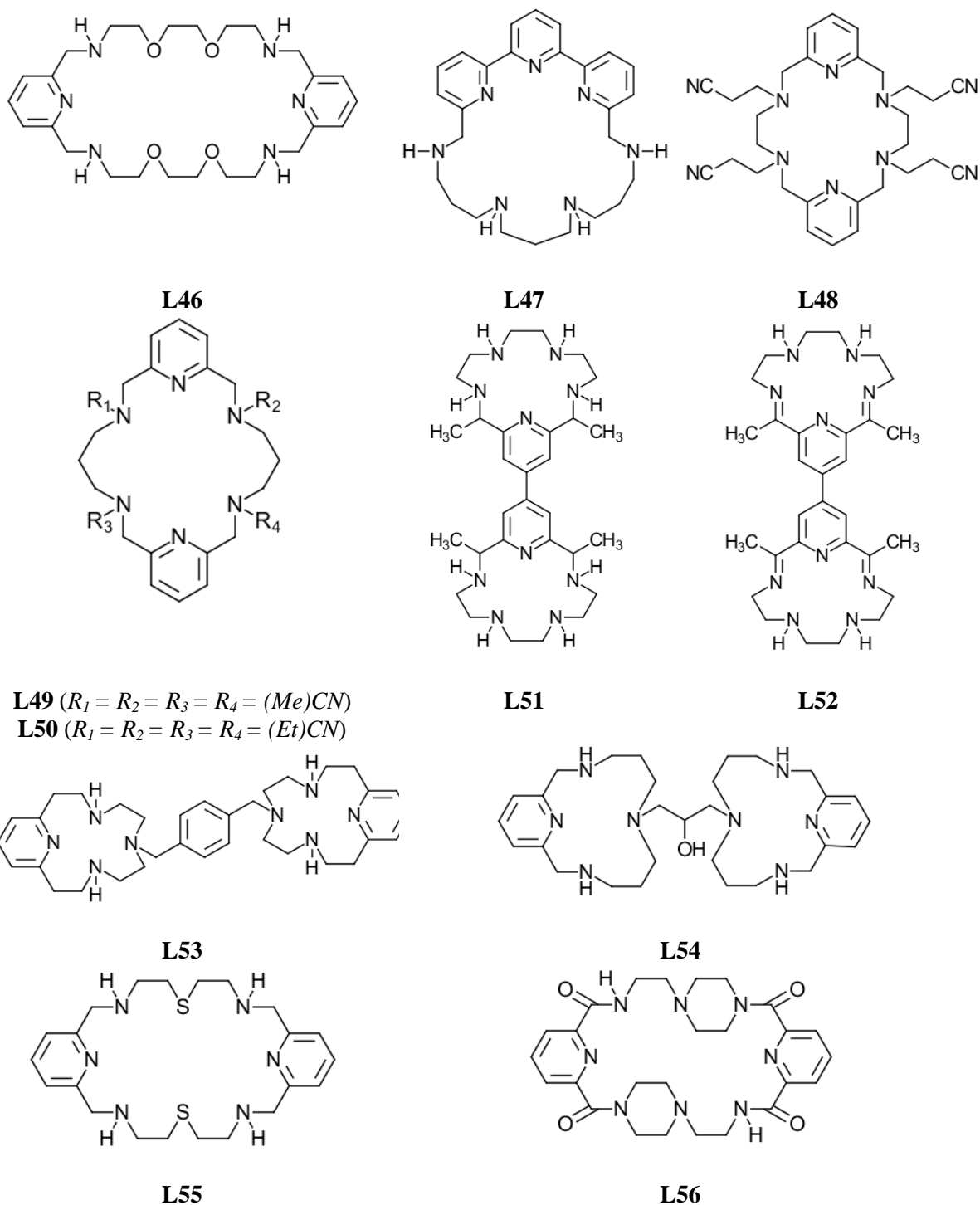
Obrázok 16b: Znáznornenie molekulovej štruktúry komplexov ($A = [Co(L44)]^{2+}$ a tvaru jeho koordinačného polyédra; $B = [Co(L45)]^{2+}$)^{65,76}

S ligandom **L44** boli skúmané aj možnosti prípravy komplexných zlúčenín lantanoidov (Tb^{3+} , Dy^{3+} a Er^{3+}). Boli pripravené komplexy nasledujúceho zloženia: $[Ln(L44)(H_2O)(NO_3)]^{2+}$, kde $Ln = Tb^{3+}$, Dy^{3+} a Er^{3+} . Centrálné atómy lantanoidov majú v komplexoch koordinačné číslo 9, pričom koordinačná sféra komplexov je tvorená centrálnym atómom lantanoidu, piatimi atómami dusíka a dvomi atómami kyslíka z **L44**, doplnená o jednu molekulu vody a jedným monodentátne naviazaným nitráto ligandom. Tieto komplexy boli taktiež skúmané z hľadiska ich potenciálneho využitia ako jedno-molekulové magnety.⁷⁹

3.5 Dvojjadrové komplexy pyridínových makrocyclických ligandov

Dvoj- resp. viacjadrové komplexy poskytujú možnosť vytvárania multifunkčných komplexov spájajúcich vlastnosti ich jednojadrových analógov a zároveň poskytujúce možnosť pre vznik nových, niekedy aj neočakávaných vlastností.

Z vykonanej literárnej rešerše vyplýva, že doteraz bolo pripravených viacero dvojjadrových komplexov s pyridínovými makrocyclickými ligandmi. Pri príprave uvedených komplexov boli použité dve stratégie. Pri prvej boli na prípravu dvojjadrových komplexov použité ligandy s dostatočne veľkou a flexibilnou kavitou (**L46-L50**, **L55**, **L56** *Obr. 17*), ktorá umožnila koordináciu dvoch centrálnych atómov. Druhá stratégia bola zameraná na ligandy, ktoré boli pripravené prepojením dvoch ligandov s menšími kavitami (typicky vytvárajúcich jednojadrové komplexy) pomocou vhodného mostíka (**L51-L54**, *Obr. 17*).



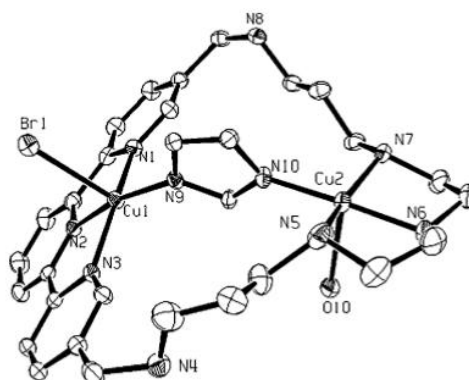
Obrázok 17: Prehľad štruktúrnych vzorcov pyridínových makrocyclických ligandov použitých na prípravu dvojjadrových komplexov diskutovaných v texte

S ligandom **L46** boli študované možnosti prípravy komplexov s prechodnými kovmi (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}). Boli pripravené komplexy typu $[M_2(L46)]^{4+}$, kde $M = Co^{2+}$, Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+} . V týchto komplexoch sa na každý z centrálnych atómov koordinujú tri atómy dusíka a dva atómy kyslíka z **L46**. Tieto komplexy by mohli mať potenciálne využitie ako

modelové systémy pre biochemicky dôležité enzýmy a proteíny prípadne ako katalyzátory v organických oxidačných reakciách.⁸⁰ Ich biologická aktivita však skúmaná nebola.

Ďalším ligandom s ktorým boli skúmané možnosti prípravy dvojjadrových komplexov s prechodnými kovmi (Cu^{2+} a Zn^{2+}) je ligand **L47**. Tento ligand obsahuje vo svojom skelete terc-pyridínovú jednotku. Heteroaromatické podjednotky ako bipyridín, fenantrolín alebo terc-pyridín sú často zabudované v hostiteľských molekulách.⁸¹ Začlenením týchto podjednotiek do štruktúry makrocyclických ligandov je možné kombinovať vlastnosti týchto ligandov s vlastnosťami ich komplexov.⁸²

S ligandom **L47** sa podarilo pripraviť komplexy so zložením $[\text{Cu}_2(\text{L47})(\text{Im})(\text{Br})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Cu-Zn}(\text{L47})(\text{OH})]^{3+}$ a $[\text{Cu-Zn}(\text{L47})(\text{OH})_2]^{2+}$. V komplexe $[\text{Cu}_2(\text{L47})(\text{Im})(\text{Br})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ majú oba centrálné atómy medi koordinačné číslo 5.⁸³ Molekulová štruktúra komplexu $[\text{Cu}_2(\text{L47})(\text{Im})(\text{Br})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ je uvedená na *Obr. 18*.



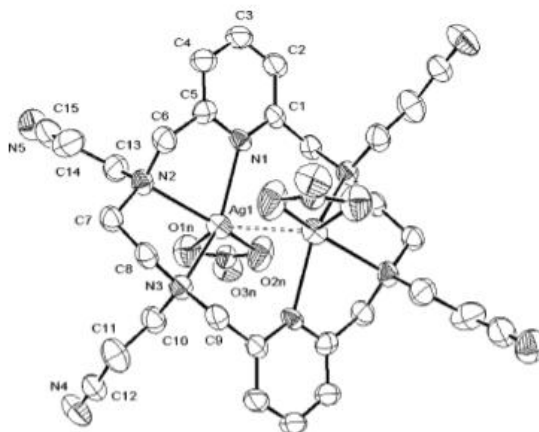
Obrázok 18: Molekulová štruktúra komplexu $[\text{Cu}_2(\text{L47})(\text{Im})(\text{Br})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ⁸³

Uvedené komplexy boli skúmané v súvislosti s ich potenciálnym využitím ako modelové systémy pre napodobnenie Cu-ZnSOD aktivity. Ich štruktúra sa veľmi podobá tomuto enzýmu. Experimentálne bolo zistené, že komplex $[\text{Cu}_2(\text{L47})(\text{Im})(\text{Br})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ vykazuje signifikantnú SOD aktivitu.⁸³

Ligandy **L48-L50** boli študované s možnosťou prípravy dvojjadrových komplexov s Ag^+ . Podarilo sa pripraviť homobimetalický komplex Ag^+ s nasledujúcim zložením: $[\text{Ag}_2(\text{L48})(\text{NO}_3)_2]$.⁸⁴ Molekulová štruktúra komplexu je znázornená na *Obr. 19*.

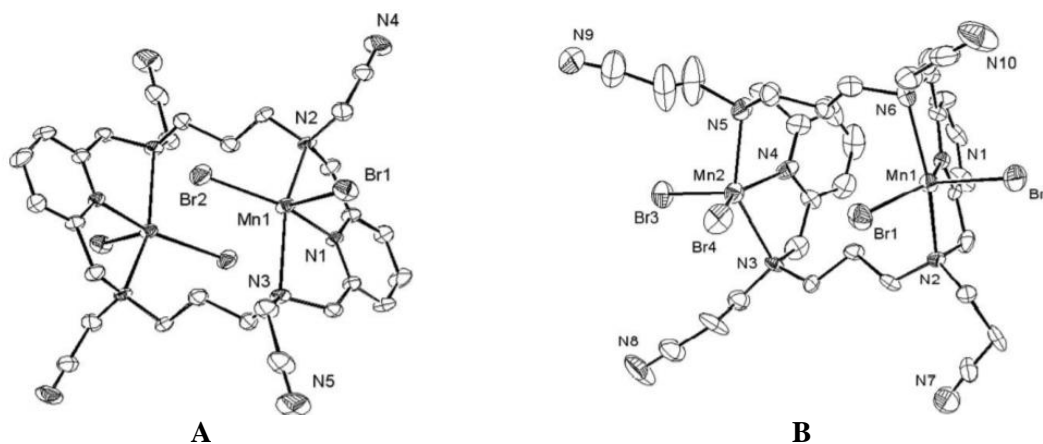
Komplex $[\text{Ag}_2(\text{L48})(\text{NO}_3)_2]$ bol skúmaný z hľadiska potenciálneho využitia v elektroluminiscenčnom zobrazovaní a fotochémií.⁸⁵ Kation Ag^+ je zaujímavý pre tvorbu dvojjadrových a viacjadrových komplexov, pretože tieto komplexy sú schopné

luminiscencie. Je známe, že koordinačná sféra Ag^+ je veľmi flexibilná a striebro môže nadobúdať koordinačné čísla od 2 po 6. Jeho komplexy tak môžu zaujímať rôzne geometrické tvary - od lineárnych cez trigonálne a tetragonálne až po oktaedrické. Ukázalo sa, že komplex $[\text{Ag}_2(\text{L48})(\text{NO}_3)_2]$ je schopný fluorescencie vďaka existencii Ag-Ag interakcií.⁸⁴



Obrázok 19: Molekulová štruktúra komplexu $[\text{Ag}_2(\text{L48})(\text{NO}_3)_2]$ ⁸⁴

S ligandmi **L49** a **L50** boli pripravené aj komplexy zloženia $[\text{Mn}_2(\text{L49})(\text{Br})_4] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ a $[\text{Mn}_2(\text{L50})(\text{Br})_4]$. Koordinačné číslo centrálnych atómov mangánu v oboch komplexoch je 5, pričom koordinačná sféra je tvorená tromi atómami dusíka z **L49** resp. **L50** a je doplnená dvomi bromidovými ligandmi. Tieto komplexy by mohli nájsť využitie ako modelové systémy pre metaloenzýmy MnSOD a pseudokatalázu (obsahujúcu dva centrálné atómy mangánu).⁸⁶ Molekulovú štruktúru oboch komplexov ilustruje Obr. 20.



Obrázok 20: Molekulová štruktúra komplexov (**A** = $[\text{Mn}_2(\text{L49})(\text{Br})_4] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$, **B** = $[\text{Mn}_2(\text{L50})(\text{Br})_4]$)⁸⁶

Ďalšie ligandy, s ktorými boli skúmané možnosti prípravy dvojjadrových komplexov s Mn^{2+} sú ligandy **L51** (dva premostené 15-členné pyridínové makrocyclické ligandy s dvomi metylovými ramenami) a **L52** (dva premostené 15-členné ligandy s dvomi násobnými väzbami v cykle a dvomi metylovými ramenami). S týmito ligandmi sa podarilo pripraviť homobimetalické komplexy Mn^{2+} so zložením $[Mn_2(L51)(Cl)_4]$ a $[Mn_2(L52)(Cl)_4]$. V oboch komplexoch majú centrálné atómy mangánu koordinačné číslo 7, pričom na centrálny atóm mangánu sa koordinuje päť atómov dusíka a koordinačná sféra je doplnená dvomi chlorido ligandmi.⁸⁷

Komplexy $[Mn_2(L51)(Cl)_4]$ a $[Mn_2(L52)(Cl)_4]$ boli študované v súvislosti s ich potenciálnym využitím ako modelové systémy pre napodobnenie MnSOD aktivity. Bolo zistené, že oba centrálné atómy mangánu v týchto komplexoch sa chovajú nezávisle na sebe a podobne ako centrá Mn^{2+} v ich jednojadrových analógoch. Ukázalo sa, že stabilita týchto komplexov je v porovnaní s jednojadrovými komplexmi vyššia a dokážu vytvárať aj stabilné trans-aqua-hydroxo Mn^{2+} komplexy. Taktiež bola u týchto komplexov potvrdená aj SOD aktivita, pričom bola približne 1,8-krát väčšia než u analogických monometalických komplexov.⁸⁷

Zaujímavým ligandom je aj ligand **L53** (obsahujúci dva 14-členné pyridínové makrocyclické ligandy premostené *p*-fenylnbis(metylén) mostíkom). Tento ligand bol skúmaný pre jeho potenciálnu anti-HIV aktivitu, pričom sa zistilo, že inhibuje replikáciu vírusu naviazaním sa na chemokinový receptor CXCR4, čo je ko-receptor pre vstup vírusov typu X4. Ukázalo sa, že tento ligand je vynikajúcim inhibítorom replikácie HIV-1 a HIV-2 vírusov. Komplexy s týmto ligandom síce neboli pripravené, no štúdie samotného ligandu potvrdili, že aj jeho komplexy by mohli vykazovať potenciálnu anti-HIV aktivitu.⁸⁸

