

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Polosendvičové komplexy tantalu

| | |
|-------------------|-------------------------------|
| Autor: | Bc. Přemysl Lexa |
| Studijní program: | Chemie |
| Studijní obor: | Anorganická chemie |
| Typ studia: | Prezenční |
| Vedoucí práce: | doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D. |
| Termín odevzdání: | 30. 4. 2018 |

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci *Polosendvičové komplexy tantalu* sepsal samostatně, pod odborným dohledem doc. Mgr. Pavla Štarhy, Ph.D. Veškerou použitou literaturu jsem uvedl na konci práce. Souhlasím, aby byla má diplomová práce přístupná v knihovně Katedry anorganické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne

.....

Bc. Přemysl Lexa

Poděkování

Rád bych poděkoval doc. Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za odborné vedení při vypracování mé diplomové práce a za pomoc s interpretací a zpracováním získaných výsledků. Poděkovat také tímto chci Pavle Richterové za provedení C, H, N elementární analýzy, Mgr. Peteru Antalovi, Ph.D. za provedení NMR spektroskopie, Mgr. Aleně Klanicové, Ph.D. za provedení FTIR spektroskopie a RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. za provedení hmotnostní spektrometrie a HPLC experimentů. Dále bych velmi rád poděkoval prof. RNDr. Zdeňku Trávníčkovi, Ph.D., vedoucímu katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, za možnost vypracování této diplomové práce na katedře anorganické chemie a také za provedení monokrystalové rentgenové strukturní analýzy.

Práce vznikla za finanční podpory projektů GAČR 17-08512Y, PrF_2017_018 a PrF_2018_011.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Přemysl Lexa
Název práce: Polosendvičové komplexy tantalu
Typ práce: Diplomová
Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.
Rok obhajoby: 2018

Abstrakt: Byla připravena série komplexních sloučenin tantalu v oxidačním stupni +V obecného složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]$ (komplexy **1–15**), kde symbol Cp^* = pentamethylcyklopentadienyl, symbol L^z = deprotonizovaná Schiffova báze 2- $\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol nebo jeho derivát (**H₂L¹–H₂L¹⁵**) vystupující jako *O,N,O*-donorové ligandy. Dále byly učiněny pokusy o přípravu iontových komplexů s jiným typem tridentátního ligandu (1,3-bis(di-*tert*-butylfosfinomethyl)benzen ze skupiny PCP pincerových ligandů) nebo s ligandy tetradentátními, jako je např. *N,N'*-bis(salicyliden)ethylendiamin. Produkty byly charakterizovány pomocí elementární analýzy (C, H, N), nukleární magnetické rezonanční spektroskopie (¹H, ¹³C NMR), hmotnostní spektrometrie s ionizací elektrosprejem v pozitivním módu (ESI+ MS), infračervenou spektroskopií a v případě dvou komplexů také monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzou. U komplexů **1–15** byla provedena studie *in vitro* cytotoxicity na vybraných lidských nádorových buněčných liniích (např. karcinom vaječníku), kde byly některé nové polosendvičové Ta(V) komplexy více cytotoxické, než je klinicky používané chemoterapeutikum na bázi platiny *cisplatina*. Výsledky předložené práce jsou součástí užitého vzoru CZ 306966 B6 a přihlášky vynálezu PV 2017-679.

Klíčová slova: tantal, komplex, polosendvičový, syntéza, charakterizace, cytotoxicita

Počet stran: 51

Jazyk: čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Bc. Přemysl Lexa
Name of thesis: Half-sandwich tantalum complexes
Type of thesis: Diploma
Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science,
Palacký University in Olomouc, Czech Republic
Supervisor: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.
The year of presentation: 2018

Abstract: A series of Ta(V) coordination compounds of the general composition $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]$ (complexes **1–15**), where Cp^* = pentamethylcyclopentadienyl, L^z = deprotonated Schiff base 2- $\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyphenyl)imino]methyl}\}$ phenol or its derivatives, were prepared. In an attempt to prepare complexes of the general composition $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]^+$ and $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}]^+$, different ligands, e. g. (1,3-bis(di-*tert*-butylphosphinomethyl)benzene (PCP pincer) or *N,N'*-bis(salicylidene)ethylenediamine were used. Prepared complexes were characterised by elemental analysis (C, H, N), nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H , ^{13}C NMR), mass spectrometry with positive electrospray ionization mode (MS-ESI+), infrared spectroscopy and two complexes were characterised by X-ray analysis. Complexes **1–15** was *in vitro* tested against human cancer cells A2780, A2780R, HOS and CaCo-2. The results of *in vitro* cytotoxicity showed that half-sandwich Ta(V) complexes are more effective than *cisplatin*.

