

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Anorganická chemie



**Bc. Tereza Dobrovolná**

Kontrastní látky pro zobrazování pomocí  $^{19}\text{F}$  magnetické tomografie

Contrast agents for  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance imaging

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Vedoucí práce: prof. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Praha, 2023



**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 11. května 2023

Tereza Dobrovolná



## Abstrakt

Komplexy iontů přechodných kovů s ligandy obsahujícími atomy fluoru představují zajímavou skupinu  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastních látek, které by mohly usnadnit diagnózu nejrůznějších onemocnění. Přítomnost paramagnetického iontu kovu v blízkosti jádra  $^{19}\text{F}$  způsobuje zkrácení relaxačních časů a možnost v daném čase získat více NMR spekter, což vede k vyšší kvalitě zobrazení.

Tato práce se zabývá syntézou fluorovaného makrocyclického ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$ , přípravou jeho komplexů s ionty přechodných kovů, dále jejich charakterizací a studiem metodami vhodnými pro posouzení použitelnosti při  $^{19}\text{F}$  MRI, tedy relaxometrickým NMR měřením a elektrochemií.

Výzkum ukazuje, že zvolený koncept je nadějný pro  $^{19}\text{F}$  MRI. Připravené komplexy jsou použitelné jako  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky, některé dokonce i jako redoxně aktivní  $^{19}\text{F}$  MRI „smart“ kontrastní látky. Nejlepší vlastnosti byly pozorovány u komplexu  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ .

**Klíčová slova:** heteronukleární MRI, kontrastní látka, fluor, PRE efekt, spinová relaxace, zobrazování magnetickou rezonancí, paramagnetické komplexy

## Abstract

Complexes of transition metal ions with ligands containing fluorine atoms represent an interesting group of  $^{19}\text{F}$  MRI contrast agents that could facilitate the diagnosis of various diseases. The presence of a paramagnetic metal ion in the vicinity of the  $^{19}\text{F}$  nucleus results in shorter relaxation times and the possibility to obtain more NMR spectra in a given time, leading to better resolution.

This work deals with the synthesis of the fluorinated macrocyclic ligand  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$ , the preparation of its complexes with transition metal ions, their characterization and study by methods suitable for assessing their applicability in  $^{19}\text{F}$  MRI, *i.e.* relaxometric NMR measurements and electrochemistry.

The results show that the chosen concept is promising for  $^{19}\text{F}$  MRI. The prepared complexes are applicable as  $^{19}\text{F}$  MRI contrast agents, some even as redox active  $^{19}\text{F}$  MRI “smart” contrast agents. The best properties were observed for the complex  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ .

**Keywords:** heteronuclear MRI, contrast agent, fluorine, PRE effect, spin relaxation, magnetic resonance imaging, paramagnetic complexes



## **Poděkování**

Ráda bych alespoň na pár řádcích poděkovala všem, kteří mají velký podíl na této práci a bez kterých by vůbec nevznikla.

Děkuji vedoucímu práce prof. RNDr. Janu Kotkovi, Ph.D., za odborné vedení, trpělivost, optimismus, nápady a množství času, který mi věnuje.

Děkuji Mgr. Filipu Kouckému za měření NMR spekter a relaxačních časů, smysl pro humor a dobré rady všeho druhu.

Děkuji RNDr. Alanu Liškovi, Ph.D., prof. RNDr. Jiřímu Ludvíkovi, CSc., a dalším členům Oddělení molekulární elektrochemie a katalýzy Ústavu fyzikální chemie J. Heyrovského Akademie věd ČR za spolupráci při voltametii a příležitost pořádně si rozšířit obzory, dále za nadšení, ochotu a spoustu času, který mi věnovali.

Děkuji RNDr. Janě Havlíčkové za pomoc s potenciometrií, trpělivost a pečlivost.

Děkuji RNDr. Ivaně Císařové, CSc., za měření a vyřešení krystalových struktur.

Děkuji spolulaborníkům, kteří mi s úsměvem odpovídali na všetečné dotazy, vysvětlovali práci na přístrojích, pomáhali s hledáním chemikálií nebo interpretacemi spekter a na které jsem se mohla obrátit.

A největší DĚKUJI patří mé rodině a všem blízkým, kteří mne podporují.





# Obsah

<b>1</b>	<b>TEORETICKÝ ÚVOD .....</b>	<b>11</b>
1.1	Nukleární magnetická rezonance (NMR).....	11
1.2	Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) .....	14
1.2.1	Princip zobrazování magnetickou rezonancí .....	14
1.2.2	Bezpečnost MRI pro lidské tělo.....	15
1.2.3	Zobrazování magnetickou rezonancí jader $^1\text{H}$ ( $^1\text{H}$ MRI).....	15
1.2.3.1	$^1\text{H}$ MRI kontrastní látky na bázi komplexů paramagnetických iontů .....	16
1.2.3.2	$^1\text{H}$ MRI kontrastní látky na bázi nanokrystalických magnetických fází .....	17
1.2.3.3	$^1\text{H}$ MRI kontrastní látky využívající přenosu saturace (CEST) .....	17
1.2.4	Zobrazování magnetickou rezonancí jader $^{19}\text{F}$ ( $^{19}\text{F}$ MRI).....	17
1.2.4.1	$^{19}\text{F}$ MRI kontrastní látky s velkým počtem jader $^{19}\text{F}$ .....	19
1.2.4.2	$^{19}\text{F}$ MRI kontrastní látky s paramagnetickými ionty kovů .....	19
<b>2</b>	<b>CÍL PRÁCE .....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>27</b>
3.1	Použité chemikálie .....	27
3.2	Metody pro studium a charakterizaci připravených látek .....	27
3.2.1	NMR spektroskopie .....	27
3.2.2	Hmotnostní spektrometrie (MS) .....	28
3.2.3	Tenkvrstevná chromatografie (TLC) .....	28
3.3	Syntetická část.....	28
3.3.1	2,2,2-trifluoethylester kyseliny <i>p</i> -toluensulfonové (2,2,2-trifluoethyl-tosylát).....	28
3.3.2	2,2,2-trifluoethylbromid .....	29
3.3.3	Kyselina (2,2,2-trifluoethyl)fosfinová (TFEPA) .....	30
3.3.3.1	Příprava bis(trimethylsilyl)hypofosfitu .....	30
3.3.3.2	Alkylace bis(trimethylsilyl)hypofosfitu 2,2,2-trifluoethyljodidem.....	30
3.3.3.3	Alkylace bis(trimethylsilyl)hypofosfitu 2,2,2-trifluoethylbromidem .....	31
3.3.4	1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris[methylen-(2,2,2-trifluoethyl)fosfinová kyselina], $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$ .....	32
3.3.5	Komplexy $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$ .....	33
3.3.6	Komplexy $\text{H}_3\text{NOTA}$ .....	35
3.4	Rentgenostrukturní analýza .....	36
3.5	Potenciometrie.....	39
3.5.1	Příprava a standardizace zásobního roztoku ligandu $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$ .....	39
3.5.2	Potenciometrické titrace .....	40
3.5.3	Výpočet termodynamických konstant.....	43

<b>3.6</b>	<b>Elektrochemické studie</b> .....	<b>44</b>
3.6.1	Příprava zásobního roztoku ligandu H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> , komplexů a elektrolytu .....	44
3.6.1.1	Příprava a standardizace roztoku ligandu H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> .....	44
3.6.1.2	Příprava komplexů H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> a H <sub>3</sub> NOTA .....	44
3.6.1.3	Příprava základního elektrolytu.....	44
3.6.2	Voltametrická měření.....	45
3.6.2.1	Polarografie a lineární voltametrie .....	45
3.6.2.2	Cyklická voltametrie .....	46
3.6.3	UV-Vis spektroeletrochemie.....	46
3.6.4	Elektrosyntéza.....	47
<b>3.7</b>	<b>UV-Vis spektroskopie</b> .....	<b>47</b>
3.7.1	Absorpční spektrum [Co <sup>II</sup> (NOTP <sup>tfc</sup> )] <sup>-</sup> a [Co <sup>III</sup> (NOTP <sup>tfc</sup> )].....	48
3.7.2	Oxidace [Co <sup>II</sup> (NOTP <sup>tfc</sup> )] <sup>-</sup> , redukce [Co <sup>III</sup> (NOTP <sup>tfc</sup> )].....	48
<b>3.8</b>	<b>Speciální NMR experimenty</b> .....	<b>49</b>
3.8.1	Podélná, efektivní příčná a příčná relaxace <sup>19</sup> F NMR signálu.....	49
3.8.2	Korekce chemického posunu o příspěvek magnetické susceptibility.....	50
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>51</b>
<b>4.1</b>	<b>Syntéza</b> .....	<b>51</b>
4.1.1	Příprava kyseliny (2,2,2-trifluorethyl)fosfinové (TFEPA).....	51
4.1.2	Příprava 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris(methylen-2,2,2-trifluorethylfosfinové kyseliny), H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> .....	52
4.1.3	Příprava komplexů H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> a H <sub>3</sub> NOTA .....	53
<b>4.2</b>	<b>Studium komplexů</b> .....	<b>54</b>
4.2.1	Rentgenostrukturní analýza.....	54
4.2.2	Potenciometrie.....	67
4.2.2.1	Protonizační konstanty ligandu H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> .....	67
4.2.2.2	Termodynamická stabilita komplexů H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> .....	69
4.2.3	Elektrochemické studie .....	72
4.2.3.1	Výběr elektrolytu.....	72
4.2.3.2	Redoxní chování komplexů ligandu H <sub>3</sub> NOTA.....	72
4.2.3.3	Redoxní chování komplexů ligandu H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfc</sup> .....	74
4.2.4	UV-Vis absorpční spektroskopie.....	76
4.2.5	Relaxometrická NMR měření .....	78
4.2.5.1	Podélná, efektivní příčná a příčná relaxace <sup>19</sup> F NMR signálu .....	78
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>81</b>
	<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>82</b>
	<b>LITERATURA</b> .....	<b>84</b>

# 1 Teoretický úvod

Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI; magnetic resonance imaging) je důležitá diagnostická zobrazovací metoda v medicíně. Paulu C. Lauterburovi a siru Peteru Mansfieldovi byla za objevy týkající se MRI („for their discoveries concerning magnetic resonance imaging“) v roce 2003 udělena Nobelova cena za fyziologii nebo lékařství.[1]

Měkké tkáně lidského těla obsahují velké množství vody, kterou tvoří jádra vodíku  $^1\text{H}$ . Když jsou jádra  $^1\text{H}$  umístěna v silném magnetickém poli a vystavena záření v oblasti radiofrekvenčních vln, mění své vlastnosti. A právě na těchto změnách je založena nukleární magnetická rezonance (NMR; nuclear magnetic resonance), z níž MRI vychází.

MRI často využívá paramagnetické kontrastní látky, které výhodným způsobem ovlivňují atomy  $^1\text{H}$  vody v okolí kontrastní látky (zkracují relaxační časy), což vede při vhodné volbě experimentálních podmínek ke změně intenzity  $^1\text{H}$  signálu a kontrastu zobrazení jednotlivých tkání.

Při klasickém  $^1\text{H}$  MRI je zobrazován signál  $^1\text{H}$  vody, což vede k zobrazení nejen sledované tkáně, ale i celkového anatomického pozadí celého studovaného objektu (organismu). V některých případech je ale vhodné selektivně zobrazit pouze studovanou část (tkáň, nádor apod.). To lze vyřešit využitím jiného NMR aktivního jádra než  $^1\text{H}$  (tzv. heteronukleární MRI). Vhodným jádrem je fluor  $^{19}\text{F}$ , protože se v měkkých tkáních lidského těla nevyskytuje a signál  $^{19}\text{F}$  pozorovaný při MRI tomografii tedy nutně pochází právě z fluoru obsaženého v dodané kontrastní látce ( $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látka). Pro anatomickou lokalizaci  $^{19}\text{F}$  signálu je ale třeba provést i zobrazování  $^1\text{H}$  a oba tomogramy překrýt.

Komplexy iontů přechodných kovů s ligandy obsahujícími atomy fluoru představují zajímavou skupinu  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastních látek, které by jednou mohly být používány při heteronukleárním MRI a usnadnit diagnózu nejrůznějších onemocnění.

## 1.1 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Princip NMR je popsán s využitím literatury.[2]–[7]

Atomová jádra jsou charakterizována spinovým kvantovým číslem  $I$  (jaderný spin, spin), které nabývá hodnot 0, 1/2, 1, 3/2, 2, 5/2 atd. Jádra lze podle velikosti  $I$ , počtu nukleonů (nukleonové číslo  $A$ ) a počtu protonů (protonové číslo  $Z$ ) rozdělit do tří skupin:

1. Jádra se sudým  $A$  a sudým  $Z$  (např.  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{32}\text{S}$ ) mají  $I = 0$ .
2. Jádra se sudým  $A$  a lichým  $Z$  (např.  $^2\text{H}$ ,  $^{10}\text{B}$ ,  $^{14}\text{N}$ ) mají celočíselné  $I$ .
3. Jádra s lichým  $A$  (např.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) mají poločíselné  $I$ .

Jádra s nenulovým spinem mají vlastní jaderný magnetický moment  $\mu$  a jsou tzv. NMR aktivní. Vložením NMR aktivního jádra do magnetického pole o magnetické indukci  $B_0$  (souřadný systém: směr osy  $z$ ) dochází k precesnímu pohybu vektoru magnetického momentu jádra kolem směru  $B_0$  s frekvencí  $\nu$  (Larmorova frekvence) danou vztahem (1):

$$\nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi}, \quad (1)$$

kde  $\gamma$  je gyromagnetický poměr (konstanta charakteristická pro jádro každého izotopu).

Pro NMR spektroskopii jsou důležitá jádra se spinem  $1/2$ , pro která může mít jaderný magnetický moment v magnetickém poli dva stavy (orientace paralelně, nebo antiparalelně s magnetickým polem) s energetickými hladinami  $\alpha$  a  $\beta$ , mezi nimiž je energetický rozdíl  $\Delta E$  daný vztahem (2):

$$\Delta E = h \frac{\gamma B_0}{2\pi}, \quad (2)$$

kde  $h$  je Planckova konstanta. Tento energetický rozdíl odpovídá frekvenci přechodu, tedy frekvenci shodné s Larmorovou frekvencí (rezonanční podmínka NMR). Energetický rozdíl mezi hladinami  $\alpha$  a  $\beta$  je malý, poměr zastoupení jader je dán Boltzmannovým zákonem (3):

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{\frac{\Delta E}{k_B T}}, \quad (3)$$

kde  $N_\alpha$  je populace stavů s nižší energií,  $N_\beta$  populace stavů s vyšší energií,  $k_B$  Boltzmannova konstanta a  $T$  termodynamická teplota.

Ze vztahů (1), (2) a (3) je zřejmé, že čím vyšší je magnetická indukce, tím větší je energetický rozdíl mezi rozštěpenými hladinami a tím větší je rozdíl v populacích jednotlivých spinových stavů. Větší rozdíl v populacích stavů  $\alpha$  a  $\beta$  vede k vyšší citlivosti NMR.

Magnetizace je vektorový součet všech jaderných magnetických momentů, které mají náhodnou orientaci. Mimo magnetické pole je celková magnetizace nulová. Umístěním jader do magnetického pole o indukci  $B_0$  je více populována hladina  $\alpha$  s kladným průmětem jaderného magnetického momentu do osy magnetického pole a celková magnetizace má proto směr rovnoběžný s  $B_0$  (osa  $z$ ).

Jádra atomů jsou od magnetického pole, v němž jsou umístěna, stíněna elektrony. Elektrony vytvářejí magnetické pole, které má opačný směr než vnější magnetické pole o indukci  $B_0$ . Jádra daného izotopu, která mají stejné chemické okolí (chemicky ekvivalentní jádra), mají i stejné stínění a ve spektru jediný signál. Chemicky neekvivalentní jádra daného izotopu se liší rozložením elektronů ve svém okolí (stíněním), a tedy i velikostí efektivního magnetického pole  $B_{\text{ef}}$  dané vztahem (4):

$$B_{\text{ef}} = B_0 - \sigma B_0 = B_0 \cdot (1 - \sigma), \quad (4)$$

kde  $\sigma$  je stínící konstanta. Chemicky neekvivalentní jádra rezonují při jiných rezonančních frekvencích (vztah (1)) a v NMR spektru je pro každé pozorován jiný signál.

Rezonanční frekvence jádra se vyjadřuje pomocí chemického posunu  $\delta$ , který je vyjádřen v ppm (parts per million) a dán vztahem (5):

$$\delta_A = \frac{\nu_A - \nu_{\text{ref}}}{\nu_{\text{ref}}} \cdot 10^6, \quad (5)$$

kde  $\nu_A$  je rezonanční frekvence chemicky ekvivalentních atomů A a  $\nu_{\text{ref}}$  rezonanční frekvence referenční sloučeniny ( $\delta = 0$ ). Více stíněná jádra mají nižší chemický posun, méně stíněná jádra vyšší chemický posun. Důvodem, proč se používá chemický posun a ne rezonanční frekvence, je jeho nezávislost na velikosti vnějšího magnetického pole. Na různých NMR spektrometrech tedy nabývá stejných hodnot.

Magnetické momenty atomových jader spolu vzájemně interagují. V NMR spektrech pozorujeme dva typy magnetických interakcí:

1. Přímé spin-spinové (dipól-dipólové, dipolární), které jsou důsledkem vzájemného působení magnetických jader prostorem.
2. Nepřímé spin-spinové (skalární,  $J$ -interakce), které jsou zprostředkovány elektrony a způsobují štěpení signálů v NMR spektru (multiplicita). Velikost skalární interakce je dána interakční konstantou  $J$ .

Při snímání NMR signálu pomocí NMR spektrometru nejprve dochází k excitaci jader daného izotopu radiofrekvenčním pulzem a sklopení vektoru magnetizace ze směru osy rovnoběžné s vnějším homogenním magnetickým polem o indukci  $B_0$  (osa  $z$ ). Magnetizace vykonává precesní pohyb s Larmorovou frekvencí. Pokud je v blízkosti zkoumaného objektu přijímací cívka, precesní pohyb magnetizace v ní indukuje elektrický proud, který je zaznamenáván. Závislostí indukovaného elektrického proudu na čase je FID (free induction decay, volné dozívání indukce), jehož Fourierovou transformací se získá NMR spektrum, tedy závislost intenzity signálů na frekvenci (resp. chemickém posunu).

Návrat spinového systému do rovnovážného stavu (magnetizace ve směru osy  $z$  rovnoběžné s vnějším homogenním magnetickým polem o indukci  $B_0$ ), který byl narušen radiofrekvenčním pulzem, je spinová relaxace. Rozlišují se dva typy relaxačních dějů:

1. Podélná (longitudální, spin-mřížková) relaxace.
2. Příčná (transverzální, spin-spinová) relaxace.

Během podélné relaxace se obnovuje magnetizace v ose  $z$ . Nárůst magnetizace v ose  $z$  popisuje vztah (6):

$$M_z = M_0 \cdot \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right), \quad (6)$$

kde  $M_z$  je hodnota magnetizace v ose  $z$ ,  $M_0$  rovnovážná magnetizace,  $t$  doba po pulzu a  $T_1$  podélný relaxační čas. Čím je  $T_1$  kratší, tím rychleji je dosaženo rovnovážného stavu.

Během příčné relaxace dochází k ubývání magnetizace v rovině  $xy$  podle vztahu (7):

$$M_{xy} = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (7)$$

kde  $M_{xy}$  je magnetizace v rovině  $xy$ ,  $M_0$  magnetizace v rovině  $xy$  po excitačním pulzu,  $t$  doba po pulzu a  $T_2$  příčný relaxační čas. Čím je  $T_2$  kratší, tím rychleji ubývá magnetizace v rovině  $xy$  a také FID. Krátký  $T_2$  vede v NMR spektru k rozšíření signálu. Šířka píku v polovině jeho maxima FWHM (full width of the peak at half maximum) je pak dána vztahem (8):

$$\text{FWHM} = \frac{1}{\pi T_2}. \quad (8)$$

V rámci MRI se často využívá efektivní příčný relaxační čas  $T_2^*$ , který zahrnuje příčný relaxační čas a příspěvek magnetických nehomogenit. V dokonale homogenním magnetickém poli platí  $T_2^* = T_2$ , když ale magnetické pole úplně homogenní není,  $T_2^*$  je oproti  $T_2$  kratší.  $T_2^*$  lze vyjádřit vztahem (9):

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_3}, \quad (9)$$

kde příčná relaxace  $T_2$  je způsobena vnitřními nehomogenitami (statická nebo pomalu se měnící magnetická pole částic v chemickém okolí) a  $T_3$  vnějšími nehomogenitami (vnější magnetické pole  $B_0$ ). I vnější nehomogenity vedou k rozšíření signálu. V praxi je tak z rovnice (8) získán čas  $T_2^*$ , zatímco pro získání čistého času  $T_2$  je třeba využít speciální pulzní sekvence.

Podélný relaxační čas je delší nebo roven příčnému relaxačnímu času a ten zase delší nebo roven efektivnímu příčnému relaxačnímu času ( $T_1 \geq T_2 \geq T_2^*$ ).

## 1.2 Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI)

### 1.2.1 Princip zobrazování magnetickou rezonancí

Princip MRI je popsán s využitím literatury.[4]

MRI vychází z NMR. Pro MRI je nutné znát nejen NMR signál, ale také polohu, odkud pochází. Ze znalosti intenzity NMR signálu a jeho pozice lze sestavit výsledný MRI obraz, z umístění magnetických jader (v klasickém MRI  $^1\text{H}$  atomů vody v měkkých tkáních) v prostoru tak lze vytvořit 3D obraz zkoumaného objektu/pacienta.

K získání prostorové informace se využívá homogenní hlavní magnetické pole a přídavná gradientní magnetická pole (generována gradientními cívkami po krátký čas) v osách  $x$ ,  $y$ ,  $z$ :  $G_x$ ,  $G_y$  a  $G_z$ . Pro měřené jádro, které se nachází v poloze  $\vec{u}(x, y, z)$ , je Larmorova frekvence dána vztahem (10):

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot (B_0 + \vec{G} \cdot \vec{u}) = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot (B_0 + G_x x + G_y y + G_z z). \quad (10)$$

Poloha signálu v prostoru se získá působením tří gradientů (výběr roviny/řezu, fázové kódování a frekvenční kódování) ve třech směrech.

1. Výběr roviny/řezu: Řez je vybrán kombinací selektivního excitačního pulzu a gradientního pulzu; jejich parametry určují tloušťku řezu. V rámci vybraného řezu je třeba rozlišit jednotlivá místa. Tohoto odlišení je dosaženo aplikací dvou přídavných gradientů (fázové kódování a frekvenční kódování). Pokud je např. vybrán řez kolmo k ose  $z$ , gradient fázového kódování může být aplikován ve směru osy  $y$  a gradient frekvenčního kódování ve směru osy  $x$ .
2. Fázové kódování: Spiny precedují se stejnou frekvencí a stejnou fází pro tutéž pozici vzhledem k ose  $y$ . Aplikací fázově-kódujícího gradientu  $G_y$  budou precedovat s různými frekvencemi a různými fázemi. Po vypnutí gradientu  $G_y$  budou spiny precedovat se stejnou frekvencí, zůstanou ale rozfázovány.
3. Frekvenční kódování: Spiny precedují s různými fázemi v závislosti na jejich pozici ve směru osy  $y$ , ale mají stejnou frekvenci. Odlišné frekvence lze dosáhnout aplikací frekvenčně-kódujícího gradientu  $G_x$  aplikovaného při snímání signálu (v průběhu akvizice).

Působením všech tří gradientních polí lze určit voxel, tedy pozici  $[x, y, z]$ , odkud pochází signál. Pozice každého voxelu je charakterizována vlastní frekvencí a fází v závislosti na pozici  $(x, y)$

podle fázově- a frekvenčně-kódujícího gradientu. Ze znalosti intenzity NMR signálu a jeho pozice lze následně sestavit výsledný MRI obraz.

Podobu MRI obrazu určuje MRI sekvence, která je složena z řady radiofrekvenčních pulzů, gradientů a časových prodlev. Pro každý typ MRI vyšetření je specifická určitá kombinace pulzů a prodlev, vhodnou volbou lze měřený signál tzv. váhovat požadovaným parametrem (koncentrace daného jádra, délka relaxačních časů  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  atd.).

### 1.2.2 Bezpečnost MRI pro lidské tělo

MRI je neinvazivní zobrazovací metoda, při vyšetření tedy není nutné porušit živou tkáň, organismus proto není zbytečně vystaven riziku infekce nebo poranění blízké tkáně a není třeba ani anestezie.

Největším potenciálním nebezpečím MRI pro lidský organismus je jeho ohřívání, které je důsledkem radiofrekvenčního ozařování. Problém mohou způsobit také gradientní magnetická pole a silné konstantní magnetické pole.

1. Radiofrekvenční záření je neionizující záření, které způsobuje zahřívání ozařovaného pacienta. Nárůst tělesné teploty nesmí překročit 1 °C.
2. Při pozičním kódování se uplatňují gradientní magnetická pole, která jsou generována gradientními cívkami, jejichž přepínání je doprovázeno nepříjemným hlasitým zvukem (70 až 80 dB, což odpovídá silnému silničnímu provozu), který může způsobit dočasnou ztrátu sluchu. Gradientní pole také může způsobit podráždění nervů.
3. Běžně používané MRI tomografy vytváří magnetické pole o indukci 1,5 T, nebo 3 T, což pro člověka nepředstavuje nebezpečí. Problém nastává u pacientů, kteří mají implantovaná zařízení obsahující ferromagnetické součástky (např. kardiostimulátor, kochleární implantát, klip aneuryzmatu) nebo fixní rovnátka zubů. Takoví pacienti nemohou být vyšetřeni MRI.[8]

Na zvířatech i lidech byla provedena celá řada studií zabývajících se nepříznivými efekty MRI. V drtivé většině případů nebyly pozorovány žádné významné vlivy na průtok krve, krevní tlak, tepovou frekvenci, kostní dřeň, dýchání, spermie, vajíčka, vývoj embrya, rychlost růstu, nebyly pozorovány ani karcinogenní efekty, genetická poškození, změny chování, poruchy paměti nebo kognitivních funkcí. Mezi pozorované negativní účinky patří stimulace periferních nervů, dočasná ztráta sluchu, nevolnost a závrať. MRI představuje důležitou diagnostickou zobrazovací metodu, jejíž výhody významně převažují nad riziky.[8]

MRI vyšetření je náročné pro pacienty trpící klaustrofobií, kteří mohou mít nepříjemné pocity strachu a úzkosti, třást se, nadměrně se potit, mít problémy s dýcháním a v krajních případech omdlít.

MRI často využívá kontrastní látky, které musí být pro organismus bezpečné, tedy netoxické a chemicky a biologicky stálé.

### 1.2.3 Zobrazování magnetickou rezonancí jader $^1\text{H}$ ( $^1\text{H}$ MRI)

Klasické  $^1\text{H}$  MRI zobrazuje signály atomů  $^1\text{H}$  molekul vody zkoumaného pacienta. Vodík  $^1\text{H}$  je prakticky nejcitlivější izotop pro NMR měření a tvoří přibližně 63 % atomů v lidském těle

(především v podobě vody). Distribuce atomů  $^1\text{H}$  není stejnoměrná, protože různé měkké tkáně obsahují různá množství vody. Intenzita  $^1\text{H}$  NMR signálu je tedy v různých měkkých tkáních rozdílná a díky tomu lze pomocí  $^1\text{H}$  MRI rozlišit různé biologické tkáně. Intenzita MRI signálu je vyjádřena v odstínech šedé: signály s vysokou intenzitou se jeví jako bílé (nebo světle šedé) a signály se slabou intenzitou jako černé (nebo tmavě šedé).[2], [4]

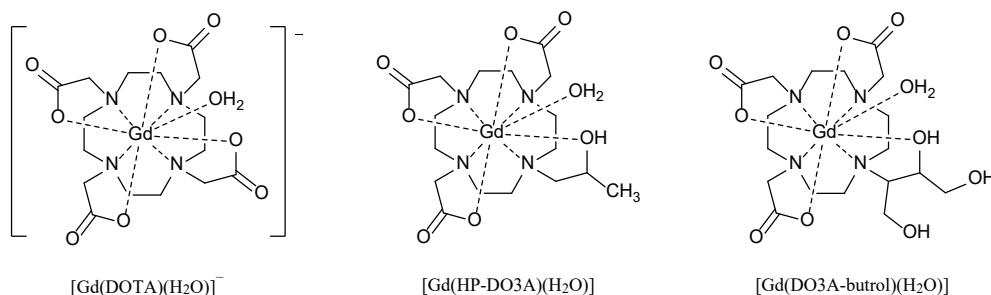
$^1\text{H}$  MRI nevyžaduje použití kontrastní látky. Využití kontrastních látek je ale velmi výhodné, protože zvyšují kontrast mezi jednotlivými tkáněmi.

### 1.2.3.1 $^1\text{H}$ MRI kontrastní látky na bázi komplexů paramagnetických iontů

$^1\text{H}$  MRI kontrastní látky na bázi komplexů paramagnetických iontů ovlivňují (zkracují) relaxační časy  $^1\text{H}$  atomů vody a poměr  $T_2^*/T_1$  je blízký jedné. Paramagnetické ionty obsahují nepárové elektrony, které vytváří oscilující silné magnetické pole (o cca 2 řády silnější, než které vytváří NMR aktivní jádra), čímž významně zrychlují návrat  $^1\text{H}$  atomů vody do rovnováhy. Molekuly kontrastních látek interagují s blízkými  $^1\text{H}$  atomy vody (typicky je třeba, aby docházelo ke koordinaci molekul vody a k jejich výměně s okolím). Díky zkrácení relaxačních časů (PRE; paramagnetic relaxation enhancement) lze zobrazovací experiment opakovat častěji a v daném čase lze získat více spekter. Přítomnost takové kontrastní látky tak vede k silnějšímu signálu (positive enhancement), tkáň se jeví jako světlejší.[4]

MRI kontrastní látka musí být termodynamicky stálá a kineticky inertní vzhledem k disociaci na volný ligand a ion kovu (volné ionty kovů jsou velice často toxické), dále netoxická a musí mít alespoň jedno volné koordinační místo pro molekulu vody.[4]

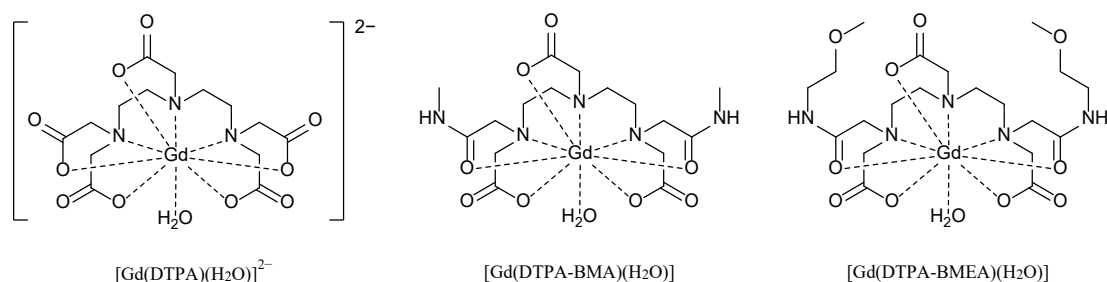
V současnosti se jako kontrastní látky v medicíně používají komplexy  $\text{Gd}^{3+}$  (7 nepárových elektronů, koordinační číslo 9) s oktaedrátními ligandy, volné koordinační místo patří molekule vody. Mezi klinicky schválené  $^1\text{H}$  MRI kontrastní látky patří komplexy makrocyclického ligandu  $\text{H}_4\text{DOTA}$  (kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová) a jeho derivátů, např.  $[\text{Gd}(\text{DOTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$  (Dotarem),  $[\text{Gd}(\text{HP-DO3A})(\text{H}_2\text{O})]$  (ProHance) a  $[\text{Gd}(\text{DO3A-butrol})(\text{H}_2\text{O})]$  (Gadovist), jejichž struktury jsou na Obr. 1. Tyto kontrastní látky jsou kineticky velmi inertní, což snižuje pravděpodobnost disociace komplexu *in vivo* na volný ligand a ion a následnou otravu organismu.[9]



Obr. 1: Komplexy  $\text{Gd}^{3+}$  používané jako  $^1\text{H}$  MRI kontrastní látky.

Otrava iontem  $\text{Gd}^{3+}$  pozorovaná u pacientů se selháním ledvin je důvodem, proč se ustupuje od kontrastních látek odvozených od ligandů s otevřeným řetězcem, např.  $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$  (Magnevist),  $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})(\text{H}_2\text{O})]$  (Omniscan) a  $[\text{Gd}(\text{DTPA-BMEA})(\text{H}_2\text{O})]$  (OptiMARK), jejichž struktury jsou na Obr. 2.[10]





Obr. 2: Komplexy  $Gd^{3+}$  dříve používané jako  $^1H$  MRI kontrastní látky.

### 1.2.3.2 $^1H$ MRI kontrastní látky na bázi nanokrystalických magnetických fází

Další skupinou kontrastních látek jsou nanočástice oxidů přechodných kovů. Z nich se nejčastěji využívaly oxidy železa ( $Fe_3O_4/\gamma-Fe_2O_3$ ). Tyto kontrastní látky jsou charakterizovány velikostí částic: SPIO (superparamagnetic iron oxides; průměr větší než 50 nm) a USPIO (ultra-small superparamagnetic iron oxides; průměr menší než 50 nm). Superparamagnetické vlastnosti jsou získány použitím ferro- nebo ferrimagnetických materiálů v podobě malých částic. Částice se chovají jako malé magnety, vytváří silné magnetické nehomogenity a extrémně zkracují hlavně  $T_2^*$  atomů  $^1H$  ve vodě v jejich okolí (poměr  $T_2^*/T_1$  je blízký nule). Přítomnost SPIO v živé tkáni vede k zeslabení signálu (negative enhancement), tkáň se jeví jako tmavší.[4], [11], [12]

### 1.2.3.3 $^1H$ MRI kontrastní látky využívající přenosu saturace (CEST)

Další skupinou kontrastních látek jsou látky využívající přenosu saturace (CEST, chemical exchange saturation transfer). CEST efekt, tedy přenos saturace chemickou výměnou, je způsob, jak potlačit signál vody (negativní kontrast). CEST látky obsahují vyměnitelné vodíky s  $^1H$  atomy vody (např.  $-NH_2$  skupiny). Po saturaci  $^1H$  vyměnitelných vodíků v molekule kontrastní látky dojde k výměně s atomy vodíku v molekulách vody, čímž dojde k úbytku signálu vody, což ovlivní MR obraz. Podmínkou je velký rozdíl chemických posunů  $^1H$  kontrastní látky a vody v NMR spektru. Tuto podmínku dobře splňují kontrastní látky, které obsahují paramagnetický ion kovu (např. lanthanoidu), který způsobí výrazný posun  $^1H$  signálu vyměnitelných atomů vodíku. Takové molekuly se pak označují jako kontrastní látky typu paraCEST.[4]

### 1.2.4 Zobrazování magnetickou rezonancí jader $^{19}F$ ( $^{19}F$ MRI)

$^{19}F$  MRI by mohlo být vhodné pro vyšetření, kdy je třeba zobrazovat pouze signál kontrastní látky bez pozadí – buď pro zobrazování buněk označených kontrastní látkou, nebo pro sledování odezvy kontrastní látky na určitý vnější podnět. Klasické  $^1H$  MRI neumožňuje zobrazovat bez pozadí (zobrazuje signály všech atomů  $^1H$  přítomných v těle) a může tak při některých vyšetřeních zhoršovat přesnost detekce nebo vyžadovat vyšší koncentrace kontrastní látky spojené se zdravotním rizikem. Řešením je využití dalšího NMR aktivního jádra („second color“ nebo „hot-spot imaging“), tedy použití tzv. heteronukleárního zobrazování. Signál sledovaného jádra je ale třeba anatomicky lokalizovat. To lze provést současným měřením signálu  $^1H$  a překryvem obou tomogramů. Pro určení přesné pozice je tedy vždy třeba změřit obě jádra. V rámci heteronukleárního MRI lze využít různá NMR aktivní jádra, např.  $^{13}C$ ,  $^{19}F$ ,  $^{23}Na$  a  $^{31}P$ .