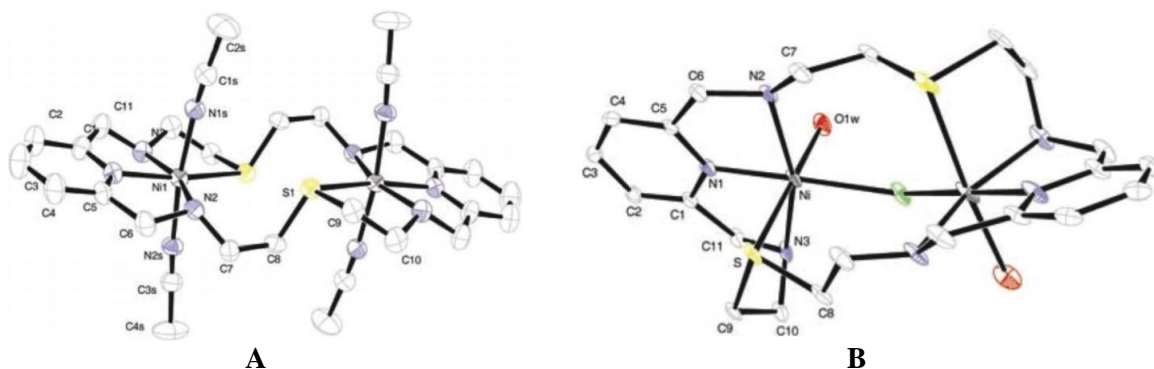
Ligand **L54** (dva 14-členné pyridínové ligandy prepojené 2-hydroxypropán-1,3-diyl mostíkom) bol skúmaný s možnosťou prípravy dvojjadrových komplexov s prechodnými kovmi (Cu^{2+} a Ni^{2+}). S týmto ligandom boli pripravené komplexy so zložením $[Cu_2(HL54)I_2]I_2 \cdot H_2O$, $[Ni_2(L54)(H_2O)](ClO_4)_3$, $[Ni_2(L54)N_3](N_3)_2 \cdot 7H_2O$.⁸⁹

V komplexe $[Cu_2(HL54)I_2]I_2$ majú oba centrálné atómy medi koordinačné číslo 5. Do koordinácie sa zapájajú všetky štyri donorové atómy dusíka z **L54** a koordinačná sféra je doplnená jedným jodidovým ligandom. Pri komplexe $[Ni_2(L54)(H_2O)](ClO_4)_3$ bolo zistené, že koordinačné číslo jedného z centrálnych atómov niklu je 5 a druhého 6, ale v

komplexe $[\text{Ni}_2(\mathbf{L54})\text{N}_3](\text{N}_3)_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ majú oba atómy niku koordinačné číslo 6, pričom do koordinácie sa zapája okrem štyroch atómov dusíka z **L54** aj atóm kyslíka (z deprotonovanej hydroxy skupiny), ktorý oba centrálné atómy niku prepája. Koordináciu dopĺňa jeden azidový ligand. Všetky vyššie uvedené komplexy by mohli slúžiť ako modelové systémy pre metaloenzýmy s dvomi kovovými centrami a súčasne by mohli byť vhodné na štúdium interakcií kov-kov.⁸⁹

S ligandom **L55** boli skúmané možnosti prípravy dvojjadrových komplexov s prechodnými kovmi (Ni^{2+} a Fe^{2+}). Boli pripravené homobimetalické komplexy a jeden heterobimetalický komplex s nasledujúcim zložením: $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_4 \cdot 3,5\text{CH}_3\text{CN}$, $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-Cl})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Fe}_2(\mathbf{L55})](\text{C}_2\text{O}_2\text{H}_3)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a $[\text{NiFe}(\mathbf{L55})](\text{BF}_4)_3(\text{C}_2\text{O}_2\text{H}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.⁹⁰

Koordinačné číslo centrálnych atómov niku v komplexoch $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_4 \cdot 3,5\text{CH}_3\text{CN}$ a $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-Cl})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ je 6. V komplexe $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_4 \cdot 3,5\text{CH}_3\text{CN}$ je koordinačná sféra tvorená tromi atómami dusíka a jedným atómom síry z **L55** a je doplnená o dve molekuly acetonitrilu. V prípade komplexu $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-Cl})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sa na centrálné atómy niku koordinujú tri atómy dusíka a jeden atóm síry z **L55**, jeden atóm kyslíka z molekuly vody a prítomný chloridový ligand premoštuje oba centrálné atómy. V komplexoch $[\text{Fe}_2(\mathbf{L55})](\text{C}_2\text{O}_2\text{H}_3)_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a $[\text{NiFe}(\mathbf{L55})](\text{BF}_4)_3(\text{C}_2\text{O}_2\text{H}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ majú centrálné atómy koordinačné číslo 4. Molekulová štruktúra komplexov $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_4 \cdot 3,5\text{CH}_3\text{CN}$ a $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-Cl})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ je zobrazená na Obr. 21.⁹⁰



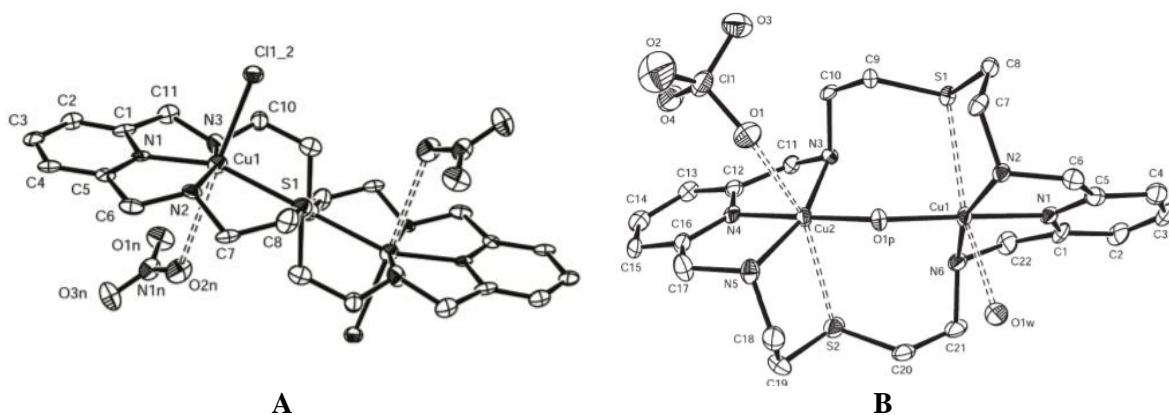
Obrázok 21: Molekulová štruktúra komplexov (**A** = $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\text{CH}_3\text{CN})_4] \cdot 3,5\text{CH}_3\text{CN}$, **B** = $[\text{Ni}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-Cl})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)⁹⁰

Vzhľadom na to, že vyššie uvedené komplexy obsahujú centrálny atóm niku resp. železa, mohli by nájsť využitie ako modelové zlúčeniny pre napodobnenie aktivity bakteriálnych enzýmov, ako napríklad [NiFe] hydrogenáz, CO dehydrogenázy, NiSOD (špeciálna trieda superoxid dismutáz obsahujúce Ni^{2+}) a acetyl-koenzým A syntázy.⁹¹⁻⁹⁴

Ligand **L55** bol skúmaný aj s možnosťou prípravy komplexov prechodných kovov (Co^{2+} a Cu^{2+}), pričom sa podarilo pripraviť komplexy $[\text{Co}_2(\mathbf{L55})(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{Co}_2(\mathbf{L55})(\text{ClO}_4)_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O}]$, $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})\text{Cl}_2](\text{NO}_3)_2$, $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2$ a $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.⁹⁵

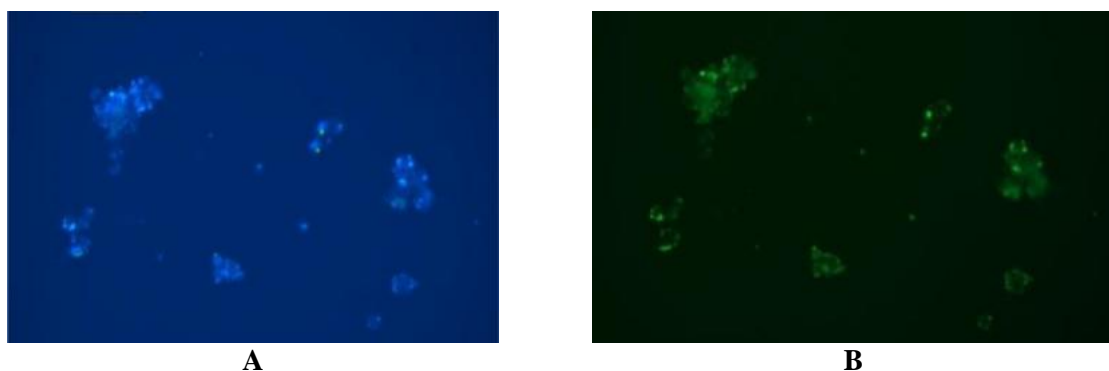
Centrálny atóm medi majú v komplexoch $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})\text{Cl}_2](\text{NO}_3)_2$ a $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2$ koordinačné číslo 5. Do koordinácie sa zapájajú tri atómy dusíka a jeden atóm síry z **L55** a jeden chlorido ligand ($[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})\text{Cl}_2](\text{NO}_3)_2$) resp. tri atómy dusíka a jeden atóm síry z **L55** a jeden nitráto ligand ($[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2$). V prípade komplexu $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sú centrálny atómy medi premostené prostredníctvom atómu kyslíka z hydroxy skupiny a majú koordinačné číslo 4, pričom do koordinácie sa zapájajú tri atómy dusíka z **L55**.⁹⁵

Vo všetkých uvedených komplexoch bol pozorovaný aj vznik semikoordinačnej väzby medzi centrálnym atómom medi a nitráto ligandmi ($[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})\text{Cl}_2](\text{NO}_3)_2$, $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_2$) a chloristanovým ligandom s atómom síry z **L55** ($[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Molekulovú štruktúru komplexov $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})\text{Cl}_2](\text{NO}_3)_2$ a $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ reprezentuje Obr. 22. Podobne ako v predošlom prípade by tieto komplexy mohli slúžiť ako modelové zlúčeniny pre metaloenzýmy obsahujúce centrálny atóm kobaltu alebo medi.⁹⁵



Obrázok 22: Molekulová štruktúra komplexov (**A** = $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})\text{Cl}_2](\text{NO}_3)_2$, **B** = $[\text{Cu}_2(\mathbf{L55})(\mu\text{-OH})](\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)⁹⁵

Veľmi zaujímavý je ligand **L56**, ktorý bol študovaný z hľadiska jeho potenciálneho využitia v chelatačnej terapii. Ukázalo sa, že tento ligand je schopný vytvárať komplexy s Pb^{2+} , pričom k týmto iónom vykazuje vysokú selektivitu a taktiež je v prítomnosti týchto iónov schopný fluorescencie (pri aplikovaní excitačného žiarenia s vlnovou dĺžkou $\lambda = 405$ a 488 nm). Testy boli vykonané na bunkovej línii PC12 (línia nádorových buniek drene obličky u myši). Fluorescenčné snímky buniek PC12 sú znázornené na *Obr. 23*.⁹⁶



Obrázok 23: Fluorescenčné snímky buniek PC12 po pridaní $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ a **L56**; **A** = žiarenie s vlnovou dĺžkou 405 nm, **B** = žiarenie s vlnovou dĺžkou 488 nm⁹⁶

V oblasti dvojjadrových komplexov pyridínových makrocyclických ligandov boli pripravené aj ďalšie komplexy s prechodnými kovmi prvého (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}), druhého (Zr^{2+} , Pd^{2+} a Cd^{2+}), tretieho prechodného radu (Hg^+ a Hg^{2+}) a s Pb^{2+} . Biologická aktivita týchto komplexov však skúmaná nebola, no napriek tomu by mohli byť potenciálne využité podobne ako predchádzajúce popisované komplexy, a to v oblasti chelatačnej terapie (Pb^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+} a Cd^{2+}), modelových zlúčenín (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}) alebo v oblasti kontrastných látok (Mn^{2+}).⁹⁷⁻¹¹¹

4. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

4.1 Použité chemikálie

Pri syntézach boli použité komerčné chemikálie s čistotou p.a. od firiem Sigma Aldrich, Lach-ner, VWR, Fluka, Acros Organics, Penta a Lachema. Všetky komerčné chemikálie boli použité do syntéz bez ďalších úprav. Základný prekursor pre prípravu študovaných makrocyclických ligandov pyridín-2,6-dikarbaldehyd a 2-chlórmetylpyridinium hydrochlorid boli pripravené podľa postupov z literatúry.^{66,112} Čistota pripravených prekursorov bola overená pomocou elementárnej analýzy, hmotnostnej spektrometrie a NMR spektroskopie.

4.2 Metódy charakterizácie

Na overenie čistoty pripravených prekursorov a zistenie zloženia produktov syntéz bola použitá elementárna analýza, hmotnostná spektrometria, NMR spektroskopia (¹H, ¹³C a 2D experimenty), monokryštálová RTG štruktúrna analýza a infračervená spektroskopia.

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

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

NMR spektrá boli merané na spektrometri 400-MR NMR (Varian, Palo Alto, CA, Spojené štáty americké) v kvetách s vonkajším priemerom 5 mm pri teplote 25 °C a pri rezonančnej frekvencii 399,95 MHz pre jadrá ¹H a 100,60 MHz pre jadrá ¹³C s použitím deuterovaného chloroformu s prídavkom TMS (V/V = 0,05 %; chemický posun 0,00 ppm) ako rozpúšťadla. Priradenie signálov v ¹H a ¹³C NMR spektrách bolo urobené na základe 2D experimentov (COSY, HMBC, HMQC). V ¹H NMR spektrách sa nachádza singlet s chemickým posunom 7,27 ppm a v ¹³C NMR spektrách triplet pri 77 ppm, ktoré zodpovedajú signálu zvyškovému chloroformu. Na spracovanie NMR spektier vzoriek bol použitý program ACD/1D NMR Processor (verzia 12.01).¹¹³

Monokryštálové difrakčné záznamy boli merané pomocou Nonius Kappa CCD difraktometra vybaveného s plošným detektorom Apex II a pomocou Bruker D8 VENTURE Kappa Duo difraktometra s detektorom PHOTON10. Obidva difraktometre

boli vybavené chladením pomocou dusíka (Oxford Cryosystems). Na merania bolo použité monochromatické Mo $K\alpha$ žiarenie ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$).

Infračervené spektrá látok boli merané na infračervenom spektrometri Jasco FT/IR-4700 (Jasco, Japonsko) technikou ATR (diamant) v rozsahu $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$.

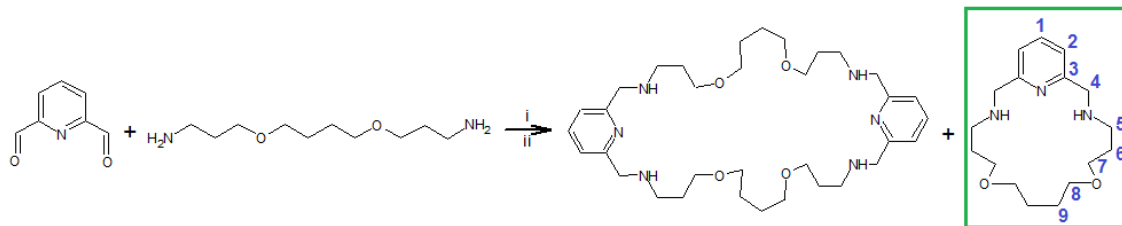
Priebeh reakcií bol sledovaný pomocou chromatografie na tenkej vrstve (TLC) s použitím TLC doštičiek Macherey-nagel SIL G/UV₂₅₄ s UV detekciou.

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

4.3 Syntézne postupy

4.3.1 Príprava 19-pyN₃O₂

Pyridín-2,6-dikarbaldehyd (0,311 g; 2,3 mmol), bol rozpustený v metanole (150 ml) a za stáleho miešania bol pridaný tuhý trihydrát octanu olovnatého (0,874 g; 2,3 mmol). Ku vzniknutému roztoku bol za intenzívneho miešania pomocou lineárnej pumpy pridaný roztok 4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamínu (0,304 g; 1,5 mmol) v metanole (20 ml) (rýchlosť pridávania: 0,25 ml/min; laboratórna teplota). Farba roztoku sa zmenila na svetlo-žltú. Po pridaní celého množstva diamínu bola reakčná zmes refluxovaná 3 h, pričom sfarbenie sa zmenilo na sýto-žltú. Po vychladnutí roztoku na laboratórnu teplotu bol pridávaný tuhý tetrahydridoboritan sodný (2,19 g; 57,9 mmol). Roztok bol následne miešaný 24 h. Do roztoku bola pridaná deionizovaná voda (50 ml) a roztok bol následne intenzívne miešaný 30 min, pričom bola získaná mliekovo biela suspenzia. Následne bol objem roztoku zredukovaný pomocou rotačnej vákuovej odparky (RVO) na 1/3 pôvodného objemu a získaná zmes bola filtrovaná (S4). Z filtrátu bol extrahovaný produkt pomocou dichlórmetánu (3 x 20 ml). Získaná organická fáza bola sušená bezvodým síranom sodným, filtrovaná (S4) a odparená dosucha na RVO. Produkt bol získaný vo forme svetlo žltého viskózneho oleja (0,421 g; 91,3 %, vzhľadom na 4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamín). Reakčnú schému prípravy 19-pyN₃O₂ ilustruje *Obr. 24*.