Keywords: tantalum, complex, half-sandwich, synthesis, characterization, cytotoxicity

Number of pages: 51

Language: Czech

OBSAH

| | |
|--|----|
| 1. Úvod a cíle diplomové práce | 7 |
| 2. Teoretická část | 9 |
| 2.1. Vybrané sloučeniny d-prvků s protinádorovými účinky | 9 |
| 2.1.1. Cisplatina a její analogy | 9 |
| 2.1.2. IT-139 (NKP-1339) | 13 |
| 2.1.3. Sloučeniny vanadu a niobu | 15 |
| 2.2. Tantal | 17 |
| 2.2.1. Obecné vlastnosti | 17 |
| 2.2.2. Sloučeniny tantalu | 18 |
| 2.2.3. Biologie tantalu a jeho využití | 19 |
| 3. Experimentální část | 23 |
| 3.1. Chemikálie a přístroje | 23 |
| 3.2. Syntéza | 24 |
| 3.2.1. Syntéza ligandů $\mathbf{H_2L^1-H_2L^{15}}$ | 24 |
| 3.2.2. Syntéza komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^2)\text{Cl}_2]$ 1–15 | 27 |
| 3.2.3. Syntéza iontových komplexů 16–19 a komplexu 20 | 32 |
| 3.3. <i>In vitro</i> cytotoxicita na vybraných lidských buněčných nádorových liniích | 34 |
| 3.4. Studium roztokové stability komplexu 1 | 35 |
| 4. Výsledky a diskuze | 36 |
| 5. Závěr | 48 |
| 6. Literatura | 49 |

1. ÚVOD A CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Přítomnost kovů nebo jejich sloučenin v těle člověka je naprosto nezbytná. Ať se jedná o makrominerály Na, K, Mg, Ca nebo ultrastopové prvky jako například Co, Ni nebo Mn, lidský organismus by bez nich nemohl správně fungovat. Popisem funkcí a metabolických drah prvků a jejich sloučenin v organismu – ale i syntézou komplexních sloučenin – se zabývá vědní obor bioanorganická chemie. Značný rozvoj této vědní disciplíny nastal v 60. letech 20. století, kdy byly objeveny antineoplastické účinky *cisplatin*y neboli *cis*-diammin-dichloroplatinátého komplexu *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂].

Pozitivní účinky *cisplatin*y, využívané při léčbě nádorových onemocnění, jsou však doprovázeny i negativními vedlejšími účinky. Jedná se především o toxicitu pro zdravé buňky v organismu a přirozenou, či získanou rezistenci některých nádorových buněk vůči *cisplatin*ě. Ve snaze co nejvíce eliminovat tato negativa bylo připraveno mnoho dalších komplexů na bázi platiny, například *karboplatina*, *oxaliplatin*a nebo *lobaplatina*. Postupem času se zájem vědců rozšířil i na komplexní sloučeniny, jejichž centrálním atomem je jiný kov než platina. Velké pozornosti se dočkaly zejména komplexy ruthenia v oxidačním stavu +III. Především *trans*-(indH)[RuCl₄(ind)₂], nesoucí označení KP1019 a jeho sodný analog *trans*-Na[RuCl₄(ind)₂] kde (ind = indazol), který je známý pod označením IT-139 – formálně také pod značkou NKP-1339. IT-139 je v současné době ve fázi klinického testování.