Nejvhodnějším jádrem pro heteronukleární MRI je fluor  $^{19}\text{F}$  ( $I = 1/2$ ). Fluor je monoizotopický prvek (přírodní zastoupení 100 %) a jeho jádro  $^{19}\text{F}$  má srovnatelný gyromagnetický poměr s  $^1\text{H}$  ( $\gamma(^{19}\text{F}) = 251,8 \cdot 10^6 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$  a  $\gamma(^1\text{H}) = 267,5 \cdot 10^6 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ , tedy  $\gamma(^{19}\text{F}) = 94 \% \gamma(^1\text{H})$ ), obě jádra proto mají podobnou rezonanční frekvenci (vztah (1)) a pro měření lze použít standardní  $^1\text{H}$  MRI přístroje jen s drobnými hardwarovými a softwarovými úpravami. Díky vysoké hodnotě  $\gamma$  je jádro  $^{19}\text{F}$  velmi citlivé pro NMR měření (83 %  $^1\text{H}$ ). Pro některé aplikace je výhodný široký rozsah chemických posunů  $^{19}\text{F}$  (~ 350 ppm) oproti  $^1\text{H}$  (~ 10 ppm). Dalším důvodem, proč je  $^{19}\text{F}$  nejvhodnější pro heteronukleární MRI, je fakt, že se fluor v lidském těle vyskytuje pouze ve stopovém množství v kostech a zubech ( $<10^{-6} \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ) a v měkkých tkáních není vůbec přítomen. Signál  $^{19}\text{F}$  viditelný při MRI tomografii tedy nutně pochází právě z  $^{19}\text{F}$  obsaženého v kontrastní látce ( $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látka).[13]

Myšlenka propojení  $^1\text{H}$  a  $^{19}\text{F}$  NMR zobrazování pro určení pozice a pozorování chemického chování fluorovaných léčiv v biologických tkáních byla publikována v roce 1977 skupinou G. N. Hollanda, velmi záhy po prvním  $^1\text{H}$  snímku publikovaném v roce 1973 P. C. Lauterburem.[14], [15]

$^{19}\text{F}$  MRI lze využít pro selektivní zobrazení označené tkáně nebo orgánu (cell labelling) nebo pro buněčné sledování (cell tracking).[16]

Další aplikací  $^{19}\text{F}$  MRI jsou  $^{19}\text{F}$  MRI „smart“ kontrastní látky, které jsou citlivé na určitý vnější podnět (pH, teplotu, přítomnost určité molekuly nebo iontu apod.), který ovlivní měřený signál (chemický posun  $^{19}\text{F}$ , relaxace  $^{19}\text{F}$ ). Tato změna může nastat několika mechanismy:[17]

1. Selektivní odštěpení spaceru mezi  $^{19}\text{F}$  reportérem a paramagnetickým komplexem.
2. Interakce spaceru s další molekulou spojená se změnou vzdálenosti  $^{19}\text{F}$  a paramagnetického iontu kovu.
3. Komplexace, nebo dekomplexace fluorovaného ligandu s paramagnetickým iontem kovu.
4. Změna počtu nepárových elektronů centrálního kovového iontu způsobená redoxním dějem nebo HS/LS spin cross-overem (HS; high-spin, vysokospinový a LS; low-spin, nízkospinový).

Problémem  $^{19}\text{F}$  MRI je citlivost. Většina aplikací vyžaduje  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látku alespoň v řádově mM koncentraci. Existují však způsoby, jak získat větší poměr signál/šum:

1. Zvýšení koncentrace jader  $^{19}\text{F}$  ve zkoumaném objektu, tedy buď zavedení více ekvivalentních atomů  $^{19}\text{F}$  do molekuly kontrastní látky, nebo zvýšení koncentrace kontrastní látky.
2. Zkrácení relaxačního času  $T_1$  jader  $^{19}\text{F}$  umístěním paramagnetického iontu kovu do blízkosti sledovaného jádra  $^{19}\text{F}$  (PRE; paramagnetic relaxation enhancement) a nahromadění více spekter za danou dobu.[18], [19]

Ideální je oba přístupy zkombinovat.

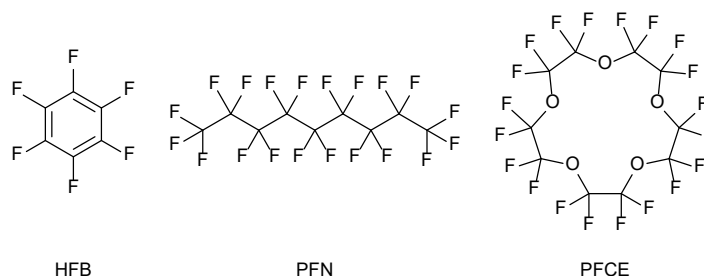
#### 1.2.4.1 $^{19}\text{F}$ MRI kontrastní látky s velkým počtem jader $^{19}\text{F}$

NMR je kvantitativní spektroskopie, více chemicky a magneticky ekvivalentních jader  $^{19}\text{F}$  tedy poskytne intenzivnější signál a lepší zobrazení.

Perfluorované nebo vysoce fluorované organické molekuly obsahují pevné vazby C–F, díky kterým jsou vysoce stabilní a většinou netoxické i při poměrně vysokých 10 až 50mM koncentracích, které vyžaduje  $^{19}\text{F}$  MRI (vysoká koncentrace je nutná, protože jsou detekována pouze jádra  $^{19}\text{F}$  z MRI kontrastní látky). Pro porovnání: pro snadnou *in vivo* detekci komplexů  $\text{Gd}^{3+}$  používaných pro  $^1\text{H}$  MRI stačí mnohem nižší 0,1 $\mu\text{M}$  koncentrace (nízká koncentrace, protože se detekují jádra  $^1\text{H}$  molekul vody ovlivněná přítomností kontrastní látky).[19]

Přítomnost atomů fluoru snižuje rozpustnost ve vodě a ovlivňuje schopnost molekuly procházet membránami, což sice není vhodné pro značení buněk, pro angiografii ale ano. Řešením je použití kontrastní látky v podobě nanoemulze, tedy kapiček o velikosti přibližně 200 nm, kde jsou perfluorované molekuly obaleny vrstvou lipidu, která může nést různé funkční skupiny.[13]

Příkladem  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastních látek s velkým počtem jader  $^{19}\text{F}$  je hexafluorbenzen (HFB), perfluorononan (PFN) nebo makrocyclické perfluorpolyethery, např. perfluor-15-crown-5-ether (PFCE) na Obr. 3.[13] HFB je citlivý na změny parciálního tlaku kyslíku *in vivo*, což je důležitý parametr pro diagnózu onemocnění ovlivňujících okysličení tkáně (infarkt myokardu, mozková příhoda, nádor).[20] PFN je vhodný pro gastrointestinální zobrazování.[21] Perfluorpolyethery v podobě nanoemulze jsou vhodné pro buněčné sledování.[22]



Obr. 3: Perfluorované molekuly zkoumané jako  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky.

#### 1.2.4.2 $^{19}\text{F}$ MRI kontrastní látky s paramagnetickými ionty kovů

Paramagnetické ionty přechodných kovů a lanthanoidů zkracují relaxační časy (PRE; paramagnetic relaxation enhancement) jader  $^{19}\text{F}$  obsažených v  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látce, rovnováhy jaderných spinů je dosaženo rychleji a v daném čase lze získat více spekter, což poskytuje lepší poměr signál/šum a lepší rozlišení.

PRE efekt působí na oba relaxační časy, zkrácení  $T_2$  vede k rozšíření signálu (vztah (8)) a může vést k velmi rychlé ztrátě intenzity signálu.[23] Tomuto problému se lze vyhnout vhodným designem komplexu, tedy volbou paramagnetického iontu a jeho vzdálenosti od jádra  $^{19}\text{F}$  ( $\text{M}-^{19}\text{F}$ ). Vzdálenost  $\text{M}-^{19}\text{F}$  je velmi důležitá, rychlost podélné i příčné relaxace jsou nepřímo úměrné šesté mocnině vzdálenosti  $\text{M}-^{19}\text{F}$ . Je tedy třeba najít optimální vzdálenost, kdy je výrazně zkrácen  $T_1$ , ale  $T_2$  je zároveň rozumně dlouhý (co nejvyšší poměr  $T_2/T_1$ , tedy blízký

jedné), protože velká vzdálenost M-<sup>19</sup>F snižuje PRE efekt a malá vzdálenost rozšiřuje signál, který je pak špatně měřitelný.[24], [25]

Vhodná <sup>19</sup>F MRI kontrastní látka by měla obsahovat co nejvíc chemicky a magneticky ekvivalentních fluorů a zároveň by měla být rozpustná ve vodě, dále by měla být netoxická, biologicky a chemicky stálá, tedy termodynamicky stálá a kineticky inertní vzhledem k disociaci na volný ligand a ion kovu. Komplex by měl být snadno připravitelný (syntéza, charakterizace, škálování), dobře skladovatelný, měl by mít přesně definované chemické vlastnosti, jednoduché <sup>19</sup>F NMR spektrum (nejlépe jeden ostrý signál), krátký  $T_1$  a dlouhý  $T_2$  (co nejvyšší poměr  $T_2/T_1$ ).[13], [17]

Výzkumnými skupinami po celém světě byla připravena celá řada nejrůznějších fluorovaných komplexů paramagnetických iontů kovů, které by mohly být využívány jako <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky. Skupina koordinační a bioorganické chemie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy se zabývá komplexy makrocyclických ligandů s paramagnetickými ionty přechodných kovů a lanthanoidů, další text se proto soustředí především na <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky tohoto typu a také na „smart“ <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky.

### **<sup>19</sup>F MRI kontrastní látky citlivé na pH**

Velká pozornost současného výzkumu zobrazovacích metod je věnována využití kontrastních látek pro určení pH *in vivo*, protože změny pH jsou projevem přítomnosti různých patologií (mozková příhoda, infekce, onemocnění ledvin, rakovina). Extracelulární pH kolem nádoru může být v porovnání se zdravou tkání nižší o 0,5 až 0,6 jednotky pH kvůli porušení rovnováhy mezi příjmem glukózy a kyslíku a vylučováním H<sup>+</sup> a laktátu. Možnost pozorovat pH přímo v organismu by byla výhodná pro diagnostiku, monitorování poškození a výběr léčby.[4]

Vhodnými *in vivo* NMR pH indikátory by mohly být paramagnetické komplexy iontů přechodných kovů nebo lanthanoidů s funkčními skupinami obsahující odštěpitelné protony, jejichž hodnoty pK<sub>a</sub> leží v požadovaném rozmezí pH. pH v organismu by bylo určeno ze závislosti chemického posunu měřených jader na pH. Příkladem takového komplexu je komplex Ho<sup>3+</sup> s derivátem monoamidu DOTA s nitroskupinou v poloze *para* (ligand **A1** na Obr. 4) ovlivňující kyselost amidického vodíku. Chemický posun <sup>19</sup>F signálu trifluormethylové skupiny se pohybuje mezi -55,1 ppm a -36,8 ppm v rozmezí pH 4 až 9.[26] Dalšími strukturně příbuznými kontrastními látkami citlivými na pH fungujícími stejným způsobem, tedy na změně chemického posunu <sup>19</sup>F signálu podle protonizace a deprotonizace amidického dusíku v závislosti na pH, jsou komplexy lanthanoidů (Ln<sup>3+</sup>) s ligandy **A2** až **A5** na Obr. 4. Hodnota pK<sub>a</sub> je ovlivněna substituenty na fenylovém kruhu, aby odpovídala hodnotám vyžadovaným pro měření fyziologického pH.[25]

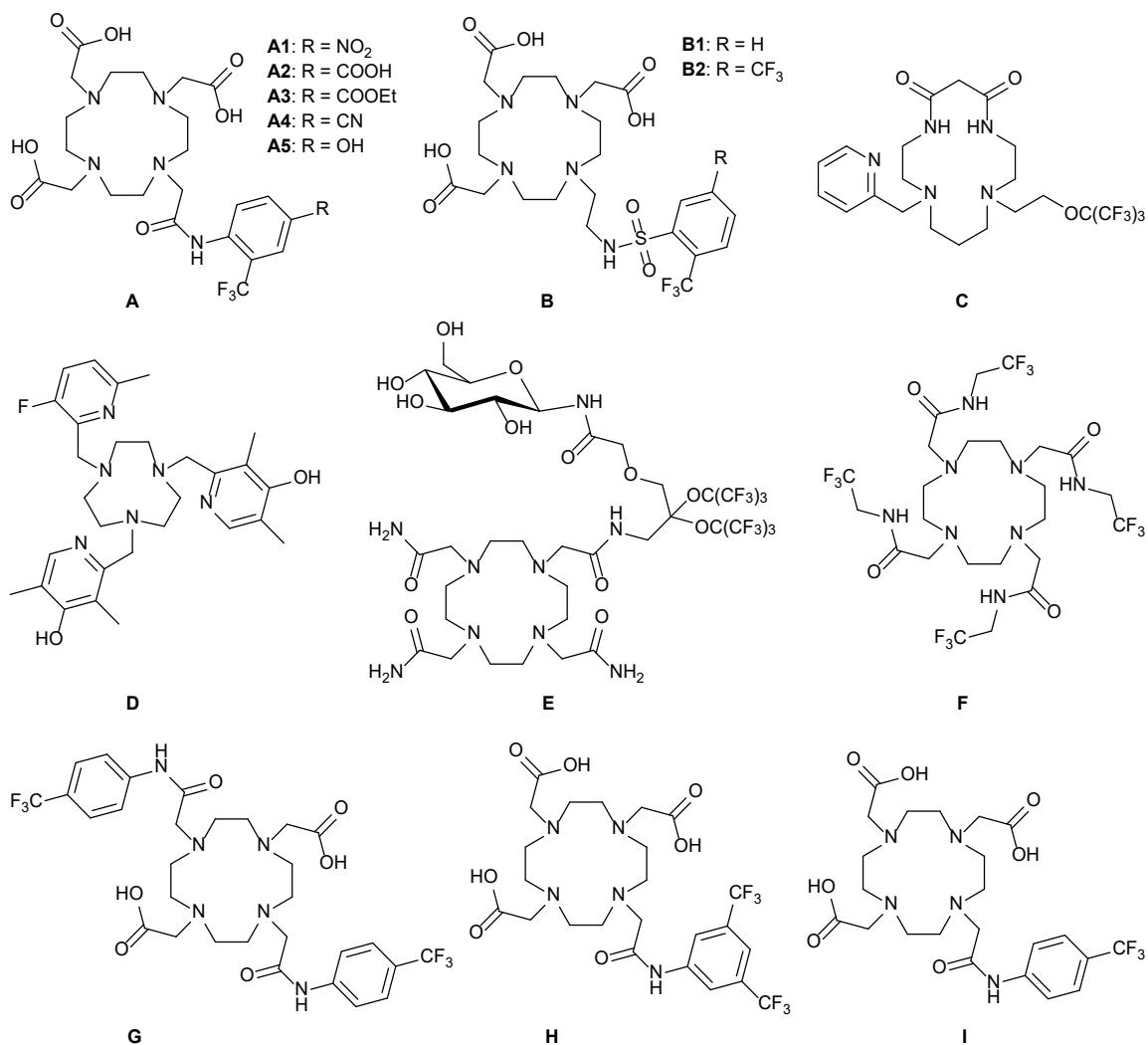
Dalšími <sup>19</sup>F MRI kontrastními látkami jsou komplexy Ln<sup>3+</sup> s derivátem DO3A nesoucím arylsulfonamidovou skupinu (ligand **B1** na Obr. 4). V deprotonizované formě (bazická oblast) je sulfonamidický dusík koordinován k centrálnímu iontu kovu. V kyselé oblasti dusík není koordinován k Ln<sup>3+</sup> a volné koordinační místo je zaplněno molekulou vody, jedná se tedy o diaquakomplex (druhá molekula vody se koordinuje k centrálnímu iontu kovu místo atomu kyslíku arylsulfonamidové skupiny). <sup>19</sup>F signál trifluormethylové skupiny v bezvodém

*N*-koordinovaném komplexu a diaquakomplexu v závislosti na pH v rozmezí 5,5 až 7 mění intenzitu (podle zastoupení dané formy). Pro komplex  $\text{Ho}^{3+}$  byl pozorován rozdíl chemických posunů mezi trifluormethylovou skupinou *N*-koordinovaného komplexu a diaquakomplexu 40 ppm.[26] Podobným ligandem je arylsulfonamid DO3A nesoucí dvě trifluormethylové skupiny (ligand **B2** na Obr. 4).  $\text{Ln}^{3+}$  komplexy jsou schopné reverzibilně koordinovat Ln k sulfonamidickému dusíku v závislosti na pH. Při pH 8,5 je dusík koordinován k centrálnímu iontu kovu (ve spektru jsou dva  $^{19}\text{F}$  signály), při pH 4,2 dusík koordinován není, komplex tvoří diaquakomplex (ve spektru jsou dva  $^{19}\text{F}$  signály). S poklesem pH tedy dochází k úbytku formy, kdy je Ln koordinován k sulfonamidickému dusíku, a nárůstu formy, kdy dusík koordinován není (ve spektru čtyři  $^{19}\text{F}$  signály). Z poměru  $^{19}\text{F}$  signálů trifluormethylových skupin (zastoupení dané formy) lze určit pH. Pro komplex  $\text{Eu}^{3+}$  byl pozorován rozdíl chemických posunů mezi odpovídajícími si trifluormethylovými skupinami *N*-koordinovaném komplexu a diaquakomplexu 6 ppm a 1 ppm.[24]

Princip změny koordinační geometrie centrálního iontu kovu v závislosti na pH byl studován u  $\text{Ni}^{2+}$  komplexu (diamagnetický LS- $d^8$  čtvercově planární a paramagnetický HS- $d^8$  oktaedr) s fluorovaným derivátem 5,7-dioxocyklamu **C**. Struktura ligandu **C** s pH citlivým pyridinovým dusíkem (protonizovaný, nebo koordinovaný) je na Obr. 4. Mezi oběma komplexy je výrazný rozdíl chemických posunů  $^{19}\text{F}$  signálu a relaxačních časů, problémem je ale nízká stabilita komplexu v kyselém prostředí.[27]

Dalším příkladem  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky citlivé na pH je komplex  $\text{Fe}^{2+}$  s derivátem 1,4,7-triazacyknonanu (TACN) nesoucím dvě 4-hydroxypyridinové donorové skupiny (ligand **D** na Obr. 4), kdy odštěpením protonů  $-\text{OH}$  skupin dochází ke změně nízkospinového stavu na vysokospinový (tzv. LS/HS spinový cross-over; pH-induced spin state change), což se v  $^{19}\text{F}$  NMR spektru projeví rozdílem chemického posunu jádra  $^{19}\text{F}$  o více než 30 ppm v rozmezí pH 4,6 až 7,4.[28]

Komplexy paramagnetických iontů přechodných kovů ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ) s derivátem tetraamidu DOTA (ligand **E** na Obr. 4) kombinují  $^1\text{H}$  paraCEST efekt a  $^{19}\text{F}$  MRI. Ionty kovů způsobují PRE efekt a posunují  $^1\text{H}$  signál vyměnitelných amidických vodíků ( $^1\text{H}$  paraCEST), 18 atomů  $^{19}\text{F}$  poskytuje intenzivní signál, glukózový zbytek rozpustnost ve vodě a vyměnitelné amidické vodíky reagují na změny pH.[29]  $\text{Fe}^{2+}$  komplex ligandu **F** na Obr. 4 také kombinuje  $^1\text{H}$  paraCEST efekt a  $^{19}\text{F}$  MRI. Je vhodný pro mapování malých změn pH v rozmezí 6,9 až 7,4, což je relevantní pro diagnostiku rakoviny, a zároveň umožňuje nezávisle na pH určit koncentraci kontrastní látky pomocí  $^{19}\text{F}$  MRI. Výhodou je stabilita HS- $\text{Fe}^{2+}$  komplexu na vzduchu při pokojové teplotě.[30] Paramagnetické komplexy  $\text{Ln}^{3+}$  s mono- a diamidy DOTA nesoucími trifluormethylbenzylové zbytky (ligandy **G**, **H** a **I** na Obr. 4) pro určení pH také kombinují  $^1\text{H}$  paraCEST efekt (výměna amidických vodíků s vodou) a  $^{19}\text{F}$  MRI.[31]



Obr. 4: Ligandy komplexů zkoumaných jako <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky citlivé na pH.

Pomocí MRI tedy bude nejspíš brzy možné s využitím pH citlivých paramagnetických <sup>19</sup>F MRI kontrastních látek měřit extracelulární a intracelulární pH.

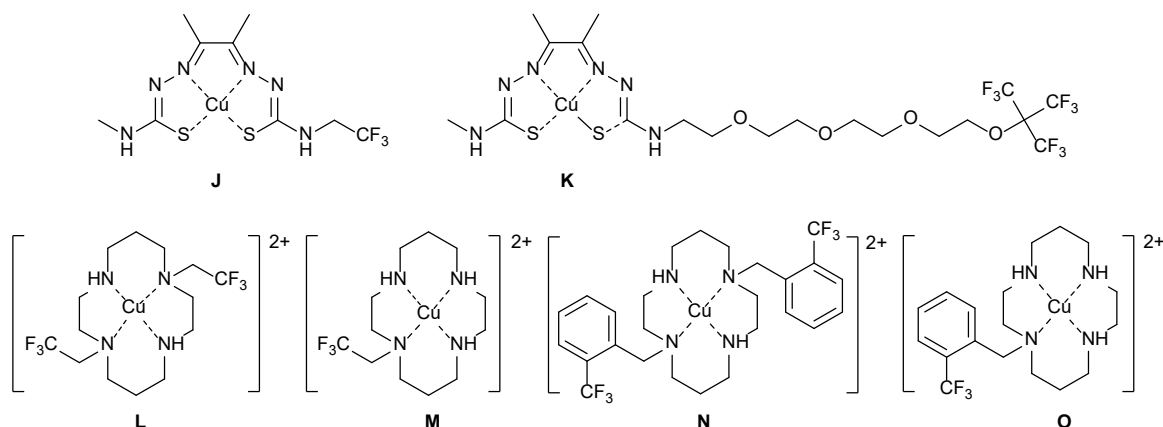
### Redoxně aktivní <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky

Biologická redoxní prostředí se pohybují od velmi redukujících (hypoxické tkáně) až po velmi oxidující (oblasti, kde dochází k oxidativnímu stresu). Pro zkoumání redoxních dějů v živých organismech a interakcí s bioredukčními činidly nebo oxidanty byly jako specifické senzory navrženy fluorované komplexy přechodných kovů. Při redoxním ději dochází ke změně oxidačního stavu centrálního kovového iontu a přechodu mezi různými paramagnetickými stavy, nebo přechodu mezi paramagnetickým a diamagnetickým stavem, což ovlivní <sup>19</sup>F signál.[32]

Pro detekci buněčné hypoxie (nedostatek kyslíku) byly připraveny redoxně aktivní Cu<sup>2+</sup> komplexy. Příklady struktur látek citlivých na hypoxické prostředí jsou na Obr. 5. Hypoxie vyvolá redukční stres, paramagnetický Cu<sup>2+</sup> se redukuje na diamagnetický Cu<sup>+</sup>. Vzdálenost Cu–F je v paramagnetickém komplexu **J** malá (5,6 až 7,4 Å), proto <sup>19</sup>F signál nelze pozorovat. <sup>19</sup>F signál se objeví až po redukcí na Cu<sup>+</sup> (buňky pěstované za hypoxických podmínek; 1 % O<sub>2</sub>).[33] Molekula **K** obsahuje mezi reportérovými atomy fluoru a paramagnetickým

iontem kovu dlouhý linker polyethylenglykolu. Vzdálenost Cu–F je delší (přibližně 18 Å), a proto lze  $^{19}\text{F}$  signál pozorovat i ve stavu  $\text{Cu}^{2+}$ . Paramagnetický komplex má oproti diamagnetickému výrazně kratší  $T_1$  a  $T_2$ , volbou vhodné pulzní sekvence lze tedy selektivně zobrazovat zoxidovanou nebo zredukovanou formu kontrastní látky.[34]

Pro zobrazování lze také využít látky, které jsou specifické pro redukcí určitými biologickými sloučeninami. Příkladem jsou komplexy  $\text{Cu}^{2+}$  s fluorovanými deriváty cyklamů na Obr. 5. Molekuly **L** a **M** s trifluorethylovými pendantními rameny jsou ve srovnání s molekulami **N** a **O** s *o*-trifluormethylbenzyllovými rameny lépe rozpustné ve vodě.[32] Látka **L** byla použita pro detekci exogenního cysteinu v erythrocytech, v podobě  $\text{Cu}^{2+}$  nelze pozorovat  $^{19}\text{F}$  signál, objeví se po redukcí cysteinem na  $\text{Cu}^+$ .[35]



Obr. 5: Komplexy zkoumané jako redoxně aktivní  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky.

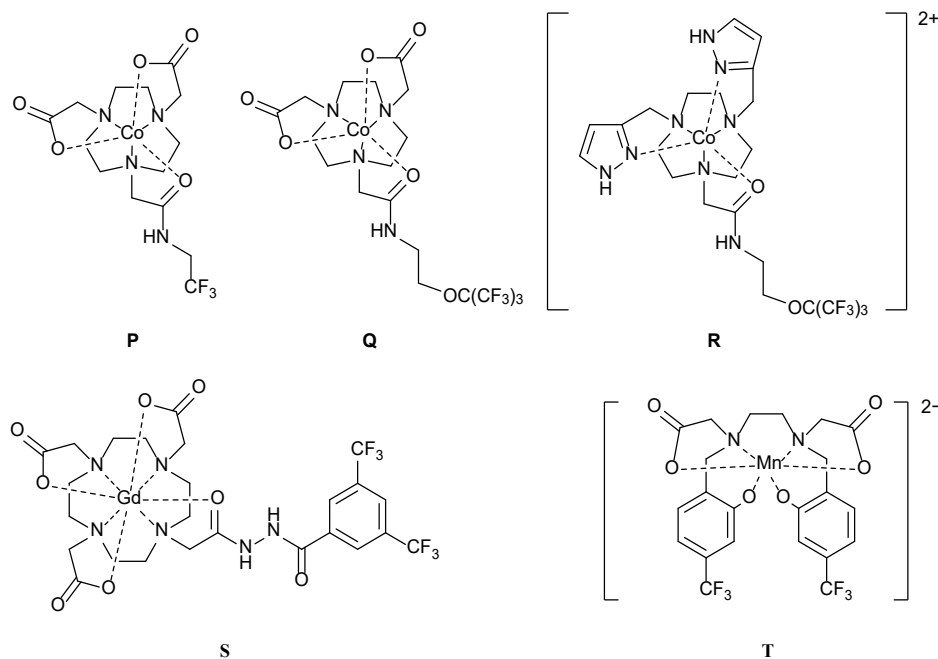
Pro detekci biologické oxidace byly připraveny fluorované redoxně aktivní HS- $\text{Co}^{2+}$  komplexy s fluorovanými deriváty TACN, jejichž struktury jsou na Obr. 6. Reaktivní částice obsahující kyslík (ROS; reactive oxygen species) způsobují oxidativní stres a jejich přítomnost je úzce propojena s různými patologiemi (kardiovaskulární onemocnění, zánětlivá onemocnění, rakovina). Působením ROS dojde k oxidaci na LS- $\text{Co}^{3+}$  (přechod mezi paramagnetickým a diamagnetickým stavem), prodloužení  $T_1$  a  $T_2$  (PRE efekt), dojde k posunu  $^{19}\text{F}$  signálu a k jeho zúžení. Látka **P** se v přítomnosti  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxiduje (reverzibilní oxidace), rozdíl chemických posunů  $^{19}\text{F}$  signálu mezi komplexy HS- $\text{Co}^{2+}$  a LS- $\text{Co}^{3+}$  je 3,6 ppm. Vodný roztok látky **P** je stálý na vzduchu při fyziologickém pH, komplex **P** by mohl být využit při sledování koncentrace ROS *in vivo*.[36]

Dalšími kontrastními látkami jsou molekuly **Q** a **R** na Obr. 6 nesoucí perfluoro-*t*-butylový zbytek, který poskytuje intenzivní  $^{19}\text{F}$  signál. Rozdíl chemických posunů  $^{19}\text{F}$  signálu mezi komplexy HS- $\text{Co}^{2+}$  a LS- $\text{Co}^{3+}$  je přibližně 10 ppm. Porovnáním reaktivity komplexu **R** s pyrazolovými pendantními rameny a komplexu **Q** s karboxymethyllovými rameny bylo zjištěno, že malé změny ve vnitřní koordinační sféře centrálního iontu kovu výrazně ovlivňují reaktivitu komplexu a tedy i citlivost  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky vzhledem k oxidantům.[37]

HClO je významná ROS, která ovlivňuje řadu fyziologických a patologických procesů. Pro detekci HClO *in vivo* byl připraven konjugát **S** na Obr. 6. Jedná se o konjugát komplexu  $\text{Gd}^{3+}$  s DOTA a fluorovaného zbytku 3,5-bis(trifluormethyl)benzoové kyseliny, který je ke komplexu připojen bis(hydrazid)ovým spacerem. Kvůli PRE efektu jsou relaxační časy zkráceny a  $^{19}\text{F}$

NMR signál nelze změřit. V přítomnosti HClO dochází k selektivní oxidaci spaceru na N<sub>2</sub> a jeho rozštěpení. Oddělení paramagnetického komplexu od <sup>19</sup>F reportéru se pak projeví intenzivním <sup>19</sup>F NMR signálem.[38]

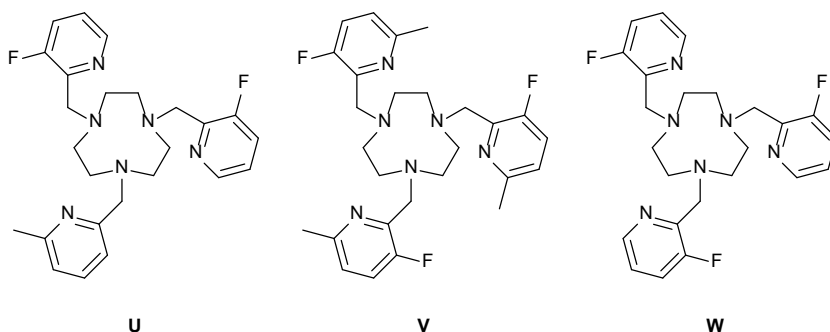
Další látkou vhodnou pro detekci ROS je Mn<sup>2+</sup> komplex **T** na Obr. 6. Jedná se o komplex *N,N'*-bis(2-hydroxy-4-trifluormethylbenzyl)-ethylendiamin-*N,N'*-dioctové kyseliny s Mn<sup>2+</sup>, který se působením ROS reverzibilně oxiduje na Mn<sup>3+</sup>. Velmi široký signál <sup>19</sup>F NMR komplexu HS-Mn<sup>2+</sup> se po oxidaci na Mn<sup>3+</sup> posune přibližně o 10 ppm a výrazně se zúží (menší PRE efekt).[39]



Obr. 6: Komplexy zkoumané jako redoxně aktivní <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky.

### <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky citlivé na teplotu

Paramagnetické HS-Fe<sup>2+</sup> komplexy ligandů **U**, **V** a **W** na Obr. 7 představují termocitlivé <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky. Díky tomu, že se s teplotou mění jejich LS uspořádání na HS, dochází ke změně magnetické susceptibilitě a posunu <sup>19</sup>F NMR signálu.[40]



Obr. 7: Ligandy Fe<sup>2+</sup> komplexů zkoumaných jako <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky citlivé na teplotu.

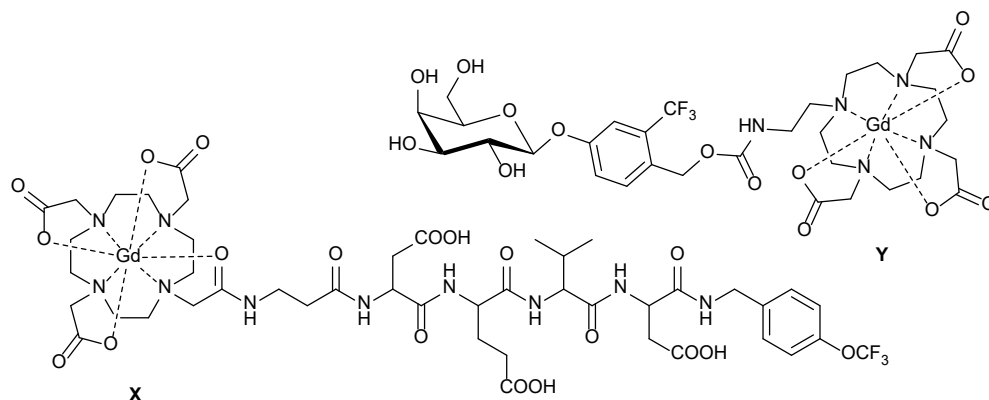
### <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky citlivé na enzymatickou aktivitu

Sledování enzymatické aktivity v živé tkáni organismů poskytuje důležité informace o biologických funkcích.



$^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky citlivé na enzymatickou aktivitu jsou konjugáty složené z paramagnetického komplexu, spaceru citlivého na enzym a skupiny obsahující fluor.  $^{19}\text{F}$  signál se vlivem PRE efektu objeví po odštěpení spaceru působením enzymu. Příkladem je látka **X** na Obr. 8, pomocí které lze sledovat aktivitu kaspázy (kaspáza-3 je markerový enzym apoptózy; využívá se při hodnocení protinádorových léčiv vyvolávajících apoptózu nádorových buněk). Jedná se o konjugát  $\text{Gd}^{3+}$  komplexu derivátu monoamidu DOTA, oligopeptidu citlivého na kaspázu a 4-( $\text{CF}_3\text{O}$ )-benzylaminu.[41] Stejným způsobem lze zkoumat aktivitu metaloproteináz,  $^{19}\text{F}$  reportérem může být perfluoro-*t*-butylová skupina nebo 3,5-bis( $\text{CF}_3$ )-benzylamin, a  $^{19}\text{F}$  signál se objeví po rozštěpení spaceru působením metaloproteinázy.[42], [43]

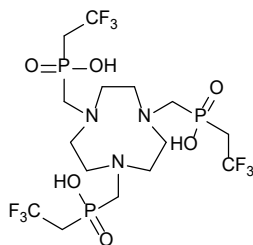
Další možností je odštěpení části  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky působením enzymu, které vyvolá self-immolativní rozklad konjugátu, kdy dojde k oddělení paramagnetického komplexu od  $^{19}\text{F}$  reportéru a nárůstu  $^{19}\text{F}$  signálu. Příkladem je látka **Y** na Obr. 8, pomocí které lze sledovat aktivitu  $\beta$ -galaktosidázy ( $\beta$ -galaktosidáza je markerový enzym genové exprese v buňkách).[44]



Obr. 8: Komplexy zkoumané jako  $^{19}\text{F}$  MRI kontrastní látky citlivé na enzymatickou aktivitu.

## 2 Cíl práce

Cílem diplomové práce je syntéza (a její optimalizace) fluorovaného makrocyclického ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  {1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris[methylen-(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová kyselina]}, jehož struktura je na Obr. 9, a studium jeho komplexů s paramagnetickými ionty přechodných kovů, které byly navrženy jako potenciální kontrastní látky pro  $^{19}\text{F}$  MRI.



$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$

Obr. 9: Struktura cílového ligandu.

Ligand byl připraven již v rámci bakalářské práce, nyní je snaha syntézu reprodukovat, optimalizovat a pokusit se o její škálování.

Hlavním cílem je příprava, charakterizace a zkoumání komplexů paramagnetických ( $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  a  $\text{Cu}^{2+}$ ) a diamagnetických ( $\text{Mg}^{2+}$  a  $\text{Zn}^{2+}$ ) iontů metodami vhodnými pro posouzení použitelnosti při  $^{19}\text{F}$  MRI, tedy relaxometrickým NMR měřením a potenciometrií.

Koordinační sloučeniny, u nichž je při redoxním ději možný přechod mezi paramagnetickým a diamagnetickým stavem ( $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ ,  $\text{HS-Co}^{2+}/\text{LS-Co}^{3+}$ ), nebo změna vlivu PRE efektu ( $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ), a mohly by tedy být použitelné jako redoxně aktivní  $^{19}\text{F}$  MRI „smart“ kontrastní látky, budou podrobeny elektrochemickým studiím.

## 3 Experimentální část

### 3.1 Použité chemikálie

Všechny použité chemikálie jsou komerčně dostupné (Acros, Fluka, Fluorochem, Chemapol, CheMatech, Lachema, Lach-Ner, Merck, Penta, Sigma-Aldrich, VWR International) a byly použity bez další purifikace. Pouze při syntéze kyseliny (2,2,2-trifluorethyl)fosfinové (TFEPA) byl použit bezvodý  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (destilace z  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ , uchování nad molekulovými sítí).

Pro chromatografii na silném kationtovém iontoměničči byl použit Dowex 50 v  $\text{H}^+$  cyklu (AmberChrom 50WX4 hydrogen form, 100–200 mesh; Merck). Pokud je uvedeno množství kationtového iontoměniče, jedná se o množství nabobtnané suspenze.

Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit Silica gel 60 (Acros). Pokud je uvedeno množství  $\text{SiO}_2$ , jedná se o množství suchého  $\text{SiO}_2$ .

### 3.2 Metody pro studium a charakterizaci připravených látek

#### 3.2.1 NMR spektroskopie

NMR spektra pro určování čistoty a charakterizaci připravovaných látek byla měřena pro jádra  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$  na NMR spektrometru Varian NMR System 300 MHz (pseudo-4-kanálová sonda), na NMR spektrometru Varian Inova 400 MHz (ASW 4NUC sonda, nebo ID-PFG sonda pro  $^{19}\text{F}$  relaxační experimenty) a na NMR spektrometru Bruker Avance III 600 MHz (kryosonda:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{31}\text{P}$ , nebo BBO sonda:  $^{19}\text{F}$ ) při teplotě 25 °C. NMR spektra 2,2,2-trifluorethylbromidu byla měřena při teplotě 20 °C. Rezonanční frekvence jednotlivých jader jsou uvedeny v Tab. 1.