(i) $\text{Pb}(\text{ac})_2$, MeOH, reflux 3 h; (ii) NaBH_4 , 91 %

Obrázok 24: Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂ s číslovaním atómov vodíka

Charakterizácia produktu:

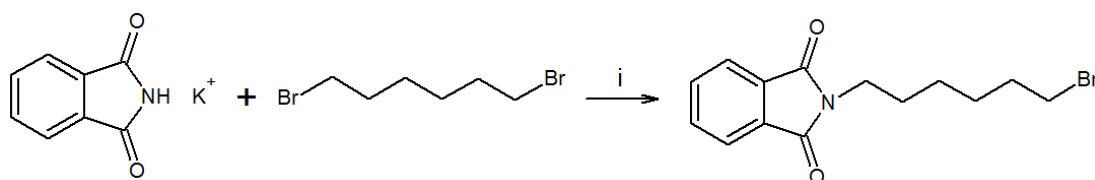
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (t, 1H, H1, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz); 7,14 (d, 2H, H2, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz); 3,87 (s, 4H, H4); 3,51 (t, 4H, H7); 3,41 (t, 4H, H8); 2,80 (t, 4H, H5); 1,81 (p, 4H, H6); 1,56 (p, 4H, H9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159,14 (C3); 136,71 (C1); 121,11 (C2); 70,87 (C8); 69,96 (C7); 55,59 (C4); 47,98 (C5); 29,50 (C6); 26,54 (C9).

MS (m/z) (+): 308,31 [(19-pyN₃O₂)+H]⁺; 330,28 [(19-pyN₃O₂)+Na]⁺.

4.3.2 Príprava 6-brómhexylftalimidu (FtHexBr)

Ftalimid draselný (0,504 g; 2,7 mmol), pripravený podľa literatúry¹⁴, bol rozpustený v acetóne (15 ml) a do roztoku bol pridaný bezvodý uhličitan draselný (1,128 g; 8,2 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pod dusíkovou atmosférou, pričom bol do nej po kvapkách pridávaný 1,6-dibrómhexán (2,0 g; 8,2 mmol), tuhý jodid draselný (0,1 g; 0,6 mmol) a reakčná zmes bola miešaná a zahrievaná (60 °C, 30 h). Vzniknutá zmes bola filtrovaná (S4), filtrát bol odparený dosucha na RVO, odparok bol rozpustený v deionizovanej vode (25 ml) a produkt bol extrahovaný pomocou dichlórmetánu (3 x 20 ml). Organická fáza bola premytá nasýteným roztokom chloridu sodného, sušená bezvodým síranom sodným a odparená dosucha na RVO. Surový produkt bol získaný vo forme viskózneho žltkastého oleja. Následným prečistením pomocou kolónovej chromatografie (silikagél, etylacetát/heptán; V/V = 1 : 5) bol získaný produkt ako biela pevná látka (0,544 g; 65 %, $R_f = 0,3$). Reakčná schéma prípravy FtHexBr je znázornená na Obr. 25.



(i) K_2CO_3 , acetón, 60 °C, 30 h, 65 %

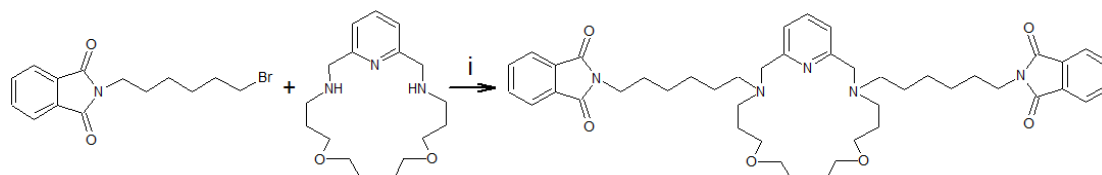
Obrázok 25: Reakčná schéma prípravy FtHexBr

Charakterizácia produktu:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (m, 2H, H_{arom}); 7,73 (m, 2H, H_{arom}); 3,69 (t, 2H, H3); 3,40 (t, 2H, H8); 1,86 (p, 2H, H_{alif}); 1,70 (p, 2H, H_{alif}); 1,49 (p, 2H, H_{alif}); 1,38 (p, 2H, H_{alif}).

4.3.3 Príprava 19-pyN₃O₂(FtHex)₂

19-pyN₃O₂ (0,38 g; 1,23 mmol) bol rozpustený v acetonitrile (20 ml) a do roztoku bol pridaný bezvodý uhličitan draselný (0,829 g; 6 mmol). Reakčná zmes bola miešaná a do zmesi bol po kvapkách pridaný roztok FtHexBr (0,779 g; 3,38 mmol) v acetonitrile (10 ml). Zmes bola následne miešaná (laboratórna teplota, 4 h) a potom refluxovaná (24 h). Reakčná zmes bola filtrovaná (S4) a odparená dosucha na RVO. Produkt bol získaný vo forme žltého viskózneho oleja (0,852 g; 92,8 %). Obr. 26 reprezentuje reakčnú schému prípravy 19-pyN₃O₂(FtHex)₂.



(i) K_2CO_3 , CH_3CN , laboratórna teplota 4 h, 93 %

Obrázok 26: Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(FtHex)₂

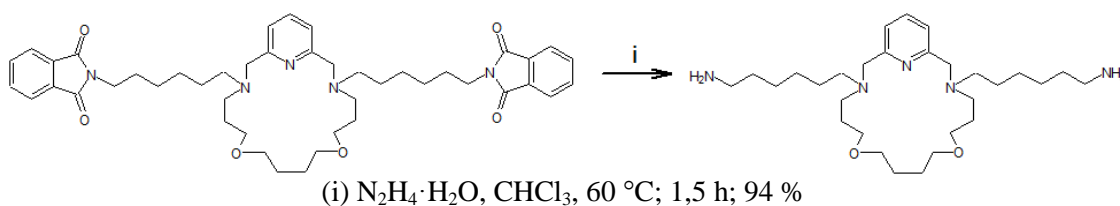
Charakterizácia produktu:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,85 (dd, 4H, H_{arom}); 7,72 (dd, 4H, H_{arom}); 7,62 (t, 1H, H_{arom}); 7,38 (d, 2H, H_{arom}); 3,68 (m, 8H, H_{alif}); 3,33 (t, 4H, H_{alif}); 3,18 (bs, 4H, H_{alif}); 2,50 (m, 8H, H_{alif}); 2,20 (s, 2H, H_{alif}); 2,02 (s, 2H, H_{alif}); 1,70 (m, 4H, H_{alif}); 1,63 (m, 4H, H_{alif}); 1,55 (bs, 4H, H_{alif}); 1,40 (d, 8H, H_{alif}); 1,28 (bs, 4H, H_{alif}).

MS (m/z) (+): 766,63 [(19-pyN₃O₂(FtHex)₂)+H]⁺; 788,57 [(19-pyN₃O₂(FtHex)₂)+Na]⁺.

4.3.4 Príprava 19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂

19-pyN₃O₂(FtHex)₂ (1 g; 1,3 mmol) bol rozpustený v chloroforme (50 ml). Za stáleho miešania bol do roztoku pridaný hydrazín monohydrát (4 ml) a roztok bol miešaný pri laboratórnej teplote 0,5 h. Následne bol roztok zahrievaný (60 °C; 1,5 h). V priebehu zahrievania bola vyvrážaná biela pevná látka (ftalhydrazid), ktorá bola následne filtrovaná (S4) a filtrát bol odparený dosucha na RVO. Produkt bol získaný ako žltý viskózný olej (0,631 g; 93,89 %). Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂ je ilustrovaná na Obr. 27.



Obrázok 27: Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂

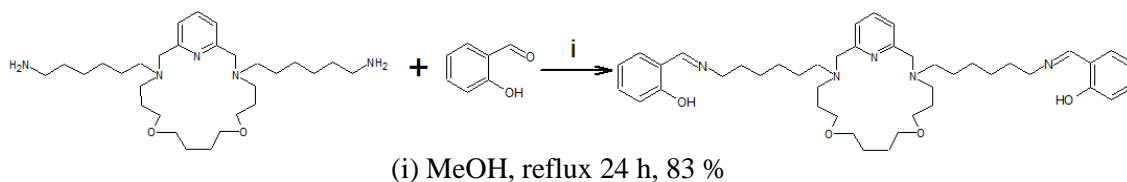
Charakterizácia produktu:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (t, 1H, H_{arom}); 7,38 (d, 2H, H_{arom}); 3,67 (s, 4H, H_{alif}); 3,33 (d, 4H, H_{alif}); 3,19 (s, 4H, H_{alif}); 2,69 (t, 2H, H_{alif}); 2,54 (t, 4H, H_{alif}); 2,46 (d, 4H, H_{alif}); 2,02 (m, 4H, H_{alif}); 1,63 (m, 10H, H_{alif}); 1,45 (m, 4H, H_{alif}); 1,37 (d, 6H, H_{alif}); 1,29 (s, 4H, H_{alif}).

MS (m/z) (+): 506,59 [(19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂)+H]⁺; 528,55 [(19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂)+Na]⁺.

4.3.5 Príprava 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂

19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂ (0,3 g; 0,59 mmol) bol rozpustený v metanole (20 ml) a do vzniknutého roztoku bol po kvapkách pridaný roztok salicylaldehydu (0,145 g; 1,18 mmol) v metanole (20 ml). Reakčná zmes bola refluxovaná (24 h) a následne bola odparená dosucha na RVO. Produkt bol získaný vo forme žltého viskózneho oleja (0,353 g; 83,4 %). Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂ je znázornená na Obr. 28.



Obrázok 28: Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂

Charakterizácia produktu:

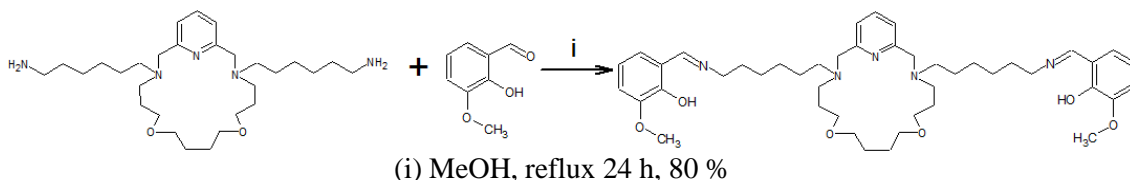
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 2H, -CH=N-); 7,61 (m, 1H, H_{arom}); 7,38 (d, 2H, H_{arom}); 7,27 (m, 2H, H_{arom}); 7,23 (m, 2H, H_{arom}); 6,95 (d, 2H, H_{arom}); 6,86 (t, 2H, H_{arom}); 3,67 (s, 4H, H_{alif}); 3,59 (t, 4H, H_{alif}); 3,33 (t, 4H, H_{alif}); 3,18 (bs, 4H, H_{alif}); 2,54 (t, 4H, H_{alif}); 2,47 (t, 4H, H_{alif}); 1,63 (m, 4H, H_{alif}); 1,56 (m, 4H, H_{alif}); 1,52 (m, 4H, H_{alif}); 1,42 (m, 8H, H_{alif}); 1,28 (bs, 4H, H_{alif}).

MS (*m/z*) (+): 714,69 [(19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂]+H]⁺; 736,66 [(19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂+Na]⁺.

IR (ATR, cm⁻¹): 3056 w; 3006 w; 2927 s; 2852 s; 2801 s; 1631 s; 1577 m; 1496 m; 1455 s; 1416 m; 1354 m; 1278 s; 1210 m; 1150 m; 1115 s; 892 w; 846 m; 798 m; 754 s; 736 m; 640 w.

4.3.6 Príprava 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂

19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂ (0,3 g; 0,59 mmol) bol rozpustený v metanole (20 ml) a do roztoku bol po kvapkách pridaný roztok o-vanilínu (0,180 g; 1,18 mmol) v metanole (20 ml). Reakčná zmes bola refluxovaná (24 h) a následne bola odparená dosucha na RVO. Produkt bol získaný vo forme žltého viskózneho oleja (0,361 g; 79,5 %). Obr. 29 znázorňuje reakčnú schému prípravy 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂.



Obrázok 29: Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂

Charakterizácia produktu:

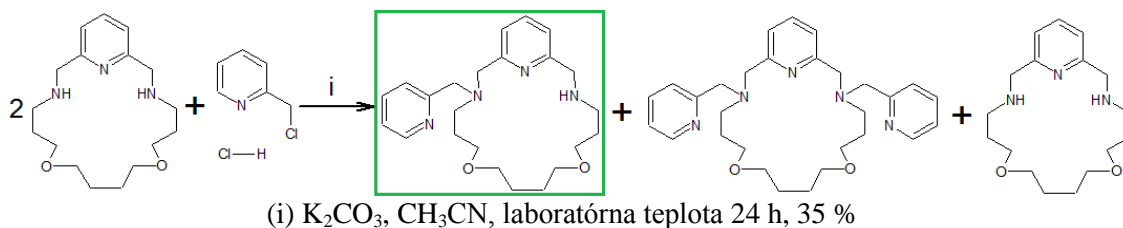
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,30 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{N}-$); 7,61 (t, 1H, H_{arom}); 7,37 (d, 2H, H_{arom}); 6,90 (d, 2H, H_{arom}); 6,85 (d, 2H, H_{arom}); 6,77 (t, 2H, H_{arom}); 3,90 (s, 6H, $-\text{O}-\text{CH}_3$); 3,67 (s, 4H, H_{alif}); 3,60 (t, 4H, H_{alif}); 3,33 (t, 4H, H_{alif}); 3,18 (bs, 4H, H_{alif}); 2,53 (t, 4H, H_{alif}); 2,46 (t, 4H, H_{alif}); 1,71 (m, 4H, H_{alif}); 1,62 (m, 4H, H_{alif}); 1,55 (m, 4H, H_{alif}); 1,42 (d, 6H, H_{alif}); 1,28 (s, 4H, H_{alif}).

MS (m/z) (+): 774,72 $[(19\text{-pyN}_3\text{O}_2(\text{van}(\text{N})\text{Hex})_2)+\text{H}]^+$; 796,67 $[(19\text{-pyN}_3\text{O}_2(\text{van}(\text{N})\text{Hex})_2)+\text{Na}]^+$.

IR (ATR, cm^{-1}): 3057 w; 2997 w; 2928 s; 2852 s; 1631 s; 1590 m; 1576 m; 1462 s; 1354 m; 1252 s; 1116 m; 1081 m; 965 m; 840 m; 779 m; 736 m.

4.3.7 Príprava 19-pyN₃O₂(Mepy)

19-pyN₃O₂ (0,38 g; 1,23 mmol) bol rozpustený v acetonitrile (20 ml) a do roztoku bol pridaný bezvodý uhličitan draselný (1,76 g; 12,7 mmol). Následne bol roztok intenzívne miešaný pri laboratórnej teplote. Do roztoku bol po kvapkách pridaný roztok 2-chlórmetylpyridínium chloridu (0,101 g; 0,62 mmol) v acetonitrile (20 ml). Reakčná zmes bola miešaná (laboratórna teplota, 24 h) za vzniku suspenzie. Následne bola reakčná zmes filtrovaná (S4) a odparená dosucha na RVO. Surový produkt bol získaný vo forme hnedého oleja, ktorý bol prečistený pomocou kolónovej chromatografie (silikagél, etanol/amoniak ($w = 25\%$); $V/V = 20 : 0,75$). Produkt bol získaný ako oranžový viskózný olej (0,085 g; 35 %, $R_f = 0,6$). Reakčnú schému prípravy 19-pyN₃O₂(Mepy) reprezentuje Obr. 30.



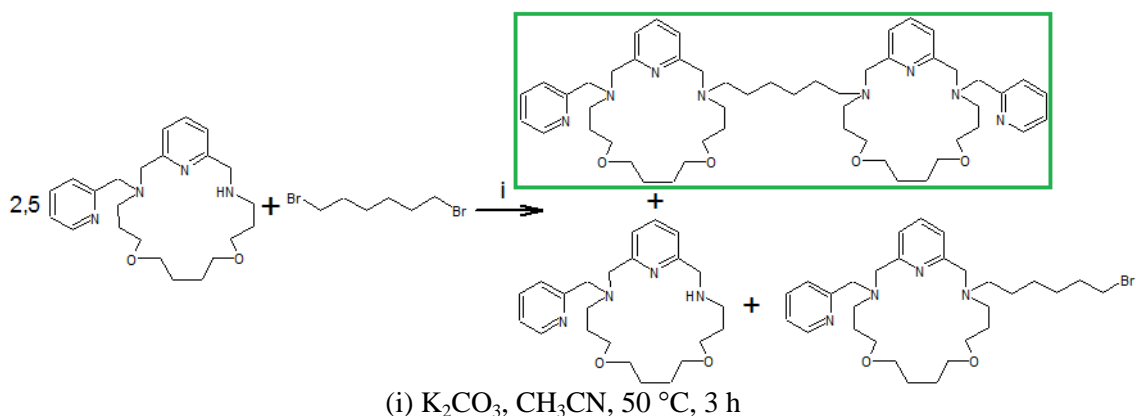
Obrázok 30: Reakčná schéma prípravy 19-pyN₃O₂(Mepy)

Charakterizácia produktu:

MS (m/z) (+): 399,33 $[(19\text{-pyN}_3\text{O}_2(\text{Mepy}))+\text{H}]^+$; 421,33 $[(19\text{-pyN}_3\text{O}_2(\text{Mepy}))+\text{Na}]^+$.

4.3.8 Príprava (19-pyN₃O₂Mepy)₂Hex

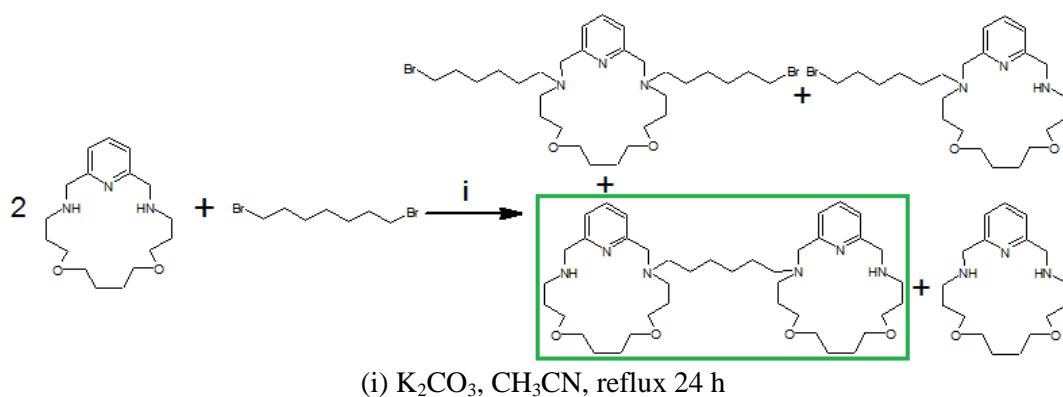
19-pyN₃O₂(Mepy) (0,075 g; 0,19 mmol) bol rozpustený v acetonitrile (40 ml). Do roztoku bol pridaný bezvodý uhličitan draselný (0,258 g; 1,88 mmol). Roztok bol intenzívne miešaný a pomocou lineárnej pumpy (0,25 ml/min) bol do neho pridaný roztok 1,6-dibrómhexánu (0,018 g; 0,075 mmol) v acetonitrile (20 ml) pri laboratórnej teplote. Následne bola zmes miešaná a zahrievaná (50 °C, 3 h). Zmes bola filtrovaná (S4) a filtrát bol odparený dosucha na RVO. Surový produkt bol získaný vo forme oranžového viskózneho oleja (0,061 g; 91 %), ktorý obsahoval zmes viacerých látok (overené pomocou hmotnostnej spektrometrie). Obr. 31 ilustruje reakčnú schému prípravy (19-pyN₃O₂Mepy)₂Hex.



Obrázok 31: Reakčná schéma prípravy (19-pyN₃O₂Mepy)₂Hex

4.3.9 Príprava (19-pyN₃O₂)₂Hex

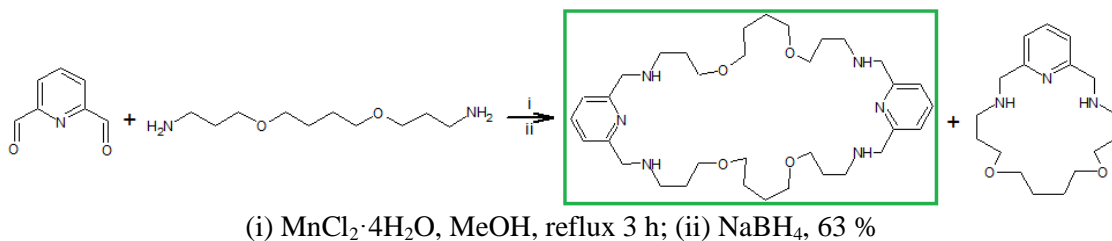
19-pyN₃O₂ (0,1 g; 0,325 mmol) bol rozpustený v acetonitrile (25 ml). Do roztoku bol pridaný bezvodý uhličitan draselný (0,449 g; 3,25 mmol). Roztok bol intenzívne miešaný a bol do neho pridaný roztok 1,6-dibrómhexánu (0,040 g; 0,162 mmol) v acetonitrile (25 ml) za laboratórnej teploty. Do roztoku bolo pridané katalytické množstvo jodidu draselného (0,1 g). Následne bola zmes miešaná a refluxovaná (24 h). Zmes bola filtrovaná (S4) a filtrát bol odparený dosucha na RVO. Produkt bol získaný vo forme tmavo-oranžového viskózneho oleja (0,093 g; 81,25 %), ktorý obsahoval zmes viacerých látok (overené pomocou hmotnostnej spektrometrie). Na Obr. 32 je zobrazená reakčná schéma prípravy (19-pyN₃O₂)₂Hex.



Obrázok 32: Reakčná schéma prípravy $(19\text{-pyN}_3\text{O}_2)_2\text{Hex}$

4.3.10 Príprava 38-pyN₆O₄

Pyridín-2,6-dikarbaldehyd (0,25 g; 1,85 mmol) bol rozpustený v metanole (20 ml) a za stáleho miešania bol pridaný tuhý tetrahydrát chloridu mangánatého (0,366 g; 1,85 mmol). Následne bol roztok 4,9-dioxa-dodeka-1,12-diamínu (0,378 g; 1,85 mmol) v metanole (5 ml) pridávaný do predošlého roztoku (rýchlosť pridávania: 5 ml/min; 50 °C). Farba roztoku sa zmenila na svetlo-žltú. Po pridaní celého množstva diamínu bol roztok refluxovaný (3 h), pričom sfarbenie sa zmenilo na sýto-žltú. Po vychladnutí na laboratórnu teplotu bol pridávaný tuhý tetrahydridoboritan sodný (1,75 g; 46,3 mmol) a reakčná zmes bola miešaná (laboratórna teplota, 24 h). Do reakčnej zmesi bola pridaná deionizovaná voda (50 ml) a bola miešaná 0,5 h, pričom došlo k vzniku mliekovo bielej suspenzie. Následne bol objem roztoku zredukovaný pomocou RVO na 1/3 pôvodného objemu a získaná zmes bola filtrovaná (S4). Z filtrátu bol extrahovaný produkt pomocou dichlórmetánu (3 x 20 ml). Následne bola získaná organická fáza sušená bezvodým síranom sodným, filtrovaná (S4) a odparená dosucha na RVO. Surový produkt bol prečistený pomocou kolónovej chromatografie (silikagél, etanol/amoniak (vodný roztok, $w = 25\%$); $V/V = 15 : 2$). Produkt bol získaný ako červeno-oranžový viskózný olej (0,36 g; 63,4 %, $R_f = 0,5$). Reakčná schéma prípravy 38-pyN₆O₄ je ilustrovaná na Obr. 33.



Obrázok 33: Reakčná schéma prípravy 38-pyN₆O₄

Charakterizácia produktu:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (t, 2H, H_{arom}); 7,15 (d, 4H, H_{arom}); 3,87 (s, 6H, H_{alif}); 3,48 (t, 8H, H_{alif}); 3,40 (s, 10H, H_{alif}); 2,74 (t, 8H, H_{alif}); 1,79 (m, 8H, H_{alif}); 1,60 (d, 10H, H_{alif}).

MS (m/z) (+): 615,31 [(38-py N_6O_4)+H] $^+$; 637,12 [(38-py N_6O_4)+Na] $^+$

4.3.11 Príprava komplexov s 19-py N_3O_2

Pri pokusoch o prípravu komplexov ligandu 19-py N_3O_2 s vybranými prechodnými kovmi a lantanoidmi bol študovaný nasledujúci reakčný systém:



kde $\text{M} = \text{Mn}^{2+}$, Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} a Dy^{3+} ; $\text{X} = \text{ClO}_4^-$, Cl^- , Br^- , NO_3^- a BF_4^- ; $n = 3, 4$ a 6 . V *Tabuľke 1* je uvedený prehľad zloženia študovaných reakčných systémov, vzhľad a označenie pripravených produktov.

Tabuľka 1: Študované reakčné systémy, vzhľad a označenie produktov získaných pri príprave komplexov 19-py N_3O_2

Reakčný systém	Vzhľad produktu	Označenie
19-py N_3O_2 – Mn(ClO_4) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	-	1
19-py N_3O_2 – Fe(ClO_4) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	-	2
19-py N_3O_2 – Co(ClO_4) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	olej	3
19-py N_3O_2 – Ni(ClO_4) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	olej	4
19-py N_3O_2 – Cu(ClO_4) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	tmavomodré kryštály	5
19-py N_3O_2 – CoCl $_2$ ·4H $_2\text{O}$ – MeOH	fialové kryštály	6
19-py N_3O_2 – NiCl $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	zelené kryštály	7
19-py N_3O_2 – ZnCl $_2$ ·4H $_2\text{O}$ – MeOH	svetlooranžové kryštály	8
19-py N_3O_2 – DyCl $_3$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	-	9
19-py N_3O_2 – CoBr $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	tmavozelené kryštály	10
19-py N_3O_2 – NiBr $_2$ ·3H $_2\text{O}$ – MeOH	zelené kryštály	11
19-py N_3O_2 – ZnBr $_2$ – MeOH	oranžové kryštály	12
19-py N_3O_2 – Co(NO $_3$) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	červené kryštály	13
19-py N_3O_2 – Ni(NO $_3$) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	-	14
19-py N_3O_2 – Cu(NO $_3$) $_2$ ·3H $_2\text{O}$ – MeOH	modré kryštály	15
19-py N_3O_2 – Zn(NO $_3$) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	svetlooranžové kryštály	16
19-py N_3O_2 – Co(BF $_4$) $_2$ ·6H $_2\text{O}$ – MeOH	červené kryštály (ihlice)	17

Syntézny postup prípravy komplexov s 19-py N_3O_2

19-py N_3O_2 (0,050 g; 0,16 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). Do roztoku bol za stáleho miešania (laboratórna teplota) pridávaný roztok príslušnej soli prechodného kovu

resp. lantanoidu v metanole (3 ml). Pomer látkových množstiev *ligand : soľ prechodného kovu/lantanoidu* bol 1 : 1. Roztok bol filtrovaný a získaný filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparováním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C). Vzniknuté kryštalické produkty boli charakterizované pomocou elementárnej analýzy (Tabuľka 2), hmotnostnej spektrometrie (Tabuľka 3) a v prípade produktov **6** a **8** aj monokryštálovou RTG štruktúrnou analýzou.

Syntézny postup prípravy komplexu Fe²⁺ s 19-pyN₃O₂

K roztoku 19-pyN₃O₂ (0,040 g; 0,13 mmol) v metanole (3 ml) bol pridaný roztok Fe(ClO₄)₂·6 H₂O (0,047 g; 0,13 mmol) a kyseliny L-askorbovej (5 mg) v metanole (3 ml) v inertnej atmosfére (dusík). Sfarbenie reakčnej zmesi sa zmenilo z oranžovej na žlto-hnedú. Následne bola zmes filtrovaná a získaný filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparováním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C).

Tabuľka 2: Výsledky elementárnej analýzy komplexov pripravených v kryštalickej forme

Produkt	C namerané/(vypočítané)	H namerané/(vypočítané)	N namerané/(vypočítané)
5	36,05/(35/83)	5,03/(5,13)	7,03/(7,37)
6	46,43/(46,69)	6,76/(6,68)	9,38/(9,61)
8	45,70/(46,01)	6,63/(6,59)	9,14/(9,47)
10	38,80/(38,81)	5,54/(5,56)	7,79/(7,99)
12	38,57/(38,33)	5,50/(5,49)	7,72/(7,89)
13	41,56/(41,64)	5,96/(5,96)	14,32/(14,28)
15	41,13/(41,25)	5,97/(5,90)	14,03/(14,15)
16	40,97/(41,10)	5,99/(5,88)	13,92/(14,10)

Tabuľka 3: Výsledky hmotnostnej spektrometrie komplexov pripravených v kryštalickej forme

Produkt	MS (m/z) (+) namerané/(vypočítané)
5	470,47/(470,21) [Cu(19-pyN ₃ O ₂)ClO ₄ +H] ⁺
6	400,15/(400,22) [Co(19-pyN ₃ O ₂)Cl+H] ⁺
8	405,36/(405,25) [Zn(19-pyN ₃ O ₂)Cl+H] ⁺
10	444,13/(444,20) [Co(19-pyN ₃ O ₂)Br+H] ⁺
12	451,62/(451,73) [Zn(19-pyN ₃ O ₂)Br+H] ⁺
13	427,04/(427,17) [Co(19-pyN ₃ O ₂)NO ₃ +H] ⁺
15	431,81/(431,63) [Cu(19-pyN ₃ O ₂)NO ₃ +H] ⁺
16	432,53/(432,22) [Zn(19-pyN ₃ O ₂)NO ₃ +H] ⁺

4.3.12 Príprava komplexov s 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂

Pri pokusoch o prípravu komplexov ligandu 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂ s vybranými prechodnými kovmi boli študované reakčné systémy so zložením:

19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂ – MX·nH₂O – MeOH,

kde **M** = Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ a Zn²⁺; **X** = ClO₄⁻, Cl⁻, Br⁻ a NO₃⁻; **n** = 0, 3, 4 a 6.

Pri pokusoch o prípravu homobimetalických komplexov boli použité reakčné systémy, v ktorých boli látkové množstvá ligandu a soli prechodného kovu v pomere 3 : 1. Pri pokusoch o prípravu heterobimetalických komplexov boli použité zmesi solí prechodných kovov, pričom počas syntéz boli menené pomery látkových množstiev reaktantov (*ligand : sol' 1. prechodného kovu : sol' 2. prechodného kovu = 1 : 1 : 2 a 1 : 2 : 1*). V *Tabuľke 4* je uvedený prehľad zloženia študovaných reakčných systémov, vzhľad a označenie pripravených produktov.

Tabuľka 4: Študované reakčné systémy, vzhľad a označenie produktov získaných pri príprave komplexov 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂

Reakčný systém	Vzhľad produktu	Označenie
19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂ – Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O – MeOH	-	18
19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂ – NiBr ₂ ·3H ₂ O – MeOH	-	19
19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂ – Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O – MeOH	olej	20
19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂ – ZnCl ₂ ·4H ₂ O – MeOH	žltý prášok	21
19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂ – Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O/ZnBr ₂ – MeOH	olej	22
19-pyN ₃ O ₂ (sald(N)Hex) ₂ – Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O/ZnBr ₂ – MeOH	olej	23

Syntézny postup prípravy homobimetalických komplexov

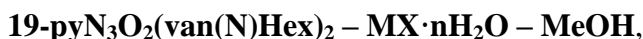
19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂ (0,053 g; 0,074 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). Do roztoku bol za miešania (laboratórna teplota) pridávaný metanolický roztok príslušnej soli prechodného kovu (3 ml). Pomer látkových množstiev *ligand : sol' prechodného kovu* bol 1 : 3. Vzniknutý roztok bol filtrovaný a získaný filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparovaním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C).