Tab. 1: Měřená NMR aktivní jádra a jejich rezonanční frekvence  $\nu$ .

NMR spektrometr	$\nu$ / MHz			
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^{19}\text{F}$	$^{31}\text{P}$
Varian NMR System 300 MHz	299,9	75,4	282,2	121,4
Varian Inova 400 MHz	400,0	100,6	376,3	161,9
Bruker Avance III 600 MHz	600,2	150,9	564,7	243,0

NMR spektra byla zpracována v programu MestReNova.

$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spektra měřená v  $\text{D}_2\text{O}$  byla referencována na interní standard *t*-BuOH ( $\delta_{\text{H}} = 1,24$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 30,29$  ppm), měření v  $\text{CDCl}_3$  na interní standard tetramethylsilan (TMS;  $\delta_{\text{H}} = 0,00$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 0,00$  ppm), nebo na signál zbytkové nečistoty  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}} = 7,26$  ppm) a na centrální linii tripletu  $\text{CDCl}_3$  v  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spektru ( $\delta_{\text{C}} = 77,16$  ppm), měření v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  na signál  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\delta_{\text{H}} = 5,33$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 54,24$  ppm).[45], [46]  $^{19}\text{F}$  NMR spektra byla referencována na externí standard 1% kyselinu trifluormethansulfonovou (TFMS) v  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\delta_{\text{F}} = -79,0$  ppm), externím standardem pro referencování  $^{31}\text{P}$  NMR spekter byla 3%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  v  $\text{D}_2\text{O}$  ( $\delta_{\text{P}} = 0,628$  ppm). Tyto sekundární reference byly referencovány na  $\text{CFCl}_3$  ( $\delta_{\text{F}} = 0,00$  ppm) a na 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $\delta_{\text{P}} = 0,00$  ppm).[47]

Chemické posuny  $\delta$  jsou uvedeny v ppm. Interakční konstanty  $J$  jsou uvedeny v jednotkách Hz. Multiplacita signálů je vyjádřena jako: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet),

m (multiplet). Široký signál je značen zkratkou bs (broad signal).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR znamená, že spektrum bylo měřeno s dekaplinkem vodíkových jader.

NMR spektra měřená na přístroji Varian Inova 400 MHz a Bruker Avance III 600 MHz byla změřena Mgr. Filipem Kouckým.

### 3.2.2 Hmotnostní spektrometrie (MS)

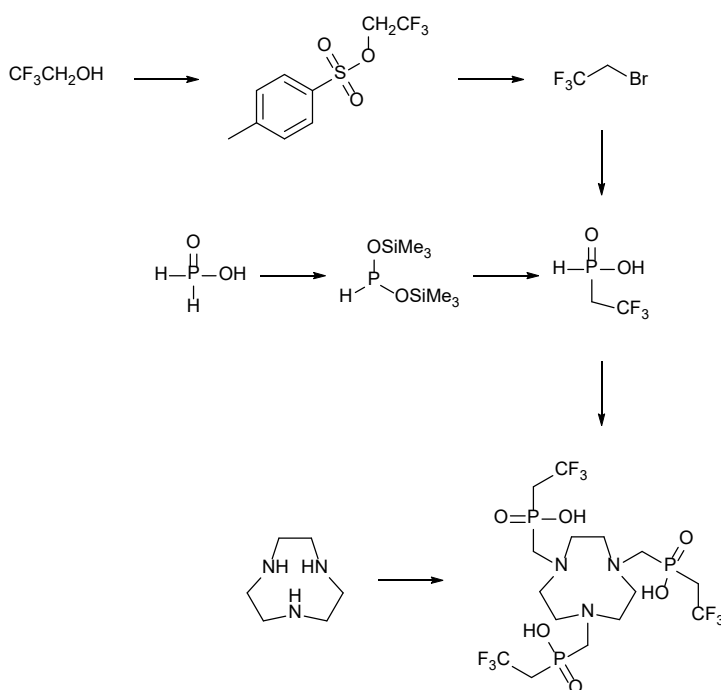
Hmotnostní spektra (MS-ESI) v pozitivním (+) a negativním (-) módu byla měřena na hmotnostním spektrometru Waters ACQUITY QDa s ionizací duálním ortogonálním elektrosprejem (ESI; electrospray ionization) a s kvadrupólovým analyzátozem.

### 3.2.3 Tenkovrstevná chromatografie (TLC)

Průběh reakcí a chromatografií byl zkoumán tenkovrstevnou chromatografií (TLC; thin layer chromatography) na chromatografických destičkách Silica gel 60 F254 (VWR International).

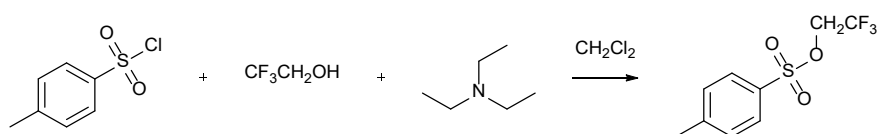
Skvrny na destičce byly vizualizovány pomocí Dragendorffova činidla (aq.  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  a KI v  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), 5% aq.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , UV lampy (vlnová délka 254 nm), 0,5% roztoku ninhydrinu v EtOH nebo par jódu.

## 3.3 Syntetická část



### 3.3.1 2,2,2-trifluorethylester kyseliny *p*-toluensulfonové (2,2,2-trifluorethyl-tosylát)

2,2,2-trifluorethyl-tosylát byl připraven modifikovaným postupem podle literatury.[48]



50,0 g (1,05 ekv.; 500 mmol) 2,2,2-trifluorethanolu (TFE), 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 142 ml (2,15 ekv.; 1,02 mol) triethylaminu (TEA) bylo vneseno do 1000ml baňky s kulatým dnem. Směs byla míchána a chlazená ve vodní lázni s ledem. Dále k ní byl pomocí přikapávací nálevky pomalu přikapán roztok připravený rozpuštěním 90,5 g (1,00 ekv., 475 mmol) tosylchloridu v 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Baňka byla vyjmuta z chladicí lázně a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 dnů.

Reakční směs byla extrahována v 2000ml dělicí nálevce nasyceným roztokem NaCl (2×400 ml) a následně 6M HCl (2×200 ml). Organická fáze byla sušena bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Roztok získaný přefiltrováním přes vatou byl odpařen do sucha na rotační vakuové odparce (RVO). Trifluorethyl-tosylát byl získán ve formě nažloutlého oleje, který stáním v lednici během týdne ztuhl na bílou krystalickou hmotu. Výtěžek byl 108,2 g (90 %).

### Charakterizace

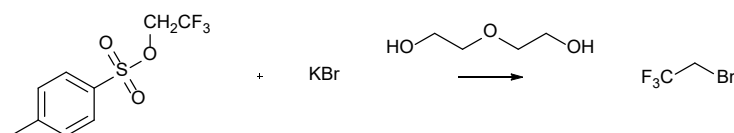
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; 25 °C; CDCl<sub>3</sub>):** 7,81 ppm (d; 2H; arom., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz), 7,38 ppm (d; 2H; arom., <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8,2 Hz), 4,34 ppm (q; 2H; CH<sub>2</sub>; <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8,0 Hz), 2,47 ppm (s; 3H; CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz; 25 °C; CDCl<sub>3</sub>):** 146,1 ppm (s; 1C; arom.), 132,0 ppm (s; 1C; arom.), 130,3 ppm (s; 2C; arom.), 128,2 ppm (s; 2C; arom.), 122,0 ppm (q; 1C; CF<sub>3</sub>; <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 278 Hz), 64,7 ppm (q; 1C; CH<sub>2</sub>; <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38,1 Hz), 21,8 ppm (s; 1C; CH<sub>3</sub>)

**<sup>19</sup>F NMR (376 MHz; 25 °C; CDCl<sub>3</sub>):** -74,2 ppm (t; 3F; CF<sub>3</sub>; <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 8,0 Hz)

### 3.3.2 2,2,2-trifluorethylbromid

2,2,2-trifluorethylbromid byl připraven modifikovaným postupem podle literatury.[49]



Do 1000ml trojhrdlé baňky bylo přidáno 105 g (1,00 ekv.; 413 mmol) trifluorethyl-tosylátu, 250 ml diethylenglykolu, 75,0 g (1,53 ekv.; 630 mmol) KBr a několik varných kamínků. Baňka byla vložena do topného hnízda, pomocí svorky k ní byl připojen kohout přivádějící dusík, malá zátka a Dimrothův chladič, na který byl připojen destilační nástavec (opatřený teploměrem) s nízkoteplotním chladičem. Nízkoteplotní chladič byl naplněn chladicí směsí ethanolu a kapalného dusíku (teplota udržována kolem -70 °C, kontrola teploměrem). K tomuto chladiči byla připevněna 100ml kulatá baňka, která byla chlazená v Dewarově nádobě směsí ethanolu a kapalného dusíku. Aparatura byla uzavřena probublávací baňkou s nujolem. Do Dimrothova chladiče byla přiváděna voda předehřátá na 35 °C (teplota varu produktu přibližně 26 °C). Reakční směs byla zahřívána k varu diethylenglykolu (245 °C). Trifluorethyl-tosylát a KBr byly úplně rozpuštěny až při vyšší teplotě. 2,2,2-trifluorethylbromid byl destilován jako bezbarvá kapalina o vysoké hustotě. Výtěžek byl 65,9 g (98 %).

### Charakterizace

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; 20 °C; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** 3,72 ppm (q; 2H; CH<sub>2</sub>; <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8,9 Hz)

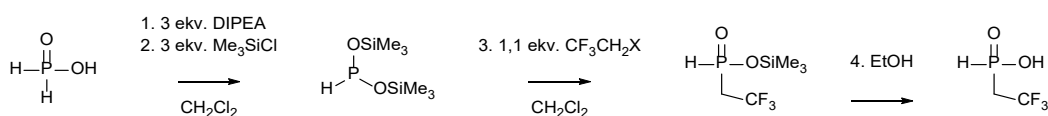
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz; 20 °C;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 123,65 ppm (q; 1C;  $\text{CF}_3$ ;  $^1J_{\text{CF}} = 274$  Hz), 26,43 ppm (q; 1C;  $\text{CH}_2$ ;  $^2J_{\text{CF}} = 37,8$  Hz)

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz; 20 °C;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): -69,63 ppm (t; 3F;  $\text{CF}_3$ ;  $^3J_{\text{FH}} = 8,9$  Hz)

### 3.3.3 Kyselina (2,2,2-trifluorethyl)fosfinová (TFEPA)

TFEPA byla připravena podle bakalářské práce autorky a podle bakalářské práce Mgr. Filipa Kouckého s mírnými modifikacemi a snahou o optimalizaci syntézy.[50], [51]

TFEPA byla připravena dvěma způsoby, v obou případech se jednalo o Arbuzovovu reakci bis(trimethylsilyl)hypofosfitu. K alkylaci byl použit buď komerčně dostupný 2,2,2-trifluoroethyljodid, nebo v předchozí reakci připravený 2,2,2-trifluoroethylbromid. Zpracování reakční směsi po následné hydrolyze se liší podle použitého alkylační činidla ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ ).



#### 3.3.3.1 Příprava bis(trimethylsilyl)hypofosfitu

5,00 g (1,00 ekv.; 75,8 mmol)  $\text{H}_3\text{PO}_2$  bylo naváženo do 250ml trojhrdlé baňky a bylo vloženo magnetické míchadlo. Baňka byla vybavena kohoutem přivádějícím argon, spirálovým chladičem bez přívodu vody opatřeným probublávací baňkou s nujolem a třetí hrdlo bylo uzavřeno septem. Aparatura byla důkladně vyfoukána argonem, reakce byla prováděna při mírném průtoku argonu. Injekční stříkačkou bylo do baňky skrz septum přidáno 50 ml bezvodého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dále bylo do reakční směsi za intenzivního míchání a chlazení (vodní lázeň s ledem) přidáno 29,4 g (3,00 ekv.; 227 mmol) DIPEA a následně 24,7 g (3,00 ekv.; 227 mmol)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  takovou rychlostí, aby se netvořilo příliš mnoho bílé „mlhy“. Reakční směs byla míchána 3 hodiny v argonové atmosféře. Bylo změřeno kontrolní  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum, které potvrdilo kvantitativní vznik bis(trimethylsilyl)hypofosfitu.

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ): 141 ppm (d; 1P; HP;  $^1J_{\text{PH}} = 177$  Hz)

#### 3.3.3.2 Alkylace bis(trimethylsilyl)hypofosfitu 2,2,2-trifluorethyljodidem

17,5 g (1,10 ekv.; 83,4 mmol)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  rozpuštěného v 20 ml bezvodého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bylo pomocí injekční stříkačky přidáno skrz septum do baňky takovou rychlostí, aby se reakční směs příliš nezahřívala a aby nevznikalo velké množství bílé „mlhy“. Reakční směs byla míchána v mírném proudu argonu do druhého dne.

Z malého množství reakční směsi smíchaného s 96% EtOH bylo změřeno kontrolní  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum, podle kterého reakce proběhla s konverzí přibližně 67 % (hlavní nečistotou byla  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ). Reakční směs byla hydrolyzována 60 ml 96% EtOH, přívod argonu byl odpojen. Reakční směs byla převedena do 500ml kulaté baňky a zahuštěna na RVO.

K zahuštěné reakční směsi bylo přidáno malé množství destilované vody a směs byla nanesena na 100 g silného kationtového iontoměnič v  $\text{H}^+$  cyklu. Kolona byla promývána destilovanou vodou, průběh chromatografie byl sledován pomocí indikátorových pH papírků. Kyselá frakce

byla zahuštěna na RVO. Bylo změřeno kontrolní  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum: v reakční směsi byla potvrzena přítomnost TFEPA. Směs dále obsahovala  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , vedlejší fosforové produkty a DIPEA, proto byla chromatografie na kationtovém iontoměničce třikrát opakována, dokud v kontrolním  $^1\text{H}$  NMR spektru nezmizel signál DIPEA.

Roztok 23,8 g (62,7 mmol)  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  v 150 ml 10%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  byl pomalu za míchání přikapán k reakční směsi zbavené DIPEA. Žlutá sraženina  $\text{PbI}_2$  byla odfiltrována na Büchnerově nálevce přes 2 vrstvy filtračního papíru překryté „kaší“ připravenou trháním filtračního papíru na malé kousky a následným rozmočením v destilované vodě. Reakční směs tak byla zbavena iontů  $\text{I}^-$ .

Reakční směs byla probublávána  $\text{H}_2\text{S}$  z Kippova přístroje, jemná černá sraženina  $\text{PbS}$  byla odfiltrována na Büchnerově nálevce přes 2 vrstvy filtračního papíru překryté „kaší“ připravenou trháním filtračního papíru na malé kousky a následným rozmočením v destilované vodě. Filtrát byl znovu probubláván  $\text{H}_2\text{S}$ , dokud nebyly všechny  $\text{Pb}^{2+}$  ionty vysráženy a přestala vznikat černá sraženina.

Reakční směs zbavená DIPEA,  $\text{I}^-$  a  $\text{Pb}^{2+}$  iontů byla zahuštěna na RVO a pro odstranění  $\text{H}_3\text{PO}_3$  nanášena na chromatografickou kolonu: 100 g  $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze  $\text{NH}_3:\text{EtOH}$  1:25. Frakce o objemu 45 ml byly postupně odpařeny na RVO a pomocí TLC a  $^{31}\text{P}$  NMR byly spojeny frakce čisté TFEPA ve formě amonné soli (bílá pevná látka). Izolovaný výtěžek byl přibližně 5,2 g (46 %). Frakce, ve kterých byla přítomna TFEPA a zároveň  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , byly spojeny a společně s materiálem z dalších reakcí s nimi byly provedeny další obdobné chromatografie.

### 3.3.3.3 Alkylace bis(trimethylsilyl)hypofosfitu 2,2,2-trifluorethylbromidem

13,6 g (1,10 ekv.; 83,4 mmol)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Br}$  rozpuštěného v 20 ml bezvodého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bylo pomocí injekční stříkačky přidáno skrz septum do baňky takovou rychlostí, aby se reakční směs příliš nezahřívala a aby nevznikalo velké množství bílé „mlhy“. Reakční směs byla míchána v mírném proudu argonu do druhého dne.

Z malého množství reakční směsi smíchaného s 96%  $\text{EtOH}$  bylo změřeno kontrolní  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum, podle kterého reakce proběhla s konverzí přibližně 72 % (hlavní nečistotou byla  $\text{H}_3\text{PO}_3$ ). Reakční směs byla hydrolyzována 60 ml 96%  $\text{EtOH}$ , přívod argonu byl odpojen. Reakční směs byla převedena do 500ml kulaté baňky a zahuštěna na RVO.

K zahuštěné reakční směsi bylo přidáno malé množství destilované vody a směs byla nanášena na 100 g silného kationtového iontoměničce v  $\text{H}^+$  cyklu. Kolona byla promývána destilovanou vodou, průběh chromatografie byl sledován pomocí indikátorových pH papírků. Kyselá frakce byla zahuštěna na RVO. Bylo změřeno kontrolní  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum: v reakční směsi byla potvrzena přítomnost TFEPA. Směs dále obsahovala  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , vedlejší fosforové produkty a DIPEA, proto byla chromatografie na kationtovém iontoměničce třikrát opakována, dokud v kontrolním  $^1\text{H}$  NMR spektru nezmizel signál DIPEA.

Reakční směs zbavená DIPEA byla zahuštěna na RVO a pro odstranění  $\text{H}_3\text{PO}_3$  nanášena na chromatografickou kolonu: 100 g  $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze  $\text{NH}_3:\text{EtOH}$  1:25. Frakce o objemu 45 ml byly postupně odpařeny na RVO a pomocí TLC a  $^{31}\text{P}$  NMR byly spojeny frakce čisté TFEPA ve formě amonné soli (bílá pevná látka). Izolovaný výtěžek byl přibližně 6,4 g (57 %). Frakce, ve

kterých byla přítomna TFEPA a zároveň  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , byly spojeny a byly s nimi provedeny další obdobné chromatografie.

#### Charakterizace (amonná sůl TFEPA)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ): 6,62 ppm (d; 1H; HP;  $^1J_{\text{HP}} = 576$  Hz), 2,27 ppm (dq; 2H;  $\text{CH}_2$ ;  $^2J_{\text{HP}} = 15,7$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 11,7$  Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ): 138,62 ppm (q; 1C;  $\text{CF}_3$ ;  $^1J_{\text{CF}} = 276$  Hz), 49,32 ppm (dq; 1C;  $\text{CH}_2$ ;  $^1J_{\text{CP}} = 85,0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 28,2$  Hz)

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ): -57,53 ppm (q; 3F;  $\text{CF}_3$ ;  $^3J_{\text{FH}} \approx ^3J_{\text{FP}} \approx 11,8$  Hz)

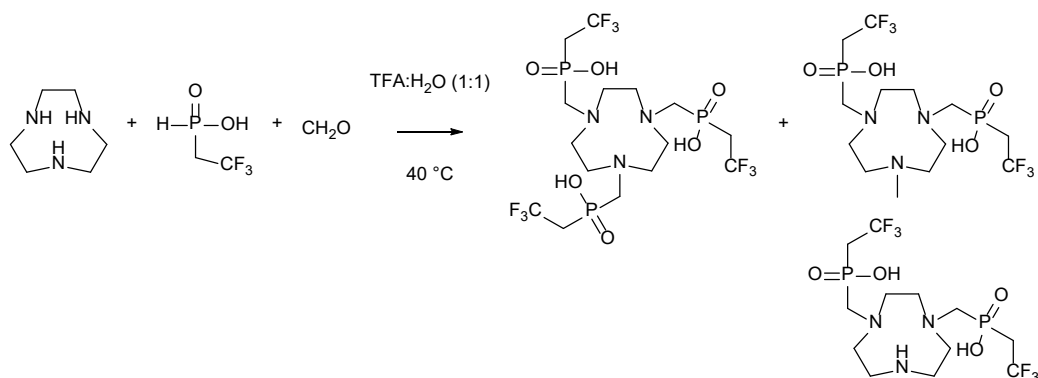
$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ): 14,04 ppm (dm; 1P; HP;  $^1J_{\text{PH}} = 576$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 16,1$  Hz,  $^3J_{\text{PF}} = 11,8$  Hz)

MS-ESI: exp.: (-) 147,0 [ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{PO}_2\text{H}$ ] $^-$  (vyp.: 147,0)

TLC: mf  $\text{NH}_3$ :EtOH 1:25;  $R_f = 0,8$  (ninhydrin; žlutá skvrna)

#### 3.3.4 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris[methylen-(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová kyselina], $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$

Ligand  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  byl připraven podle bakalářské práce autorky s mírnými modifikacemi a snahou o optimalizaci syntézy.[50]



1,2 g (7,3 mmol) TFEPA ve formě amonné soli bylo rozpuštěno v malém množství destilované vody a převedeno do podoby volné kyseliny (nažloutlý olej) chromatografií na 100 g silného kationtového iontoměničce v  $\text{H}^+$  cyklu. Kolona byla promývána destilovanou vodou, průběh chromatografie byl sledován pomocí indikátorových pH papírků. Kyselá frakce TFEPA byla zahuštěna na RVO (absence amonných kationtů byla potvrzena Nesslerovým činidlem).

0,89 g (3,1 ekv.; 6,0 mmol) TFEPA bylo rozpuštěno v 20 ml roztoku  $\text{H}_2\text{O}$ :TFA v poměru 1:1 v 50ml slzové baňce. Dále bylo do baňky přidáno 0,25 g (1,0 ekv.; 1,9 mmol) TACN a 0,19 g (3,2 ekv.; 6,2 mmol) paraformaldehydu. Baňka byla vypláchnuta argonem a uzavřena zátkou. Směs byla míchána a zahřívána při teplotě 40 °C v olejové lázni po dobu 4 dnů.

Po této době bylo změřeno kontrolní  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum, podle kterého reakce proběhla s konverzí přibližně 85 %. Absence TACN byla potvrzena měřením MS-ESI. Reakční směs byla vyjmuta z olejové lázně a několikrát odpařena s destilovanou vodou na RVO pro odstranění nadbytku TFA.



Odparek reakční směsi byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a nanesen na 100 g silného kationtového iontoměniče v H<sup>+</sup> cyklu pro odstranění disubstituovaných cyklů, které jsou vedlejšími produkty reakce. Kolona byla promývána destilovanou vodou do té doby, než bylo pH eluátu neutrální, průběh chromatografie byl sledován pomocí indikátorových pH papírků. Kolona byla ještě promyta 5% vodným NH<sub>3</sub>. Frakce o objemu 10 ml byly zahuštěny na RVO. Byla změřena kontrolní <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F a <sup>31</sup>P NMR spektra a MS-ESI: v prvních vodných frakcích byla potvrzena přítomnost H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>, TFA a fosforových kyselin, v dalších vodných frakcích H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup> se stopami TFA a ve frakcích eluovaných 5% NH<sub>3</sub> směs disubstituovaných cyklů. Pro odstranění TFA byla provedena další chromatografie na kationtovém iontoměniči.

Pro odstranění nezreagované TFEPa byly odparky frakcí zbavených TFA rozpuštěny v malém množství destilované vody a naneseny na chromatografickou kolonu: 50 g SiO<sub>2</sub>, mobilní fáze NH<sub>3</sub>:EtOH 1:25. Frakce o objemu 10 ml byly charakterizovány pomocí TLC a zahuštěny na RVO. Byla změřena kontrolní <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F a <sup>31</sup>P NMR spektra. Frakce obsahující čistou H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup> byly spojeny. S frakcemi, ve kterých byl přítomen ligand a zároveň TFEPa, byly provedeny další obdobné chromatografie.

Ligand ve formě amonné soli byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a převeden do podoby volné kyseliny chromatografií na 100 g silného kationtového iontoměniče v H<sup>+</sup> cyklu. Kolona byla promývána destilovanou vodou, průběh chromatografie byl sledován pomocí indikátorových pH papírků. Kyselá frakce H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup> byla zahuštěna na RVO, H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup> má podobu bezbarvého skla. Izolovaný výtěžek byl přibližně 0,84 g (71 %).

### Charakterizace

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; 25 °C; D<sub>2</sub>O):** 3,62 ppm (s; 12H; N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,44 ppm (d; 6H; N-CH<sub>2</sub>-P; <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 6,4 Hz), 2,88 ppm (dq; 6H; P-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 14,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 11,9 Hz)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (151 MHz; 25 °C; D<sub>2</sub>O):** 125,92 ppm (qd; 3C; CF<sub>3</sub>; <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 275 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 3,0 Hz), 56,27 ppm (d; 3C; P-CH<sub>2</sub>-N; <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 99,0 Hz), 52,37 ppm (s; 6C; N-CH<sub>2</sub>), 36,52 ppm (dq; 3C; P-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 87,6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28,7 Hz)

**<sup>19</sup>F NMR (282 MHz; 25 °C; D<sub>2</sub>O):** -58,22 ppm (td; 9F; CF<sub>3</sub>; <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 11,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FP</sub> = 8,8 Hz)

**<sup>31</sup>P NMR (121 MHz; 25 °C; D<sub>2</sub>O):** 24,07 ppm (m; 3P; CH<sub>2</sub>-P-CH<sub>2</sub>)

**MS-ESI:** exp.: (+) 610,2 [M + H]<sup>+</sup> (vyp.: 610,1), exp.: (+) 632,2 [M + Na]<sup>+</sup> (vyp.: 632,1) exp.: (+) 648,2 [M + K]<sup>+</sup> (vyp.: 648,0)

**TLC:** mf NH<sub>3</sub>:EtOH 1:25; R<sub>f</sub> = 0,6 (Dragendorffovo činidlo; oranžová skvrna, CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O; modrá skvrna)

### 3.3.5 Komplexy H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>

**[Mg(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Co(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Ni(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Cu(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup> a [Zn(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>**

Komplexy [Mg(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Co(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Ni(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Cu(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup> a [Zn(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup> byly připraveny podle bakalářské práce autorky.[50]

Chlorid kovového iontu (1,5 ekv.: MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O a ZnCl<sub>2</sub>) byl rozpuštěn v destilované vodě. Dále k němu byly přidány 3,0 ekv. NaOH

a sraženina hydroxidu byla promyta destilovanou vodou a centrifugována do neutrálního pH (indikátorový pH papírek).  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  (1,0 ekv.) rozpuštěný v malém množství destilované vody byl přidán k sraženině hydroxidu a reakční směs byla míchána při teplotě 50 °C přibližně hodinu. Roztok komplexu byl zahuštěn na RVO a nanesen na malou chromatografickou kolonu: 5 ml  $\text{SiO}_2$ , mobilní fáze  $\text{NH}_3:\text{EtOH}$  1:10. Kolona byla promývána do té doby, než jí prošel pruh obsahující připravený komplex, přebytečné kationty (hydroxidy) zůstaly „na startu“. Získaný roztok komplexu byl odpařen na RVO, charakterizován a krystalizován.

#### **$^{19}\text{F}$ NMR (565 MHz; 25 °C; $\text{D}_2\text{O}$ )**

$[\text{Mg}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ : -57,30 ppm (q; 9F;  $\text{CF}_3$ ;  $^3J_{\text{FH}} \approx ^3J_{\text{FP}} \approx 10,3$  Hz)

$[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ : -49,1 ppm (bs; 9F;  $\text{CF}_3$ )

$[\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ : -47,8 ppm (bs; 9F;  $\text{CF}_3$ )

$[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ : -53,7 ppm (bs; 9F;  $\text{CF}_3$ )

$[\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ : -57,21 ppm (q; 9F;  $\text{CF}_3$ ;  $^3J_{\text{FH}} \approx ^3J_{\text{FP}} \approx 10,5$  Hz)

#### **$[\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$**

Ve víalce bylo v malém množství destilované vody rozpuštěno 30 mg (1,0 ekv.; 49  $\mu\text{mol}$ )  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$ . Do roztoku bylo přidáno 9,3 mg (0,95 ekv.; 47  $\mu\text{mol}$ )  $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  a magnetické míchadlo, reakční směs byla míchána. Do roztoku byla dále ponořena pH elektroda Mettler Toledo připojená k pH-metru Jenway 3505 (P-LAB a.s.). Vodným roztokem  $\text{NH}_3$  bylo upraveno pH na 7. Reakční směs byla míchána při teplotě 50 °C do druhého dne. Roztok komplexu byl odpařen na RVO, charakterizován a krystalizován z koncentrovaného vodného roztoku difúzí acetonu. Světle růžové krystaly byly charakterizovány pomocí rentgenové difrakce.

**$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ):** -39,9 ppm (bs; 9F;  $\text{CF}_3$ )

#### **$[\text{Cr}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$**

K 1,00 ml 38,3mM (1,0 ekv., 38  $\mu\text{mol}$ ) roztoku ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  (roztok standardizovaný pomocí  $^{19}\text{F}$  qNMR přes standardizovaný roztok TFA, viz kapitola Elektrochemické studie) bylo přidáno 9,6 mg (0,95 ekv.; 36  $\mu\text{mol}$ )  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . pH tmavě zeleného roztoku bylo upraveno vodným roztokem NaOH na 7. Reakční směs byla míchána při teplotě 90 °C do druhého dne. pH bylo opět upraveno pH na 7 a roztok byl dále míchán při teplotě 90 °C. Tento proces byl opakován, dokud roztok nezměnil barvu na tmavě fialovou (celkem 5 dnů). Roztok komplexu byl přefiltrován přes vat, charakterizován a odpařen ve vakuovém exsikátoru do podoby tmavě fialového oleje (boční produkt NaCl nebyl odstraňován).

**$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ):** -45,5 ppm (bs; 9F;  $\text{CF}_3$ )

#### **$[\text{Fe}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$**

K 1,00 ml 38,3mM (1,0 ekv., 38  $\mu\text{mol}$ ) roztoku ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  (roztok standardizovaný pomocí  $^{19}\text{F}$  qNMR přes standardizovaný roztok TFA, viz kapitola Elektrochemické studie) bylo přidáno 9,7 mg (0,95 ekv.; 36  $\mu\text{mol}$ )  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . pH bylo upraveno vodným roztokem  $\text{NH}_3$

na 7. Reakční směs byla míchána při teplotě 90 °C do druhého dne. Roztok komplexu byl charakterizován a odpařen ve vakuovém exsikátoru do podoby žlutého oleje (boční produkt  $\text{NH}_4\text{Cl}$  nebyl odstraňován).

**$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz; 25 °C;  $\text{D}_2\text{O}$ ):** -28,8 ppm (bs; 9F;  $\text{CF}_3$ )

### 3.3.6 Komplexy $\text{H}_3\text{NOTA}$

Komplexy ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$  (kyselina 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-trioctová):  $[\text{Cr}(\text{NOTA})]$ ,  $[\text{Mn}(\text{NOTA})]^-$ ,  $[\text{Fe}(\text{NOTA})]$ ,  $[\text{Co}(\text{NOTA})]$  a  $[\text{Ni}(\text{NOTA})]^-$  byly připraveny podle literatury s mírnými modifikacemi.[52]

Komplexy byly připraveny pouze jako standard pro elektrochemické studie (viz dále), proto nebyly nijak dále charakterizovány.

#### **$[\text{Cr}(\text{NOTA})]$**

V 25ml slzovité baňce bylo v destilované vodě rozpuštěno 29,7 mg (1,0 ekv.; 98  $\mu\text{mol}$ )  $\text{H}_3\text{NOTA}$ . Do baňky bylo za míchání přidáno 23,5 mg (0,90 ekv.; 88  $\mu\text{mol}$ )  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . pH tmavě zeleného roztoku bylo upraveno vodným roztokem  $\text{NaOH}$  na 7. Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem a roztok změnil barvu na červenou. Z roztoku byla odfiltrována zelená sraženina a filtrát byl odpařen ve vakuovém exsikátoru do podoby červeného prášku (boční produkt  $\text{NaCl}$  nebyl odstraňován). Izolovaný výtěžek byl 17,9 mg (58 %).

#### **$\text{Na}[\text{Mn}(\text{NOTA})]$**

Ve víalce bylo v malém množství destilované vody rozpuštěno 30,0 mg (1,0 ekv.; 99  $\mu\text{mol}$ )  $\text{H}_3\text{NOTA}$ . Do roztoku bylo za míchání přidáno 34,4 mg (0,96 ekv.; 95  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . pH roztoku bylo upraveno vodným roztokem  $\text{NaOH}$  na 7. Roztok byl zahuštěn na RVO a převrstven trojnásobným objemem absolutního  $\text{EtOH}$ . Během týdne se z roztoku vyloučily bezbarvé krystalky, které byly odfiltrovány a sušeny ve vakuovém exsikátoru. Izolovaný výtěžek byl 27,4 mg (81 %).

#### **$[\text{Fe}(\text{NOTA})]$**

Ve víalce bylo v malém množství destilované vody rozpuštěno 50,9 mg (1,0 ekv.; 168  $\mu\text{mol}$ )  $\text{H}_3\text{NOTA}$ . Do roztoku bylo za míchání přidáno 40,9 mg (0,90 ekv.; 151  $\mu\text{mol}$ )  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . pH roztoku bylo upraveno vodným roztokem  $\text{NaOH}$  na 7. Reakční směs byla hodinu míchána při teplotě 80 °C. Ochlazením roztoku se vyloučily drobné žluté krystalky, které byly odfiltrovány a sušeny ve vakuovém exsikátoru. Izolovaný výtěžek byl 44,2 mg (82 %).

#### **$[\text{Co}(\text{NOTA})]$**

Ve víalce bylo v malém množství destilované vody rozpuštěno 50,0 mg (1,0 ekv.; 165  $\mu\text{mol}$ )  $\text{H}_3\text{NOTA}$ . Do roztoku bylo za míchání přidáno 53,7 mg (0,90 ekv.; 148  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (příprava podle publikace [53]). Reakční směs byla míchána po dobu tří hodin, dále přefiltrována přes vatu a sušena ve vakuovém exsikátoru. Z roztoku se postupně vyloučily tmavě červené jehličkovité krystalky. Izolovaný výtěžek byl 48,8 mg (92 %).

## Na[Ni(NOTA)]

Ve víalce bylo v malém množství destilované vody rozpuštěno 50,0 mg (1,0 ekv.; 165  $\mu\text{mol}$ )  $\text{H}_3\text{NOTA}$ . Do roztoku bylo za míchání přidáno 54,4 mg (0,90 ekv.; 149  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . pH roztoku bylo upraveno vodným roztokem NaOH na 6. Reakční směs byla zahřívána při teplotě 60 °C za vzniku fialového roztoku. Roztok byl zahuštěn na RVO a převrstven trojnásobným objemem absolutního EtOH. Z roztoku se vyloučila fialová sraženina, která byla odfiltrována a sušena ve vakuovém exsikátoru. Izolovaný výtěžek byl 47,2 mg (88 %).

### 3.4 Rentgenostrukturní analýza

Měření krystalových struktur a jejich vyřešení bylo provedeno RNDr. Ivanou Císařovou, CSc. Měření bylo provedeno na čtyřkruhovém difraktometru D8 VENTURE Kappa Duo s plošným detektorem PHOTONIII CMOS (Bruker). Zdrojem rentgenového záření byly dvě vzduchem chlazené mikrofokální lampy I $\mu$ S (Incoatec) se zdrojem 50 kV a 1 mA poskytující záření vlnové délky Cu- $K\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ) nebo Mo- $K\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Monochromatizace záření byla provedena pomocí vrstevnaté rentgenové optiky. Měření bylo provedeno při teplotě 120 K (Cryostream Cooler; Oxford Cryosystem).

Struktury byly upřesňovány prof. RNDr. Janem Kotkem, Ph.D., v programu SHELXTL. Obrázky struktur byly vytvořeny v programu Mercury.

Experimentální údaje ke změřeným strukturám jsou uvedeny v Tab. 2.

Tab. 2: Experimentální parametry změřených krystalových struktur.