Syntézny postup prípravy heterobimetalických komplexov

19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂ (0,050 g; 0,07 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). K roztoku ligandu boli postupne pridané metanolicke roztoky príslušných solí prechodných kovov. Pomer látkových množstiev *ligand : sol' 1. prechodného kovu : sol' 2. prechodného kovu* bol 1 : 1 : 2 a 1 : 2 : 1. Roztok bol filtrovaný a vzniknutý filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparovaním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C).

4.3.13 Príprava komplexov s 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂

Pri pokusoch o prípravu komplexov ligandu 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂ s vybranými prechodnými kovmi bol študovaný nasledujúci reakčný systém:



kde $\text{M} = \text{Co}^{2+}$, Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+} ; $\text{X} = \text{ClO}_4^-$, Br^- a NO_3^- ; $n = 3, 4$ a 6 .

Pri pokusoch o prípravu homobimetalických komplexov boli použité reakčné systémy, v ktorých boli látkové množstvá ligandu a soli prechodného kovu $1 : 3$. Pri pokusoch o prípravu heterobimetalických komplexov boli použité zmesi solí prechodných kovov, pričom počas syntéz boli menené pomery látkových množstiev reaktantov (*ligand : sol' 1. prechodného kovu : sol' 2. prechodného kovu = 1 : 1 : 2* a *1 : 2 : 1*). V Tabuľke 5 je uvedený prehľad a označenie pripravených produktov.

Tabuľka 5: Študované reakčné systémy, vzhľad a označenie produktov získaných pri príprave komplexov 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂

Reakčný systém	Vzhľad	Označenie
19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂ – Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O – MeOH	-	24
19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂ – NiBr ₂ ·3H ₂ O – MeOH	-	25
19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂ – Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O – MeOH	olej	26
19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂ – ZnBr ₂ – MeOH	žltý prášok	27
19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂ – Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O + Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O – MeOH	olej	28
19-pyN ₃ O ₂ (van(N)Hex) ₂ – Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O + Co(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O – MeOH	olej	29

Syntézny postup prípravy homobimetalických komplexov

19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂ (0,050 g; 0,068 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). Do roztoku bol za miešania (laboratórna teplota) pridávaný metanolickeý roztok príslušnej soli prechodného kovu (3 ml). Pomer látkových množstiev *ligand : sol' prechodného kovu* bol $1 : 3$. Roztok bol filtrovaný a získaný filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparovaním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C).

Syntézny postup prípravy heterobimetalických komplexov

19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂ (0,050 g; 0,068 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). K roztoku ligandu boli postupné pridané metanolickeé roztoky solí príslušných prechodných kovov. Pomer látkových množstiev *ligand : sol' 1. prechodného kovu : sol' 2. prechodného kovu* bol $1 : 1 : 2$ a $1 : 2 : 1$. Roztok bol filtrovaný a získaný filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparovaním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C).

4.3.14 Pokus o prípravu komplexu dysprózia s $[\text{Cu}(\text{19-pyN}_3\text{O}_2)](\text{ClO}_4)_2$

$[\text{Cu}(\text{19-pyN}_3\text{O}_2)](\text{ClO}_4)_2$ (0,020 g; 0,053 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). Do roztoku bol za miešania (laboratórna teplota) pridávaný tuhý hexahydrát dusičnanu dysprózitého (0,016 g; 0,053 mmol). Následne bol roztok ponechaný na kryštalizáciu v chladničke naparováním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C). Kryštalický produkt v podobe modrých ihlíc bol izolovaný po piatich dňoch.

4.3.15 Príprava komplexov s $38\text{-pyN}_6\text{O}_4$

Pri pokusoch o prípravu komplexov s ligandom $38\text{-pyN}_6\text{O}_4$ s vybranými prechodnými kovmi boli študované reakčné systémy so zložením:



kde $\text{M} = \text{Co}^{2+}$, Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+} ; $\text{X} = \text{ClO}_4^-$, Cl^- a NO_3^- ; $n = 2, 3$ a 6 . V *Tabuľke 6* je uvedený prehľad zloženia študovaných reakčných systémov, vzhľad a označenie pripravených produktov.

Tabuľka 6: Študované reakčné systémy, vzhľad a označenie produktov získaných pri príprave komplexov $38\text{-pyN}_6\text{O}_4$

Reakčný systém	Vzhľad	Označenie
$38\text{-pyN}_6\text{O}_4 - \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$	olej	30
$38\text{-pyN}_6\text{O}_4 - \text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$	olej	31
$38\text{-pyN}_6\text{O}_4 - \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$	olej	32
$38\text{-pyN}_6\text{O}_4 - \text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$	olej	33
$38\text{-pyN}_6\text{O}_4 - \text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$	olej	34
$38\text{-pyN}_6\text{O}_4 - \text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$	olej	35

Syntézny postup prípravy komplexov s $38\text{-pyN}_6\text{O}_4$

$38\text{-pyN}_3\text{O}_2$ (0,040 g; 0,065 mmol) bol rozpustený v metanole (3 ml). Do roztoku bol za stáleho miešania (laboratórna teplota) pridávaný roztok príslušnej soli prechodného kovu v metanole (3 ml). Pomer látkových množstiev *ligand : sol' prechodného kovu* bol $1 : 2$. Roztok bol filtrovaný a získaný filtrát bol ponechaný na kryštalizáciu naparováním pomocou difúzie pár dietyléru v chladničke (5 °C).

5. VÝSLEDKY, DISKUSIA

Cieľom diplomovej práce bolo okrem vypracovania literárnej rešerše zameranej na komplexy pyridínových makrocyclických ligandov aj syntéza samotných ligandov vhodných na prípravu dvojjadrových komplexných zlúčenín vykazujúcich potenciálnu biologickú aktivitu.

V rámci pokusov o prípravu dvojjadrových komplexov vybraných prechodných kovov bol ako prvý študovaný ligand **19-pyN₃O₂**, ktorého trojkroková syntéza bola zoptimalizovaná v rámci bakalárskej práce. Uvedený ligand obsahuje síce len päť donorových atómov (N₃O₂), ale bol predpoklad, že vďaka dostatočne veľkej a flexibilnej kavite bude schopný tvoriť dvoj- a viacjadrové komplexy. Bolo vykonané systematické štúdium, v rámci ktorého boli študované reakčné systémy so zložením:

19-pyN₃O₂ – soľ príslušného prechodného kovu – MeOH.

Boli študované možnosti prípravy komplexov vybraných prechodných kovov štvrtej periódy (Mn²⁺, Fe²⁺, Co, Ni²⁺, Cu²⁺ a Zn²⁺), pričom boli použité viaceré typy solí (chloristany, dusičnany, chloridy a bromidy).

Pri pokusoch o prípravu komplexov Mn²⁺ a Fe²⁺ boli z dôvodu rýchlej oxidácie získané len zmesi látok, pri ktorých nebolo zistené ich presné zloženie. Pri štúdiu systémov obsahujúcich Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ a Zn²⁺ boli získané vo väčšine prípadov kryštalické produkty.

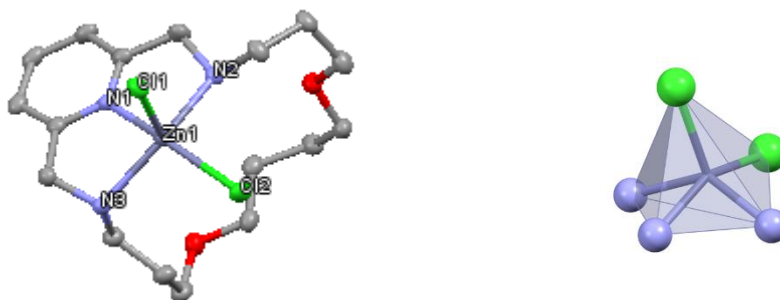
Zo študovaných systémov obsahujúcich Co²⁺ bolo získaných viacero kryštalických produktov. Na základe výsledkov elementárnej analýzy a hmotnostnej spektrometrie bolo zistené, že sa jedná o jednojadrové komplexy. V kryštalickej forme vhodnej na monokryštálovú RTG štruktúrnú analýzu bol pripravený komplex **6**).

Z predbežných výsledkov štruktúrnej analýzy vyplýva, že centrálny atóm kobaltu má koordinačné číslo 5. Do koordinácie sa zapájajú všetky tri atómy dusíka z ligandu **19-pyN₃O₂**. Koordinácia je doplnená dvomi chlorido ligandmi. V štruktúre komplexu možno pozorovať deformáciu ligandu („prehnutie“ kavity). Donorové atómy kyslíka z ligandu sa do koordinácie s centrálnym atómom nezapájajú. Tvar koordinačného polyédra bol určený pomocou programu SHAPE.¹¹⁵ Koordinálny polyéder má tvar vakantného oktaédra.

Pri štúdiu systémov s Ni^{2+} bol získaný iba jediný kryštalický produkt vo veľmi malom množstve, z tohto dôvodu nebola vykonaná elementárna analýza. Hmotnostná spektrometria potvrdila vznik jednojadrového komplexu.

Z reakčných systémov obsahujúcich Cu^{2+} bolo získaných viacero kryštalických produktov. Pomocou elementárnej analýzy a hmotnostnej spektrometrie bol potvrdený vznik jednojadrových komplexov (*Tabuľka 2, Tabuľka 3*).

V prípade pokusov o prípravu komplexov zinku bolo získaných viacero produktov v kryštalickej forme. Elementárna analýza a hmotnostná spektrometria potvrdili, že sa jedná o jednojadrové komplexy. (*Tabuľka 2, Tabuľka 3*). V prípade komplexu **8** sa podarilo získať aj kryštály vhodné pre monokryštalovú RTG štruktúrnu analýzu. Molekulovú štruktúru komplexu **8** s tvarom jeho koordinačného polyédra ilustruje *Obr. 34*.



Obrázok 34: Molekulová štruktúra komplexu **8** s tvarom koordinačného polyédra

Centrálny atóm zinku sa nachádza v kavite ligandu a má v štruktúre komplexu koordinačné číslo 5, podobne ako v prípade kobaltu. Do koordinácie sa zapájajú z ligandu len donorové atómy dusíka a koordinačná sféra je doplnená dvomi chlorido ligandmi. Donorové atómy kyslíka z ligandu sa na centrálny atóm nekoordinujú. V štruktúre komplexu je opäť možné pozorovať deformáciu („prehnutie“) ligandu. Tvar koordinačného polyédra je štvorcovo planárna pyramída (*Obr. 34*). V *Tabuľke 7* sú uvedené základné kryštalografické parametre komplexu **8** a *Tabuľka 8* uvádza vybrané medzijadrové vzdialenosti.

Tabuľka 7: Základné kryštalografické parametre komplexu **8**

Sumárny vzorec	C ₁₇ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ Zn
M _r [g.mol ⁻¹]	443,73
Priestorová grupa	P-1
a [Å]	7,9150
b [Å]	9,7601
c [Å]	14,2375
α [°]	86,473
β [°]	85,116
γ [°]	67,521
Objem základnej bunky [pm ³]	1012,1
Z	2

Tabuľka 8: Vybrané medzijadrové vzdialenosti a uhly v kryštalovej štruktúre komplexu **8**

Väzba	Medzijadrová vzdialenosť [Å]	Uhol	[°]
Zn–N1	2,104	N1–Zn–N2	75,77
Zn–N2	2,209	N1–Zn–N3	74,39
Zn–N3	2,230	N2–Zn–N3	137,93
Zn–Cl1	2,2976	N1–Zn–Cl1	98,61
Zn–Cl2	2,2977	N1–Zn–Cl2	152,17
		Cl1–Zn–Cl2	108,36

Vzhľadom na to, že z molekulových štruktúr komplexov **6** a **8** bolo zistené, že donorové atómy kyslíka z ligandu sa nezapájajú do koordinácie, boli vykonané pokusy o prípravu viacjadrových komplexov. Pri pokusoch bol systematicky menený pomer látkového množstva soli príslušného prechodného kovu a ligandu. Pokusy boli zamerané na prípravu komplexov s Cu²⁺, pričom bol študovaný reakčný systém so zložením:



kde **M** = Cu²⁺; **X** = ClO₄⁻, Cl⁻ a NO₃⁻; **n** = 3, 4 a 6

Pri pokusoch boli menené vzájomné pomery látkových množstiev reaktantov nasledovne: *sol' prechodného kovu* : *ligand* – 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1. Z uvedených reakčných systémov bolo získaných viacero kryštalických produktov. Z výsledkov analýz (elementárna analýza, hmotnostná spektrometria) vyplynulo, že vo všetkých prípadoch sa jedná o jednojadrové komplexy.

Keďže počas pokusov o prípravu viacjadrových komplexov **19-pyN₃O₂** s vybranými prechodnými kovmi boli získané len jednojadrové komplexy, bol preto vykonaný pokus

o prípravu heterobimetalického komplexu Dy^{3+} a Cu^{2+} s využitím komplexu **15**. Bol skúmaný nasledujúci reakčný systém:



Pomocou hmotnostnej spektrometrie a infračervenej spektroskopie bolo zistené, že produktom syntézy je východiskový jednojadrový komplex medi.

Štúdie možností prípravy komplexov s **19-pyN₃O₂** naznačujú, že samotný ligand nie je vhodný na tvorbu viacjadrových komplexov. Z tohto dôvodu bolo vykonaných viacero pokusov o jeho modifikáciu (modifikácia pôvodného ligandu **19-pyN₃O₂** vhodným pendantným ramenom = prvý typ, alebo zväčšením kavity = druhý typ modifikácie). Prvý typ modifikácie spočíval v naviazaní pendantného ramena obsahujúceho ďalšie donorové atómy. Pôvodný ligand bol modifikovaný ftalimidhexylovým pendantným ramenom. Prekursor pre prípravu modifikovaných ligandov (**19-pyN₃O₂(FtHex)₂**) s dvomi hexylamínovými pendantnými ramenami bol pripravený dvojkrokovou syntézou. V prvom kroku bol pôvodný 19-členný ligand *N*-alkylovaný, pričom reakcia prebiehala takmer kvantitatívne (93 %). Použitý 6-brómhexylftalimid bol pripravený podľa modifikovaného postupu z literatúry s výťažkom cca 65 %.

V druhom kroku syntézy bola odstránená chrániaca ftalimidová skupina. Bola (deproteckia pomocou vodného roztoku hydrazínu), pričom došlo ku vzniku požadovaného produktu (**19-pyN₃O₂(NH₂hex)₂**) s vysokým výťažkom (94 %).

Následne bol **19-pyN₃O₂(NH₂Hex)₂** použitý na prípravu modifikovaných ligandov. Kondenzačnou reakciou so salicylaldehydom a o-vanilínom boli pripravené zodpovedajúce Schiffove bázy (**19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂** a **19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂**). Produktom bol v oboch prípadoch žltý olej. Tieto ligandy boli okrem ¹H a ¹³C NMR spektier charakterizované aj pomocou 2D NMR experimentov (COSY, HMBC, HMQC), pričom sa potvrdila ich čistota.

Modifikované ligandy **19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂** a **19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂** boli použité pri pokusoch o prípravu komplexov s prechodnými kovmi Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+} . Boli študované reakčné systémy

19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂ – soľ príslušného prechodného kovu – MeOH a

19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂ – soľ príslušného prechodného kovu – MeOH.

Boli vykonané pokusy o prípravu homobimetalických aj heterobimetalických komplexov oboch ligandov. Nepodarilo sa získať žiadny produkt v kryštalickej forme. V práškovej forme boli pripravené dva komplexy (**21** a **27**). Ich charakterizáciou (hmotnostná spektrometria, infračervená spektroskopia) bolo zistené, že sa jedná o jednojadrové komplexy.

Ďalšia modifikácia ligandu spočívala v príprave dimérneho ligandu, teda dvoch 19-členných ligandov prepojených hexylovou spojkou. Pri pokusoch o prípravu ligandu bola použitá reakcia medzi 1,6-dibrómhexánom a **19-pyN₃O₂** (*N*-alkylácia). Pri pokusoch o jeho prípravu boli získané zmesi produktov tvorené očakávaným ligandom ((**19-pyN₃O₂**)₂**Hex**), základným ligandom (**19-pyN₃O₂**), resp. jeho derivátmi s jedným (**19-pyN₃O₂Hex**) alebo dvomi (**19-pyN₃O₂(Hex)₂**) hexylovými pendantnými ramenami a niekoľkými bližšie neidentifikovanými látkami.

Pre zlepšenie kontroly priebehu reakcie (zabránenie tvorby polymérnych produktov) bola pri ďalších pokusoch o prípravu ligandu tohto typu zablokovaná jedna z dvoch NH-skupín (substitúcia 2-metylpyridínovou skupinou). Zostávajúca NH skupina by bola následne využitá pre prepojenie dvoch molekúl **19-pyN₃O₂** pomocou hexylovej spojky. V prvom kroku syntézy bol pripravený **19-pyN₃O₂Mepy**. Vzhľadom na to, že produktom syntézy bola zmes látok (**19-pyN₃O₂**, **19-pyN₃O₂Mepy** a **19-pyN₃O₂(Mepy)₂**) bolo nutné ju prečistiť kolónovou chromatografiou.

Po vykonaní kolónovej chromatografie na silikagéli s mobilnou fázou (etanol/amoniak (vodný roztok, $w = 25\%$); V/V 20 : 0,75) boli rozdelené všetky tri látky, pričom požadovaný ligand **19-pyN₃O₂Mepy** bol získaný len vo veľmi malom množstve (75 mg).

V nasledujúcom kroku bol vykonaný pokus o prepojenie dvoch molekúl **19-pyN₃O₂Mepy** hexylovou spojkou. Produktom syntézy bola zmes, ktorá opäť obsahovala tri látky (**19-pyN₃O₂Mepy**, **19-pyN₃O₂MepyHex** a (**19-pyN₃O₂Mepy**)₂**Hex**). Bolo získaných len 61 mg zmesi, ktorá z dôvodu nízkeho výťažku už nebola prečistená. Z tohto dôvodu boli pokusy o prípravu dvojjadrových komplexov touto cestou ukončené, pretože problémom tejto syntézy sú veľmi malé množstvá prekursorových ligandov, ktoré je navyše nutné prečistiť, takže syntéza sa ukázala byť veľmi nákladná a časovo náročná.

Vzhľadom na to, že samotný ligand **19-pyN₃O₂** sa ukázal ako nevhodný pre prípravu viacjadrových komplexov a jeho deriváty sa nepodarilo pripraviť v dostatočnom množstve bol vykonaný pokus o prípravu dvojnásobne veľkého pyridínového makrocyclického

ligandu **38-pyN₆O₄**. Tento ligand vzniká pri syntéze **19-pyN₃O₂** ako vedľajší produkt a bol izolovaný pri čistení **19-pyN₃O₂** kolónovou chromatografiou. Boli vykonané pokusy o modifikáciu syntézy **19-pyN₃O₂** tak, aby prednostne vznikal ligand **38-pyN₆O₄**. Zväčšenie kavít ligandu z 19-člennej na 38-člennú by mohlo viesť k vzniku dvoj- prípadne viacjadrových komplexov. Po zoptimalizovaní podmienok syntézy **38-pyN₆O₄** bol získaný požadovaný produkt, pričom vznikla len zmes dvoch látok (**38-pyN₆O₄** a **19-pyN₃O₂**). Surový produkt bol prečistený pomocou kolónovej chromatografie. Čistý produkt bol získaný v podobe červeno-oranžového viskózneho oleja.

S ligandom **38-pyN₆O₄** boli vykonané pokusy o prípravu dvoj- prípadne viacjadrových komplexov. Boli študované systémy so zložením:

38-pyN₆O₄ – soľ príslušného prechodného kovu – MeOH

Produkty uvedených syntéz sa nepodarilo izolovať v kryštalickej forme, no z predbežných výsledkov analýz (hmotnosná spektrometria) niektorých produktov predpokladaného zloženia **[Cu(38-pyN₆O₄)Cl]₂** a **[Ni(38-pyN₆O₄)(NO₃)₂]** vyplýva, že sa jedná o dvojjadrové komplexy. Ďalšie charakterizácie produktov neboli vykonané z dôvodu časovej tiesne.

6. ZÁVER

Diplomová práca bola venovaná pyridínovým makrocyclickým ligandom a ich komplexným zlúčeninám s prechodnými kovmi a lantanoidmi. V rámci teoretickej časti práce bola vypracovaná literárna rešerš a experimentálna časť práce bola venovaná syntéze vhodných pyridínových makrocyclických ligandov na prípravu komplexných zlúčenín vybraných prechodných kovov (Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}) a lantanoidov (Dy^{3+}). Pripravené komplexy by mohli vykazovať potenciálnu biologickú aktivitu s možnosťou využitia v medicíne napríklad na diagnostiku nádorových chorôb alebo ako rádiofarmaká.

V rámci experimentálnej časti práce bol pripravený základný prekursor všetkých syntéz pyridín-2,6-dikarbaldehyd podľa postupu v literatúre. Bolo pripravených niekoľko pyridínových makrocyclických ligandov (**19-pyN₃O₂**, **19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂**, **19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂**, **38-pyN₆O₄**), ktoré boli charakterizované a následne použité na prípravu ich komplexov s vyššie uvedenými prechodnými kovmi a lantanoidmi. Hlavnou náplňou práce bolo štúdium možností prípravy dvojjadrových komplexov s pripravenými ligandmi.

Na štúdium prípravy dvojjadrových komplexov bol zvolený **19-pyN₃O₂** bez ďalších modifikácií. Z výsledkov vyplynulo, že pokusy prípravy dvojjadrových komplexov s týmto ligandom boli neúspešné. Pri syntézach boli získané len jednojadrové komplexy, ktoré doteraz neboli známe. Tie boli následne charakterizované pomocou elementárnej analýzy, hmotnostnej spektrometrie a monokryštálovej RTG štruktúrnej analýzy (**6** a **8**).

Následne boli preto vykonané modifikácie ligandu pendantnými ramenami (aminohexylové, metylpyridínové) a syntéza ligandov obsahujúcich Schiffovu bázu (**19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂**, **19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂**), pričom pri pokusoch o prípravu dvojjadrových komplexov sa nepodarilo získať požadované komplexy. Bola vykonaná aj séria pokusov o syntézu dimérneho ligandu, avšak táto metóda sa ukázala byť veľmi málo účinná a časovo náročná, a preto nebol izolovaný žiaduci produkt, ktorý by mohol viesť k vzniku dvojjadrových komplexov.

Na štúdium možností prípravy dvojjadrových komplexov bol preto zvolený dvojnásobne veľký analóg 19-členného pyridínového makrocyclického ligandu (**38-pyN₆O₄**). Ligand bol úspešne pripravený, no v dôsledku časovej tiesne už neboli analyzované výsledky pokusov o prípravu dvojjadrových komplexov.

7. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A ZNAČIEK

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

ac = acetát (CH_3COO^-)

anthr = antracenyl

Bn = benzyl

But = butyl

CDCl_3 = deuterovaný chloroform

COSY = 2D homonukleárny korelačný experiment (correlation spectroscopy)

danam = dansylamid

δ = chemický posun, [ppm]

DNA = kyselina deoxyribonukleová

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

EDTA = kyselina etyléndiamíntetraoctová

Et = etyl

etnphen = etínylfenol

FtHexBr = 6-brómhexylftalimid

glut = glutaryl

his = histidín

HIV = vírus HIV (human immunodeficiency virus)

Hex = hexyl

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

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

chin = chinolínyl

Im = imidazolyl

IR = infračervená spektroskopia

J_{HH} = interakčná konštanta [Hz]

λ = vlnová dĺžka [nm]

MCF7 = línia nádorových buniek adenokarcinómu prsníka

MCF10A = línia normálnych epiteliálnych buniek prsníka

MDA-MB-231 = línia nádorových buniek adenokarcinómu prsníka

Me = metyl

MEMRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou obohatenej o mangán (manganese enhanced magnetic resonance imaging)

MeOH = metanol

MnCAT = mangánová kataláza

MRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging)

MS = hmotnostná spektrometria (mass spectrometry)

NMR = nukleárna magnetická rezonancia (nuclear magnetic resonance)

van = o-vanilín

PC12 = línia nádorových buniek drene obličky u myši

PET = pozitronová emisná tomografia (positron emission tomography)

phosp = fosfonát ($C-PO(OH)_2$)

pic = pikolinát (2-pyridínkarboxylát)

ppm = milióntina (parts per million)

Prop = propyl

py = pyridyl

RNA = kyselina ribonukleová

RVO = rotačná vákuová odparka

sald = salicylaldehyd

SOD = superoxid dismutáza

SPECT = jednofotónová emisná výpočtová tomografia (single photon emission computed tomography)

T-24 = línia nádorových buniek z karcinómu močového mechúra človeka

TLC = tenkovrstevná chromatografia (thin layer chromatography)

TMS = tetrametylsilán (chemický posun 0,00 ppm)

tRNA^{phe} = fenylyalanínová transferová ribonukleová kyselina

Ts = *p*-toluénsulfonyl

UV = ultrafialový (ultraviolet)

V = objem [l]

w = hmotnostný zlomok (%)

8. ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Tóth, É., Merbach, A. E. The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging. John Wiley & Sons: Chichester, (2001).
2. Joshi, T., Graham, B., Spiccia, L. Macrocyclic metal complexes for metalloenzyme mimicry and sensors development. *Accounts Chem. Res.* **48**, 2366–2379 (2015).
3. Rezaeivala, M., Keypour, H. Schiff base and non-Schiff base macrocyclic ligands and complexes incorporating the pyridine moiety: The first 50 years. *Coord. Chem. Rev.* **280**, (203–253) 2014.
4. Talma, A. G. *et al.* Reductions of activated carbonyl compounds with chiral bridged 1,4-dihydropyridines. An investigation of scope and structural effects. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, (3981–3997) 1985.
5. An, H. *et al.* Solution phase combinatorial chemistry. Discovery of 13- and 15-membered polyazapyridinocyclophane libraries with antibacterial activity. *Tetrahedron* **54**, (3999–4012) 1998.
6. Blake, A. B. *et al.* Magnetic properties of binuclear manganese(II), cobalt(II), nickel(II) and copper(II) complexes of a macrocyclic ligand derived from pyridine-*N*-oxide and crystal structure of the nickel complex. *Inorg. Chim. Acta* **229**, (281–290) 1995.
7. Drahoš, B. *et al.* Mn²⁺ Complexes with 12-membered pyridine based macrocycles bearing carboxylate or phosphonate pendant arm: Crystallographic, thermodynamic, kinetic, redox, and ¹H/¹⁷O relaxation studies. *Inorg. Chem.* **50**, 12785–12801 (2011).
8. Radecka-Paryzek, W., Patroniak, V., Lisowski, J. Metal complexes of polyaza and polyoxaaza Schiff base macrocycles. *Coord. Chem. Rev.* **249**, 2156–2175 (2005).
9. Bowman-James, K. Macrocyclic ligands. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, University of Kansas, Lawrence, KS, USA, 1–20 (2011).
10. Port, M. *et al.* Impact of rigidification on relaxometric properties of a tricyclic tetraazatriacetic gadolinium chelate. *Contrast Media Mol. Imaging* **1**, 121–127 (2006).
11. Zolata, H., Abbasi Davani, F., Afarideh, H. Synthesis, characterization and theranostic evaluation of Indium-111 labeled multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Nucl. Med. Biol.* **42**, 164–170 (2015).
12. Ferreira, C. L. *et al.* Evaluation of bifunctional chelates for the development of gallium-based radiopharmaceuticals. *Bioconjug. Chem.* **21**, 531–536 (2010).

13. Ferreira, C. L. *et al.* Evaluation of novel bifunctional chelates for the development of Cu-64-based radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Biol.* **35**, 875–882 (2008).
14. Leygue, N. *et al.* Efficient synthesis of a family of bifunctional chelators based on the PCTA[12] macrocycle suitable for bioconjugation. *Eur. J. Org. Chem.* 2899–2913 (2019).
15. Chakravarty, R., Chakraborty, S., Dash, A. A systematic comparative evaluation of ⁹⁰Y-labeled bifunctional chelators for their use in targeted therapy. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **57**, 65–74 (2014).
16. Pandey, U. *et al.* A systematic evaluation of the potential of PCTA-NCS ligand as a bifunctional chelating agent for design of ¹⁷⁷Lu radiopharmaceuticals. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **307**, 187–194 (2016).
17. Freire, D. M. *et al.* Hydrogen peroxide disproportionation with manganese macrocyclic complexes of cyclen and pyclen. *Inorg. Chem. Front.* **7**, 1573–1582 (2020).
18. Ma, X., Deng, D., Chen, W. Inhibitors and activators of SOD, GSH-Px and CAT. *IntechOpen.* 207–224 (2017).
19. Aschner, M., Erikson, K. M., Dorman, D. C. Manganese dosimetry: Species differences and implications for neurotoxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* **35**, 1–32 (2005).
20. Bock, N. A., Silva, A. C. Manganese: A unique neuroimaging contrast agent. *Future Neurology* **2**, 297–305 (2007).
21. Cersosimo, M. G., Koller, W. C. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology* **27**, 340–346 (2006).
22. Gallez, B., Baudelet, C., Geurts, M. Regional distribution of manganese found in the brain after injection of a single dose of manganese-based contrast agents. *Magn. Reson. Imaging* **16**, 1211–1215 (1998).
23. Aime, S. *et al.* NMR relaxometric studies of Gd(III) complexes with heptadentate macrocyclic ligands. *Magn. Reson. Chem.* **36**, 200–208 (1998).
24. Kim, W. D. *et al.* Relaxometry, luminescence measurements, electrophoresis, and animal biodistribution of lanthanide(III) complexes of some polyaza macrocyclic acetates containing pyridine. *Inorg. Chem.* **34**, 2233–2243 (1995).
25. Burai, L., Hietapelto, V., Király, R., Tóth, É., Brücher, E. Stability constants and ¹H relaxation effects of ternary complexes formed between Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd-DOTA, and Gd-EDTA and citrate, phosphate, and carbonate ions. *Magn. Reson. Med.* **38**, 146–150 (1997).

26. Frías, J. C. *et al.* Macrocyclic pycLen-based Gd³⁺ complex with high relaxivity and pH response. *Inorg. Chem.* **59**, 7306–7311 (2020).
27. Le Fur, M. *et al.* A coordination chemistry approach to fine-tune the physicochemical parameters of lanthanide complexes relevant to medical applications. *Chem. Eur. J.* **24**, 3127–3131 (2018).
28. Le Fur, M. *et al.* Expanding the family of pycLen-based ligands bearing pendant picolinate arms for lanthanide complexation. *Inorg. Chem.* **57**, 6932–6945 (2018).
29. Aime, S. *et al.* [GdPCP2A(H₂O)₂]⁻: A paramagnetic contrast agent designed for improved applications in magnetic resonance imaging. *J. Med. Chem.* **43**, 4017–4024 (2000).
30. Moreau, J. *et al.* Thermodynamic and structural properties of Eu³⁺ complexes of a new 12-membered tetraaza macrocycle containing pyridine and *N*-glutaryl groups as pendant arms: Characterization of three complexing successive phases. *Dalt. Trans.* 1611–1620 (2007).
31. Bornhop, D. J. *et al.* Fluorescent tissue site-selective lanthanide chelate, Tb-PCTMB for enhanced imaging of cancer. *Anal. Chem.* **71**, 2607–2615 (1999).
32. Kiefer, G. E., Woods, M. Solid state and solution dynamics of pyridine based tetraaza-macrocyclic lanthanide chelates possessing phosphonate ligating functionality (Ln-PCTMB): Effect on relaxometry and optical properties. *Inorg. Chem.* **48**, 11767–11778 (2009).
33. Le Fur, M. *et al.* PycLen tri-*n*-butylphosphonate ester as potential chelator for targeted radiotherapy: from yttrium(III) complexation to ⁹⁰Y radiolabeling. *Inorg. Chem.* **55**, 8003–8012 (2016).
34. Le Fur, M. *et al.* Stable and inert yttrium(III) complexes with pycLen-based ligands bearing pendant picolinate arms: Toward new pharmaceuticals for β -radiotherapy. *Inorg. Chem.* **57**, 2051–2063 (2018).
35. Hamon, N. *et al.* Combining a pycLen framework with conjugated antenna for the design of europium and samarium luminescent bioprobes. *Chem. Commun.* **54**, 6173–6176 (2018).
36. Wester, H. J. Nuclear imaging probes: From bench to bedside. *Clin. Cancer Res.* **13**, 3470–3481 (2007).
37. Yadav, N., Chuttani, K., Mishra, A. K., Singh, B. Synthesis, characterization, and preclinical evaluation of ^{99m}Tc-labeled macrobicyclic and tricyclic chelators as single photon emission computed tomography tracer. *Chem. Biol. Drug Des.* **87**,