Sloučenina	$(\text{NH}_4)_3[\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$	$\text{NH}_4[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2 \cdot 0,75\text{CH}_3\text{OH} \cdot 14,25\text{H}_2\text{O}$	$\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2\text{Br} \cdot 3(\text{CH}_3)_2\text{CO}$
Vzorec	$\text{C}_{15}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{F}_9\text{MnN}_6\text{O}_9\text{P}_3$	$\text{C}_{30}\text{H}_{96}\text{F}_{18}\text{Mn}_3\text{N}_6\text{O}_{36}\text{P}_6$	$\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{CoF}_9\text{N}_4\text{O}_{9,5}\text{P}_3$	$\text{C}_{30,75}\text{H}_{91,5}\text{Co}_3\text{F}_{18}\text{N}_6\text{O}_{33}\text{P}_6$	$\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{BrCo}_2\text{F}_{18}\text{N}_6\text{Na}_3\text{O}_{15}\text{P}_6$
$M_r$	840,29	1809,76	746,31	1778,20	1653,53
Krystalová soustava	Monoklinická	Trigonální	Monoklinická	Trigonální	Monoklinická
Prostorová grupa	$P2_1/n$	$R\bar{3}:H$	$C2/c$	$R\bar{3}:H$	$P2_1/c$
$a / \text{Å}$	16,6902(5)	17,3178(3)	25,658(2)	34,3841(8)	13,7602(6)
$b / \text{Å}$	11,6001(4)	17,3178(3)	9,3786(7)	34,3841(8)	14,0687(6)
$c / \text{Å}$	17,4365(6)	21,8650(7)	24,137(2)	40,961(2)	32,878(1)
$\alpha / ^\circ$	90	90	90	90	90
$\beta / ^\circ$	92,070(1)	90	100,726(3)	90	93,802(2)
$\gamma / ^\circ$	90	120	90	120	90
$U / \text{Å}^3$	3373,6(2)	5678,9(3)	5706,6(8)	41939(2)	6350,7(5)
$Z$	4	3	8	24	4
Nezávislé difrakce	7735	2890	6587	21382	15764
Pozorované difrakce	7231	2770	6208	15240	13905
$R_1(I > 2\sigma(I))$	0,0287	0,0339	0,0472	0,0362	0,0945
$R_2(\text{všechny difrakce})$	0,0307	0,0357	0,0496	0,0601	0,1020
$wR_1(I > 2\sigma(I))$	0,0806	0,0964	0,1074	0,0878	0,2562
$wR_2(\text{všechny difrakce})$	0,0821	0,1096	0,1086	0,1024	0,2617

Sloučenina	$[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	$(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{NH}_4[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Vzorec	$\text{C}_{30}\text{H}_{84}\text{F}_{18}\text{MgN}_6\text{Ni}_2\text{O}_{30}\text{P}_6$	$\text{C}_{15}\text{H}_{38}\text{ClCuF}_9\text{N}_5\text{O}_9\text{P}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{CuF}_9\text{N}_4\text{O}_{9,5}\text{P}_3$	$\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{ClF}_9\text{N}_3\text{O}_{11}\text{P}_3\text{Zn}_2$
$M_r$	1678,58	795,40	750,92	862,55
Krystalová soustava	Trigonální	Triklinická	Monoklinická	Kubická
Prostorová grupa	$R\bar{3}:H$	$P\bar{1}$	$C2/c$	$P2_13$
$a / \text{Å}$	17,5880(4)	8,3574(2)	25,578(1)	14,7089(2)
$b / \text{Å}$	17,5880(4)	10,8556(3)	9,4016(3)	14,7089(2)
$c / \text{Å}$	18,4148(6)	17,8608(4)	24,4262(8)	14,7089(2)
$\alpha / ^\circ$	90	99,815(1)	90	90
$\beta / ^\circ$	90	92,158(1)	101,072(1)	90
$\gamma / ^\circ$	120	110,264(1)	90	90
$U / \text{Å}^3$	4933,2(3)	1489,65(6)	5764,4(3)	3182,3(1)
$Z$	3	2	8	4
Nezávislé difrakce	2516	6824	6568	2426
Pozorované difrakce	2478	6055	6169	2380
$R_1(I > 2\sigma(I))$	0,0197	0,0315	0,0272	0,0266
$R_2(\text{všechny difrakce})$	0,0200	0,0365	0,0291	0,0274
$wR_1(I > 2\sigma(I))$	0,0498	0,0815	0,0739	0,0673
$wR_2(\text{všechny difrakce})$	0,0500	0,0850	0,0753	0,0678

## 3.5 Potenciometrie

### 3.5.1 Příprava a standardizace zásobního roztoku ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf</sup>

V 50ml odměrné baňce bylo v deionizované vodě rozpuštěno 0,6 g (1 mmol) H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf</sup>. Tím byl připraven přibližně 0,02M roztok ligandu.

Srážecími reakcemi (kvalitativní analýza anorganických iontů v Tab. 3) bylo potvrzeno, že v roztoku nejsou přítomny ionty Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> ani NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Tab. 3: Vybrané srážecí reakce pro důkaz přítomnosti iontů Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> a NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Ion	Činidlo	Vzniklá sraženina
Cl <sup>-</sup>	Ag <sup>+</sup> ionty (AgNO <sub>3</sub> )	Bílá
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Ba <sup>2+</sup> ionty (BaCl <sub>2</sub> )	Bílá
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Nesslerovo činidlo K <sub>2</sub> [HgI <sub>4</sub> ]	Hnědá

Roztok byl standardizován pomocí kvantitativního <sup>19</sup>F NMR (<sup>19</sup>F qNMR; quantitative nuclear magnetic resonance) pomocí standardizovaného roztoku TFA.

- 0,1M NaOH: 2 g (0,05 mol) NaOH byly rozpuštěny v destilované vodě v 500ml odměrné baňce. Roztok byl standardizován titrací dihydrátu kyseliny šťavelové na fenolftalein.

0,2 g přibližně přesně (COOH)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O bylo kvantitativně převedeno do titrační baňky a rozpuštěno v destilované vodě. Do baňky bylo přidáno malé množství fenolftaleinu. Roztok byl titrován 0,1M odměrným roztokem NaOH (50ml byreta). Bylo provedeno pět titrací. Navážky (COOH)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, spotřeby NaOH a vypočítané koncentrace NaOH jsou uvedeny v Tab. 4. Přijatá koncentrace odměrného roztoku NaOH byla 103,2 mmol·dm<sup>-3</sup>.

Tab. 4: Navážky (COOH)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, spotřeby NaOH a vypočítané koncentrace NaOH.

$m((\text{COOH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}) / \text{g}$	$V(\text{NaOH}) / \text{ml}$	$c(\text{NaOH}) / \text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$
0,2121	32,60	103,2
0,2202	33,80	103,4
0,2091	32,15	103,2
0,2075	31,90	103,2
0,2076	31,95	103,1
Průměr		103,2

- 0,04M TFA: 4,6 g (0,040 mol) TFA bylo rozpuštěno v destilované vodě v 1000ml odměrné baňce. Roztok byl standardizován na fenolftalein 103,2mM odměrným roztokem NaOH.

50,0 ml 0,04M TFA bylo napipetováno (50ml nedělená pipeta) do titrační baňky. Do baňky bylo přidáno malé množství fenolftaleinu. Roztok byl titrován 103,2mM odměrným roztokem NaOH (50ml byreta). Bylo provedeno pět titrací. Spotřeby NaOH a vypočítané koncentrace TFA jsou uvedeny v Tab. 5. Přijatá koncentrace odměrného roztoku TFA byla 40,5 mmol·dm<sup>-3</sup>.

Tab. 5: Spotřeby NaOH a vypočítané koncentrace TFA.

$V(\text{NaOH}) / \text{ml}$	$c(\text{TFA}) / \text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$
19,60	40,5
19,60	40,5
19,65	40,6
19,60	40,5
19,60	40,5
Průměr	40,5

- $^{19}\text{F}$  qNMR: Do tří různých víalek bylo pomocí byret s mikrometrickým šroubem (přesnost  $\pm 1 \mu\text{l}$ ) napipetováno 200  $\mu\text{l}$  roztoku ligandu a 300  $\mu\text{l}$  40,5mM odměrného roztoku TFA. Do každé víalky bylo ještě přidáno 0,1 ml  $\text{D}_2\text{O}$  (lock pro  $^{19}\text{F}$  qNMR). Z připravených roztoků bylo Mgr. Filipem Kouckým změřeno  $^{19}\text{F}$  qNMR na NMR spektrometru Varian Inova 400 MHz.  $^{19}\text{F}$  signály ( $-58,22$  ppm (ligand) a  $-76,55$  ppm (TFA)) byly integrovány. Dosazením do vztahu (11):

$$c(\text{ligand}) = \frac{V(\text{TFA}) \cdot c(\text{TFA}) \cdot S(\text{ligand})}{3 \cdot S(\text{TFA}) \cdot V(\text{ligand})}, \quad (11)$$

kde  $c$  jsou koncentrace zásobních roztoků,  $V$  pipetované objemy a  $S$  integrální intenzity  $^{19}\text{F}$  signálů ligandu a TFA, byla dopočítána skutečná koncentrace roztoku ligandu. Integrální intenzity  $^{19}\text{F}$  signálů a vypočítané koncentrace roztoku ligandu jsou uvedeny v Tab. 6. Přijatá koncentrace zásobního roztoku ligandu byla 19,2  $\text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .

Tab. 6: Integrální intenzity  $^{19}\text{F}$  signálů a vypočítané koncentrace roztoku ligandu.

$S(\text{ligand})$	$S(\text{TFA})$	$c(\text{ligand}) / \text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$
1,00	1,06	19,1
	1,06	19,1
	1,05	19,3
Průměr		19,2

Koncentrace zásobního roztoku ligandu byla určena také při stanovení disociačních konstant pomocí potenciometrických titrací ligandu (viz níže). Vypočtená koncentrace 19,38  $\text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$  se dobře shoduje s hodnotou získanou pomocí  $^{19}\text{F}$  qNMR.

### 3.5.2 Potenciometrické titrace

Potenciometrické titrace byly provedeny ve spolupráci s RNDr. Janou Havlíčkovou podle postupu popsáno v literatuře.[54], [55]

Byly použity zásobní roztoky připravené RNDr. Janou Havlíčkovou:

- cca 0,2M  $\text{NMe}_4\text{OH}$ : příprava chromatografií vodného roztoku  $\text{NMe}_4\text{Cl}$  (rekrytalizovaný z vroucího  $i\text{-PrOH}$ ) na aniontovém iontoměničči Dowex 1 v  $\text{OH}^-$  cyklu v atmosféře argonu použitím deionizované vody zbavené  $\text{CO}_2$ ; standardizace na hydrogenftalát draselný (acidobazická titrace) s potenciometrickou detekcí,
- cca 0,03M  $\text{HCl}$  v 0,200M  $\text{NMe}_4\text{Cl}$ : příprava zředěním koncentrované  $\text{HCl}$  0,200M roztokem  $\text{NMe}_4\text{Cl}$  (rekrytalizovaný z vroucího  $i\text{-PrOH}$ , pevný sušen nad  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  ve vakuovém exsikátoru); standardizace odměrným roztokem  $\text{NMe}_4\text{OH}$  (acidobazická titrace) s potenciometrickou detekcí,



- 0,05M zásobní roztoky kovů (Tab. 7): příprava rozpuštěním rekrystalizované anorganické soli v deionizované vodě; standardizace odměrným roztokem Chelatonu 3 (chelatomrická titrace).

Tab. 7: Koncentrace zásobních roztoků kovů.

Sůl kovu	$c / \text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$
Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,06253
Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,05071
MnSO <sub>4</sub> <sup>a</sup>	0,04522
Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,05117
Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,05229
CuCl <sub>2</sub>	0,05017
ZnCl <sub>2</sub>	0,04923

<sup>a</sup>MnSO<sub>4</sub> rozpuštěn v 0,003107M HCl

Potenciometrické titrace byly provedeny při teplotě  $25,0 \pm 0,1$  °C. Během titrací byla teplota udržována pomocí dvouplášťových nádob termostatovaných cirkulující vodou. Všechny roztoky byly před použitím temperovány. Konstantní iontová síla byla zajištěna pomocí 0,1M NMe<sub>4</sub>Cl.

Před každým měřením byla titrační nádoba vypláchnuta destilovanou vodou a acetonem a vysušena.

Kombinovaná skleněná/argentchloridová (Ag/AgCl) elektroda (GK 2401B; Radiometer) byla před i po každém měření kalibrována (parametry elektrody se časem mění) titrací 0,03M HCl (do titrační nádoby bylo pomocí byret s mikrometrickým šroubem (přesnost  $\pm 0,001$  ml) napipetováno 2,502 ml 0,03M HCl a 2,515 ml deionizované vody) odměrným roztokem 0,2M NMe<sub>4</sub>OH za podmínek měření. Ze závislosti elektrodového potenciálu  $E$  (přesnost 0,1 mV) na relativní koncentraci  $\text{H}^+$  [ $\text{H}^+$ ] dané vztahem (12):

$$E = E^\circ + S \cdot \log[\text{H}^+] + J_A \cdot [\text{H}^+] + J_B \cdot \frac{K_w}{[\text{H}^+]}, \quad (12)$$

kde  $E^\circ$  je standardní elektrodový potenciál,  $S$  Nernstova směrnice,  $[\text{H}^+]$  relativní koncentrací  $\text{H}^+$ ,  $K_w$  iontový součin vody,  $J_A$  kyselá chyba elektrody a  $J_B$  alkalická chyba elektrody, byly určeny kalibrační parametry  $E^\circ$ ,  $S$ ,  $J_A$  a  $J_B$ .

Pro každý systém byla nejprve provedena orientační titrace pro nastavení experimentu (metoda „in-cell“, nebo „out-of-cell“; titrační činidlo 0,2M NMe<sub>4</sub>OH).

Titrace „in-cell“ každého systému byla provedena nejméně třikrát. Před a po každé titraci byla vždy provedena kalibrační titrace. Objemy jednotlivých zásobních roztoků (HCl, ligand, kov) a deionizované vody uvedené v Tab. 8 byly do titrační nádoby pipetovány pomocí byret s mikrometrickým šroubem, počáteční objem titrovaného roztoku byl vždy přibližně 5 ml při koncentraci ligandu [nebo ligandu a kovu v poměru 1:1 (5% nadbytek ligandu)] v titrační nádobě přibližně  $4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .

Tab. 8: Objemy jednotlivých zásobních roztoků a deionizované vody.

Titrace	<i>V</i> / ml			
	kov	H <sub>2</sub> O	HCl	ligand
H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	–	1,509	2,502	1,001
Mg <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	0,282	1,207		
Ca <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	0,338	1,157		
Mn <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	0,383	1,107		
Cu <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	0,383	1,107		
Zn <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	0,383	1,107		

Do roztoku byla ponořena elektroda. Roztok byl za stálého míchání titrován 0,2M roztokem NMe<sub>4</sub>OH, odměrný roztok byl do titrační nádoby přidáván počítačem řízenou byretou (2-ml ABU 900; Radiometer). Rozmezí pH titrací bylo 1,6 až 12,1 (nejméně 40 bodů na titraci). Zároveň bylo třeba zabránit kontaminaci alkalického roztoku vzdušným CO<sub>2</sub>, proto byl nad roztok přiváděn proud dusíku, který byl nasycen vodní párou probubláváním roztokem o stejné iontové síle jako titrovaný roztok (0,1M NMe<sub>4</sub>Cl), aby nedocházelo k odpařování roztoku a tedy změně koncentrace. Závislost elektrodového potenciálu na objemu přidaného roztoku NMe<sub>4</sub>OH (závislost *E* na *V*) byla sledována pomocí potenciometru (PHM 240 pH-metr; Radiometer). Titrace byly provedeny pro volný ligand a pro jeho komplexy s ionty kovů: Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> a Zn<sup>2+</sup>.

Při potenciometrických titracích bylo důležité, aby bylo v každém bodě titrace před změřením elektrodového potenciálu dosaženo termodynamické rovnováhy. Pomalý vznik komplexů ligandu s ionty Co<sup>2+</sup> a Ni<sup>2+</sup> (celková doba titrace by byla příliš dlouhá pro udržení konstantních kalibračních parametrů elektrody) byl proto zkoumán metodou „out-of-cell“, tedy přípravou každého bodu titrace do samostatné zkumavky (20 zkumavek pro jednu titraci, dvě titrace pro každý systém). Objemy jednotlivých zásobních roztoků (HCl, ligand, kov) a deionizované vody byly do titrační nádoby pipetovány pomocí byret s mikrometrickým šroubem, počáteční objem titrovaného roztoku byl vždy přibližně 1 ml při koncentraci ligandu a kovu v poměru 1:1 v titrační nádobě přibližně 4 mmol·dm<sup>-3</sup> (5% nadbytek ligandu). Objemy zásobních roztoků a deionizované vody jsou uvedeny v Tab. 9.

Tab. 9: Objemy jednotlivých zásobních roztoků a deionizované vody.

Titrace	<i>V</i> / ml			
	kov	H <sub>2</sub> O	HCl	ligand
Co <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>	0,0665	0,231	0,500	0,200
Ni <sup>2+</sup> –H <sub>3</sub> NOTP <sup>tfē</sup>				

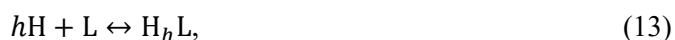
Příslušné množství odměrného roztoku NMe<sub>4</sub>OH pro titraci iontů Co<sup>2+</sup> a Ni<sup>2+</sup> (0,000 ml až 0,114 ml s přidavkem 0,006 ml) bylo do jednotlivých zkumavek přidáno počítačem řízenou byretou, rozmezí pH bylo 1,6 až 6,0 pro titraci iontů Co<sup>2+</sup> i Ni<sup>2+</sup>. Zkumavky byly vyfoukány dusíkem a uzavřeny. Po dosažení termodynamické rovnováhy (ionty Co<sup>2+</sup>: jeden den, ionty Ni<sup>2+</sup>: jeden týden) byl změřen potenciál skleněné kombinované elektrody. Před a po každé titraci byla vždy provedena kalibrační titrace.

Data získaná potenciometrickými titracemi byla vyhodnocena RNDr. Janou Havlíčkovou a prof. RNDr. Janem Kotkem, Ph.D., v programu OPIUM (proložení experimentálních bodů křivkou: funkcí nelineární regrese s metodou nejmenších čtverců).[56] Pro výpočty byly použity

hodnoty součinu vody ( $pK_w = 13,81$  pro  $I(\text{NMe}_4\text{Cl}) = 0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$  a teplotu  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) a hodnoty konstant stability systémů  $\text{M}^{2+}\text{-OH}^-$  nalezené v literatuře.[57]

### 3.5.3 Výpočet termodynamických konstant

Protonizaci ligandu L (pro přehlednost nejsou uvedeny náboje) lze zapsat rovnicí (13):



pro celkovou protonizační konstantu  $\beta_h$  platí vztah (14):

$$\beta_h = \frac{[\text{H}_h\text{L}]}{[\text{H}]^h[\text{L}]}. \quad (14)$$

Jednotlivé kroky protonizace (pro přehlednost nejsou uvedeny náboje) lze vyjádřit rovnicí (15):



pro postupnou (konsektivní) protonizační konstantu  $K_{ph}$  platí vztah (16):

$$K_{ph} = \frac{[\text{H}_{h+1}\text{L}]}{[\text{H}]\cdot[\text{H}_h\text{L}]}. \quad (16)$$

Mezi celkovou protonizační konstantou a postupnými protonizačními konstantami platí vztah (17):

$$\beta_h = K_{p1} \cdot K_{p2} \cdot K_{p3} \cdot \dots \cdot K_{ph}, \quad (17)$$

jehož úpravou se získá vztah (18):

$$\log \beta_h = \log K_{p1} + \log K_{p2} + \log K_{p3} + \dots + \log K_{ph} \quad (18)$$

a také vztah (19):

$$\log K_{ph} = \log \beta_h - \log \beta_{h-1}, \quad (19)$$

pomocí kterého lze z celkových protonizačních konstant získaných pomocí programu OPIUM dopočítat postupné protonizační konstanty. Některé konstanty se nedají určit, protože jsou mimo rozmezí pH použitého při titracích.

Obecnou komplexaci ligandu L (L značí plně deprotonizovanou formu ligandu; pro přehlednost nejsou uvedeny náboje) lze zapsat rovnicí (20):



pro celkové konstanty stability komplexů  $\text{H}_h\text{L}_l\text{M}_m$  ligandu L s kovovými ionty M platí vztah (21):

$$\beta_{hlm} = \frac{[\text{H}_h\text{L}_l\text{M}_m]}{[\text{H}]^h\cdot[\text{L}]^l\cdot[\text{M}]^m}. \quad (21)$$

Celkové konstanty stability pro jednotlivé systémy kov–ligand byly získány pomocí programu OPIUM. Pro systémy kov–ligand  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  platí  $l = m = 1$ .

Výsledné zlogaritmované termodynamické konstanty pro ligand i pro všechny zkoumané systémy kov–ligand jsou společně s distribučními diagramy (data pro distribuci částic v roztoku byla získána z programu OPIUM) uvedeny v kapitole Výsledky a diskuze.

## 3.6 Elektrochemické studie

### 3.6.1 Příprava zásobního roztoku ligandu $H_3NOTP^{tfe}$ , komplexů a elektrolytu

#### 3.6.1.1 Příprava a standardizace roztoku ligandu $H_3NOTP^{tfe}$

Byl připraven 0,05M roztok ligandu, 0,8 g (1 mmol)  $H_3NOTP^{tfe}$  bylo rozpuštěno v destilované vodě v 25ml odměrné baňce. Srážecími reakcemi bylo potvrzeno, že v roztoku nejsou přítomny ionty  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$  ani  $NH_4^+$ .

Roztok byl standardizován pomocí  $^{19}F$  qNMR přes standardizovaný roztok TFA stejným způsobem jako zásobní roztok pro potenciometrii (viz kap. 3.5.1). Přijatá koncentrace zásobního roztoku ligandu byla  $38,3 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .

#### 3.6.1.2 Příprava komplexů $H_3NOTP^{tfe}$ a $H_3NOTA$

Vzorky komplexů  $[M^{III}(NOTP^{tfe})]$  a  $[M^{II}(NOTP^{tfe})]^-$  pro voltametrická měření byly připraveny podle Tab. 10. Pro přípravu byl použit zásobní roztok ligandu  $H_3NOTP^{tfe}$  o koncentraci  $38,3 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . Objem roztoku ligandu  $V_{\text{ligand}}$  byl odměřen pomocí automatické pipety do 4ml víalky a přidán k příslušné navážce anorganické soli  $m_{\text{sůl kovu}}$  (přibližně 0,9 ekv.). pH bylo upraveno na přibližně 7,5 pomocí pH elektrody Mettler Toledo a pH-metru Jenway 3505 (P-LAB a.s.) vodným roztokem NaOH a  $NH_3$ . Reakční směs byla míchána při teplotě  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  do druhého dne.

Tab. 10: Vzorky komplexů  $[M^{III}(NOTP^{tfe})]$  a  $[M^{II}(NOTP^{tfe})]^-$  pro voltametrická měření.

Vzorek	$V_{\text{ligand}} / \text{ml}$	Sůl kovu	$m_{\text{sůl kovu}} / \text{mg}$
$[Cr^{III}(NOTP^{tfe})]^a$	1,000	$CrCl_3 \cdot 6H_2O$	9,2
$[Mn^{II}(NOTP^{tfe})]^-$		$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	6,8
$[Fe^{III}(NOTP^{tfe})]^b$		$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	9,3
$[Co^{II}(NOTP^{tfe})]^-$		$CoCl_2 \cdot 6H_2O$	8,2
$[Ni^{II}(NOTP^{tfe})]^-$		$NiCl_2 \cdot 6H_2O$	8,2
$[Cu^{II}(NOTP^{tfe})]^-$		$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	5,9

<sup>a</sup>komplexace při teplotě  $90 \text{ }^\circ\text{C}$  do změny zbarvení na tmavě fialovou, <sup>b</sup>pH upraveno vodným roztokem  $NH_3$

Pro přípravu roztoků pro voltametrická měření byly použity komplexy  $[M^{III}(NOTA)]$  a  $[M^{II}(NOTA)]^-$  izolované v pevném stavu.

#### 3.6.1.3 Příprava základního elektrolytu

Postupným mísením 0,1M  $Na_2HPO_4$  (příprava rozpuštěním 35,8 g (100 mmol)  $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$  v destilované vodě v 1l odměrné baňce) a 0,1M  $NaH_2PO_4$  (příprava rozpuštěním 7,8 g (50 mmol)  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$  v destilované vodě v 500ml odměrné baňce) byl připraven 0,1M fosfátový pufr tak, aby jeho pH bylo 7,4.

Dále byly připraveny 0,05M  $(C_2H_5)_4NClO_4$ ,  $NH_4ClO_4$  a  $LiClO_4$ . Navážka příslušného chloristanu (1,25 mmol): 0,287 g  $(C_2H_5)_4NClO_4$ , 0,147 g  $NH_4ClO_4$ , nebo 0,133 g  $LiClO_4$  byla rozpuštěna v destilované vodě v 25ml odměrné baňce.

### 3.6.2 Voltametrická měření

Voltametrie byla provedena ve spolupráci s RNDr. Alanem Liškou, Ph.D., a prof. RNDr. Jiřím Ludvíkem, CSc., na Oddělení molekulární elektrochemie a katalýzy Ústavu fyzikální chemie J. Heyrovského Akademie věd ČR.

Při voltametrické měření byla sledována závislost proudu  $I$  procházejícího pracovní elektrodou ponořenou v analyzovaném roztoku na potenciálu  $E$ , který byl na tuto elektrodu vkládán z vnějšího zdroje (potenciostatická metoda). Závislostí je polarizační křivka. Závislost  $I$  na  $E$  byla zkoumána statickým, rovnovážným měřením (polarografie, lineární voltametrie) nebo dynamickým měřením (cyklická voltametrie).

Měření byla provedena v tříelektrodovém uspořádání:

- pracovní (W; working) elektroda: kapající rtuťová elektroda (DME; dropping mercury electrode), visící kapková rtuťová elektroda (HMDE; hanging mercury drop electrode), Pt elektroda, uhlíková elektroda (C skelný, plane, edge),
- pomocná (A; auxiliary) elektroda: Pt plíšek,
- referenční (R; reference) elektroda: nasycená kalomelová elektroda (SCE; saturated calomel electrode) spojená s analyzovaným roztokem solným můstkem.

Elektrický proud prochází mezi W a A, zatímco R proud neprotéká. Skutečný potenciál W se měří mezi W a R. Zdrojem napětí byl potenciostat Polarographic analyzer PA 3 (Laboratorní přístroje Praha), který udržuje potenciál W na požadované hodnotě, případně ho vyrovná změnou napětí na A, a který je vybaven XY zapisovačem (typ 4102, Laboratorní přístroje Praha).

Dostatečná vodivost (iontová síla  $I = 0,05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ) analyzovaného roztoku byla zajištěna indiferentním elektrolytem ( $\text{LiClO}_4$ ), který byl vybrán na základě polarografie popsané níže.

Před každým měřením byl z analyzovaného roztoku zaváděním proudu argonu pod hladinu (5 min) odstraněn rozpuštěný vzdušný kyslík. Před každým přidáním analytu byl nejprve změřen blank základního elektrolytu (10,0 ml 0,05M  $\text{LiClO}_4$ ).

Koncentrace analytu v elektrochemické cele byla v rozmezí 1 až 5  $\text{mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .

Voltamogramy z jednotlivých měření zapsané na milimetrovém papíře byly vyhodnoceny.

#### 3.6.2.1 Polarografie a lineární voltametrie

Standardní doba kapky byla při polarografii 1 s, rychlost polarizace 10 mV/s (při lineární voltametrické měření potenciál vkládaný na W během měření v absolutní hodnotě lineárně roste).

Nejprve byla proměřena série připravených elektrolytů: 0,1M fosfátový pufr (pH 7,4), 0,05M  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NClO}_4$ , 0,05M  $\text{NH}_4\text{ClO}_4$  a 0,05M  $\text{LiClO}_4$ . Nejvhodnějším elektrolytem byl podle největšího rozsahu potenciálů vybrán 0,05M  $\text{LiClO}_4$ .

Dále již byly měřeny komplexy ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$  a  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{fe}}$ . Lineární voltametrie komplexů ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$  a  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{fe}}$  byla provedena také na elektrodách z tuhých materiálů (Pt, C) při rychlosti polarizace 10 mV/s. Z jednotlivých voltamogramů byly určeny půlvlnové potenciály  $E_{1/2}$ .

U vybraných látek byla provedena logaritmická analýza polarografické křivky. Počet elektronů vyměněných při redoxní reakci  $n$  byl určen pomocí Heyrovského–Ilkovičovy rovnice (22):

$$E = E_{1/2} - \frac{0,059}{n} \cdot \log \frac{I}{I_{lim} - I}, \quad (22)$$

kde  $E$  je potenciál,  $E_{1/2}$  půlvlnový potenciál,  $I$  okamžitý proud (vzdálenost mezi polarografickou křivkou a pomocnou spodní přímkou) a  $I_{lim}$  limitní difúzní proud. Pro logaritmickou analýzu byla vyhodnocována část polarografické křivky v okolí  $E_{1/2}$  (oblast lineárního nárůstu vlny, přibližně 10 až 90 % výšky vlny). Byl sestaven graf závislosti  $E$  na  $\log \frac{I}{I_{lim} - I}$ , jehož směrnici je  $-\frac{0,059}{n}$ .

### 3.6.2.2 Cyklická voltametrie

Cyklická voltametrie komplexů ligandu  $H_3NOTA$  a  $H_3NOTP^{tfe}$  byla provedena na HMDE, nebo na elektrodách z tuhých materiálů (Pt, C) při rychlosti polarizace od 50 do 500 mV/s (při cyklické voltametii se potenciál v absolutní hodnotě nejprve zvyšuje, po dosažení maxima snižuje a tento proces je třikrát opakován).

Z tvaru cyklického voltamogramu pro komplexy ligandu  $H_3NOTA$  a  $H_3NOTP^{tfe}$  bylo určeno, zda je daný elektrochemický děj reverzibilní (přítomny oba píky: katodický i anodický), nebo ireverzibilní (pozorován pík pouze v dopředném scanu). U reverzibilních dějů byly vyhodnocovány další charakteristiky (rozdíl potenciálů anodického  $E_{pa}$  a katodického  $E_{pc}$  píku, podíl proudů anodického  $I_{pa}$  a katodického píku  $I_{pc}$ , nezávislost  $E_{pa}$  a  $E_{pc}$  na rychlosti změny potenciálu  $dE/dt$ ). Standardní redoxní potenciál  $E^\circ$  byl u reverzibilních dějů dopočítán aritmetickým průměrem  $E_{pa}$  a  $E_{pc}$ .

### 3.6.3 UV-Vis spektroeletrochemie

Spektroeletrochemie obecně kombinuje cyklickou voltametii s nezávislou spektroskopickou technikou. V tomto případě se jedná o pomalou cyklickou voltametii, při které jsou zároveň v definovaných okamžicích snímána rozdílová UV-Vis absorpční spektra roztoku v těsné blízkosti elektrody. Aby měřený signál co nejcitlivěji odrážel změny ve složení roztoku při různých potenciálech, je třeba dosáhnout maximální konverze po celé délce optické dráhy. Proto se využívá tenkovrstvých uspořádání s mřížkovou W elektrodou o velké ploše. Pro dosažení srovnatelné časové škály mezi výsledky získanými oběma metodami je nutné rychlost polarizace zvolit co nejnižší – aby se roztok stíhal elektrolyzovat až k stěnám nádoby a aby se během času pořízení každého absorpčního spektra pracovní potenciál příliš nezměnil.

Spektroeletrochemická měření byla provedena v OTTLE (optically transparent thin-layer electrochemical) cele, kterou tvoří 3 elektrody (W: Pt síťka, A: Pt síťka, R (pseudoreferentní): Ag drátek) umístěné mezi dvěma okénky (optická dráha 0,2 mm) z křemene.[58] Nejprve byl měřen blank: vzduch. Dále byla cela naplněna roztokem analytu a umístěna do UV-Vis spektrofotometru UV-Vis Spectrophotometer UV-1800 (Shimadzu) se softwarem UVProbe 2.43. Elektrody byly připojeny k potenciostatu WaveDriver 10 (Pine research) se softwarem Aftermath 1.6.

OTTLE cela byla naplněna roztokem analytu v 0,05M LiClO<sub>4</sub>, koncentrace analytu byla přibližně 5 mmol·dm<sup>-3</sup>. Byly nastaveny parametry měření absorpčních spekter: rozsah vlnových délek λ (nm), rozlišení (nm) a rychlost scanu (počet spekter/s) a parametry pro cyklickou voltametrii: rychlost polarizace (mV/s) a rozsah E (V). Parametry pro jednotlivá spektroelektrochemická měření jsou uvedeny v Tab 11.

Tab. 11: Parametry pro spektroelektrochemická měření.

Systém	Spektrofotometrie			Cyklická voltametrie	
	[λ] nm	[rozlišení] nm	[rychlost scanu] počet spekter/s	[rychlost polarizace] mV/s	[E] mV
[Mn <sup>II/III</sup> (NOTA)] <sup>-/0</sup>	350 – 700	1	0,04	2	0 až 1000
[Mn <sup>III/IV</sup> (NOTA)] <sup>0/+</sup>	270 – 1000		0,02	1	0 až 1800
[Fe <sup>II/III</sup> (NOTP <sup>tfc</sup> )] <sup>0/-</sup>	220 – 550		0,04	2	500 až -500
[Co <sup>II/III</sup> (NOTP <sup>tfc</sup> )] <sup>-/0</sup>	300 – 1000		0,02	2	400 až 1000

Ze získaných hodnot byl v programu Excel sestrojen graf závislosti absorpčních spekter na vloženém napětí. Výsledné grafy jsou uvedeny v kapitole Výsledky a diskuze.

Na základě spektroelektrochemických pozorování oxidace [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> na [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] byly zvoleny podmínky pro elektrosyntézu [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)], viz dále.

### 3.6.4 Elektrosyntéza

[Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] byl připraven elektrosyntézou.

Elektrosyntéza byla provedena v H–cele, nádobě tvořené dvěma částmi oddělenými hustou fritou. Do první části s 5 ml 0,05M LiClO<sub>4</sub> byla ponořena A elektroda (Pt plíšek), do druhé části naplněné 4mM roztokem [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> v 0,05M LiClO<sub>4</sub> byly ponořeny W elektroda (Pt síťka) a R elektroda (SCE). Výška hladiny kapalin v obou částech H–cely byla stejná. Elektrody byly připojeny k potenciostatu a potenciál byl nastaven na 1,1 V. Elektrosyntéza byla ukončena po 18668,3 s (konverze 91 %).

Pro potvrzení, že je v roztoku přítomen [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)], bylo na přístroji Specord 50 Plus se softwarem WinASPECT PLUS (Analytic Jena AG) v rozmezí vlnových délek 190–1100 nm (deuteriová (190–320 nm) a halogenová (320–1100 nm) lampa) při teplotě 25,0 ± 0,1 °C udržované pomocí bloku typu Peltier měřeno UV-Vis absorpční spektrum: rozsah vlnových délek λ (300–800 nm), rozlišení (1,0 nm) a rychlost scanu (10,0 nm/s).

Dále byl roztok zahuštěn na RVO. Přídavkem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> byly vysráženy Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a KClO<sub>4</sub>, které byly odfiltrvány. Bylo měřeno <sup>19</sup>F NMR spektrum filtrátu, které potvrdilo přítomnost diamagnetického LS-d<sup>6</sup> [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)].

<sup>19</sup>F NMR (282 MHz; 25 °C; D<sub>2</sub>O): -57,23 ppm (q; 9F; CF<sub>3</sub>; <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> ≈ <sup>3</sup>J<sub>FP</sub> ≈ 12,0 Hz)

## 3.7 UV-Vis spektroskopie

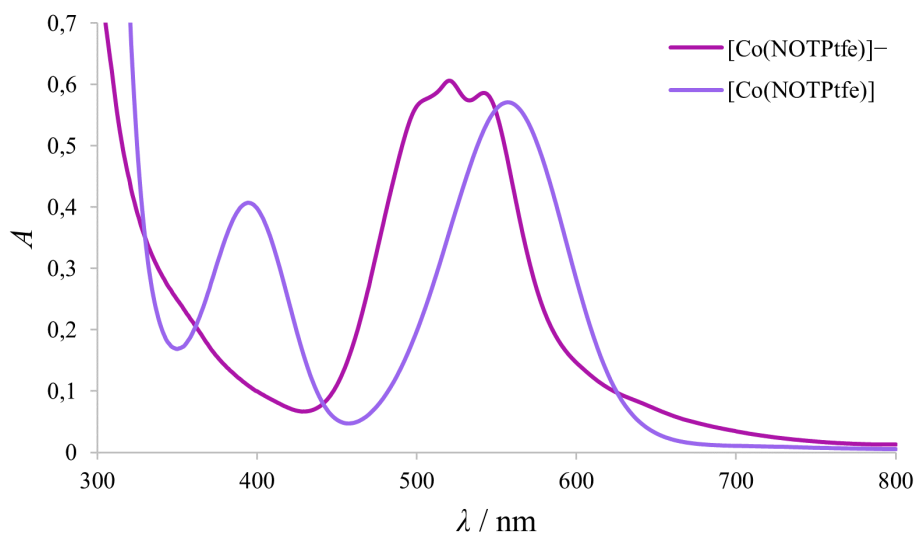
UV-Vis absorpční spektra byla měřena na přístroji Specord 50 Plus se softwarem WinASPECT PLUS (Analytic Jena AG) v rozmezí vlnových délek 190–1100 nm. Spektrofotometr byl

vybaven deuteriovou (190–320 nm) a halogenovou (320–1100 nm) lampou. Teplota byla udržována na  $25,0 \pm 0,1$  °C pomocí bloku typu Peltier.