- 730–736 (2016).
38. Blake, A. J. *et al.* A new pyridine-based 12-membered macrocycle functionalised with different subunits; coordination chemistry towards Cu²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, and Pb²⁺. *Dalt. Trans.* 2771–2779 (2004).
 39. De Silva, A. P. *et al.* Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.* **97**, 1515–1566 (1997).
 40. Johnston, H. M. *et al.* Enhancement of the antioxidant activity and neurotherapeutic features through pyridol addition to tetraazamacrocyclic molecules. *Inorg. Chem.* **58**, 16771–16784 (2019).
 41. Xu, J. *et al.* Evidence for widespread, severe brain copper deficiency in Alzheimer's dementia. *Metallomics* **9**, 1106–1119 (2017).
 42. Lincoln, K. M. *et al.* Structural, spectral, and electrochemical properties of nickel(II), copper(II), and zinc(II) complexes containing 12-membered pyridine- and pyridol-based tetra-aza macrocycles. *Inorg. Chem.* **53**, 1406–1416 (2014).
 43. Lincoln, K. M. *et al.* A potent antioxidant small molecule aimed at targeting metal-based oxidative stress in neurodegenerative disorders. *Chem. Commun.* **49**, 2712–2714 (2013).
 44. Castano, B. *et al.* Henry reaction catalyzed by copper(I) complexes of a new pyridine-containing macrocyclic ligand. *Appl. Organomet. Chem.* **25**, 824–829 (2011).
 45. Brewer, S. M. *et al.* Isolation and identification of the pre-catalyst in iron-catalyzed direct arylation of pyrrole with phenylboronic acid. *Inorg. Chim. Acta* **478**, 139–147 (2018).
 46. Raffard, N. *et al.* Biomimetic catalysis of catechol cleavage by O₂ in organic solvents - role of accessibility of O₂ to Fe(III) in 2,11-diaza[3,3](2,6)pyridinophane-type catalysts. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2249–2254 (2001).
 47. Wen, J. *et al.* Iron-mediated direct Suzuki-Miyaura reaction: A new method for the ortho-arylation of pyrrole and pyridine. *Org. Lett.* **12**, 2694–2697 (2010).
 48. Autzen, S. *et al.* Studies of pyridinyl-containing 14-membered macrocyclic copper (II) complexes. *Eur. J. Org. Chem.* 1401–1410 (2003).
 49. Antonyuk, S. V., Strange, R. W., Marklund, S. L., Hasnain, S. S. The structure of human extracellular copper-zinc superoxide dismutase at 1.7 Å resolution: Insights into heparin and collagen binding. *J. Mol. Biol.* **388**, 310–326 (2009).
 50. Autzen, S., Korth, H., Groot, H., Sustmann, R. Reactions of tetraazamacrocyclic

- Fe^{III} complexes with hydrogen peroxide – Putative catalase mimics?. *Eur. J. Org. Chem.* 3119–3125 (2001).
51. Halliwell, B. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: Solutions to the problems of living with oxygen. *New. Phytol.* **73**, 1075–1086 (1974).
 52. Halliwell, B. Gutteridge, M., J. Free Radicals in biology and medicine, 3rd ed., Oxford University Press, Oxford, 1999.
 53. Nunes, R. M. *et al.* Properties of a new 4-imidazolyl derivative of a 14-membered tetraazamacrocyclic chelating agent. *Dalt. Trans.* 4536–4545 (2007).
 54. Sundberg, R. J. Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chem. Rev.* **74**, 471–517 (1974).
 55. 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. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 4124–4133 (2006).
 56. Itoh, T. *et al.* Hydrolytic cleavage of DNA by a novel copper(II) complex with cis,cis-1,3,5-triaminocyclohexane. *Chem. Commun.* **1**, 677–678 (1997).
 57. Dioury, F. *et al.* Regioselectively *N*-functionalised 14-membered azapyridinomacrocycles bearing trialkanoic acid side chains as ligands for lanthanide ions. *Eur. J. Org. Chem.* 4424–4436 (2004).
 58. Guerra, K. P., Delgado, R. & Drew, M. G. B. Bis- and tris-(3-aminopropyl) derivatives of 14-membered tetraazamacrocycles containing pyridine: Synthesis, protonation and complexation studies. *Dalt. Trans.* **34**, 4124–4133 (2006).
 59. Popov, K., Rönkkömäki, H., Lajunen, H. J. L. Critical evaluation of stability constants of phosphonic acids. *Pure Appl. Chem.* **73**, 1641–1677 (2001).
 60. Caravan, P., Ellison, J. J., McMurry, T. J., Lauffer, R. B. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications. *Chem. Rev.* **99**, 2293–2352 (1999).
 61. Amoroso J. A., Fallis, A. I., Pope, S. Chelating agents for radiolanthanides: Applications to imaging and therapy. *Coord. Chem. Rev.* **340**, 198–219 (2017).
 62. David, S., Ordway, D., Arroz, M. J., Costa, J., Delgado, R. Activity against *Mycobacterium tuberculosis* with concomitant induction of cellular immune responses by a tetraaza-macrocycle with acetate pendant arms. *Res. Microbiol.* **152**, 569–576 (2001).

63. Chen, X., Burrows, C. J., Rokita, S. E., Woodson, S. A. A highly sensitive probe for guanine N7 in folded structures of RNA: Application to tRNA^{Phe} and tetrahymena group I intron. *Biochemistry* **32**, 7610–7616 (1993).
64. Tamayo, A. *et al.* Structural and EPR studies on single-crystal and polycrystalline samples of copper(II) and cobalt(II) complexes with N₂S₂-based macrocyclic ligands. *Inorg. Chem.* **46**, 5665–5672 (2007).
65. Drahoš, B. *et al.* Structural, magnetic, redox and theoretical characterization of seven-coordinate first-row transition metal complexes with a macrocyclic ligand containing two benzimidazolyl *N*-pendant arms. *Dalt. Trans.* **49**, 4425–4440 (2020).
66. Drahoš, B. *et al.* Mn²⁺ complexes with pyridine-containing 15-membered macrocycles: Thermodynamic, kinetic, crystallography, and ¹H/¹⁷O relaxation studies. *Inorg. Chem.* **49**, 3224–3238 (2010).
67. Fernandes, A. S. *et al.* Role of the copper(II) complex Cu[15]pyN₅ in intracellular ROS and breast cancer cell motility and invasion. *Chem. Biol. Drug Des.* **86**, 578–588 (2015).
68. Gonçalves, S. *et al.* Cytotoxic effects of cadmium in mammary epithelial cells: Protective role of the macrocycle [15]pyN₅. *Food Chem. Toxicol.* **50**, 2180–2187 (2012).
69. Radecka-Paryzek, W., Patroniak-Krzyminiewska, V. Yttrium(III) complexes of pentadentate Schiff base macrocyclic ligands with N₃O₂ and N₅ set of donor atoms. *Polyhedron* **14**, 2059–2062 (1995).
70. Holz, C. R., Horrocks, D. W. Yttrium-89 NMR spectroscopy, a new probe for calcium-binding proteins. *J. Magn. Res.* **89**, 627–631 (1990).
71. Rzyminiewska, V. P. A., Aryzek, W. R. A. Aza-oxa macrocyclic and cyclic complexes of lanthanides. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **63**, 363–370 (1998).
72. Miller, J. S., Gatteschi, D. Molecule-based magnets. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 3065–3066 (2011).
73. Ruamps, R. *et al.* Origin of the magnetic anisotropy in heptacoordinate Ni(II) and Co(II) complexes. *Chem. - A Eur. J.* **19**, 950–956 (2013).
74. Xiaoming, X. *et al.* Synthesis and proton transfer-linked redox tuning of ruthenium(II) complexes with tridentate 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine ligands. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* 2477–2484 (1993).
75. Antal, P. *et al.* Structure and magnetism of seven-coordinate Fe(III), Fe(II), Co(II) and Ni(II) complexes containing a heptadentate 15-membered pyridine-based

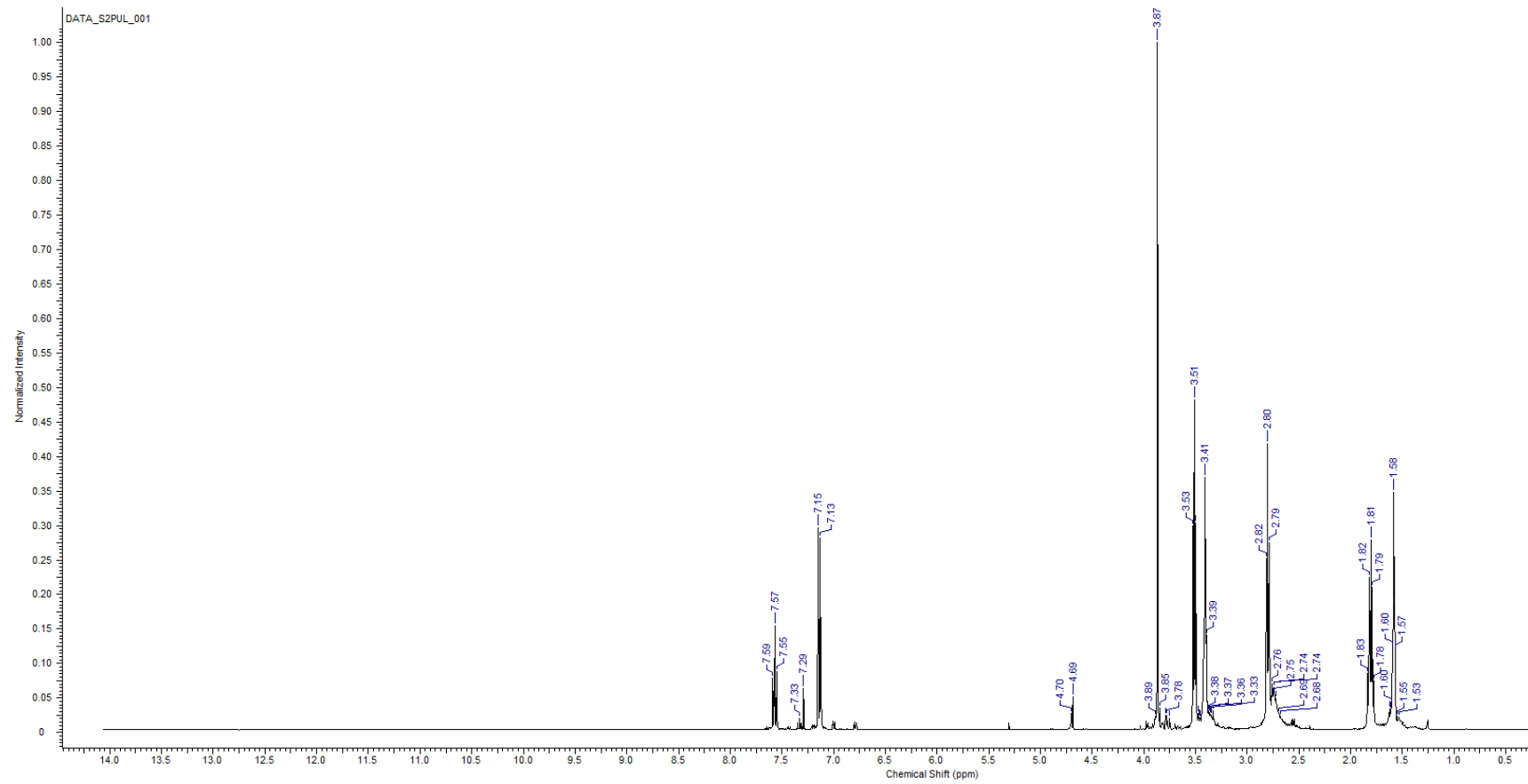
- macrocyclic ligand. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 4286–4297 (2018).
76. Antal, P. *et al.* Late first-row transition-metal complexes containing a 2-pyridylmethyl pendant-armed 15-membered macrocyclic ligand. Field-induced slow magnetic relaxation in a seven-coordinate cobalt(II) compound. *Inorg. Chem.* **55**, 5957–5972 (2016).
 77. Drahoš, B., Herchel, R., Trávníček, Z. Impact of halogenido coligands on magnetic anisotropy in seven-coordinate Co(II) complexes. *Inorg. Chem.* **56**, 5076–5088 (2017).
 78. Drahoš, B., Herchel, R., Trávníček, Z. Single-chain magnet based on 1D polymeric azido-bridged seven-coordinate Fe(II) complex with a pyridine-based macrocyclic ligand. *Inorg. Chem.* **57**, 12718–12726 (2018).
 79. Antal, P. *et al.* Muffin-like lanthanide complexes with an N₅O₂-donor macrocyclic ligand showing field-induced single-molecule magnet behaviour. *Dalt. Trans.* **45**, 15114–15121 (2016).
 80. Kumar, A., Malvyia, S., Kushawa, K. R., Srivastava, S. Synthesis and characterization of some homonuclear bimetallic complexes with macrocyclic ligands: A photoelectron spectroscopy study. *Asian J. Chem.* **29**, 1463–1465 (2017).
 81. Vidal, P. L. *et al.* Conjugated polyrotaxanes incorporating mono- or divalent copper complexes. *Inorg. Chem.* **38**, 4203–4210 (1999).
 82. Barigelletti, F. *et al.* Caged and uncaged ruthenium(II)-polypyridine complexes. comparative study of the photochemical, photophysical, and electrochemical properties. *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 4662–4668 (1989).
 83. Verdejo, B. *et al.* Imidazolate bridged Cu(II)-Cu(II) and Cu(II)-Zn(II) complexes of a terpyridinophane azamacrocycle: A solution and solid state study. *Dalt. Trans.* 4726–4737 (2007).
 84. Fernández-Fernández, M. D. C. *et al.* Different nuclearity silver(I) complexes with novel tetracyano pendant-armed hexaazamacrocyclic ligands. *Inorg. Chem.* **45**, 2266–2275 (2006).
 85. Bulović, M. *et al.* Transparent light-emitting devices. *Nature* **380**, 29 (1996).
 86. Valencia, L., Pérez-Lourido, P., Bastida, R., Macías, A. Mn(II) azamacrocyclic bromide complexes with different nuclearities. *J. Organomet. Chem.* **694**, 2185–2190 (2009).
 87. Lieb, D. *et al.* Dinuclear seven-coordinate Mn(II) complexes: Effect of manganese(II)-hydroxo species on water exchange and superoxide dismutase

- activity. *Inorg. Chem.* **52**, 222–236 (2013).
88. Bridger, G. J. *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of phenylenebis(methylene)-linked bis-azamacrocycles that inhibit HIV-1 and HIV-2 replication by antagonism of the chemokine receptor CXCR4. *J. Med. Chem.* **42**, 3971–3981 (1999).
 89. Mochizuki, K., Hasegawa, A., Weyhermüller, T. Synthesis, structures, and magnetic properties of dicopper(II) and dinickel(II) complexes with a new bis(macrocyclic), 7,7'-(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis{3,7,11,17-tetraazabicyclo[11.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-triene}. *Inorg. Chim. Acta* **357**, 3245–3250 (2004).
 90. Núñez, C. *et al.* New dinuclear nickel(II) and iron(II) complexes with a macrocyclic ligand containing a N₆S₂ donor-set: Synthesis, structural, MALDI-TOF-MS, magnetic and spectroscopic studies. *Dalt. Trans.* **39**, 7673–7683 (2010).
 91. Volbeda, A. *et al.* Structure of the [NiFe] hydrogenase active site: Evidence for biologically uncommon Fe ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 12989–12996 (1996).
 92. Dobbek, H. *et al.* Crystal structure of a carbon monoxide dehydrogenase reveals a [Ni-4Fe-5S] cluster. *Science* **293**, 1281–1285 (2001).
 93. Nakane, D., Funahashi, Y., Ozawa, T., Masuda, H. A square-planar Ni(II) complex with an asymmetric N₂S₂ donor set as a model for the active site of nickel-containing SOD: Structural conversion driven by addition of a strong donor ligand in the high oxidation state. *Chem. Lett.* **39**, 344 (2010).
 94. Tan, X., Surovtsev, I. V., Lindahl, P. A. Kinetics of CO insertion and acetyl group transfer steps, and a model of the acetyl-CoA synthase catalytic mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12331–12338 (2006).
 95. Núñez, C. *et al.* Dinuclear cobalt(II) and copper(II) complexes with a Py₂N₄S₂ macrocyclic ligand. *Inorg. Chem.* **50**, 5596–5604 (2011).
 96. Abdolmaleki, S. *et al.* Evaluation of two novel macrocycles containing pyridine-2,6-dicarboxamide unit as cationic fluorescent sensor. *Polyhedron* **176**, 1–9 (2020).
 97. Cruz, C. *et al.* Metal complexes of a dipyridine octaazamacrocyclic: Stability constants, structural and modelling studies. *Dalt. Trans.* **3**, 3172–3183 (2003).
 98. Costero, A. M. *et al.* Biphenyl macrolactams in anion complexation. Selective naked-eye fluoride recognition. *Tetrahedron* **60**, 9471–9478 (2004).
 99. Li, F. *et al.* Ditopic hexaazamacrocyclics containing pyridine: Synthesis, protonation and complexation studies. *Dalt. Trans.* 82–91 (2005).
 100. Aurora, A. *et al.* Single and double pH-driven Cu²⁺ translocation with molecular