UV-Vis spektroskopií byly studovány komplexy  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ . Měření bylo provedeno v 1 ml zúžených skleněných kyvetách (optická dráha 10,00 mm). Nejprve byl měřen blank: voda. Absorpční spektra byla měřena v rozsahu vlnových délek 300–800 nm, při rozlišení 1,0 nm a rychlosti scanu 10,0 nm/s. Jednalo se pouze o orientační experimenty, cílem bylo zjistit, zda redoxní děj probíhá, nebo ne. Roztoky komplexů proto nebyly standardizovány. Přibližná koncentrace  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  v kyvetě na začátku experimentu byla  $35 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$  a koncentrace  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$   $6,2 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ .

### 3.7.1 Absorpční spektrum $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ a $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$

Nejprve byla měřena absorpční spektra komplexů  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ . Komplex  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  vykazuje tři blízká absorpční maxima při 502 nm, 520 nm a 542 nm, absorpční maxima komplexu  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  leží při 394 nm a 557 nm, viz Obr 10. Komplexy se liší barvou:  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  je růžový,  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  fialový.



Obr. 10: Absorpční spektrum komplexu  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ .

Z hodnoty absorbance při vlnové délce absorpčního maxima  $A_\lambda$  byla pomocí Lambertova-Beerova zákona (23):

$$A_\lambda = \varepsilon_\lambda lc, \quad (23)$$

kde  $l$  je délka optické dráhy a  $c$  koncentrace komplexu, dopočítána přibližná hodnota extinkčního koeficientu  $\varepsilon_\lambda$ . Získané extinkční koeficienty jsou:  $\varepsilon_{520 \text{ nm}} = 17 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$  pro  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $\varepsilon_{557 \text{ nm}} = 92 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$  pro  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ . Komplex  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  má tedy oproti  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  vyšší  $\varepsilon_\lambda$ , což je obvyklé.[59]

### 3.7.2 Oxidace $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ , redukce $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$

Jako oxidační činidla byly zvoleny  $\text{H}_2\text{O}_2$  a  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ , jako redukční činidla byly testovány  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  a  $\text{NH}_2\text{OH}$ . Před a po každém přidavku činidla bylo měřeno absorpční spektrum.



Každé činidlo bylo ke zkoumanému roztoku komplexu (1,000 ml) přidáváno postupně (dosažení 0,1 ekv., 0,5 ekv., 1 ekv. a 2 ekv.) během několika dnů. Kvůli malým navázkám byl stonásobek množství činidla (1 ekv. podle Tab. 12) rozpuštěn v 10,00 ml destilované vody. Z tohoto zásobního roztoku bylo pomocí automatické pipety odebráno dané množství činidla (10,0 µl, 40,0 µl, 50,0 µl a 100,0 µl) a přidáno přímo do kyvety s komplexem. Kyveta byla uzavřena zátkou a několikrát otočena pro promíchání roztoku.

Tab. 12: Navážka oxidačního a redukčního činidla pro přípravu 10,00 ml zásobního roztoku.

Činidlo		<i>m</i> / (mg)
Oxidační	30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	397
	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	946
Redukční	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	31,0
	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	108
	NH <sub>2</sub> OH·HCl	43,1

Oxidace komplexu [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> na [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] byla úspěšná. V absorpčních spektrech se objevil absorpční pás při 394 nm a absorpční pás při 520 nm se posunoval směrem k 557 nm, zároveň se měnil jeho tvar a *A* vzrostla (komplex [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] má oproti [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> vyšší  $\epsilon$ ). Přítomnost diamagnetického LS-d<sup>6</sup> [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] potvrdilo <sup>19</sup>F NMR a HPLC.

Redukce komplexu [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] na [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> zvolenými činidly nebyla úspěšná. Absorpční spektra se neměnila, pouze klesala *A* kvůli ředění roztoku přidávkem redukčního činidla. K roztoku [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] s přidávkem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> byl proto přidán ještě nadbytek (přibližně 2,4 mg) NaBH<sub>4</sub>. Z roztoku se uvolňovaly bublinky H<sub>2</sub> a redukce byla úspěšná. V absorpčních spektrech klesla *A* (komplex [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> má oproti [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)] nižší  $\epsilon$ ), zároveň se absorpční pás při 557 nm posunoval směrem k 520 nm a měnil se jeho tvar.

Absorpční spektra byla zpracována v programu Excel a jsou uvedena v kapitole Výsledky a diskuze.

## 3.8 Speciální NMR experimenty

### 3.8.1 Podélná, efektivní příčná a příčná relaxace <sup>19</sup>F NMR signálu

Podélné relaxační časy *T*<sub>1</sub> signálů jader <sup>19</sup>F ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfc</sup> a jeho komplexů byly změřeny Mgr. Filipem Kouckým na NMR spektrometru Bruker Avance III 600 MHz, na NMR spektrometru Varian Inova 400 MHz a na NMR spektrometru Varian NMR System 300 MHz. Měření bylo provedeno při teplotě 25 °C a 37 °C pulzní sekvencí Inversion Recovery.[60]

U paramagnetických látek byly z FWHM signálů <sup>19</sup>F dosažením do vztahu (24):

$$T_2^* = \frac{1}{\pi \cdot \text{FWHM}} \quad (24)$$

vypočteny efektivní příčné relaxační časy *T*<sub>2</sub><sup>\*</sup>.

Příčné relaxační časy *T*<sub>2</sub> signálů jader <sup>19</sup>F diamagnetických látek byly změřeny Mgr. Filipem Kouckým na NMR spektrometru Bruker Avance III 600 MHz a na NMR spektrometru Varian Inova 400 MHz. Měření bylo provedeno při teplotě 25 °C a 37 °C pulzní sekvencí CPMG (Carrova-Purcellova-Meiboomova-Gillova sekvence).

Vzorky pro relaxometrická NMR měření byly připraveny podle Tab. 13. Pro přípravu byl použit zásobní roztok ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  o koncentraci  $38,3 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$  (roztok standardizovaný pomocí  $^{19}\text{F}$  qNMR přes standardizovaný roztok TFA, viz kapitola Elektrochemické studie). Objem roztoku ligandu  $V_{\text{ligand}}$  (a objem  $\text{D}_2\text{O}$   $V_{\text{D}_2\text{O}}$  pro přípravu vzorku ligandu) byl odměřen pomocí automatické pipety do 4ml víalky. Desetinásobek navážky anorganické soli  $m_{\text{sůl kovu}}$  (přibližně 0,9 ekv.) pro přípravu komplexu byl rozpuštěn v 100  $\mu\text{l}$  destilované vody, z tohoto roztoku bylo pomocí automatické pipety odebráno 10,0  $\mu\text{l}$  a přidáno k roztoku ligandu. pH bylo upraveno pomocí vodného roztoku NaOH, v případě komplexu  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]$  roztokem  $\text{NH}_3$ . Reakční směs byla míchána při teplotě 50  $^\circ\text{C}$  do druhého dne. Roztok byl dále pomocí Pasteurovy pipety přenesen do NMR kyvety a pomocí pH elektrody Mettler Toledo a pH–metru Jenway 3505 (P–LAB a.s.) bylo vodným roztokem  $\text{NH}_3$  upraveno pH na hodnotu 7,4 (v případě komplexu  $[\text{Mg}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  na 7,5).

Tab. 13: Vzorky ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a jeho komplexů pro měření  $T_1$  a  $T_2$ , nebo výpočet  $T_2^*$  z FWHM signálů  $^{19}\text{F}$ .

Vzorek	$V_{\text{ligand}} / \text{ml}$	$V_{\text{D}_2\text{O}} / \text{ml}$	Sůl kovu	$m_{\text{sůl kovu}} / \text{mg}$	pH
$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$	0,250	0,250	–	–	7,4
$[\text{Mg}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	0,500	–	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	3,9	7,5
$[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^{\text{a}}$	0,500	–	$\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	4,6	7,4
$[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	0,500	–	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3,5	7,4
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]$	0,500	–	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5,2	7,4
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	0,500	–	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	4,2	7,4
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	0,500	–	$\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	4,2	7,4
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	0,500	–	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3,0	7,4
$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	0,500	–	$\text{ZnCl}_2$	2,5	7,4

<sup>a</sup>komplexace při teplotě 90  $^\circ\text{C}$  do změny zbarvení na tmavě fialovou

### 3.8.2 Korekce chemického posunu o příspěvek magnetické susceptibility

Pro chemické posuny  $\delta(^{19}\text{F})$  paramagnetických látek byla Mgr. Filipem Kouckým provedena korekce na efekt BMS (bulk magnetic susceptibility), který způsobuje posun  $^{19}\text{F}$  NMR signálu.[61]

Ke každému vzorku paramagnetického komplexu (stejně vzorky jako pro relaxometrické experimenty) bylo přidáno malé množství 2,2,2-trifluorethanolu (TFE).  $^{19}\text{F}$  NMR bylo měřeno s insertní kyvetou obsahující sekundární referenci. Stejná insertní kyveta byla použita pro měření  $^{19}\text{F}$  NMR TFE v  $\text{D}_2\text{O}$ . Rozdíl mezi naměřenými  $\delta(^{19}\text{F})$  TFE je příspěvek BMS, který byl použit pro korekci.

Naměřené chemické posuny  $^{19}\text{F}$  NMR signálu  $\delta$ , příspěvek BMS paramagnetických látek získaných pomocí TFE a chemické posuny  $^{19}\text{F}$  NMR signálu s korekcí na BMS efekt ( $\delta - \text{BMS}$ ) jsou uvedeny v Tab. 14 (viz kap. 4.1.3).

## 4 Výsledky a diskuze

### 4.1 Syntéza

#### 4.1.1 Příprava kyseliny (2,2,2-trifluorethyl)fosfinové (TFEPA)

TFEPA byla připravena podle bakalářské práce autorky a podle bakalářské práce Mgr. Filipa Kouckého, tedy reakcí bezvodé  $\text{H}_3\text{PO}_2$  s DIPEA a  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  v argonové atmosféře za vzniku  $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$ , následnou alkyací vzniklého  $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$  komerčně dostupným  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  a hydrolyzou esterové skupiny vodným  $\text{EtOH}$ . V reakční směsi bylo pozorováno i malé množství ethylesteru kyseliny (2,2,2-trifluorethyl)fosfinové (molekula **Z1** na Obr. 11), který během zpracování hydrolyzuje na cílovou TFEPA.

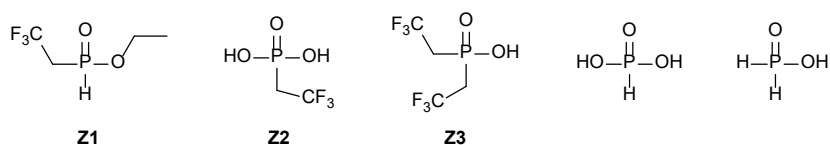
V rámci diplomové práce byl zkoumán další způsob alkylace  $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$ , který by mohl nahradit použití  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  jako alkylačního činidla z důvodu komplikovaného čištění reakční směsi (odstranění  $\text{HI}$ ) a oxidování TFEPA vznikajícím  $\text{I}_2$ . Vybraným alkylačním činidlem byl  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Br}$ , který byl připraven ve vysokém výtěžku (98 %) reakcí  $\text{KBr}$  s trifluorethyl-tosylátem (samotný trifluorethyl-tosylát při alkylationi bis(trimethylsilyl)hypofosfitu nereaguje) získaným reakcí TFE, TEA a tosylchloridu také ve vysokém výtěžku (90 %).

Syntéza byla provedena ze stejného množství výchozích reaktantů; obě alkylační činidla byla přidána v mírném nadbytku (1,1 ekv.). Integrací  $^{31}\text{P}$  NMR signálů bylo zjištěno, že alkylace probíhá za daných podmínek s konverzí přibližně 70 % nezávisle na použitém alkylačním činidle.

Zpracování reakční směsi se ale podle použitého alkylačního činidla liší, což je rozhodující pro výběr činidla pro další syntézy TFEPA.

Reakční směs byla nejprve v obou případech zbavena nadbytku DIPEA chromatografií na silném kationtovém iontoměniči.

Při alkylationi  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$  vzniká  $\text{HI}$ , který je třeba odstranit, protože se v kyselém prostředí a za vyšších teplot rozkládá za vzniku  $\text{I}_2$ , který oxiduje TFEPA na kyselinu (2,2,2-trifluorethyl)fosfonovou (molekula **Z2** na Obr. 11). Ionty  $\text{I}^-$  byly vysráženy nadbytkem  $\text{Pb}^{2+}$  iontů za vzniku  $\text{PbI}_2$ , přebytek  $\text{Pb}^{2+}$  iontů pak odstraněn probubláváním  $\text{H}_2\text{S}$  za vzniku  $\text{PbS}$ . Při alkylationi  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Br}$  k oxidaci TFEPA nedochází,  $\text{HBr}$  se z reakční směsi odstraní odpařováním. Alkylace pomocí  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Br}$  je tedy mnohem výhodnější.



Obr. 11: Vedlejší produkty a fosforové nečistoty přítomné v reakční směsi.

Reakční směs byla dále chromatografií na  $\text{SiO}_2$  zbavena fosforových nečistot (Obr. 11), především  $\text{H}_3\text{PO}_3$ , která vzniká oxidací  $\text{H}_3\text{PO}_2$  zbytkovým kyslíkem a také hydrolyzou bis(trimethylsilyl)fosfitu, který je produktem oxidace  $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$ . Pro přípravu ligandu reakcí Mannichova typu je velmi důležité odstranit všechny nečistoty s P–H vazbou, protože reagují na

nežádoucí vedlejší produkty, které se ze směsi těžko oddělují, a snižují výtěžek. Společně s  $\text{H}_3\text{PO}_3$  byly chromatografií odstraněny i další fosforové nečistoty, které jsou ve směsi přítomny pouze ve stopovém množství:  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , kyselina (2,2,2-trifluorethyl)fosfonová **Z2**, která je produktem oxidace TFEPa, a kyselina bis(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová (molekula **Z3** na Obr. 11), která vzniká pouze v zanedbatelném množství alkylací  $\text{HP}(\text{OSiMe}_3)_2$  do druhého stupně.

TFEPa byla izolována ve formě amonné soli. Amonná sůl TFEPa je bílá pevná látka stálá na vzduchu. Volnou kyselinu lze získat chromatografií na silném kationtovém iontoměnič. Čistá TFEPa má podobu nažloutlého oleje, u kterého lze pouze odhadovat množství TFEPa a zbytkových rozpouštědel, což je problém pro navažování přesného množství pro další reakci. TFEPa se na vzduchu snadno oxiduje na kyselinu 2,2,2-trifluorethylfosfonovou **Z2**.

Syntéza TFEPa byla několikrát reprodukována a optimalizována.

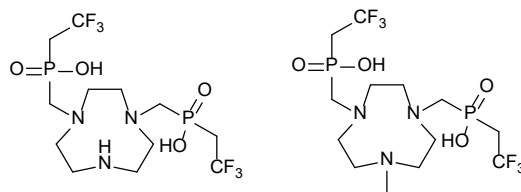
#### 4.1.2 Příprava 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris(methylen-2,2,2-trifluorethylfosfinové kyseliny), $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$

$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  byl připraven podle bakalářské práce reakcí Mannichova typu, tedy reakcí kyseliny s P–H vazbou, sekundárního aminu a paraformaldehydu při teplotě  $40\text{ }^\circ\text{C}$  v kyselém prostředí TFA: $\text{H}_2\text{O}$  1:1. TFA byla použita, protože je vhodným prostředím pro stejné reakce TFEPa s příbuznými makrocyclickými ligandy (cyklen, cyklam). TFA lze z reakční směsi odstranit odpařováním. Zbytkové množství TFA lze zobrazit pomocí  $^{19}\text{F}$  NMR, čehož lze využít při čištění reakční směsi a při referencování.

V rámci diplomové práce bylo zjištěno, že pro syntézu ligandu z 1,0 ekv. TACN stačí 3,1 ekv. TFEPa a 3,2 ekv. paraformaldehydu (dřívější experimenty byly provedeny v nadbytku TFEPa a paraformaldehydu), čímž se sníží množství TFEPa potřebné pro reakci a také množství nečistot při následném čištění reakční směsi od nadbytku TFEPa. V některých případech bylo dokonce možné vynechat chromatografii na  $\text{SiO}_2$ .

Syntéza ligandu byla se stejnou stechiometrií provedena také v trojnásobném množství (0,75 g TACN), konverze reakce získaná integrací  $^{31}\text{P}$  NMR signálu ligandu byla při tomto škálování srovnatelná (přibližně 87 %).

Boční produkty – disubstituované cykly na Obr. 12 – 1,4,7-triazacyklononan-1,4-bis[methylen-(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová kyselina] a 7-methyl-1,4,7-triazacyklononan-1,4-bis[methylen-(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová kyselina] byly odstraněny chromatografií na silném kationtovém iontoměnič v  $\text{H}^+$  cyklu. Při promývání kolony destilovanou vodou byly disubstituované cykly zachyceny na iontoměnič, zatímco  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  z kolony vytekla s mírným zpožděním a nízkomolekulární fosforové kyseliny a TFA bez zdržení.



Obr. 12: Disubstituované cykly přítomné v reakční směsi.

Nezreagovaná TFEPA byla od cílového produktu odstraněna chromatografií na SiO<sub>2</sub>. Produkt ve formě amonné soli má podobu nažloutlého oleje.

Ligand byl převeden do formy volné kyseliny H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfe</sup> chromatografií na silném kationtovém iontoměničce v H<sup>+</sup> cyklu. Zároveň byly odstraněny poslední zbytky TFA. Čistá H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfe</sup> má po odpaření podobu bezbarvého skla, v některých případech tuhé pěny, kterou lze navažovat.

Při práci s ligandem je třeba udržovat pH pod 10, protože v alkalickém prostředí dochází k hydrolyze skupin –CF<sub>3</sub> na –COO<sup>-</sup> a jejich následné dekarboxylaci. Toto chování bylo pozorováno i u derivátu cyklamu se stejným typem pendantního ramene.[62]

Pro určení koncentrace zásobního roztoku ligandu byla zkoumána možnost standardizace pomocí <sup>19</sup>F qNMR přes standardizovaný roztok TFA. Koncentrace získané tímto způsobem jsou v dobré shodě s koncentracemi získanými při stanovení disociačních konstant pomocí potenciometrických titrací ligandu (např. 19,2 mmol·dm<sup>-3</sup> a 19,38 mmol·dm<sup>-3</sup>), což potvrdilo vhodnost metody <sup>19</sup>F qNMR pro zjišťování koncentrace roztoků fluorovaných ligandů.

### 4.1.3 Příprava komplexů H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfe</sup> a H<sub>3</sub>NOTA

#### Komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfe</sup>

V rámci diplomové práce byly úspěšně připraveny komplexy iontů kovů první přechodné řady s ligandem H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfe</sup>, tedy komplexy paramagnetických Cr<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> a Cu<sup>2+</sup> a diamagnetického Zn<sup>2+</sup>. Komplexy vznikají poměrně rychle a již v kyselé pH oblasti, pouze příprava komplexu [Cr(NOTP<sup>tfe</sup>)] vyžaduje vyšší teplotu a trvá déle.

Komplexy byly charakterizovány NMR spektroskopii a hmotnostní spektrometrií. Naměřené chemické posuny <sup>19</sup>F NMR signálu  $\delta$ , příspěvek BMS k chemickému posunu paramagnetických látek získaných pomocí TFE a chemické posuny <sup>19</sup>F NMR signálu korigované o příspěvek magnetické susceptibility ( $\delta - \text{BMS}$ ) jsou společně s barvou jednotlivých komplexů uvedeny v Tab. 14.

Tab. 14: Chemický posun <sup>19</sup>F NMR signálu  $\delta$ , příspěvek BMS, chemický posun <sup>19</sup>F NMR signálu s korekcí na BMS ( $\delta - \text{BMS}$ ) a barva připravených komplexů.

Komplex	<sup>19</sup> F NMR			Signál	Barva
	$\delta$ / ppm	BMS / ppm	$\delta - \text{BMS}$ / ppm		
[Mg(NOTP <sup>tfe</sup> )] <sup>-</sup>	-57,30	-	-57,30	q; J = 10,3 Hz	Bílá
[Cr(NOTP <sup>tfe</sup> )]	-45,5	0,5	-46,0	bs	Fialová
[Mn(NOTP <sup>tfe</sup> )] <sup>-</sup>	-39,9	1,9	-41,8		Bílá
[Fe(NOTP <sup>tfe</sup> )]	-28,8	2,2	-31,0		Žlutá
[Co(NOTP <sup>tfe</sup> )] <sup>-</sup>	-49,1	1,4	-50,5		Růžová
[Ni(NOTP <sup>tfe</sup> )] <sup>-</sup>	-47,8	0,7	-48,5		Modrá
[Cu(NOTP <sup>tfe</sup> )] <sup>-</sup>	-53,7	0,5	-54,2		Modrá
[Zn(NOTP <sup>tfe</sup> )] <sup>-</sup>	-57,21	-	-57,21	q; J = 10,5 Hz	Bílá

Naměřené signály MS-ESI s příslušným přiřazením jsou uvedeny v Tab. 15.

Tab. 15: MS-ESI s příslušnými částicemi komplexů.

Molekula/ion M	Mód	Experiment	Výpočet <sup>a</sup>	Částice
[Mg(NOTP <sup>tfé</sup> )] <sup>-</sup>	(-)	630,2	630,1	M
[Cr(NOTP <sup>tfé</sup> )]	(+)	659,1	659,0	[M + H] <sup>+</sup>
[Mn(NOTP <sup>tfé</sup> )] <sup>-</sup>	(-)	661,2	661,0	M
[Fe(NOTP <sup>tfé</sup> )]	(+)	663,1	663,0	[M + H] <sup>+</sup>
[Co(NOTP <sup>tfé</sup> )] <sup>-</sup>	(+)	667,2	667,0	[M + 2H] <sup>+</sup>
[Ni(NOTP <sup>tfé</sup> )] <sup>-</sup>	(-)	664,9	664,0	M
[Cu(NOTP <sup>tfé</sup> )] <sup>-</sup>	(-)	669,1	669,0	M
[Zn(NOTP <sup>tfé</sup> )] <sup>-</sup>	(-)	670,1	670,0	M

<sup>a</sup>program ChemDraw Professional.

Roztoky obsahující komplexy (nejčastěji amonné sole komplexů) byly krystalizovány pomalou difúzí acetonu do koncentrovaného vodného roztoku komplexu (všechny připravené komplexy jsou dobře rozpustné ve vodě). Získané krystaly komplexů [Mn(NOTP<sup>tfé</sup>)]<sup>-</sup>, [Co(NOTP<sup>tfé</sup>)]<sup>-</sup>, [Ni(NOTP<sup>tfé</sup>)]<sup>-</sup>, [Cu(NOTP<sup>tfé</sup>)]<sup>-</sup> a [Zn(NOTP<sup>tfé</sup>)]<sup>-</sup> byly podrobeny rentgenostrukturní analýze, viz kap. 4.2.1.

### Komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTA

Komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTA byly připraveny podle literatury a nebyly nijak dále charakterizovány.[52] Pouze u [Co(NOTA)] byly rentgenostrukturní analýzou určeny mřížkové parametry pro potvrzení identity z důvodu vyloučení možné redukce na [Co(NOTA)]<sup>-</sup>.

Komplexy [Cr(NOTA)], [Mn(NOTA)]<sup>-</sup>, [Fe(NOTA)], [Co(NOTA)] a [Ni(NOTA)]<sup>-</sup> byly připraveny pouze jako standard pro elektrochemické studie. Komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTA byly vybrány, protože ligand H<sub>3</sub>NOTA je strukturně podobný ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfé</sup> a jeho standardní redoxní potenciály  $E^\circ$  pro dvojice komplexů [M<sup>III</sup>(NOTA)]/[M<sup>II</sup>(NOTA)]<sup>-</sup> již byly publikovány.[52] Komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTA tedy byly připraveny pouze za účelem reprodukovat elektrochemická měření a nastavit parametry pro studie komplexů ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfé</sup>.

## 4.2 Studium komplexů

### 4.2.1 Rentgenostrukturní analýza

Experimentální údaje ke změřeným strukturám jsou uvedeny v Tab. 2 (viz kap. 3.4).

U připravených hexakoordinovaných komplexů je třeba uvažovat několik typů izomerie:

1. Enantiomery  $\Delta/\Lambda$ : Předpony rozlišují enantiomery komplexů, které obsahují tři bidentátní ligandy (trischelátové komplexy) tvořící strukturu „vrtule“. Při pohledu na oktaedr ve směru trojčetné osy chelátový kruh tvoří buď pravotočivou ( $\Delta$ ), nebo levotočivou ( $\Lambda$ ) spirálu.
2. Enantiomery  $\delta/\lambda$ : Předpony rozlišují enantiomery komplexů, které se při Newmanově projekci podél vazby C–C makrocycly (chelátový kruh makrocycly není planární) liší torzním úhlem (úhel N–C–C–N) ethylendiaminového fragmentu. Pokud se při pomyslné snaze překrýt oba donorové atomy dusíku přední dusík otáčí doprava, jedná se o enantiomer  $\delta$ , při rotaci doleva se jedná o enantiomer  $\lambda$ .

3. Enantiomery *R/S*: Předpony rozlišují absolutní konfiguraci daného enantiomeru na chirálním centru, kterým je atom fosforu (tetraedrické okolí a čtyři různé substituenty). Při rozlišování enantiomerů *R/S* se využívá sekvenční pravidlo (Cahnova-Ingoldova-Prelogova notace). Příslušným čtyřem skupinám vázaným na stereogenní centrum se přiřadí prioritita podle atomového čísla vázaného atomu tak, že nejvyšší prioritu má atom s nejvyšším atomovým číslem (v případě stejných atomů uvažujeme sousední atomy). Při pohledu na molekulu ve směru C–X, kde X je substituent s nejnižší prioritou, zbylé tři substituenty leží po obvodu kruhu. Pokud pořadí těchto substituentů s klesající prioritou má směr hodinových ručiček, jedná se o enantiomer *R*, pokud proti směru hodinových ručiček, jedná se o enantiomer *S*.

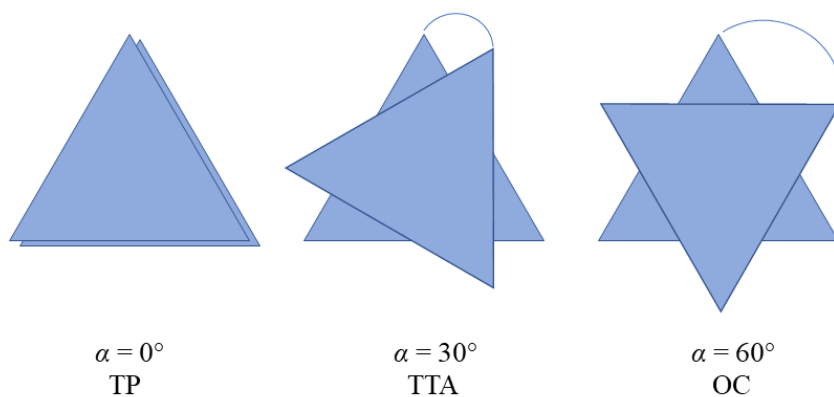
Kombinací těchto typů chiralit lze teoreticky získat celou řadu izomerů. Rentgenostrukturní analýzou bylo ale zjištěno, že komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup> (s jednou výjimkou) tvoří struktury, ve kterých jsou všechny pendantní skupiny otočeny stejným směrem ( $\Delta\Delta\Delta$ , nebo  $\Lambda\Lambda\Lambda$ ), všechny chelátové kruhy makrocyclu jsou prolámány stejným směrem ( $\delta\delta\delta$ , nebo  $\lambda\lambda\lambda$ ) a absolutní konfigurace na všech atomech fosforu je stejná (*RRR*, nebo *SSS*). Celkem lze tedy získat 8 izomerů: 4 diastereoizomerní páry enantiomerů, viz Tab 16. Pro zjednodušení bude dále používán zápis typu  $\Delta\delta R$ .

Tab. 16: Přehled izomerů: diastereoizomery a enantiomery.

Izomery	Enantiomery	
Diastereoizomery	$\Delta\Delta\Delta$ - $\lambda\lambda\lambda$ - <i>SSS</i>	$\Lambda\Lambda\Lambda$ - $\delta\delta\delta$ - <i>RRR</i>
	$\Delta\Delta\Delta$ - $\lambda\lambda\lambda$ - <i>RRR</i>	$\Lambda\Lambda\Lambda$ - $\delta\delta\delta$ - <i>SSS</i>
	$\Delta\Delta\Delta$ - $\delta\delta\delta$ - <i>SSS</i>	$\Lambda\Lambda\Lambda$ - $\lambda\lambda\lambda$ - <i>RRR</i>
	$\Delta\Delta\Delta$ - $\delta\delta\delta$ - <i>RRR</i>	$\Lambda\Lambda\Lambda$ - $\lambda\lambda\lambda$ - <i>SSS</i>

V krystalových strukturách lze nalézt koordinační částice typu  $[M(\text{NOTP}^{\text{tf}_e})]^-$ . Všechny částice (s výjimkou pentakoordinované  $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tf}_e})]^-$  nalezené v  $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tf}_e})]\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) jsou hexakoordinované a mají geometrii deformovaného oktaedru. Pravidelný oktaedr může být obecně deformován třemi způsoby:

1. Protážením/stlačením ve směru dvou protilehlých vrcholů (ve směru čtyřčetné osy), čímž se získá tetragonální bipyramida.
2. Protážením/stlačením ve směru dvou protilehlých stěn (ve směru trojčetné osy), čímž se získá trigonální antiprizma.
3. Vzájemnou rotací protilehlých stěn (kolem trojčetné osy), čímž se získá tzv. twisted trigonální antiprizma, nebo trigonální prizma. Tyto útvary se liší dihedralním úhlem  $\alpha$ , který svírají dva rovnostranné trojúhelníky ležící na rovnoběžných rovinách: trigonální prizma (TP) s  $\alpha = 0^\circ$  (oba trojúhelníky v zákrytu), twisted trigonální antiprizma (TTA) s  $\alpha = 30^\circ$  a pravidelný oktaedr (OC) s  $\alpha = 60^\circ$ . Schematický obrázek těchto útvarů je na Obr. 13.



Obr. 13: Trigonální prizma, twisted trigonální antiprizma a oktaedr.

Deformace se mohou kombinovat.

U „NOTA-like“ komplexů je tedy třeba tyto nepravidelnosti uvažovat a rozlišovat především mezi TTA a OC. Při určování geometrie je rozhodující izomerie vzniklá zatočením chelátových kruhů (TTA:  $\Delta\delta/\Lambda\lambda$  a OC:  $\Delta\lambda/\Lambda\delta$ ), dihedralní úhel  $\alpha$  (zda je blíže k  $30^\circ$ , nebo  $60^\circ$ ), výška kavity (vzdálenost rovin  $N_3$  a  $O_3$ ), koplanarita rovin  $N_3$  a  $O_3$  (vzájemný úhel ideálně  $0^\circ$ ) a úhel mezi centroidy rovin  $N_3$  a  $O_3$  a centrálním iontem  $NQ-M-OQ$  (ideálně  $180^\circ$ ). Tvary koordinační částice  $[M(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  jsou společně s rozhodujícími parametry uvedeny v Tab. 17 a Tab. 18.

U komplexu  $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  byla pozorována jak oktaedrická hexakoordinace u  $\text{NH}_4[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ , tak i čtvercově pyramidální pentakoordinace u  $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . U hexakoordinované částice dochází k významnému prodloužení axiálních vazeb ( $M-N1$  a  $M-O31$ ) vlivem Jahnova-Tellerova efektu, komplex je proto spíše tetragonální bipyramidou.

Pro MRI je klíčová vzdálenost atomu  $^{19}\text{F}$  od paramagnetického iontu kovu  $M$  ( $M \cdots \text{F}$ ), protože právě ta ovlivňuje PRE efekt a šířku NMR signálu. Vzdálenosti  $M \cdots \text{F}$  jsou uvedeny v Tab. 17 a pohybují se v oblasti přibližně 5 až 7 Å, kdy paramagnetický ion kovu významně ovlivňuje relaxační časy. Tyto vzdálenosti jsou ale pouze vzdálenosti získané z rentgenostrukturních dat, kdy je známa vždy pouze jedna konkrétní poloha, kterou komplex zaujme. Chování komplexů v roztoku je ale dynamické, vzdálenosti  $M \cdots \text{F}$  se tedy neustále mění.

Molekulová struktura koordinační částice typu  $[M(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalových strukturách je na Obr. 14 až 22 (teplotní elipsoid: 50% pravděpodobnost, barevnost atomů: vodík, uhlík, dusík, kyslík, fluor, fosfor, mangan, kobalt, nikl, měď, zinek). Experimentální údaje ke změřeným strukturám jsou uvedeny v Tab. 2. Vybrané geometrické parametry koordinačního okolí částic  $[M(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  ze stanovených krystalových struktur komplexů jsou uvedeny v Tab. 17 a Tab. 18.



Tab. 17: Geometrie koordinačního okolí částic  $[M(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  pozorovaná v krystalových strukturách: vazebné vzdálenosti, vzdálenosti  $M \cdots F$  a vzdálenost centroidů.

Sloučenina	$(\text{NH}_4)_3[\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$	$\text{NH}_4[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2 \cdot 0,75\text{CH}_3\text{OH} \cdot 14,25\text{H}_2\text{O}$			
				mol. A	mol. D	mol. G	mol. J
Izomer	$\Delta\delta S$	$\Delta\delta S$	$\Delta\lambda S$	$\Delta\lambda R$	$\Delta\delta S$	$\Delta\lambda R$	$\Delta\delta S$
Geometrie	TP/TTA	TTA	OC	TTA	TTA	TTA	TTA
Vazebné vzdálenosti / Å							
M–N1	2,360(1)	2,335(2)	2,166(2)	2,168(2)	2,168(2)	2,187(2)	2,170(2)
M–N4	2,377(1)	2,335(2) <sup>#</sup>	2,161(3)	2,171(2)	2,178(2)	2,187(2) <sup>#</sup>	2,170(2) <sup>#</sup>
M–N7	2,341(1)	2,335(2) <sup>S</sup>	2,145(2)	2,189(2)	2,184(2)	2,187(2) <sup>S</sup>	2,170(2) <sup>S</sup>
M–O11	2,123(1)	2,113(2)	2,123(2)	2,081(1)	2,092(1)	2,084(1)	2,098(2)
M–O21	2,144(1)	2,113(2) <sup>#</sup>	2,062(2)	2,100(1)	2,098(1)	2,084(1) <sup>#</sup>	2,098(2) <sup>#</sup>
M–O31	2,117(1)	2,113(2) <sup>S</sup>	2,059(2)	2,072(1)	2,075(1)	2,084(1) <sup>S</sup>	2,098(2) <sup>S</sup>
Vzdálenosti $M \cdots F$ / Å							
$M \cdots F121$	6,005(1)	5,869(2)	5,005(3) <sup>a</sup>	5,545(1)	5,540(2)	5,644(1)	5,544(2)
$M \cdots F122$	6,415(1)	6,388(2)	5,956(3) <sup>a</sup>	6,277(1)	6,310(2)	6,341(1)	6,294(2)
$M \cdots F123$	6,877(1)	6,649(2)	6,455(3) <sup>a</sup>	6,339(1)	6,380(1)	6,470(1)	6,406(2)
$M \cdots F221$	5,958(1)	5,869(2) <sup>#</sup>	5,640(2)	5,613(1)	5,514(2)	5,644(1) <sup>#</sup>	5,544(2) <sup>#</sup>
$M \cdots F222$	6,468(1)	6,388(2) <sup>#</sup>	6,276(2)	6,284(1)	6,206(2)	6,341(1) <sup>#</sup>	6,294(2) <sup>#</sup>
$M \cdots F223$	6,831(1)	6,649(2) <sup>#</sup>	6,583(2)	6,428(1)	6,256(2)	6,470(1) <sup>#</sup>	6,406(2) <sup>#</sup>
$M \cdots F321$	5,880(1)	5,869(2) <sup>S</sup>	5,651(2)	5,638(1)	5,654(1)	5,644(1) <sup>S</sup>	5,544(2) <sup>S</sup>
$M \cdots F322$	6,347(1)	6,388(2) <sup>S</sup>	6,333(2)	6,305(1)	6,328(1)	6,341(1) <sup>S</sup>	6,294(2) <sup>S</sup>
$M \cdots F323$	6,836(1)	6,649(2) <sup>S</sup>	6,466(2)	6,438(1)	6,476(1)	6,470(1) <sup>S</sup>	6,406(2) <sup>S</sup>
Vzdálenosti centroidů / Å							
$M \cdots \text{NQ}$	1,662(1)	1,633(2)	1,399(2)	1,437(1)	1,436(1)	1,455(2)	1,435(2)
$M \cdots \text{OQ}$	1,242(1)	1,140(2)	1,091(1)	1,217(1)	1,209(1)	1,256(2)	1,202(2)
$\text{NQ} \cdots \text{OQ}$	2,9042	2,7726	2,4912	2,6529	2,6443	2,7110	2,6369

<sup>#</sup>N4 = N1, O21 = O11, F22 = F12  $[-y + 1, x - y, z]$ ; <sup>S</sup>N7 = N1, O31 = O11, F32 = F12  $[-x + y + 1, -x + 1, z]$

<sup>a</sup>disorder: více zastoupená poloha trifluorethylové skupiny

Sloučenina	Na <sub>3</sub> [Co(NOTP <sup>tf</sup> ) <sub>2</sub> Br ·3(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO		[Mg(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ni(NOTP <sup>tf</sup> ) <sub>2</sub> ·12H <sub>2</sub> O	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> [Cu(NOTP <sup>tf</sup> )Cl ·3H <sub>2</sub> O	NH <sub>4</sub> [Cu(NOTP <sup>tf</sup> ) ·3,5H <sub>2</sub> O	[ZnCl(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ][Zn(NOTP <sup>tf</sup> ) ·2H <sub>2</sub> O
	mol. A	mol. D				
Izomer	ΛλS	ΛλS	ΛδR	ΔΛ()-λλλ-SR()	ΛδR	ΛδR
Geometrie	TTA	TTA	OC	SP-5 <sup>b</sup>	OC	OC
Vazebné vzdálenosti / Å						
M-N1	2,154(8)	2,149(8)	2,103(1)	2,040(2)	2,251(1)	2,191(3)
M-N4	2,163(8)	2,156(8)	2,103(1) <sup>#</sup>	2,021(2)	2,035(1)	2,191(3) <sup>‡</sup>
M-N7	2,162(8)	2,141(8)	2,103(1) <sup>§</sup>	2,254(2)	2,116(1)	2,191(3) <sup>&amp;</sup>
M-O11	2,108(6)	2,127(6)	2,059(1)	1,972(1)	1,989(1)	2,063(3)
M-O21	2,104(6)	2,133(6)	2,059(1) <sup>#</sup>	1,940(1)	2,006(1)	2,063(3) <sup>‡</sup>
M-O31	2,093(7)	2,086(7)	2,059(1) <sup>§</sup>	–	2,360(1)	2,063(3) <sup>&amp;</sup>
Vzdálenosti M···F / Å						
M···F121	5,893(6)	5,887(7)	5,574(1)	5,697(1)	5,634(1)	5,662(3)
M···F122	6,222(6)	6,242(6)	6,233(1)	6,168(1)	6,248(1)	6,309(3)
M···F123	6,803(6)	6,823(6)	6,414(1)	6,582(1)	6,545(1)	6,556(3)
M···F221	5,391(8)	4,559(7)	5,574(1) <sup>#</sup>	5,505(1)	5,556(1)	5,662(3) <sup>‡</sup>
M···F222	5,910(8)	5,097(7)	6,233(1) <sup>#</sup>	6,125(1)	6,271(1)	6,309(3) <sup>‡</sup>
M···F223	6,637(8)	6,290(7)	6,414(1) <sup>#</sup>	6,278(1)	6,409(1)	6,556(3) <sup>‡</sup>
M···F321	5,765(6)	5,744(7)	5,574(1) <sup>§</sup>	5,264(1)	5,237(2) <sup>a</sup>	5,662(3) <sup>&amp;</sup>
M···F322	6,346(6)	6,349(6)	6,233(1) <sup>§</sup>	6,888(2)	6,094(2) <sup>a</sup>	6,309(3) <sup>&amp;</sup>
M···F323	6,699(6)	6,723(6)	6,414(1) <sup>§</sup>	7,169(1)	6,664(2) <sup>a</sup>	6,556(3) <sup>&amp;</sup>
Vzdálenosti centroidů / Å						
M···NQ	1,411(5)	1,396(5)	1,323(1)	1,315(1)	1,358(1)	1,436(1)
M···OQ	1,234(4)	1,223(4)	1,123(1)	–	1,127(1)	1,138(1)
NQ···OQ	2,6445	2,6189	2,4458	–	2,4991	2,5739

<sup>#</sup>N4 = N1, O21 = O11, F22 = F12 [-y + 1, x - y, z]; <sup>§</sup>N7 = N1, O31 = O11, F32 = F12 [-x + y + 1, -x + 1, z]

<sup>‡</sup>N4 = N1, O21 = O11, F22 = F12 [z + 1/2, -x + 3/2, -y + 1]; <sup>&</sup>N7 = N1, O31 = O11, F32 = F12 [-y + 3/2, -z + 1, x - 1/2]

<sup>a</sup>disorder: více zastoupená poloha trifluorethylové skupiny

<sup>b</sup>SP-5: čtvercová pyramida (koordináční číslo 5)

Tab. 18: Geometrie koordinačního okolí částic  $[M(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  pozorovaná v krystalových strukturách: izomerie, geometrie koordinační částice  $[M(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$ , vazebné úhly, dihedrální úhly  $\alpha$  a úhel mezi centroidy a centrálním iontem.

Sloučenina	$(\text{NH}_4)_3[\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$	$\text{NH}_4[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2 \cdot 0,75\text{CH}_3\text{OH} \cdot 14,25\text{H}_2\text{O}$			
				mol. A	mol. D	mol. G	mol. J
Izomer	$\Delta\delta S$	$\Delta\delta S$	$\Delta\lambda S$	$\Delta\lambda R$	$\Delta\delta S$	$\Delta\lambda R$	$\Delta\delta S$
Geometrie	TP/TTA	TTA	OC	TTA	TTA	TTA	TTA
Vazebné úhly / °							
N1–M–N4	75,42(5)	76,49(7) <sup>#</sup>	81,92(9)	81,23(7)	80,75(6)	80,57(7) <sup>#</sup>	81,01(7) <sup>#</sup>
N1–M–N7	76,69(5)	76,49(7) <sup>S</sup>	82,24(9)	81,14(6)	81,50(6)	80,57(7) <sup>S</sup>	81,01(7) <sup>S</sup>
N1–M–O11	80,59(5)	80,15(6)	84,51(9)	83,01(6)	83,04(6)	83,13(6)	83,18(6)
N1–M–O21	137,36(5)	150,05(7) <sup>#</sup>	100,35(9)	157,10(6)	157,32(6)	155,79(6) <sup>#</sup>	160,12(7) <sup>#</sup>
N1–M–O31	129,19(5)	115,86(7) <sup>S</sup>	165,53(9)	112,58(6)	112,68(6)	114,24(6) <sup>S</sup>	108,34(7) <sup>S</sup>
N4–M–N7	75,46(5)	76,49(7) <sup>S</sup>	83,27(9)	81,37(6)	81,42(6)	80,57(7) <sup>S</sup>	81,01(7) <sup>S</sup>
N4–M–O11	129,05(5)	115,86(7) <sup>#</sup>	165,77(9)	108,81(6)	109,11(6)	114,24(6) <sup>#</sup>	108,34(7) <sup>#</sup>
N4–M–O21	80,02(5)	80,15(6) <sup>#</sup>	85,47(9)	82,38(6)	81,75(6)	83,13(6) <sup>#</sup>	83,18(6) <sup>#</sup>
N4–M–O31	141,13(5)	150,05(7) <sup>S</sup>	95,61(9)	156,51(6)	156,94(6)	155,79(6) <sup>S</sup>	160,12(7) <sup>S</sup>
N7–M–O11	140,28(5)	150,05(7) <sup>S</sup>	99,14(9)	159,59(6)	159,60(6)	155,79(6) <sup>S</sup>	160,12(7) <sup>S</sup>
N7–M–O21	129,47(5)	115,86(7) <sup>S#</sup>	167,97(9)	112,03(6)	109,97(6)	114,24(6) <sup>S#</sup>	108,34(7) <sup>S#</sup>
N7–M–O31	81,78(5)	80,15(6) <sup>S</sup>	83,32(9)	82,18(6)	82,21(6)	83,13(6) <sup>S</sup>	83,18(6) <sup>S</sup>
O11–M–O21	88,80(5)	93,65(6) <sup>#</sup>	92,81(8)	87,26(6)	89,19(6)	87,42(6) <sup>#</sup>	90,47(6) <sup>#</sup>
O11–M–O31	88,05(5)	93,65(6) <sup>S</sup>	98,59(9)	92,18(6)	91,60(6)	87,42(6) <sup>S</sup>	90,47(6) <sup>S</sup>
O21–M–O31	91,15(5)	93,65(6) <sup>S</sup>	93,63(8)	88,39(6)	88,73(6)	87,42(6) <sup>S</sup>	90,47(6) <sup>S</sup>
Dihedrální úhly $\alpha$ / °							
N1–NQ–OQ–O11	6,76(7)	24,38(9)	46,0(1)	33,43(8)	33,03(8)	29,08(8)	35,99(9)
N4–NQ–OQ–O21	6,65(6)	24,38(9) <sup>#</sup>	46,9(1)	32,27(8)	33,45(8)	29,08(8) <sup>#</sup>	35,99(9) <sup>#</sup>
N7–NQ–OQ–O31	8,79(6)	24,38(9) <sup>S</sup>	49,6(1)	31,28(8)	32,00(8)	29,08(8) <sup>S</sup>	35,99(9) <sup>S</sup>
Úhel mezi centroidy / °							
NQ–M–OQ	178,03(2)	180	179,49(4)	177,71(2)	177,56(2)	180	180

<sup>#</sup>N4 = N1, O21 = O11, F22 = F12 [-y + 1, x - y, z]; <sup>S</sup>N7 = N1, O31 = O11, F32 = F12 [-x + y + 1, -x + 1, z]

Sloučenina	Na <sub>3</sub> [Co(NOTP <sup>tfc</sup> )] <sub>2</sub> Br ·3(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO		[Mg(H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ][Ni(NOTP <sup>tfc</sup> )] <sub>2</sub> ·12H <sub>2</sub> O	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> [Cu(NOTP <sup>tfc</sup> )]Cl ·3H <sub>2</sub> O	NH <sub>4</sub> [Cu(NOTP <sup>tfc</sup> )] ·3,5H <sub>2</sub> O	[ZnCl(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ][Zn(NOTP <sup>tfc</sup> )] ·2H <sub>2</sub> O
	mol. A	mol. D				
Izomer	ΛλS	ΛλS	ΛδR	ΔΛ()-λλλ-SR()	ΛδR	ΛδR
Geometrie	TTA	TTA	OC	SP-5 <sup>a</sup>	OC	OC
Vazebné úhly / °						
N1-M-N4	82,1(3)	82,8(3)	84,63(4) <sup>#</sup>	85,89(7)	84,91(5)	81,7(1) <sup>‡</sup>
N1-M-N7	81,7(3)	82,0(3)	84,63(4) <sup>S</sup>	84,09(7)	81,46(5)	81,7(1) <sup>&amp;</sup>
N1-M-O11	82,5(3)	81,4(3)	85,86(3)	89,93(7)	85,50(5)	84,3(1)
N1-M-O21	158,9(3)	158,6(3)	96,67(3) <sup>#</sup>	161,44(7)	98,16(5)	102,7(1) <sup>‡</sup>
N1-M-O31	107,5(3)	107,1(3)	170,24(3) <sup>S</sup>	–	163,46(5)	164,6(1) <sup>&amp;</sup>
N4-M-N7	82,0(3)	82,3(3)	84,63(4) <sup>#S</sup>	84,33(6)	84,32(5)	81,7(1) <sup>‡&amp;</sup>
N4-M-O11	110,1(3)	110,5(3)	170,24(3) <sup>#</sup>	172,28(6)	169,93(5)	164,6(1) <sup>‡</sup>
N4-M-O21	84,3(3)	82,3(3)	85,86(3) <sup>#</sup>	88,27(6)	86,39(5)	84,3(1) <sup>‡</sup>
N4-M-O31	159,7(3)	160,2(3)	96,67(3) <sup>#S</sup>	–	98,38(5)	102,7(1) <sup>‡&amp;</sup>
N7-M-O11	158,6(3)	157,5(3)	96,67(3) <sup>S</sup>	101,71(6)	97,26(5)	102,7(1) <sup>&amp;</sup>
N7-M-O21	112,2(3)	111,1(3)	170,24(3) <sup>S#</sup>	112,86(6)	170,69(5)	164,6(1) <sup>&amp;‡</sup>
N7-M-O31	81,8(3)	82,1(3)	85,86(3) <sup>S</sup>	–	82,74(5)	84,3(1) <sup>&amp;</sup>
O11-M-O21	87,2(3)	89,4(3)	93,07(3) <sup>#</sup>	93,71(6)	91,97(4)	92,5(1) <sup>‡</sup>
O11-M-O31	89,2(3)	88,3(3)	93,07(3) <sup>S</sup>	–	91,68(4)	92,5(1) <sup>&amp;</sup>
O21-M-O31	90,6(3)	91,9(3)	93,07(3) <sup>#S</sup>	–	98,22(5)	92,5(1) <sup>‡&amp;</sup>
Dihedrál ní úhly α / °						
N1-NQ-OQ-O11	34,7(4)	33,5(3)	50,39(4)	–	44,82(6)	43,0(2)
N4-NQ-OQ-O21	33,2(3)	33,2(3)	50,39(4) <sup>#</sup>	–	53,70(6)	43,0(2) <sup>‡</sup>
N7-NQ-OQ-O31	34,2(4)	34,7(4)	50,39(4) <sup>S</sup>	–	45,56(6)	43,0(2) <sup>&amp;</sup>
Úhel mezi centroidy / °						
NQ-M-OQ	178,0(1)	178,0(1)	180	–	174,12(2)	180

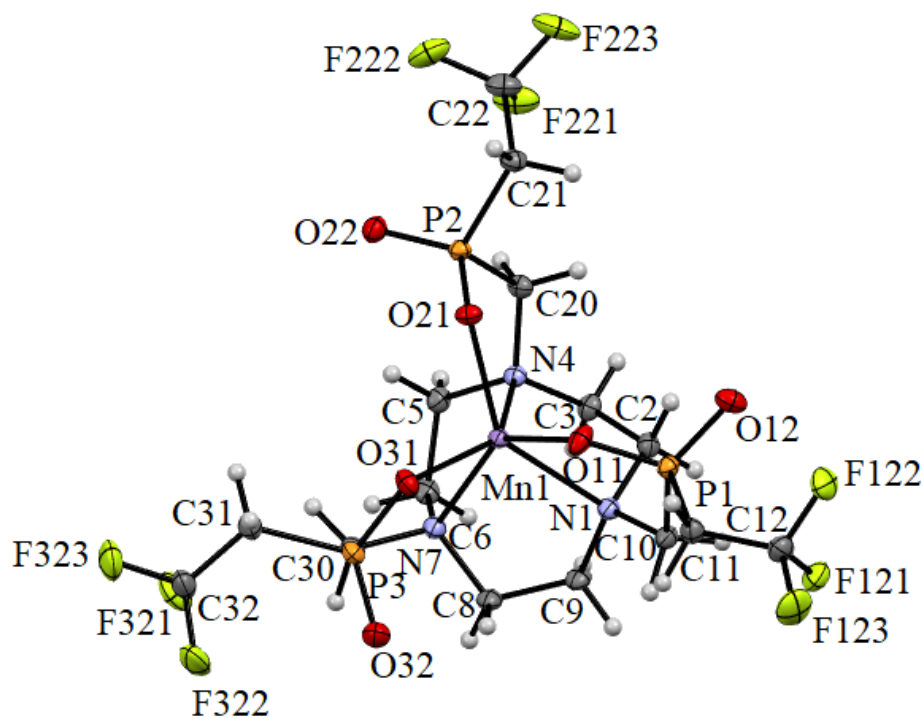
<sup>#</sup>N4 = N1, O21 = O11 [-y + 1, x - y, z]; <sup>S</sup>N7 = N1, O31 = O11 [-x + y + 1, -x + 1, z]

<sup>‡</sup>N4 = N1, O21 = O11 [z + 1/2, -x + 3/2, -y + 1]; <sup>&</sup>N7 = N1, O31 = O11 [-y + 3/2, -z + 1, x - 1/2]

<sup>a</sup>SP-5: čtvercová pyramida (koordináční číslo 5)

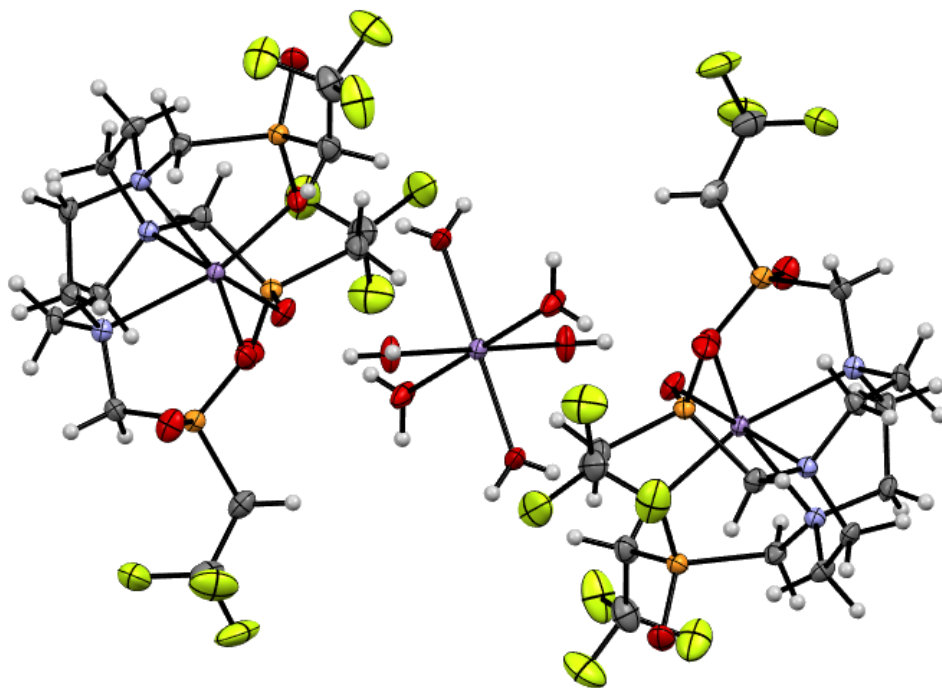
### [Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup>

Mn<sup>2+</sup> komplex je bezbarvá (lehce narůžovělá) látka rozpustná ve vodě, která krystalizuje pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku komplexu. Byly připraveny monokrystaly v podobě (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>[Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)]Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O. Molekulová struktura koordinační částice [Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 14. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře přítomen enantiomerní pár ΔδS/ΛλR. Vzájemné směry natočení pendantů a chelátových kruhů makrocyklu odpovídají izomeru TTA, torze mezi trojúhelníkovými rovinami je ale velmi malá (~ 7°), a tak lze na koordinační okolí nahlížet spíše jako na TP.



Obr. 14: Molekulová struktura koordinační částice [Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> nalezená v krystalové struktuře (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>[Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)]Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O.

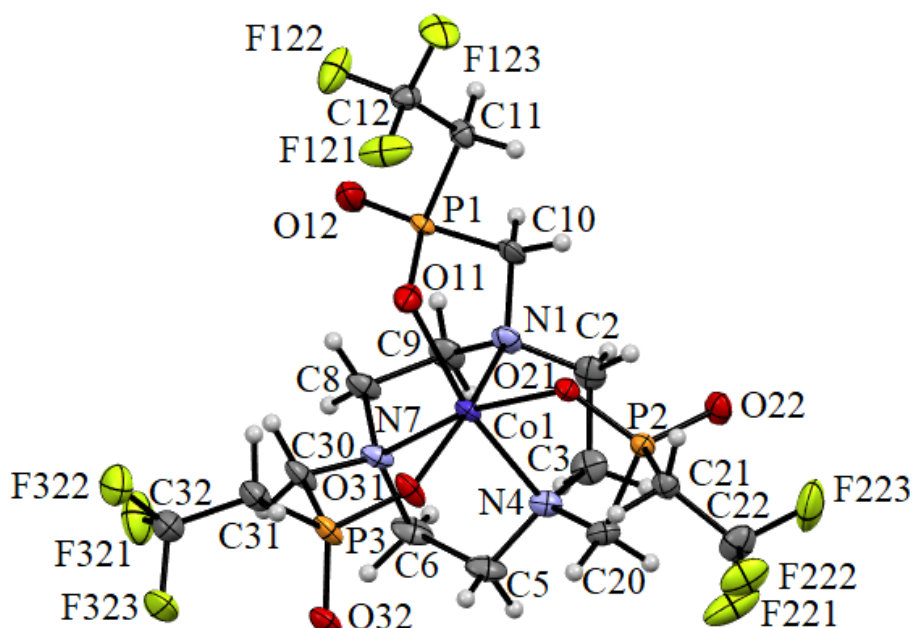
V závislosti na podmínkách přípravy byla pozorována i tvorba monokrystalů látky [Mn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)<sub>2</sub>·18H<sub>2</sub>O]. Molekulová struktura koordinační částice [Mn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)<sub>2</sub>] nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 15. Z možných diastereoizomerů byl přítomen enantiomerní pár ΔδS/ΛλR, stejně jako v předchozí krystalové struktuře, avšak s významně větším torzním úhlem mezi rovinami N<sub>3</sub> a O<sub>3</sub> (~ 24°). Geometrie koordinačního okolí iontu Mn<sup>2+</sup> je TTA. Mezi atomy vodíku v kationtu [Mn(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> a atomy kyslíku v [Mn(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> koordinovanými k centrálnímu iontu jsou vodíkové vazby O···H.



Obr. 15: Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2$  nalezená v krystalové struktuře  $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Mn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ .

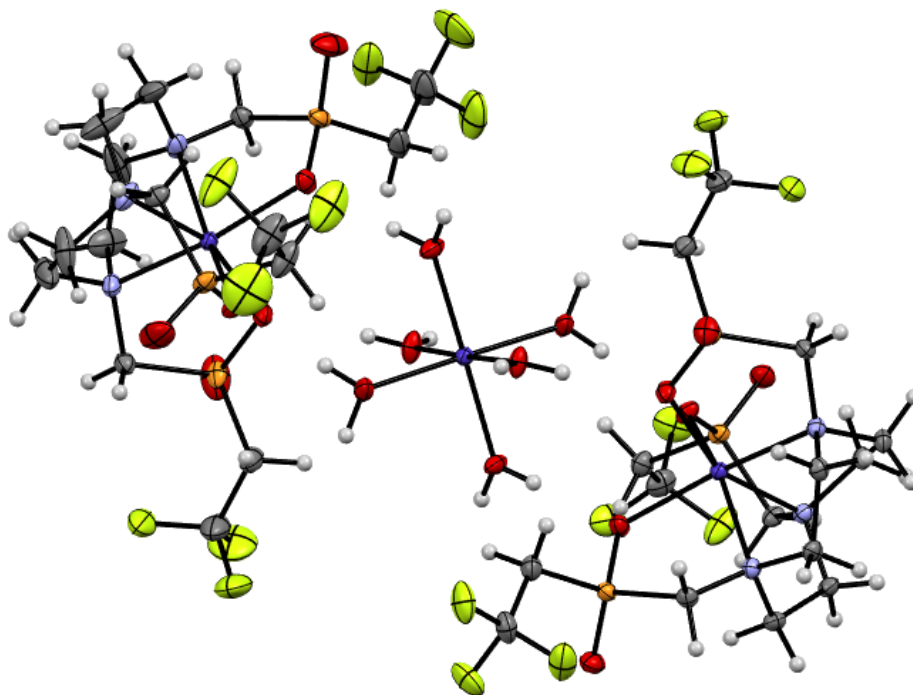
### $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$

$\text{Co}^{2+}$  komplex je sytě růžová látka rozpustná ve vodě, která krystalizuje pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku komplexu. Byly připraveny monokrystaly v podobě  $\text{NH}_4[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ . Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 16. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře pozorován enantiomerní pár  $\Delta\lambda\text{S}/\Lambda\delta\text{R}$ . Geometrie koordinačního okolí iontu  $\text{Co}^{2+}$  je OC.

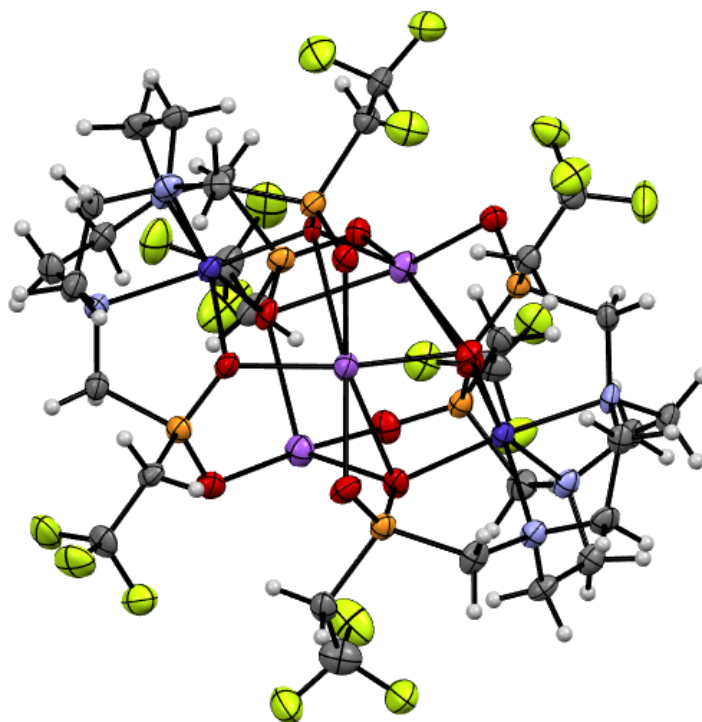


Obr. 16: Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře  $\text{NH}_4[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ .

V krystalových strukturách byly v závislosti na přípravě komplexu pozorovány různé protiionty, nejčastěji již zmíněný amonný kation (úprava pH amoniakem). Podařilo se ale získat i monokrystaly v podobě  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2 \cdot 0,75\text{CH}_3\text{OH} \cdot 14,25\text{H}_2\text{O}$  a  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2\text{Br} \cdot 3(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ . Molekulová struktura  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2$  nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 17. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře přítomen enantiomerní pár  $\Lambda\Lambda\text{R}/\Delta\Delta\text{S}$ . Anionty  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  propojené kationtem  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  jsou vždy enantiomery a mezi atomy vodíku v kationtu  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$  a atomy kyslíku v  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  koordinovanými k centrálnímu iontu jsou vodíkové vazby  $\text{O} \cdots \text{H}$ . Geometrie koordinačního okolí iontu  $\text{Co}^{2+}$  je TTA. Molekulová struktura koordinační částice  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2^+$  nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 18. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře přítomen enantiomerní pár  $\Lambda\Lambda\text{S}/\Delta\Delta\text{R}$ . V této struktuře ale mají anionty  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  propojené třemi kationty  $\text{Na}^+$  stejnou chiralitu. Geometrie koordinačního okolí iontu  $\text{Co}^{2+}$  je TTA. V případě kobaltnatého komplexu se tak jako v jediném případě podařilo připravit oba diastereoizomery, tj. jak TTA, tak i OC, což poukazuje na možnou značnou flexibilitu  $[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  v roztoku.



Obr. 17: Molekulová struktura  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2$  nalezená v krystalové struktuře  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2 \cdot 0,75\text{CH}_3\text{OH} \cdot 14,25\text{H}_2\text{O}$ .

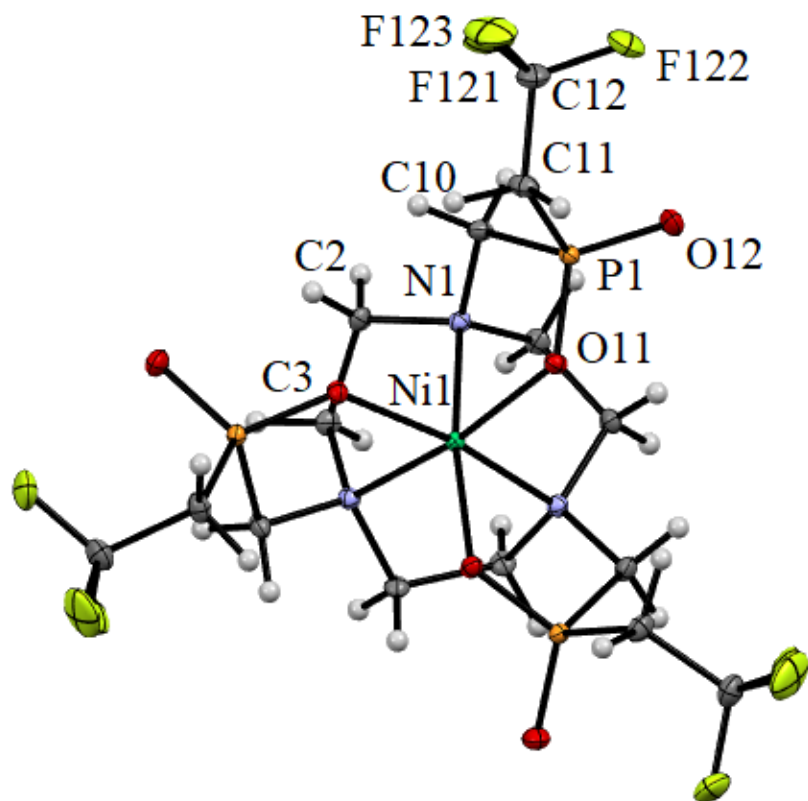


Obr. 18: Molekulová struktura koordinační částice  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2^+$  nalezená v krystalové struktuře  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2\text{Br}\cdot 3(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ .

### $[\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$

$\text{Ni}^{2+}$  komplex je modrá látka rozpustná ve vodě, která krystalizuje pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku komplexu. Byly připraveny monokrystaly v podobě  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]_2\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ . Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 19. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře přítomen enantiomerní pár  $\Lambda\delta\text{R}/\Delta\lambda\text{S}$ . Geometrie koordinačního okolí iontu  $\text{Ni}^{2+}$  je OC.

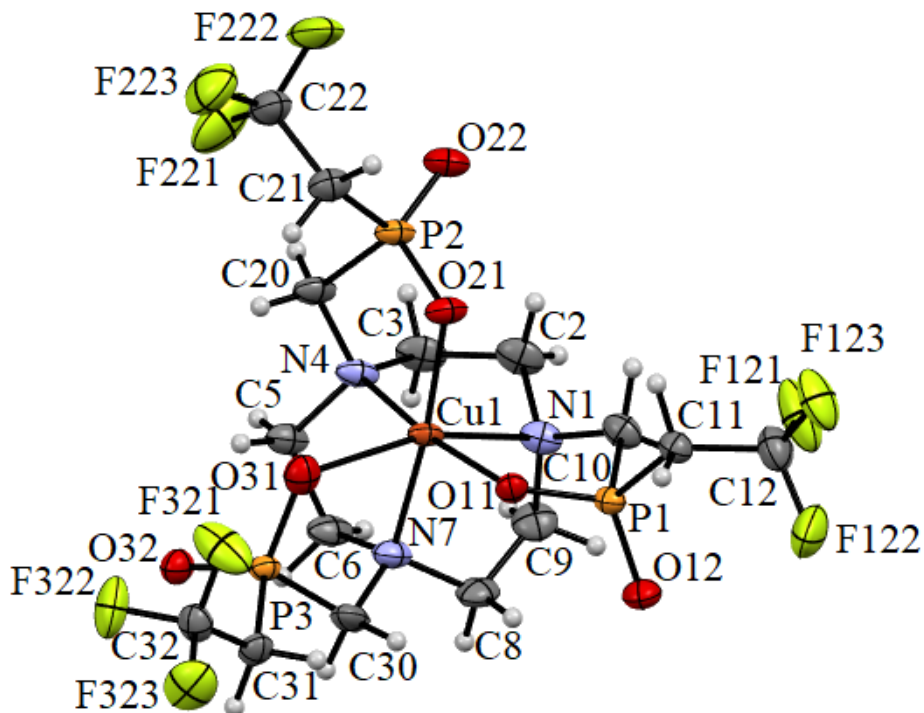




Obr. 19: Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ni}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ; popis atomů: asymetrická jednotka.

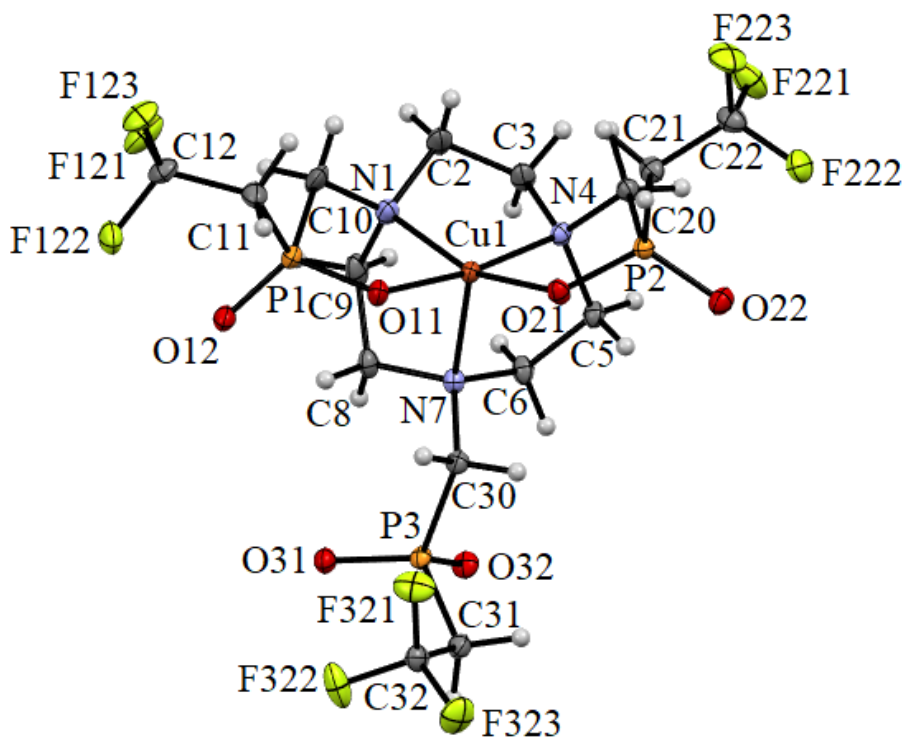
### $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$

$\text{Cu}^{2+}$  komplex je modrá látka rozpustná ve vodě, která krystalizuje pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku komplexu. Byly připraveny monokrystaly v podobě  $\text{NH}_4[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ . Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 20. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře přítomen enantiomerní pár  $\Lambda\delta\text{R}/\Delta\lambda\text{S}$ . Geometrie koordinačního okolí iontu  $\text{Cu}^{2+}$  je OC s významných axiálním prodloužením ( $\text{Cu1-N1}$  a  $\text{Cu1-O31}$ ), částice je tedy tetragonální bipyramida.



Obr. 20: Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře  $\text{NH}_4[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ .

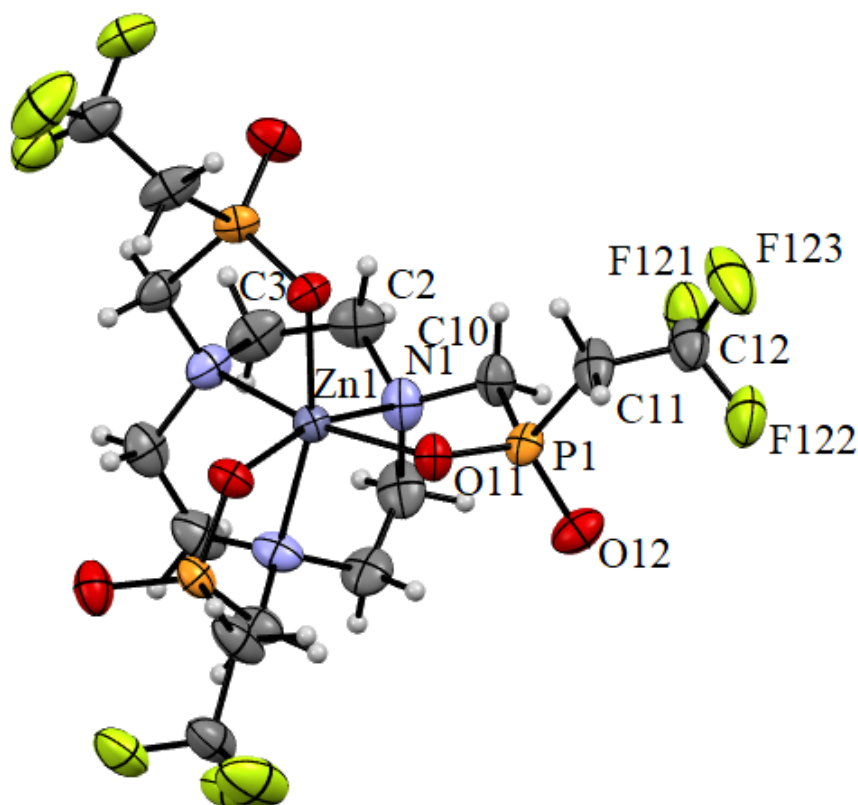
U  $\text{Cu}^{2+}$  komplexu byla pozorována také pentakoordinace. Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře  $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  je na Obr. 21, jedná se o čtvercovou pyramidu. Základnu tvoří atomy N1, N4, O21 a O11, v axiální pozici je atom N7.