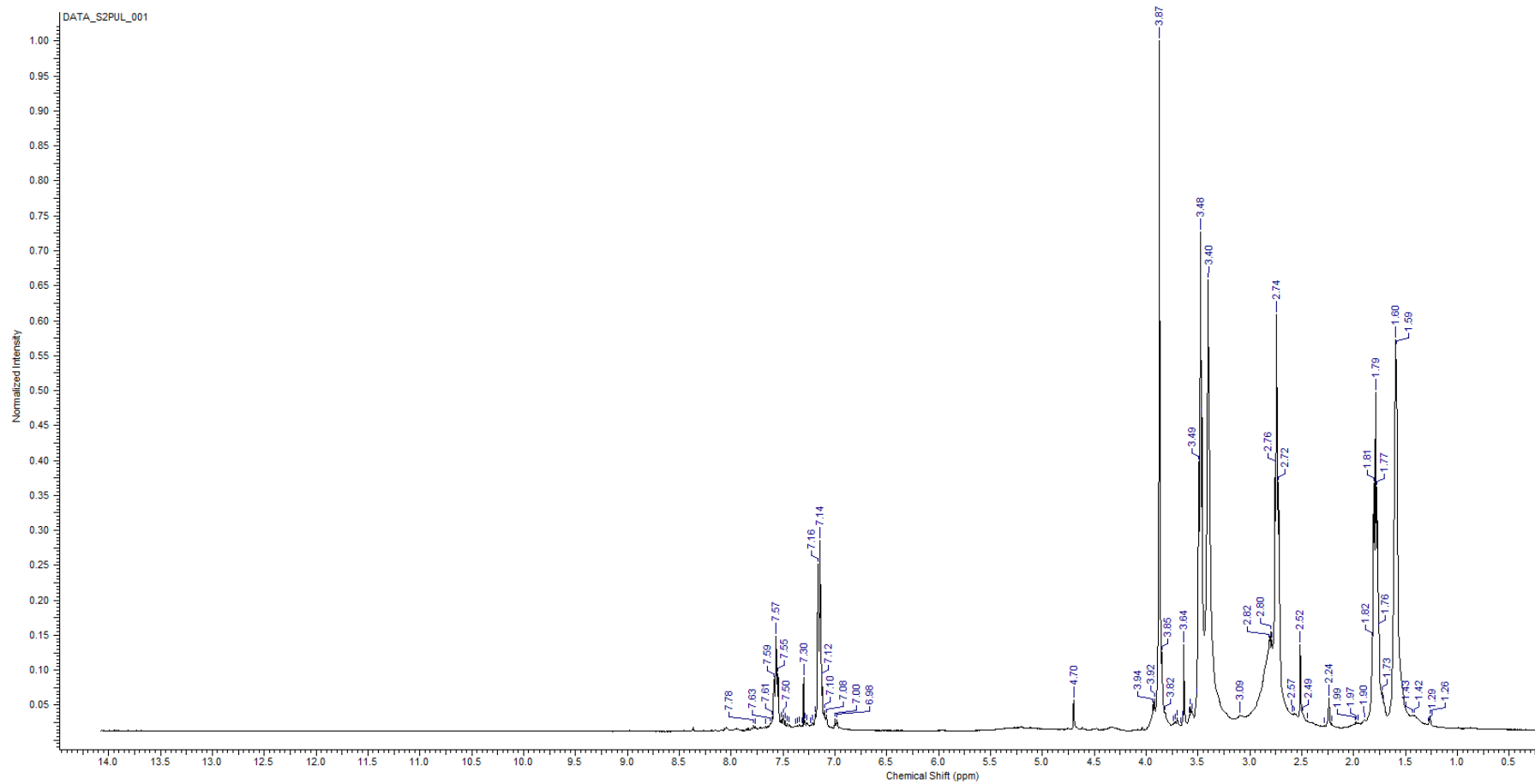
- rearrangement in alkyne-functionalized polyamino polyamido ligands. *Chem. Eur. J.* **12**, 5535–5546 (2006).
101. Mochizuki, K., Kashima, K., Weyhermüller, T. Half-opened clamshell and one-dimensional chain structures constructed of bis(macrocyclic) dinickel(II) complexes with iodide and terephthalate anions. *Inorg. Chem. Commun.* **9**, 891–894 (2006).
 102. Fernández-Fernández, D. C. M. *et al.* Different nuclearities of M(II) nitrate complexes (M = Co, Ni, Cu and Cd) with a tetrapyridyl pendant-armed hexaazamacrocyclic ligand. *Polyhedron* **25**, 783–792 (2006).
 103. Martínez-Sánchez, J. M. *et al.* Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes with a N₈ azamacrocyclic ligand. *Polyhedron* **25**, 3495–3500 (2006).
 104. Mahbubul, A. *et al.* Synthesis and characterization of a thiocyanate bridged dinuclear Cu(II) complex containing macrocyclic ligand derived from pyridine-2,6-dicarboxaldehyde and 1,2-bis(2-aminoethoxy) ethane. *J. Bangl. Acad. Science* **36**, 89–96 (2012).
 105. Mahbubul, A. *et al.* Synthesis and characterization of a thiocyanate bridged dinuclear Cu(II) complex containing macrocyclic ligand derived from pyridine-2,6-dicarboxaldehyde and 1,2-bis(2-aminoethoxy) ethane. *J. Bangl. Acad. Science* **36**, 89–96 (2012).
 106. Seo, S. *et al.* Mononickel(II), dimercury(II), and 1-D polymeric silver(I) complexes with a ditopic 18-membered N₂O₂S₂-macrocyclic. *Inorg. Chem. Commun.* **83**, 92–96 (2017).
 107. Reinhart, E. D., Jordan, R. F. Template-free synthesis of a macrocyclic bis(pyridine-dienamine) proligand and metal complexes of its bis(pyridine-diimine) and bis(pyridine-dienamido) forms. *Inorg. Chem.* **58**, 15466–15478 (2019).
 108. Wang, Q. *et al.* Interdependent metal-metal bonding and ligand redox-activity in a series of dinuclear macrocyclic complexes of iron, cobalt, and nickel. *Inorg. Chem.* **59**, 4200–4214 (2020).
 109. Acha, R. T. *et al.* The first 1-D cyanide-bridged complex assembled from a covalently tethered [Co^{II}(N₃O₂)Cl(OH₂)]₂²⁺ macrocyclic building block. *Polyhedron* **76**, 122–127 (2014).
 110. Zhang, Y-Z., Sato, O. A cyano-bridged Cr^{III}Co^{II} ferromagnet with a chiral nanotubular structure constituted of interlocked single and double helices. *Inorg. Chem.* **49**, 1271–1273 (2010).
 111. Wang, J. *et al.* Rational design of a covalently tethered dinuclear

- $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{N}_3\text{O}_2)\text{Cl}(\text{OH}_2)]_2^{2+}$ macrocyclic building block: Synthesis, structure and magnetic properties. *Inorg. Chem.* **46**, 4763–4765 (2007).
112. Zhang, J. *et al.* Synthesis and spectral studies of 2-[(N-ethyl carbazole)-3-sulfonyl ethylenediamine]-1-N,N-2-(2-methylpyridyl) as a fluorescence probe for Zn^{2+} . *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 343–346 (2012).
113. ACD/1D NMR Processor, verzia 12.1, Advanced Chemistry Development, Toronto, ON, Kanada.
114. Salzberg, L. P., Supniewski, V. J. β -Bromoethylphthalimide. *Org. Synth.* **7**, 8 (1927).
115. Llunell, M., Casanova, D., Cicera, J., Alemany, P., Alvarez, S. *SHAPE*, verzia 2.1, Barcelona, Španielsko, 2013.

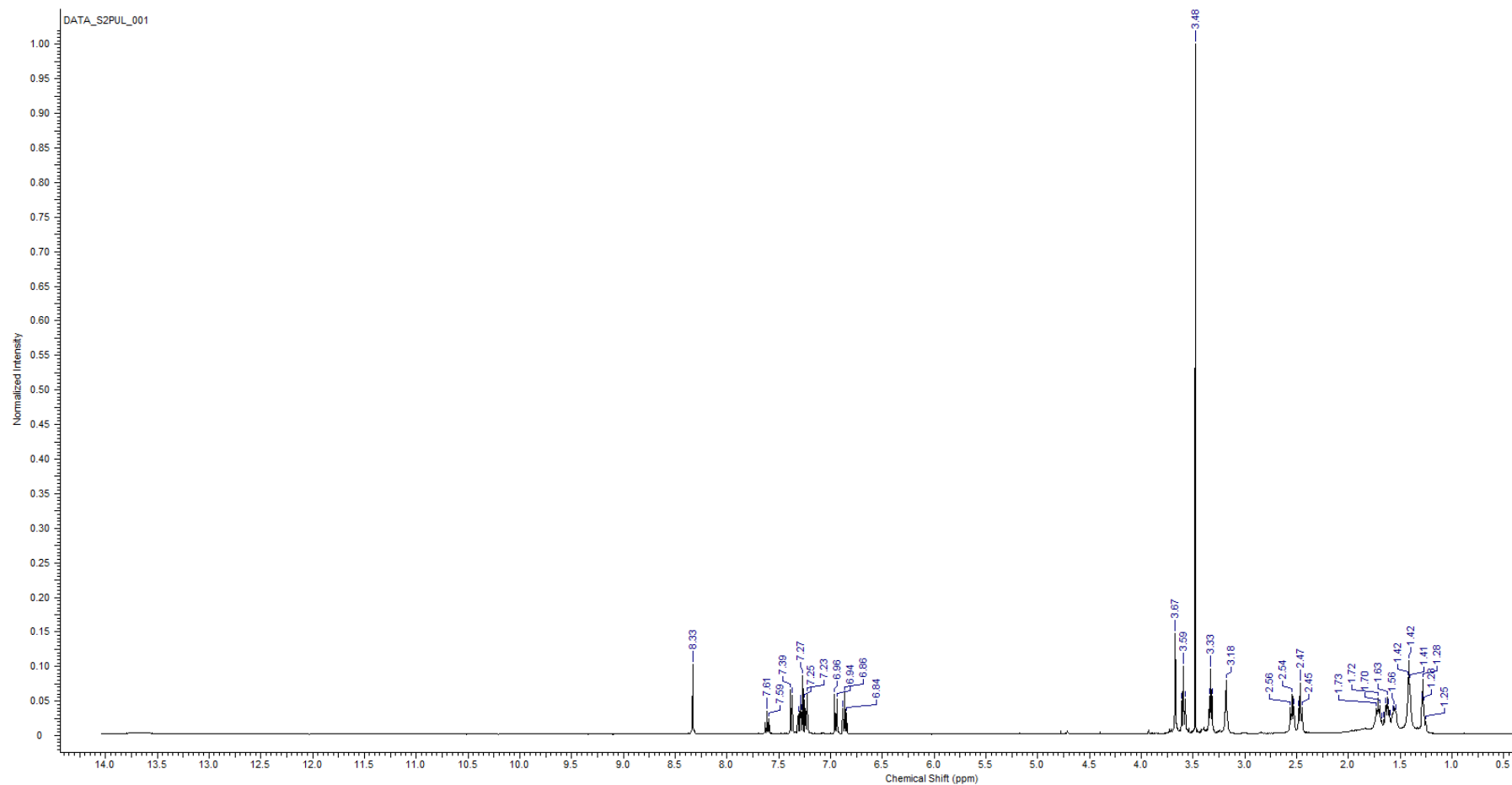
PRÍLOHY



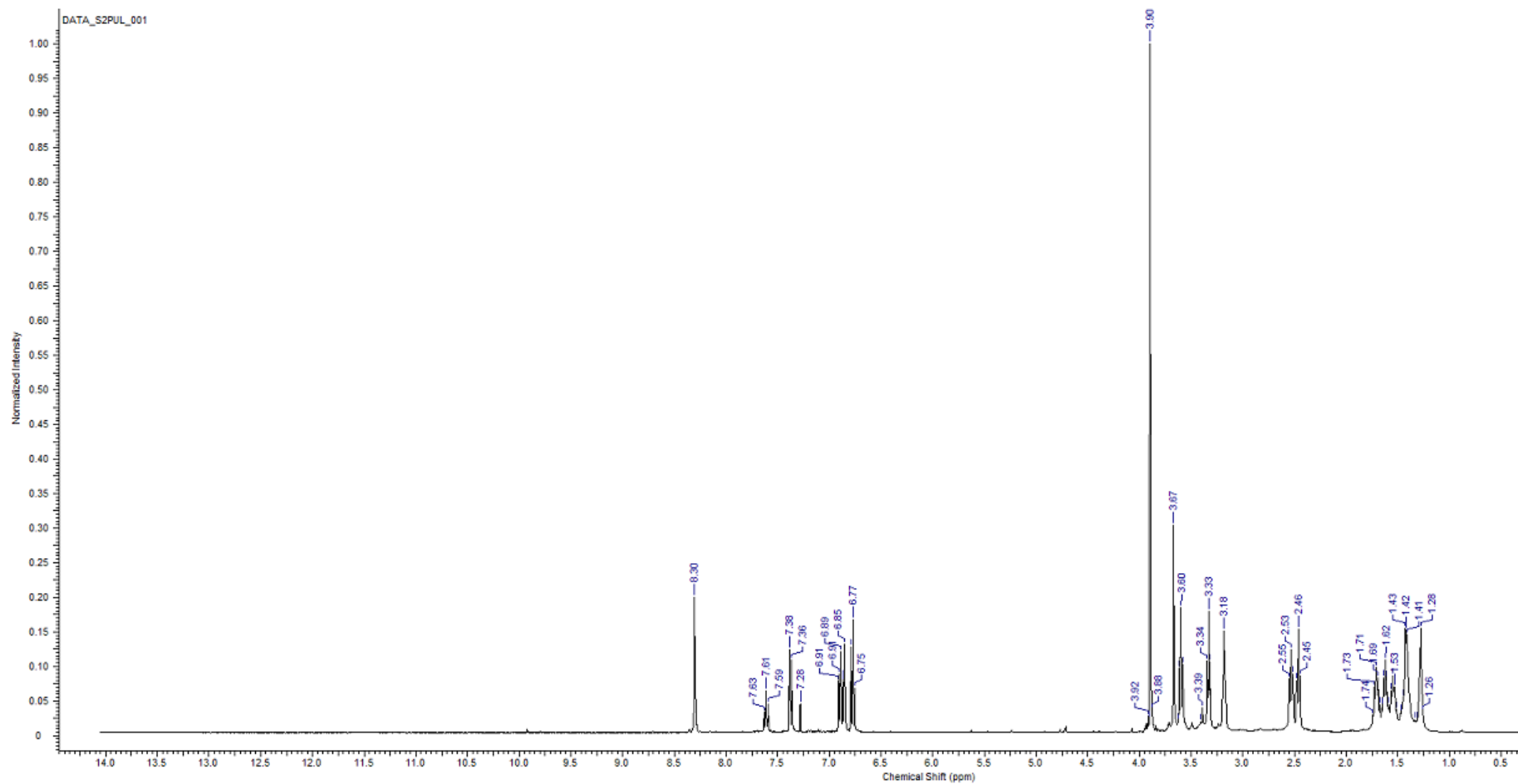
Príloha 1: ^1H NMR spektrum 19-pyN₃O₂



Príloha 2: ^1H NMR spektrum 38-pyN₆O₄



Príloha 3: ^1H NMR spektrum 19-pyN₃O₂(sald(N)Hex)₂



Príloha 4: ^1H NMR spektrum 19-pyN₃O₂(van(N)Hex)₂