Obr. 21: Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře  $(\text{NH}_4)_2[\text{Cu}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

## $[\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$

$\text{Zn}^{2+}$  komplex je bezbarvá látka rozpustná ve vodě, která krystalizuje pomalou difúzí acetonu do vodného roztoku komplexu. Byly připraveny monokrystaly v podobě  $[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře je na Obr. 22. Z možných diastereoizomerů byl v krystalové struktuře přítomen enantiomerní pár  $\Lambda\delta\text{R}/\Delta\lambda\text{S}$ . Geometrie koordinačního okolí iontu  $\text{Zn}^{2+}$  je OC.



Obr. 22: Molekulová struktura koordinační částice  $[\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nalezená v krystalové struktuře  $[\text{ZnCl}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Zn}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; popis atomů: asymetrická jednotka.

## 4.2.2 Potenciometrie

### 4.2.2.1 Protonizační konstanty ligandu $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$

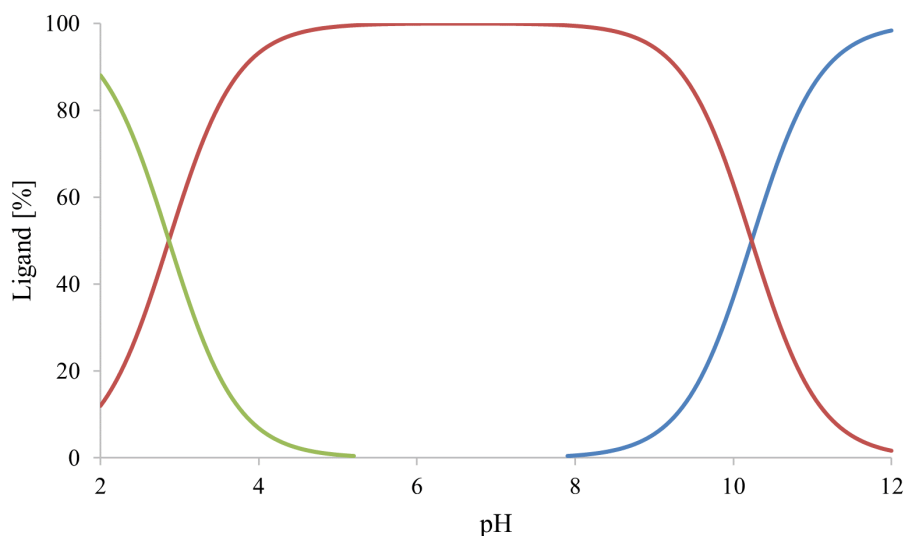
Výsledné zlogaritmované celkové protonizační konstanty  $\log \beta_h$  a zlogaritmované postupné protonizační konstanty  $\log K_{ph}$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  jsou uvedeny v Tab. 19.

Tab. 19: Zlogaritmované celkové protonizační konstanty  $\log \beta_h$  a postupné protonizační konstanty  $\log K_{ph}$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  (0,1M  $\text{NMe}_4\text{Cl}$ , 25 °C).

	<i>h</i>	
	1	2
$\log \beta_h$	10,23(1)	13,10(1)
$\log K_{ph}$	10,23(1)	2,87(1)

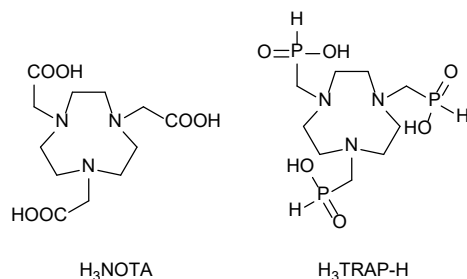
Pro ligand  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  byly potenciometrickými titracemi stanoveny dvě protonizační konstanty odpovídající protonizaci dvou dusíků makrocyclu. Protonizační konstanty odpovídající

protonizaci třetího dusíku makrocyklu a protonizaci kyslíků na pendantních ramenech (hydroxyskupiny) jsou mimo rozsah potenciometrie. V rozsahu pH 1,6 až 12,1 lze pozorovat tři částice:  $[H_2L]^-$ ,  $[HL]^{2-}$  a  $[L]^{3-}$ . Distribuční diagram ligandu  $H_3NOTP^{tfe}$  je na Obr. 23.



Obr. 23: Distribuční diagram ligandu  $H_3NOTP^{tfe}$  ( $c_L = 4 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ).

V Tab. 20 jsou pro porovnání uvedeny i zlogaritmované postupné protonizační konstanty  $\log K_{ph}$  strukturálně podobných ligandů  $H_3NOTA$  a  $H_3TRAP-H$ , jejichž struktura je na Obr. 24.



Obr. 24: Ligand  $H_3NOTA$  a  $H_3TRAP-H$ .

Tab. 20: Zlogaritmované postupné protonizační konstanty  $\log K_{ph}$  ligandů  $H_3NOTA$ ,  $H_3NOTP^{tfe}$  a  $H_3TRAP-H$  (0,1M  $NMe_4Cl$ , 25 °C).

	Ligand		
	$H_3NOTA$	$H_3NOTP^{tfe}$	$H_3TRAP-H$
$\log K_{p1}$	13,17 <sup>a</sup>	10,23	10,48 <sup>d</sup>
$\log K_{p2}$	5,74 <sup>b</sup>	2,87	3,28 <sup>d</sup>
$\log K_{p3}$	3,22 <sup>b</sup>	–	1,11 <sup>e</sup>
$\log K_{p4}$	1,96 <sup>b</sup>	–	–
$\log K_{p5}$	0,70 <sup>c</sup>	–	–

<sup>a</sup>Ref. [63], NMR titrace. <sup>b</sup>Ref. [63], potenciometrie. <sup>c</sup>Ref. [64], NMR titrace. <sup>d</sup>Ref. [65]. <sup>e</sup>Ref. [66], 0,1M  $KNO_3$ , 25 °C.

Z hodnot je zřejmé, že se ligandy liší bazicitou.  $H_3NOTP^{tfe}$  je mírně kyselejší než  $H_3TRAP-H$ .  $H_3NOTA$  je z porovnávané trojice ligandů nejbazičtější, lze tedy predikovat, že tvoří termodynamicky stabilnější komplexy.

#### 4.2.2.2 Termodynamická stabilita komplexů $H_3NOTP^{tfe}$

Výsledné zlogaritmované celkové konstanty stability  $\log \beta_{hlm}$  pro všechny zkoumané systémy kov–ligand  $H_3NOTP^{tfe}$  jsou uvedeny v Tab. 21.

Tab. 21: Zlogaritmované celkové konstanty stability  $\log \beta_{hlm}$  komplexů ligandu  $H_3NOTP^{tfe}$  s ionty kovů (0,1M  $NMe_4Cl$ , 25 °C), koeficienty  $hlm$ :  $[H_hL_lM_m]$ .

Ion	$hlm$	
	011	-111
	$[ML]^-$	$[M(L)(OH)]^{2-}$
$Mg^{2+}$	5,08(4)	-6,64(5)
$Ca^{2+}$	3,83(2)	-9,03(3)
$Mn^{2+}$	10,61(2)	0,44(4)
$Co^{2+}$	13,04(3)	– <sup>a</sup>
$Ni^{2+}$	13,18(3)	– <sup>a</sup>
$Cu^{2+}$	13,50(3)	1,93(4)
$Zn^{2+}$	13,40(4)	1,14(5)

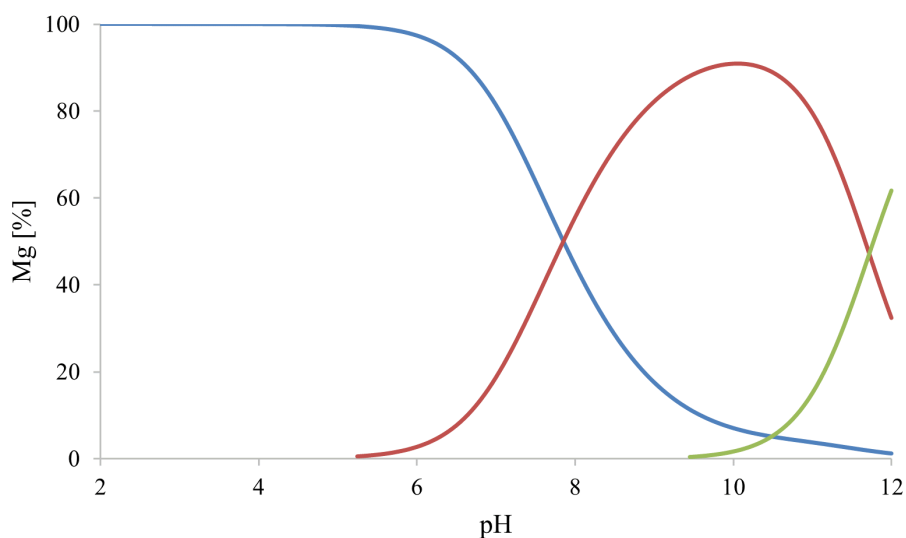
<sup>a</sup>metoda „out-of-cell“ v rozmezí pH 1,6 až 6,0; málo bazické prostředí pro případné pozorování  $[M(L)(OH)]^{2-}$  a určení  $\log \beta_{-111}$ .

Z porovnávaných hodnot je zřejmé, že všechny komplexy iontů přechodných kovů jsou oproti komplexům biologicky dobře dostupných kovů alkalických zemin termodynamicky stabilnější o několik řádů. Nehrozí tedy výměna centrálního iontu kovu v molekule kontrastní látky v těle pacienta spojená s uvolněním iontu přechodného kovu, což by mohlo ohrozit zdraví pacienta.

U všech zkoumaných systémů lze v rozsahu pH 1,6 až 12,1 pozorovat plně deprotonované komplexy (částice  $[MHL]$  není přítomna). V roztoku jsou v kyselé oblasti zastoupeny volné kovové ionty  $M^{2+}$ , s rostoucím pH přibývají částice  $[ML]^-$  a v alkalické oblasti se objevují hydroxidokomplexy  $[M(L)(OH)]^{2-}$ . Vybrané distribuční diagramy systémů kov  $M^{2+}$ –ligand  $H_3NOTP^{tfe}$  jsou na Obr. 25, 26 a 27.

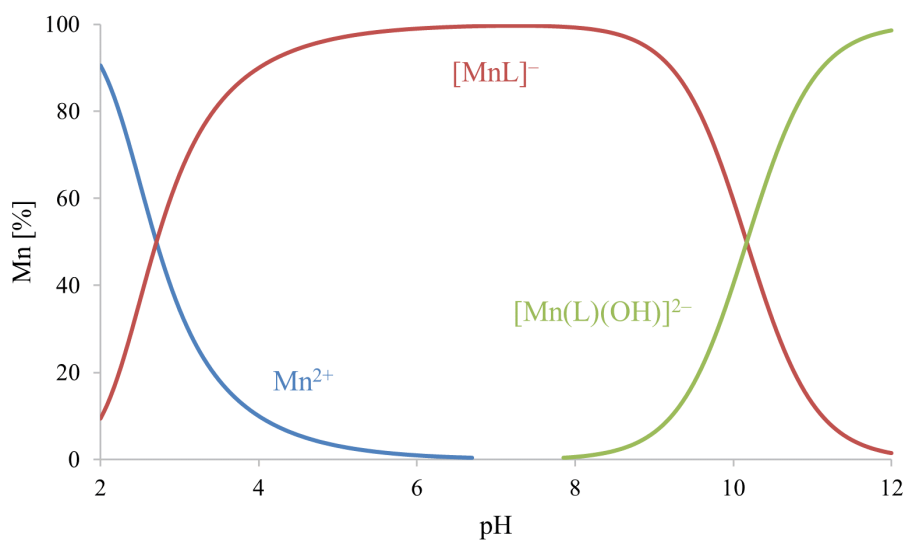
Komplexy se liší rychlostí dosažení termodynamické rovnováhy. Komplexy iontů  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  a  $Zn^{2+}$  vznikají rychle, proto byla při potenciometrii použita metoda „in-cell“, komplexy iontů  $Co^{2+}$  a  $Ni^{2+}$  vznikají pomalu, proto byla použita metoda „out-of-cell“ s dobou ustavování rovnováhy jeden den nebo jeden týden.

Distribuční diagramy pro systémy s ionty  $Mg^{2+}$  a  $Ca^{2+}$  jsou analogické, komplexy vykazují podobné chování. Ionty  $Mg^{2+}$  a  $Ca^{2+}$  jsou plně zakomplexovány při pH kolem 12, viz Obr. 25.



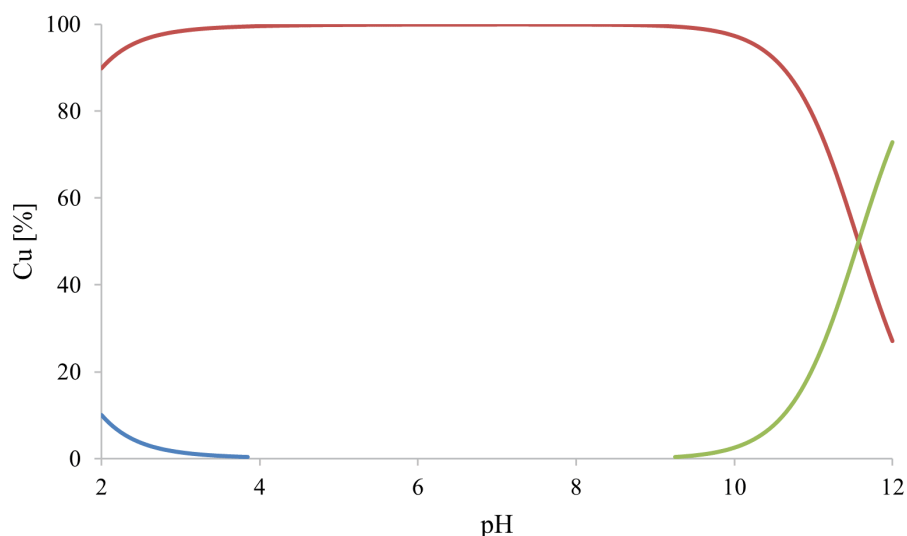
Obr. 25: Distribuční diagram systému  $\text{Mg}^{2+}\text{-H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  ( $c_L = c_M = 4 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ).

Ion  $\text{Mn}^{2+}$  je plně zakomplexován při pH kolem 7, viz Obr. 26.



Obr. 26: Distribuční diagram systému  $\text{Mn}^{2+}\text{-H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  ( $c_L = c_M = 4 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ).

Distribuční diagramy pro čtveřici komplexů s ionty  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Zn}^{2+}$  jsou také analogické, což odpovídá podobným hodnotám konstant stability (viz Tab. 21). K vymizení volných iontů přechodných kovů  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Zn}^{2+}$  dochází při pH kolem 4, viz Obr. 27.



Obr. 27: Distribuční diagram systému  $\text{Cu}^{2+}\text{-H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  ( $c_L = c_M = 4 \text{ mmol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ).

Z distribučních diagramů je zřejmé, že při fyziologickém pH je u všech studovaných komplexů přechodných kovů přítomen pouze plně deprotonizovaný komplex  $[\text{ML}]^-$ , který vzniká už v kyselé pH oblasti. U komplexů kovů alkalických zemin dochází ke komplexaci až při neutrálním pH, k úplné komplexaci až v alkalické pH oblasti.

Porovnání výsledných zlogaritmovaných celkových konstant stability  $\log \beta_{011}$  komplexů  $[\text{ML}]^-$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a strukturně podobných ligandů  $\text{H}_3\text{NOTA}$  a  $\text{H}_3\text{TRAP-H}$  je uvedeno v Tab. 22.

Tab. 22: Zlogaritmované celkové konstanty stability  $\log \beta_{011}$  komplexů  $[\text{ML}]^-$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$ ,  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a  $\text{H}_3\text{TRAP-H}$ .

Ion	Ligand		
	$\text{H}_3\text{NOTA}$	$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$	$\text{H}_3\text{TRAP-H}$
$\text{Mg}^{2+}$	10,97 <sup>a</sup>	5,08	5,33 <sup>d</sup>
$\text{Ca}^{2+}$	10,32 <sup>a</sup>	3,83	4,29 <sup>d</sup>
$\text{Mn}^{2+}$	16,30 <sup>b</sup>	10,61	–
$\text{Co}^{2+}$	20,13 <sup>c</sup>	13,04	12,97 <sup>d</sup>
$\text{Ni}^{2+}$	19,24 <sup>c</sup>	13,18	13,40 <sup>d</sup>
$\text{Cu}^{2+}$	23,33 <sup>c</sup>	13,50	13,43 <sup>d</sup>
$\text{Zn}^{2+}$	22,32 <sup>c</sup>	13,40	13,04 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Ref. [65], 0,1M  $\text{NMe}_4\text{Cl}$ , 25 °C. <sup>b</sup>Ref. [63], 0,1M  $\text{NMe}_4\text{Cl}$ , 25 °C. <sup>c</sup>Ref. [64], 0,1M  $\text{NMe}_4\text{Cl}$ , 25 °C. <sup>d</sup>Ref. [66], 0,1M  $\text{KNO}_3$ , 25 °C.

Zlogaritmované celkové konstanty stability  $\log \beta_{011}$  komplexů  $[\text{ML}]^-$  jsou nejvyšší u ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$ , jak lze očekávat na základě srovnání bazicity ligandů. Hodnoty konstant stability ligandů  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a  $\text{H}_3\text{TRAP-H}$  jsou srovnatelné. Při porovnávání stability komplexů je třeba uvažovat různou bazicitu ligandů. Komplexy ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$  mají vyšší  $\log \beta_{011}$ , protože ligand je mnohem bazičtější (porovnání  $\log K_{p1}$  v Tab. 20). Vhodnější je proto porovnávat distribuční diagramy. Volné ionty přechodných kovů  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Zn}^{2+}$  jsou u ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$  plně zakomplexovány už v kyselé pH oblasti (pH kolem 2 nebo 3), u ligandů  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a  $\text{H}_3\text{TRAP-H}$  dochází k vymizení volných iontů kovů až při mírně vyšším pH (kolem 4).[64] Ion  $\text{Mn}^{2+}$  je u ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$  plně zakomplexován při pH kolem 5, u ligandů  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a  $\text{H}_3\text{TRAP-H}$  až při pH kolem 7.[63] Ionty  $\text{Mg}^{2+}$  a  $\text{Ca}^{2+}$  jsou u ligandu  $\text{H}_3\text{NOTA}$

plně zakomplexovány při pH kolem 10, u ligandů H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfc</sup> a H<sub>3</sub>TRAP-H dochází k vymizení volných iontů kovů až v silně bazické pH oblasti (pH 12).[64]

Nejvyšší termodynamickou stabilitu obvykle vykazují komplexy mědi (Irvingova-Williamsova řada). Hodnoty termodynamických konstant stability komplexů H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfc</sup> s ionty přechodných kovů jsou ale srovnatelné, běžně pozorovaný trend Irvingovy-Williamsovy řady není pozorován (narozdíl od H<sub>3</sub>NOTA). Ligandy H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfc</sup> a H<sub>3</sub>TRAP-H jsou tedy neselektivní vůči Cu<sup>2+</sup>.

#### 4.2.3 Elektrochemické studie

V přítomnosti elektroaktivní látky dochází při určitém potenciálu k přenosu elektronů mezi elektrodou a částicemi analytu, což se projeví vzrůstem proudu a vyvine se buď vlna (polarografie), nebo pík (cyklická voltametrie). Proud je úměrný koncentraci analytu a počtu vyměněných elektronů.

##### 4.2.3.1 Výběr elektrolytu

Základní elektrolyt musí být indiferentní (nesmí se účastnit elektroodové reakce), zvyšovat vodivost roztoku a současně potlačovat efekt migrace u analytu nesoucího náboj.

Ze série připravených elektrolytů: 0,1M fosfátový pufr (pH 7,4), 0,05M (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>, 0,05M NH<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> a 0,05M LiClO<sub>4</sub> byl jako nejvhodnější elektrolyt podle největšího rozsahu potenciálů při polarografii a lineární voltametii na Pt elektrodě vybrán 0,05M LiClO<sub>4</sub>. Rozsah potenciálů jednotlivých elektrolytů na DME a Pt je uveden v Tab. 23.

Tab. 23: Šířka potenciálového okna připravených elektrolytů.

Elektrolyt	E / V	
	DME	Pt
0,1M fosfátový pufr (pH 7,4)	0,1 až -1,8	1,3 až -0,8
0,05M (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub>	0,4 až -2,1	1,5 až -0,9
0,05M NH <sub>4</sub> ClO <sub>4</sub>	0,3 až -1,8	1,5 až -0,6
0,05M LiClO <sub>4</sub>	0,4 až -2,2	1,5 až -0,9

Dalším důvodem použití 0,05M LiClO<sub>4</sub> byla možnost porovnání naměřených hodnot s publikovanými (komplexy ligandu H<sub>3</sub>NOTA).

0,1M fosfátový pufr (pH 7,4) byl pro studium redoxního chování zcela nevhodný, s výjimkou [Cu<sup>II</sup>(NOTP<sup>tfc</sup>)]<sup>-</sup> se v něm nepodařilo naměřit vlny zkoumaných látek.

##### 4.2.3.2 Redoxní chování komplexů ligandu H<sub>3</sub>NOTA

Komplexy [Cr<sup>III</sup>(NOTA)], [Mn<sup>II</sup>(NOTA)]<sup>-</sup>, [Fe<sup>III</sup>(NOTA)], [Co<sup>III</sup>(NOTA)] a [Ni<sup>II</sup>(NOTA)]<sup>-</sup> byly připraveny jako standard pro elektrochemické studie. Cílem bylo reprodukovat voltametrická měření nalezená v literatuře a najít podmínky pro studium komplexů ligandu H<sub>3</sub>NOTP<sup>tfc</sup>.

Získané standardní redoxní potenciály E° pro dvojice komplexů [M<sup>III</sup>(NOTA)]/[M<sup>II</sup>(NOTA)]<sup>-</sup> pro reverzibilní jednoelektronový redoxní děj zapsaný rovnicí (25):



jsou uvedeny v Tab. 24 a dobře se shodují s hodnotami nalezenými v literatuře.[52] Proškrtnutí políčka v Tab. 24 znamená, že daný komplex na dané elektrodě neposkytuje žádnou odezvu.



Tab. 24: Standardní redoxní potenciály  $E^\circ$  dvojice  $[\text{M}^{\text{III}}(\text{NOTA})]/[\text{M}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$  vs. SCE.

Studovaný komplex	$E^\circ / \text{V}$			
	W elektroda			Literární data
	HMDE <sup>a</sup>	Pt <sup>a</sup>	C skelný <sup>a</sup>	
$[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$	-1,39	–	–	-1,41 <sup>b</sup>
$[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$	–	0,56	0,58	0,56 <sup>c</sup>
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$	-0,035	-0,045	-0,050	-0,045 <sup>b</sup>
$[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$	-0,23	–	–	-0,24 <sup>b</sup>
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$	–	0,95	0,95	0,92 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>22 °C, rychlost scanu 100 mV/s, 0,05M LiClO<sub>4</sub>. <sup>b</sup>Ref. [52], 20 °C, pH 7, rychlost scanu 10 mV/s, 0,05M LiClO<sub>4</sub>. <sup>c</sup>Ref.[52], 20 °C, pH 7, rychlost scanu 10 mV/s, 0,05M KCl.

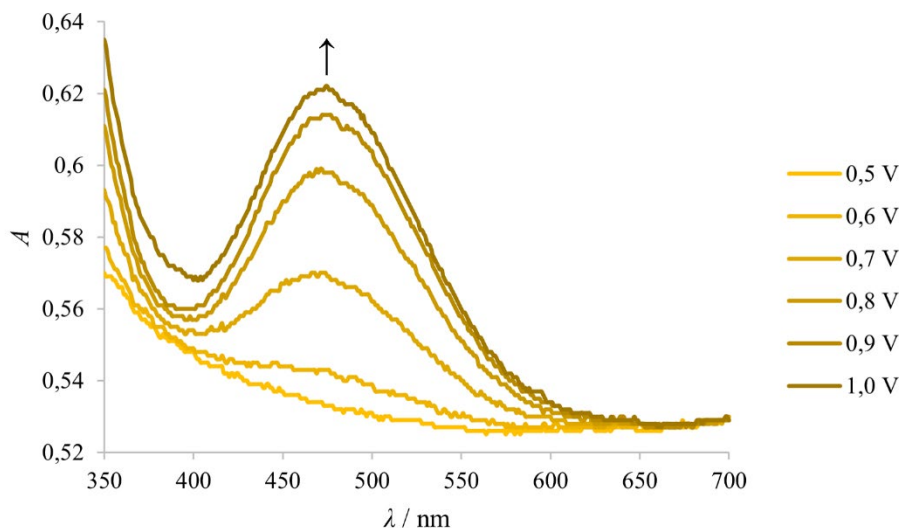
U všech zkoumaných komplexů bylo pozorováno reverzibilní chování (cyklická voltametrie), separace katodického a anodického píku se při rychlosti polarizace 100 mV/s pohybuje v rozmezí 30 až 170 mV. Z naměřených rychlostních závislostí (rychlost polarizace: 50, 100, 200 a 500 mV/s) bylo potvrzeno, že s rostoucí rychlostí scanu dochází k přiblížení katodického a anodického píku.

Ve zkoumané sérii komplexů je nejsilnějším redukčním činidlem  $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$ , naopak nejsilnějším oxidačním činidlem je komplex  $[\text{Ni}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$ .

Potenciály  $E^\circ$  získané cyklickou voltametrií odpovídají půlvlnovým potenciálům  $E_{1/2}$  získaným polarografií nebo lineární voltametrií.

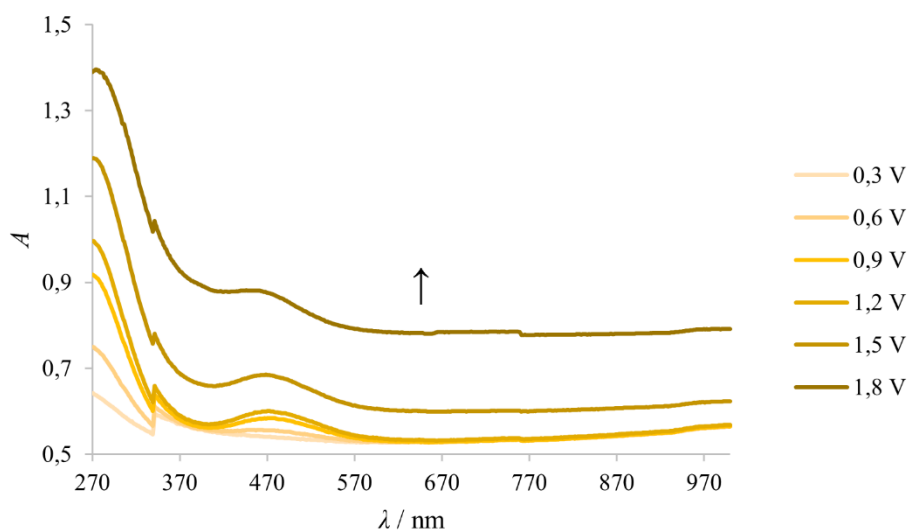
U komplexu manganu byly pozorovány dva reverzibilní jednoelektronové redoxní děje, které odpovídají přeměně  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{NOTA})]^+ / [\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  ( $E^\circ = 1,02 \text{ V}$  vs. SCE) a  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})] / [\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$  ( $E^\circ = 0,56 \text{ V}$  vs. SCE). Tento výsledek se počtem vln shoduje s publikovanou studií,[67] naměřenými potenciály se ale liší – autoři uvádějí  $E^\circ = 0,68 \text{ V}$  a  $E^\circ = 0,30 \text{ V}$  vs. SCE. Možným vysvětlením je špatný přepočítání potenciálů na R elektrodu v publikaci.[67] Potenciál uvedený ve starší publikaci ( $E^\circ = 0,56 \text{ V}$  vs. SCE)[52] je ve shodě s experimentem. Tito autoři ale nepopsali přeměnu  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{NOTA})]^+ / [\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$ . [52]

Vzorek  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$  byl zkoumán pomocí UV-Vis-spektroelektrochemie, kdy jsou při pomalé cyklické voltametrii v definovaných okamžicích snímána rozdílová absorpční spektra roztoku v těsné blízkosti elektrody, díky čemuž lze zkoumat generované částice a přiřadit je elektrodové reakci. Bezbarvý  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$  se s rostoucím potenciálem (přibližně od 0,6 V až do 1,0 V) oxiduje na červenooranžový  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  s absorpčním maximem při 475 nm. Graf závislosti absorbance  $A$  na vlnové délce  $\lambda$  pro dvojici komplexů  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^- / [\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  v potenciálovém rozsahu 0 až 1000 mV je na Obr. 28.  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  se při zpětném scanu s klesajícím potenciálem vratně redukuje na bezbarvý  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$ .



Obr. 28: Graf závislosti  $A$  na  $\lambda$  při oxidaci  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$  na  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$ .

Červenooranžový  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  se s rostoucím potenciálem (přibližně od 1,2 V) oxiduje, v absorpčním spektru se ale neobjevuje žádný nový absorpční pás. Oxidace na  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{NOTA})]^+$  tedy není reverzibilní v časové škále UV-Vis experimentu. Nárůst absorbance je nejspíš způsoben koloidním  $\text{MnO}_2$ . Graf závislosti absorbance  $A$  na vlnové délce  $\lambda$  v potenciálovém rozsahu 0 až 1800 mV je na Obr. 29. Při zpětném scanu s klesajícím potenciálem vzniká  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  a ten se dále redukuje na  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$ .



Obr. 29: Graf závislosti  $A$  na  $\lambda$  při oxidaci  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$  na  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$  a dále při oxidaci  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTA})]$ .

#### 4.2.3.3 Redoxní chování komplexů ligandu $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{de}}$

Redoxní děje v živých organismech a interakce s bioredukčními činidly, nebo oxidanty by v budoucnu mohly být sledovány pomocí redoxně aktivních  $^{19}\text{F}$  MRI „smart“ kontrastních látek. Podmínkou pro takovou kontrastní látku je změna oxidačního stavu centrálního iontu kovu, která ovlivní  $^{19}\text{F}$  NMR signál (změna počtu nepárových elektronů ovlivní PRE efekt). Nejvhodnější přeměnou by byl redoxní děj, při kterém by docházelo k přechodu mezi

paramagnetickým a diamagnetickým komplexem ( $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ ,  $\text{HS-Co}^{2+}/\text{LS-Co}^{3+}$ ), nebo naopak. I pouhá změna PRE efektu ( $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ) by ale měla signál  $^{19}\text{F}$  NMR pozměnit dostatečně na to, aby byl redoxní děj pozorovatelný. Velkou výhodou by byla redoxní reverzibilita.

Samotný ligand  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  není redoxně aktivní. Na HMDE byla pozorována pouze reverzibilní vlna kolem 0,1 V, která je projevem rtuti (oxidace Hg při vzniku komplexu s ligandem  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  a zpětná redukce při rozkladu komplexu). Na Pt elektrodě byla naměřena reverzibilní vlna ( $E^\circ = -0,37$  V vs. SCE), která odpovídá redukci iontu  $\text{H}_3\text{O}^+$  (použitý roztok ligandu nebyl neutralizovaný).

V rámci voltametrie byly zkoumány komplexy  $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ ,  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ ,  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ ,  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ ,  $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ .

U komplexu  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  byl v 0,1M fosfátovém pufru (pH 7,4) pozorován ireverzibilní dvouelektronový děj ( $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^0$ ) při  $-0,58$  V. ECE mechanismus (E: electron-transfer reaction, C: chemical reaction) byl potvrzen cyklickou voltametrií. Diamagnetický  $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^{2-}$  není přítomen, komplex mědi proto není použitelný jako redoxně aktivní  $^{19}\text{F}$  MRI „smart“ kontrastní látka.

Získané standardní redoxní potenciály  $E^\circ$  pro dvojice komplexů  $[\text{M}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]/[\text{M}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  v 0,05M  $\text{LiClO}_4$  pro reverzibilní jednoelektronový redoxní děj jsou uvedeny v Tab. 25.

Tab. 25: Standardní redoxní potenciály  $E^\circ$  dvojice  $[\text{M}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]/[\text{M}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  vs. SCE; 22 °C, rychlost scanu 100 mV/s, 0,05M  $\text{LiClO}_4$ .

Komplex	$E^\circ$ / V
$[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$	$-1,32^a$
$[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	$0,67^b$
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$	$-0,02^b$
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	$0,95^b$

<sup>a</sup>W elektroda: HMDE. <sup>b</sup>W elektroda: Pt.

U komplexů  $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ ,  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ ,  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  a  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  bylo pozorováno reverzibilní chování (cyklická voltametrie), separace katodického a anodického píku se pohybuje v rozmezí 70 až 130 mV při rychlosti polarizace 100 mV/s. Z naměřených rychlostních závislostí (rychlost polarizace: 50, 100, 200 a 500 mv/s) bylo potvrzeno, že s rostoucí rychlostí scanu dochází k přiblížení katodického a anodického píku.

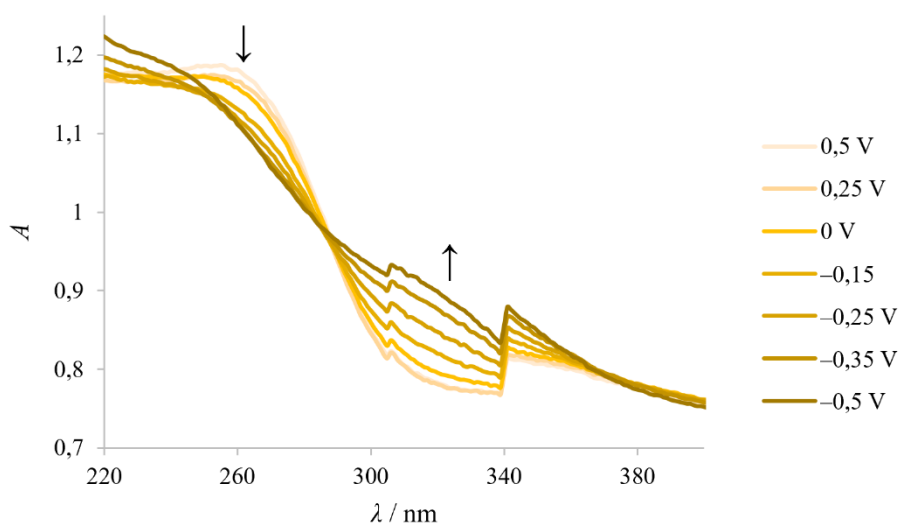
Ve zkoumané sérii komplexů je nejsilnějším redukčním činidlem  $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ , naopak nejsilnějším oxidačním činidlem komplex  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ . Komplex  $[\text{Ni}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  by byl pravděpodobně ještě silnějším oxidačním činidlem, jeho  $E^\circ$  je ale mimo rozsah potenciálů použitých W elektrod v 0,05M  $\text{LiClO}_4$ .

Potenciály  $E^\circ$  získané cyklickou voltametrií odpovídají půlvlnovým potenciálům  $E_{1/2}$  získaným polarografií nebo lineární voltametrií.

U komplexu chromu byly pozorovány dva redoxní děje: reverzibilní ( $E^\circ = -1,32$  V vs. SCE), který odpovídá přeměně  $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]/[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ , a ireverzibilní ( $E_{1/2} = -1,5$  V vs. SCE).

U komplexu manganu byly pozorovány dva reverzibilní jednoelektronové redoxní děje, které odpovídají přeměně  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^+ / [\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  ( $E^\circ = 0,96 \text{ V vs. SCE}$ ) a  $[\text{Mn}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] / [\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  ( $E^\circ = 0,67 \text{ V vs. SCE}$ ).

Vzorek železa byl zkoumán pomocí UV-Vis-spektroelektrochemie.  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  s absorpčním maximem při 250 nm se s klesajícím potenciálem (přibližně od 0 V až do  $-0,5 \text{ V}$ ) redukuje na  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ , což se v absorpčním spektru projeví poklesem absorbance při 250 nm a nárůstem v oblasti 300 až 350 nm. Graf závislosti absorbance  $A$  na vlnové délce  $\lambda$  pro dvojici komplexů  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})] / [\text{Fe}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  v potenciálovém rozsahu 500 až  $-500 \text{ mV}$  je na Obr. 30.  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  se při zpětném scanu s rostoucím potenciálem vratně oxiduje na  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ .



Obr. 30: Graf závislosti  $A$  na  $\lambda$  při redukci  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTA})]^-$  na  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{NOTA})]^-$ .

Na základě znalosti  $E^\circ$  získaného pro dvojici komplexů  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  cyklickou voltametrií na Pt elektrodě a UV-Vis-spektroelektrochemie, při které se v absorpčních spektrech objevil absorpční pás při 394 nm a absorpční pás při 520 nm se posunoval směrem k 557 nm (zároveň se měnil jeho tvar), byl elektrosyntézou připraven  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ . Předchozí snahy o přípravu  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  chemickou cestou (např. z  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) nebyly úspěšné, pokaždé byl izolován  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ . Oba komplexy kobaltu byly dále podrobeny UV-Vis absorpční spektroskopii.

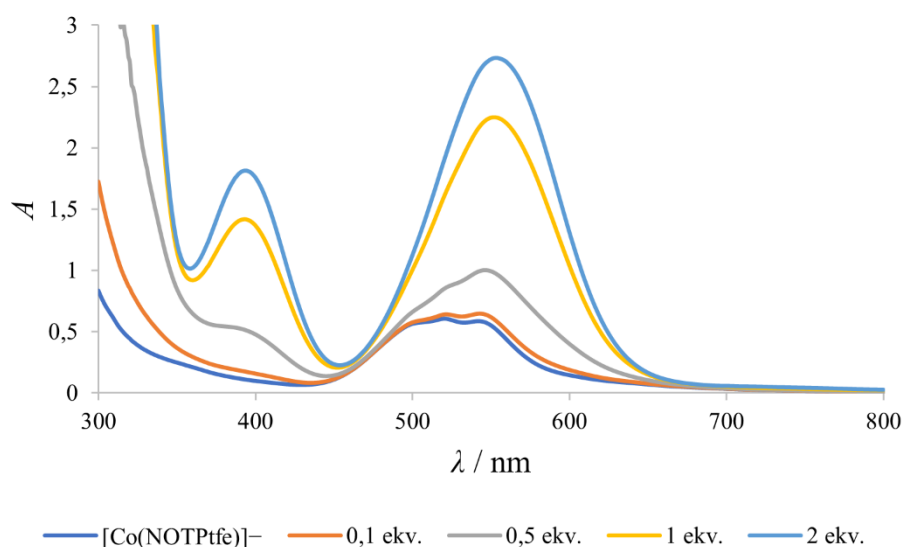
#### 4.2.4 UV-Vis absorpční spektroskopie

Absorpční spektra komplexů  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  jsou na Obr. 10 v experimentální části. Maxima absorpčních pásů komplexu  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  jsou při 502 nm, 520 nm a 542 nm, absorpční maxima komplexu  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  leží při 394 nm a 557 nm.

Extinkční koeficienty při vlnové délce absorpčních maxim jsou:  $\varepsilon_{520 \text{ nm}} = 17 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$  pro  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  a  $\varepsilon_{557 \text{ nm}} = 92 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$  pro  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$ . Komplex  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  má tedy oproti  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  vyšší  $\varepsilon_\lambda$ .

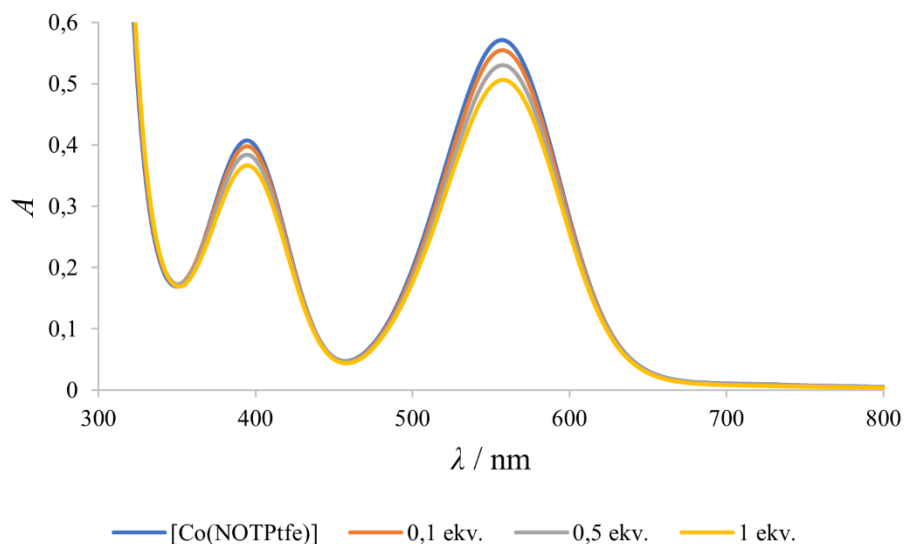
Absorpční spektra oxidačních experimentů měřená den po přidavku činidla jsou analogická, na Obr. 31 je znázorněna oxidace  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  na  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$  pomocí  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ . Při oxidaci

se v absorpčních spektrech postupně objevil absorpční pás při 394 nm a absorpční pás při 520 nm se posunul směrem k 557 nm, zároveň se měnil jeho tvar a  $A$  vzrostla (komplex  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  má oproti  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  vyšší  $\epsilon$ ).



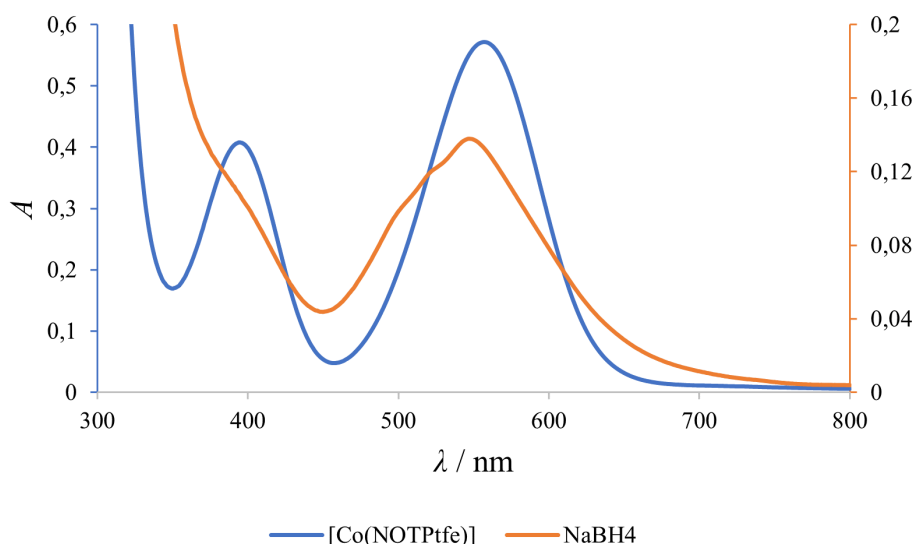
Obr. 31: Oxidace  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  na  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  pomocí  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ .

Absorpční spektra redukčních experimentů měřená den po přidavku činidla jsou analogická, na Obr. 32 je znázorněn pokus o redukci  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  na  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  pomocí  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Redukce pomocí  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  a  $\text{NH}_2\text{OH}$  nebyla úspěšná, absorpční spektra se neměnila, pouze klesala  $A$  kvůli ředění roztoku přidavkem redukčního činidla.



Obr. 32: Redukce  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  na  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  pomocí  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ .

Redukce byla pozorována až při přidavku nadbytku  $\text{NaBH}_4$ . V absorpčním spektru na Obr. 33 klesla  $A$  (komplex  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  má oproti  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$  nižší  $\epsilon$ ), zároveň se absorpční pás při 557 nm posunoval směrem k 520 nm a měnil se jeho tvar, absorpční pás při 394 nm ubýval.



Obr. 33: Redukce  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  na  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$  pomocí  $\text{NaBH}_4$ .

## 4.2.5 Relaxometrická NMR měření

### 4.2.5.1 Podélná, efektivní příčná a příčná relaxace $^{19}\text{F}$ NMR signálu

Relaxometrická NMR měření jader  $^{19}\text{F}$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a jeho komplexů byla provedena při třech různých rezonančních frekvencích  $\nu$  (565 MHz, 376 MHz a 282 MHz) při dvou různých teplotách (25 °C a 37 °C).

Podélné relaxační časy  $T_1$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a jeho komplexů jsou uvedeny v Tab. 26. Bylo potvrzeno, že přítomnost paramagnetického iontu kovu významně zkracuje relaxační čas (PRE efekt). Podélné relaxační časy  $T_1$  všech paramagnetických komplexů jsou oproti  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  kratší o několik řádů. Ze zkoumaných komplexů je pro  $^{19}\text{F}$  MRI nejvhodnější  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$ , jehož  $T_1$  odpovídá optimálním hodnotám pro MRI, tedy desítkám ms.

Z hodnot je zřejmé, že rychlost podélné relaxace závisí na síle magnetického pole i teplotě. Podélné relaxační časy  $T_1$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  se s rostoucí silou magnetického pole zkracují (rychlejší relaxace), výjimkou je pouze komplex  $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$ . S rostoucí teplotou se podélné relaxační časy  $T_1$  u všech zkoumaných látek prodlužují (pomalejší relaxace).

Tab. 26: Podélné relaxační časy  $T_1$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$  a jeho komplexů; rel. chyba: 5 %.

Vzorek	$T_1$ / ms					
	565 MHz		376 MHz		282 MHz	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfc}}$	$0,66 \cdot 10^3$	$0,85 \cdot 10^3$	$0,97 \cdot 10^3$	$1,2 \cdot 10^3$	$1,1 \cdot 10^3$	$1,5 \cdot 10^3$
$[\text{Mg}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	$0,61 \cdot 10^3$	$0,75 \cdot 10^3$	$0,88 \cdot 10^3$	$1,0 \cdot 10^3$	$1,1 \cdot 10^3$	$1,3 \cdot 10^3$
$[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]$	1,0	2,0	–	–	–	–
$[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-^a$	0,5	0,8	–	–	–	–
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^a$	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	44	57	64	71	78	83
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	3,2	3,9	3,3	4,0	3,6	4,8
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	4,7	5,7	4,1	5,0	3,8	5,2
$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfc}})]^-$	$0,61 \cdot 10^3$	$0,76 \cdot 10^3$	$0,95 \cdot 10^3$	$1,1 \cdot 10^3$	$1,0 \cdot 10^3$	$1,4 \cdot 10^3$

<sup>a</sup> $T_1$  je přibližný kvůli rychlé relaxaci a širokému signálu (řádově kHz).

Přítomnost paramagnetického iontu způsobuje značné rozšíření  $^{19}\text{F}$  NMR signálu. FWHM pro jednotlivé paramagnetické komplexy získané fitováním v programu MestReNova jsou uvedeny v Tab. 27.

Tab. 27: FWHM paramagnetických  $^{19}\text{F}$  NMR signálů.

Vzorek	FWHM / Hz					
	565 MHz		376 MHz		282 MHz	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
$[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^{\text{a}}$	$\sim 2 \cdot 10^3$	$\sim 2 \cdot 10^3$	–	–	–	–
$[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^{\text{a}}$	$\sim 6 \cdot 10^3$	$\sim 5 \cdot 10^3$	–	–	–	–
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$	$1,51 \cdot 10^3$	$1,22 \cdot 10^3$	$1,48 \cdot 10^3$	$1,16 \cdot 10^3$	$1,34 \cdot 10^3$	$1,07 \cdot 10^3$
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	179	314	153	244	140	195
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	169	138	154	124	136	120
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	152	124	177	144	187	145

<sup>a</sup>příliš široké signály pro jakékoli další výpočty.

Efektivní příčné relaxační časy  $T_2^*$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  paramagnetických komplexů vypočtené z FWHM signálů  $^{19}\text{F}$  dosazením do vztahu (24) jsou uvedeny v Tab. 28.

Příčné relaxační časy  $T_2$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  ligandu  $\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$  a diamagnetických komplexů jsou také uvedeny v Tab. 28. Z hodnot je patrné, že zkrácení  $T_2$  spojené s rozšířením  $^{19}\text{F}$  NMR signálu lze pozorovat i u komplexů diamagnetických iontů, v porovnání s paramagnetickými ionty je ale mnohem menší.

Rychlost příčné relaxace závisí na síle magnetického pole i teplotě. Příčné relaxační časy  $T_2$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  se s rostoucí silou magnetického pole zkracují (rychlejší relaxace). S rostoucí teplotou se příčné relaxační časy  $T_2$  prodlužují (pomalejší relaxace), výjimkou je pouze komplex  $[\text{Mg}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ .

Tab. 28: Efektivní příčné relaxační časy  $T_2^*$  paramagnetických a příčné relaxační časy  $T_2$  diamagnetických signálů jader  $^{19}\text{F}$  studovaných látek; rel. chyba: 5 %.

Vzorek	$T_2^* / \text{ms}$					
	565 MHz		376 MHz		282 MHz	
	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C	25 °C	37 °C
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]$	0,21	0,26	0,22	0,27	0,24	0,30
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	1,8	1,0	2,1	1,3	2,3	1,6
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	1,9	2,3	2,1	2,6	2,3	2,7
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	2,1	2,6	1,8	2,2	1,7	2,2
$T_2 / \text{ms}$						
$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$	$0,52 \cdot 10^3$	$0,69 \cdot 10^3$	$0,80 \cdot 10^3$	$0,95 \cdot 10^3$	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
$[\text{Mg}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	$0,22 \cdot 10^3$	$0,17 \cdot 10^3$	$0,48 \cdot 10^3$	$0,44 \cdot 10^3$	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	$0,23 \cdot 10^3$	$0,35 \cdot 10^3$	$0,41 \cdot 10^3$	$0,52 \cdot 10^3$	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>

<sup>a</sup>měření  $T_2$  na NMR spektrometru Varian NMR System 300 MHz není s použitou sondou možné.

V Tab. 29 jsou uvedeny poměry  $T_2^*/T_1$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  paramagnetických komplexů. Ideální je co nejvyšší poměr  $T_2^*/T_1$  (tedy blízký 1), kdy je výrazně zkrácen  $T_1$  a  $T_2^*$  je zároveň „rozumně dlouhý“, že nedochází k příliš velkému rozšíření signálu a až ztrátě jeho intenzity. Podle tohoto parametru má nejlepší výsledky komplex  $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ , naopak nejhorší komplex  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$ , to ale nic nemění na skutečnosti, že je na základě relaxometrických NMR měření nejvíce nadějný pro využití při heteronukleárním MRI.

V Tab. 29 jsou pro úplnost uvedeny i poměry  $T_2/T_1$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  diamagnetických látek.

Tab. 29: Poměry  $T_2^*/T_1$  a  $T_2/T_1$  signálů jader  $^{19}\text{F}$  studovaných látek.

Vzorek	$T_2^* / T_1$					
	565 MHz		376 MHz		282 MHz	
	25 °C	37 °C	25 °C	25 °C	37 °C	25 °C
$[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^{\text{a}}$	0,5	0,5	0,4	0,6	0,5	0,4
$[\text{Co}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	0,04	0,02	0,03	0,02	0,03	0,02
$[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	0,59	0,59	0,63	0,64	0,65	0,55
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	0,45	0,45	0,44	0,44	0,45	0,42
	$T_2 / T_1$					
$\text{H}_3\text{NOTP}^{\text{tfe}}$	0,79	0,81	0,82	0,79	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>
$[\text{Mg}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	0,36	0,23	0,55	0,44	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>
$[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{NOTP}^{\text{tfe}})]^-$	0,38	0,46	0,43	0,47	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>

<sup>a</sup>pouze přibližná hodnota. <sup>b</sup>měření  $T_2$  na NMR spektrometru Varian NMR System 300 MHz není s použitou sondou možné.



## 5 Závěr

V této diplomové práci byla dvěma způsoby syntetizována kyselina (2,2,2-trifluorethyl)fosfinová a z té pak reakcí Mannichova typu fluorovaný makrocyclický ligand {1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris[methylen-(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová kyselina]} H<sub>3</sub>NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>. Syntézu se podařilo reprodukovat, optimalizovat a škálovat.

Z ligandu byly úspěšně připraveny komplexy paramagnetických (Cr<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> a Cu<sup>2+</sup>) a diamagnetických (Mg<sup>2+</sup> a Zn<sup>2+</sup>) iontů kovů. Komplexy byly charakterizovány NMR spektroskopii a hmotnostní spektrometrií. Krystalické komplexy byly navíc podrobeny rentgenostrukturní analýze.

Protonizační konstanty ligandu a termodynamická stabilita komplexů byly zkoumány potenciometrií. Všechny komplexy iontů přechodných kovů jsou stabilní; k úplné komplexaci dochází při pH 4 [s výjimkou iontu Mn(II), který je plně komplexován až při pH 6]. Komplexy iontů přechodných kovů jsou v porovnání s komplexy biologicky dobře dostupných kovů alkalických zemin termodynamicky mnohem stabilnější. Nehrozí tedy výměna centrálního iontu kovu v molekule kontrastní látky v těle pacienta, což je podmínkou pro potenciální medicínské využití.

Relaxometrickým NMR měřením bylo potvrzeno, že přítomnost paramagnetického iontu významně zkracuje relaxační časy (PRE efekt). Podélný relaxační čas  $T_1$  ligandu odpovídá komplexům diamagnetických iontů. Podélné relaxační časy  $T_1$  komplexů paramagnetických iontů kovů jsou kratší až o tři řády. Nejvhodnější pro MRI je co do délky relaxačních časů komplex [Co(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, jehož  $T_1$  je v závislosti na teplotě a síle magnetického pole řádově desítky ms.

U komplexů [Cr(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)], [Mn(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, [Fe(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)] a [Co(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup> bylo cyklickou voltometrií v prostředí 0,05M LiClO<sub>4</sub> pozorováno reverzibilní chování, komplexy by tedy mohly být potenciálně použitelné jako redoxně aktivní <sup>19</sup>F MRI „smart“ kontrastní látky.

Připravené komplexy jsou použitelné jako <sup>19</sup>F MRI kontrastní látky. Nejvíce nadějný je redoxně aktivní komplex [Co(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>, který by mohl být <sup>19</sup>F MRI „smart“ kontrastní látkou. Při redoxním ději dochází k přechodu paramagnetického [Co<sup>II</sup>(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup> na diamagnetický [Co<sup>III</sup>(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)], což je doprovázeno zúžením <sup>19</sup>F NMR signálu a výrazným prodloužením relaxačních časů. Redoxní děj lze dobře sledovat i UV-Vis absorpční spektroskopii. Další výzkum by měl být zaměřen na cytotoxicitu komplexu [Co(NOTP<sup>tf<sub>e</sub></sup>)]<sup>-</sup>.

## Seznam zkratek

A	auxiliary electrode; pomocná elektroda
aq.	aqua; vodný roztok
BMS	bulk magnetic susceptibility
bs	broad signal; široký signál
CEST	chemical exchange saturation transfer; přenos saturace chemickou výměnou
CPMG	Carrova-Purcellova-Meiboomova-Gillova sekvence
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DME	dropping mercury electrode; kapající rtuťová elektroda
DO3A	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-trioctová
DOTA	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová
DTPA	kyselina diethylentriaminpentaoctová
ekv.	ekvivalent
ESI	electrospray ionization; ionizace elektrosprejem
EtOH	ethanol
exp.	experiment
FID	free induction decay; volné doznívání indukce
FWHM	full width of the peak at half maximum; šířka píku v polovině jeho maxima
HFB	hexafluorbenzen
HMDE	hanging mercury drop electrode; visící kapková rtuťová elektroda
H <sub>3</sub> NOTP <sup>tf</sup>	1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-tris[methylen-(2,2,2-trifluorethyl)fosfinová kyselina]
HPLC	high-performance liquid chromatography; vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HS	high-spin; vysokospinový
<i>i</i> -PrOH	<i>isopropanol</i> , propan-2-ol
Ln	lanthanoidy
LS	low-spin; nízkospinový
mf	mobilní fáze
mol.	molekula
MRI, MR	magnetic resonance imaging; zobrazování magnetickou rezonancí

MS	mass spektrometry; hmotnostní spektrometrie
NMR	nuclear magnetic resonance; nukleární magnetická rezonance
NOTA	kyselina 1,4,7-triazacyklononan-1,4,7-trioctová
OC	octahedron; oktaedr
OTTLE	optically transparent thin-layer electrochemical
PFCE	perfluor-15-crown-5-ether
PFN	perfluorononan
PRE	paramagnetic relaxation enhancement; zrychlení relaxace paramagnetikem
qNMR	quantitative nuclear magnetic resonance; kvantitativní nukleární magnetická rezonance
R	reference electrode; referentní elektroda
$R_f$	retenční faktor
ROS	reactive oxygen species; reaktivní kyslík-obsahující částice
RVO	rotační vakuová odparka
SCE	saturated calomel electrode; nasycená kalomelová elektroda
SP	square pyramid; čtvercová pyramida
SPIO	superparamagnetic iron oxides; superparamagnetické oxidy železa
TACN	1,4,7-triazacyklononan
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol, 2-methylpropan-2-ol
TEA	triethylamin
TFA	kyselina trifluoroctová
TFE	2,2,2-trifluorethanol
TFEPA	kyselina (2,2,2-trifluorethyl)fosfinová
TFMS	kyselina trifluormethansulfonová
TLC	thin layer chromatography; tenkovrstevná chromatografie
TMS	tetramethylsilan
TP	trigonal prism; trigonální prizma
TTA	twisted trigonal antiprism; twisted trigonální antiprizma
USPIO	ultra-small superparamagnetic iron oxides; ultramálé superparamagnetické oxidy železa
vyp.	výpočet
W	working electrode; pracovní elektroda

## Literatura

- [1] NobelPrize.org, “The Nobel prize in physiology or medicine 2003.” <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2003/summary/>
- [2] M. Dračinský, *NMR spektroskopie pro chemiky*. Praha: Univerzita Karlova, 2021.
- [3] H. Günther, *NMR spectroscopy: basic principles, concepts and applications in chemistry*. Weinheim: Wiley, 2013.
- [4] A. Merbach, L. Helm a É. Tóth, *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*. Chichester: Wiley, 2013.
- [5] C. E. Housecroft a A. G. Sharpe, *Anorganická chemie*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2014.
- [6] P. J. Hore, *Nuclear magnetic resonance*. Oxford: Oxford University Press, 2015.
- [7] J. McMurry, *Organická chemie*. Brno: Vysoké učení technické, VUTIUUM, 2015.
- [8] R. Freeman, *Magnetic resonance in chemistry and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [9] P. Hermann, J. Kotek, V. Kubiček a I. Lukeš, “Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes”. *Dalton Trans.*, **2008**, 23, 3027–3047, doi: 10.1039/b719704g.
- [10] D. J. Todd a J. Kay, “Gadolinium-induced fibrosis”. *Annu. Rev. Med.*, **2016**, 67, 273–291, doi: 10.1146/annurev-med-063014-124936.
- [11] W. Krause, *Contrast agents I, magnetic resonance imaging*. Heidelberg: Springer, 2002.
- [12] R. Weissleder a P. Reimer, “Superparamagnetic iron oxides for MRI”. *Eur. Radiol.*, **1993**, 3, 198–212, doi: 10.1007/BF00425895.
- [13] I. Tirota, V. Dichiarante, C. Pigliacelli, G. Cavallo, G. Terraneo, F. B. Bombelli, P. Metrangolo a G. Resnati, “<sup>19</sup>F magnetic resonance imaging (MRI): from design of materials to clinical applications”. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 1106–1129, doi: 10.1021/cr500286d.
- [14] G. N. Holland, P. A. Bottomley a W. S. Hinshaw, “<sup>19</sup>F magnetic resonance imaging”. *J. Magn. Reson. (1969)*, **1977**, 28, 133–136, doi: 10.1016/0022-2364(77)90263-3.
- [15] P. C. Lauterbur, “Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance”. *Nature*, **1973**, 242, 190–191, doi: 10.1038/242190a0.
- [16] M. Srinivas, A. Heerschap, E. T. Ahrens, C. G. Figdor a I. J. M. de Vries, “<sup>19</sup>F MRI for quantitative in vivo cell tracking”. *Trends. Biotechnol.*, **2010**, 28, 363–370, doi: 10.1016/j.tibtech.2010.04.002.
- [17] P. Hermann, J. Blahut, J. Kotek a V. Herynek, “Paramagnetic metal ion probes for <sup>19</sup>F magnetic resonance imaging”. *Met. Ions Life Sci.*, **2021**, 22, 239–270, doi: 10.1515/9783110685701-008.

- [18] P. Harvey, I. Kuprov a D. Parker, “Lanthanide complexes as paramagnetic probes for  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance”. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2015–2022, doi: 10.1002/ejic.201100894.
- [19] K. L. Peterson, K. Srivastava a V. C. Pierre, “Fluorinated paramagnetic complexes: sensitive and responsive probes for magnetic resonance spectroscopy and imaging”. *Front. Chem.*, **2018**, *6*, 1–21, doi: 10.3389/fchem.2018.00160.
- [20] R. P. Mason, W. Rodbumrung a P. P. Antich, “Hexafluorobenzene: a sensitive  $^{19}\text{F}$  NMR indicator of tumor oxygenation”. *NMR Biomed.*, **1996**, *9*, 125–134, doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199605)9:3<125::AID-NBM405>3.0.CO;2-F.
- [21] R. Schwarz, M. Schuurmans, J. Seelig a B. Künnecke, “ $^{19}\text{F}$ -MRI of perfluorononane as a novel contrast modality for gastrointestinal imaging”. *Magn. Reson. Med.*, **1999**, *41*, 80–86, doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199901)41:1<80::AID-MRM12>3.0.CO;2-6.
- [22] E. T. Ahrens, R. Flores, H. Xu a P. A. Morel, “In vivo imaging platform for tracking immunotherapeutic cells”. *Nat. Biotechnol.*, **2005**, *23*, 983–987, doi: 10.1038/nbt1121.
- [23] J. A. Iggo a K. V. Luzyanin, *NMR spectroscopy in inorganic chemistry*. New York: Oxford University Press, 2020.
- [24] P. K. Senanayake, A. M. Kenwright, D. Parker a S. K. Van Der Hoorn, “Responsive fluorinated lanthanide probes for  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance spectroscopy”. *Chem. Commun.*, **2007**, *28*, 2923–2925, doi: 10.1039/b705844f.
- [25] K. H. Chalmers, E. de Luca, N. H. M. Hogg, A. M. Kenwright, I. Kuprov, D. Parker, M. Botta, J. I. Wilson a A. M. Blamire, “Design principles and theory of paramagnetic fluorine-labelled lanthanide complexes as probes for  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance: a proof-of-concept study”. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 134–148, 2010, doi: 10.1002/chem.200902300.
- [26] A. M. Kenwright, I. Kuprov, E. de Luca, D. Parker, S. U. Pandya, P. K. Senanayake a D. G. Smith, “ $^{19}\text{F}$  NMR based pH probes: lanthanide(III) complexes with pH-sensitive chemical shifts”. *Chem. Commun.*, **2008**, *22*, 2514–2516, doi: 10.1039/b802838a.
- [27] D. Xie, L. E. Ohman a E. L. Que, “Towards Ni(II) complexes with spin switches for  $^{19}\text{F}$  MR-based pH sensing”. *Magn. Reson. Mat. Phys., Biol. Med.*, **2018**, *32*, 89–96, doi: 10.1007/s10334-018-0698-4.
- [28] A. I. Gaudette, A. E. Thorarinsdottir a T. D. Harris, “pH-dependent spin state population and  $^{19}\text{F}$  NMR chemical shift via remote ligand protonation in an iron(II) complex”. *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 12962–12965, doi: 10.1039/C7CC08158H.
- [29] M. Yu, B. S. Bouley, D. Xie a E. L. Que, “Highly fluorinated metal complexes as dual  $^{19}\text{F}$  and PARACEST imaging agents”. *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 9337–9341, doi: 10.1039/c9dt01852b.
- [30] K. Srivastava, G. Ferrauto, V. G. Young, S. Aime a V. C. Pierre, “Eight-coordinate, stable Fe(II) complex as a dual  $^{19}\text{F}$  and CEST contrast agent for ratiometric pH imaging”. *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 12206–12213, doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b01629.

- [31] R. Pujales-Paradela, T. Savić, P. Pérez-Lourido, D. Esteban-Gómez, G. Angelovski, M. Botta a C. Platas-Iglesias, “Lanthanide complexes with  $^1\text{H}$  paraCEST and  $^{19}\text{F}$  response for magnetic resonance imaging applications”. *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 7571–7583, doi: 10.1021/acs.inorgchem.9b00869.
- [32] D. Xie, M. Yu, R. T. Kadakia a E. L. Que, “ $^{19}\text{F}$  magnetic resonance activity-based sensing using paramagnetic metals”. *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 2–10, doi: 10.1021/acs.accounts.9b00352.
- [33] D. Xie, T. L. King, A. Banerjee, V. Kohli a E. L. Que, “Exploiting copper redox for  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance-based detection of cellular hypoxia”. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 2937–2940, doi: 10.1021/jacs.5b13215.
- [34] D. Xie, S. Kim, V. Kohli, A. Banerjee, M. Yu, J. S. Enriquez, J. J. Luci a E. L. Que, “Hypoxia-responsive  $^{19}\text{F}$  MRI probes with improved redox properties and biocompatibility”. *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 6429–6437, doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b00500.
- [35] J. S. Enriquez, M. Yu, B. S. Bouley, D. Xie a E. L. Que, “Copper(II) complexes for cysteine detection using  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance”. *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 15024–15030, doi: 10.1039/c8dt03780a.
- [36] M. Yu, D. Xie, K. P. Phan, J. S. Enriquez, J. J. Luci a E. L. Que, “A  $\text{Co}^{\text{II}}$  complex for  $^{19}\text{F}$  MRI-based detection of reactive oxygen species.” *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 13885–13888, doi: 10.1039/c6cc08207f.
- [37] M. Yu, B. S. Bouley, D. Xie, J. S. Enriquez a E. L. Que, “ $^{19}\text{F}$  PARASHIFT probes for magnetic resonance detection of  $\text{H}_2\text{O}_2$  and peroxidase activity”. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 10546–10552, doi: 10.1021/jacs.8b05685.
- [38] A. Li, X. Tang, X. Gong, H. Chen, H. Lin a J. Gao, “A fluorinated bihydrazide conjugate for activatable sensing and imaging of hypochlorous acid by  $^{19}\text{F}$  NMR/MRI”. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 12455–12458, doi: 10.1039/c9cc06622e.
- [39] H. Chen, X. Tang, X. Gong, D. Chen, A. Li, Ch. Sun, H. Lin a J. Gao, “Reversible redox-responsive  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$  MRI molecular probes”. *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 4106–4109, doi: 10.1039/d0cc00778a.
- [40] A. E. Thorarinsdottir, A. I. Gaudette a T. D. Harris, “Spin-crossover and high-spin iron(II) complexes as chemical shift  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance thermometers”. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 2448–2456, doi: 10.1039/c6sc04287b.
- [41] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa a K. Kikuchi, “Paramagnetic relaxation-based  $^{19}\text{F}$  MRI probe to detect protease activity”. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 794–795, doi: 10.1021/ja077058z.
- [42] X. Yue, Z. Wang, L. Zhu, Y. Wang, Ch. Qian, Y. Ma, D. O. Kiesewetter, G. Niu a X. Chen, “Novel  $^{19}\text{F}$  activatable probe for the detection of matrix metalloprotease-2 activity by MRI/MRS”. *Mol. Pharm.*, **2014**, *11*, 4208–4217, doi: 10.1021/mp500443x.

- [43] H. M. Faas, J. I. Krupa, A. J. Taylor, F. Zamberlan, Ch. J. Philp, H. E. L. Williams, S. R. Johnson, G. E. Pavlovskaya, N. R. Thomas a T. Meersmann, “Accelerated  $^{19}\text{F}$ -MRI detection of matrix metalloproteinase-2/-9 through responsive deactivation of paramagnetic relaxation enhancement”. *Contrast Media Mol. Imaging.*, **2019**, doi: 10.1155/2019/4826520.
- [44] S. Mizukami, H. Matsushita, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa a K. Kikuchi, “ $^{19}\text{F}$  MRI detection of  $\beta$ -galactosidase activity for imaging of gene expression”. *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1151–1155, doi: 10.1039/c1sc00071c.
- [45] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar a A. Nudelman, “NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities.” *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7512–7515, doi: 10.1021/jo971176v.
- [46] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw a K. I. Goldberg, “NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist”. *Organometallics*, **2010**, 29, 2176–2179, doi: 10.1021/om100106e.
- [47] C. P. Rosenau, B. J. Jelier, A. D. Gossert a A. Togni, “Exposing the origins of irreproducibility in fluorine NMR spectroscopy”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 9528–9533, doi: 10.1002/anie.201802620.
- [48] T. M. Gøgsig, L. S. Søbjerg, A. T. Lindhardt, K. L. Jensen a T. Skrydstrup, “Direct vinylation and difluorovinylation of arylboronic acids using vinyl- and 2,2-difluorovinyl tosylates via the Suzuki–Miyaura cross coupling”. *J. Org. Chem.*, **2008**, 3404–3410, doi: 10.1021/jo7027097.
- [49] E. T. McBee, D. H. Campbell a C. W. Roberts, “Highly halogenated alkanes derived from fluorine-containing alcohols”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3149–3151, doi: 10.1021/ja01616a078.
- [50] T. Dobrovolná, “Bakalářská práce”. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, 2021.
- [51] F. Koucký, “Bakalářská práce”. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, 2016.
- [52] K. Wiegardt, U. Bossek, P. Chaudhuri, W. Herrmann, B. C. Menke a J. Weiss, “1,4,7-triazacyclononane- $\text{N,N',N''}$ -triacetate(TCTA), a hexadentate ligand for divalent and trivalent metal ions. crystal structures of  $[\text{Cr}^{\text{III}}(\text{TCTA})]$ ,  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TCTA})]$  and  $\text{Na}[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{TCTA})]\cdot 2\text{NaBr}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ”. *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 4308–4314, doi: 10.1021/ic00142a037.
- [53] H. F. Bauer a W. C. Drinkard, “A general synthesis of cobalt(III) complexes; a new intermediate,  $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ”. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5031–5032, doi: 10.1021/ja01504a004.
- [54] P. Táborský, P. Lubal, J. Havel, J. Kotek, P. Hermann a I. Lukeš, “Thermodynamic and kinetic studies of lanthanide(III) complexes with  $\text{H}_5\text{do3ap}$  (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic-10-(methylphosphonic acid)), a monophosphonate

- analogue of H<sub>4</sub>dota”. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, **2005**, *70*, 1909–1942, doi: 10.1135/cccc20051909.
- [55] M. Försterová, I. Svobodová, P. Lubal, P. Tábořský, J. Kotek, P. Hermann a I. Lukeš, “Thermodynamic study of lanthanide(III) complexes with bifunctional monophosphinic acid analogues of H<sub>4</sub>dota and comparative kinetic study of yttrium(III) complexes”. *Dalton Trans.*, **2007**, 535–549, doi: 10.1039/b613404a.
- [56] M. Kývala, “OPIUM.” <https://web.natur.cuni.cz/~kyvala/opium.html>
- [57] C. F. Baes a R. E. Mesmer, *The hydrolysis of cations*. New York: Wiley, 1976.
- [58] M. Krejčík, M. Daněk a J. Hartl, “Simple construction of an infrared optically transparent thin-layer electrochemical cell”. *J. Electroanal. Chem.*, **1991**, *317*, 179–187, doi: 10.1016/0022-0728(91)85012-E.
- [59] A. B. P. Lever, *Inorganic electronic spectroscopy*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1968.
- [60] E. L. Hahn, “An accurate nuclear magnetic resonance method for measuring spin-lattice relaxation times”. *Phys. Rev.*, **1949**, *76*, 145–146, 1949, doi: 10.1103/PhysRev.76.145.
- [61] S. C.-K. Chu, Y. Xu, J. A. Balschi a Ch. S. Springer, “Bulk magnetic susceptibility shifts in NMR studies of compartmentalized samples: use of paramagnetic reagents”. *Magn. Reson. Med.*, **1990**, *13*, 239–262, doi: 10.1002/mrm.1910130207.
- [62] F. Koucký, nepublikované výsledky.
- [63] B. Drahoš, V. Kubíček, C. S. Bonnet, P. Hermann, I. Lukeš a É. Tóth, “Dissociation kinetics of Mn<sup>2+</sup> complexes of NOTA and DOTA”. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 1945–1951, doi: 10.1039/c0dt01328e.
- [64] V. Kubíček, Z. Böhmová, R. Ševčíková, J. Vaněk, P. Lubal, Z. Poláková, R. Michalicová, J. Kotek a P. Hermann, “NOTA complexes with copper(II) and divalent metal ions: kinetic and thermodynamic studies”. *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 3061–3072, doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b02929.
- [65] J. Šimeček, M. Schulz, J. Notni, J. Plutnar, V. Kubíček, J. Havlíčková a P. Hermann, “Complexation of metal ions with TRAP (1,4,7-triazacyclononane phosphinic acid) ligands and 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid: phosphinate-containing ligands as unique chelators for trivalent gallium”. *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 577–590, doi: 10.1021/ic202103v.
- [66] K. Bazakas a I. Lukeš, “Synthesis and complexing properties of polyazamacrocycles with pendant N-methylenephosphinic acid”. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 1133–1137, doi: 10.1039/DT9950001133.
- [67] T. L. Hatfield, R. J. Staples a D. T. Pierce, “Structure change associated with the [M<sup>II/III</sup> 1,4,7-triazacyclononane-N,N',N''-triacetate (TCTA)]<sup>-0</sup> electron transfers (M = Mn, Fe, and Ni): Crystal structure for [Fe<sup>II</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>][Fe<sup>II</sup>(TCTA)]<sub>2</sub>”. *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 9312–9320, doi: 10.1021/ic100933t.