Přestože je známo mnoho biologicky aktivních komplexních sloučenin, kde jako centrální atom vystupují například Ir, Rh, Au nebo Cu, komplexy tantalu byly poněkud opomíjeny. Doposud existuje pouze jedna publikace zabývající se biologickou aktivitou komplexních sloučenin tantalu.¹ Konkrétně byly popsány čtyři metalokarboranové komplexy tantalu v oxidačním stupni +V obecného složení [Ta(η⁵-Cp^x)(η⁵-karb_n)Cl₂], kde karb₁ = *nido*-(CH₃)₂C₂B₄H₄²⁻, karb₂ = *nido*-(C₂H₅)₂C₂B₄H₄²⁻ nebo karb₃ = *nido*-(Si(CH₃)₃)₂C₂B₄H₄²⁻, a Cp^x = cyklopentadienyl (Cp) nebo pentamethylcyklopentadienyl (Cp*). Tyto komplexy vykazovaly *in vitro* protinádorovou aktivitu vůči mnoha rozdílným buněčným nádorovým liniím.

Vzhledem k farmakologickému potenciálu komplexních sloučenin tantalu se tato diplomová práce zabývá syntézou potenciálně biologicky aktivních polosendvičových komplexů tantalu s tridentátními *O,N,O*-donorovými ligandy na bázi Schiffovy báze 2-*{(E)-[(2-hydroxyfenyl)imino]methyl}*fenolu a jeho vybraných derivátů, a také s tetradentátními *O,N,N,O*-donorovými ligandy *N,N'*-bis(salicyliden)-1,3-diaminopropanem a *N,N'*-bis(salicyliden)ethylendiaminem.

Diplomová práce navazuje na bakalářskou práci z roku 2016.² Výsledky dosažené v předložené diplomové práci jsou předmětem ochrany v rámci užitého vzoru CZ 306966 B6 a přihlášky vynálezu PV 2017-679.

Základními cíli diplomové práce jsou:

1. Vypracování literární rešerše týkající se stavu chemie polosendvičových komplexů tantalu a chemie komplexů tantalu s tridentátními a tetradentátními Schiffovými bázemi vycházejících ze salicylaldehydu, 2-aminofenolu a jejich derivátů.
2. Syntéza potenciálně biologicky aktivních polosendvičových komplexů strukturního typu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]^{n+}$ a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^y)\text{Cl}_2]^{n+}$ s vybranými tridentátními (L^z) a tetradentátními (L^y) ligandy.
3. Charakterizace připravených látek pomocí fyzikálně-chemických analytických metod, jako je například elementární analýza, nukleární magnetická rezonanční spektroskopie nebo hmotnostní spektrometrie.

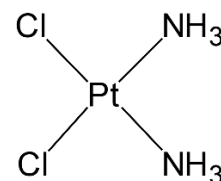
2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Vybrané sloučeniny d-prvků s protinádorovými účinky

Léčba nádorových onemocnění pomocí cytostatik je, často spolu s chirurgickým zákrokem nebo radioterapií, nezbytným krokem vedoucím k úspěšnému vyléčení pacienta. Vzhledem k nespecifickému účinku cytostatik je terapie pomocí těchto látek doprovázená vedlejšími negativními účinky. Současná věda si tedy klade za cíl připravit látky s minimální toxicitou pro zdravé buňky, současně doprovázené maximálními antineoplastickými účinky vůči buňkám nádorovým. Přes všechna negativa však nynější cytostatika stále patří k nejvyužívanějším a mnohdy nejúčinnějším lékům v onkologické praxi.

2.1.1. Cisplatina a její analogy

Cis-diammin-dichloroplatnatý komplex $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, tedy *cisplatina* (**obrázek 1**), byla připravena již roku 1844 italským chemikem Michele Peyronem.³ Ovšem značné pozornosti se tato sloučenina dočkala takřka o 130 let později, kdy byly profesorem Barnettem Rosenbergem a jeho kolegy objeveny její antiproliferační účinky vůči bakteriálním buňkám *Escherichia Coli*.^{4,5} O několik let později byly objeveny i cytostatické účinky této látky, konkrétně vůči myším buněčným nádorovým liniím L1210 a Sarkomu 180.⁶ Po několika letech klinického testování byla *cisplatina* roku 1978 schválena pro léčbu rakoviny varlat a vaječníků. Výsledky ukazují, že při včasné diagnostice je úspěšnost léčby rakoviny varlat pomocí *cisplatiny* až 95 %.⁷ Nejčastěji se toto léčivo využívá pro léčbu nádorů prsou, krku a výše zmíněných testikulárních a ovariálních nádorů.⁸



Obrázek 1: Strukturní vzorec *cisplatiny*.

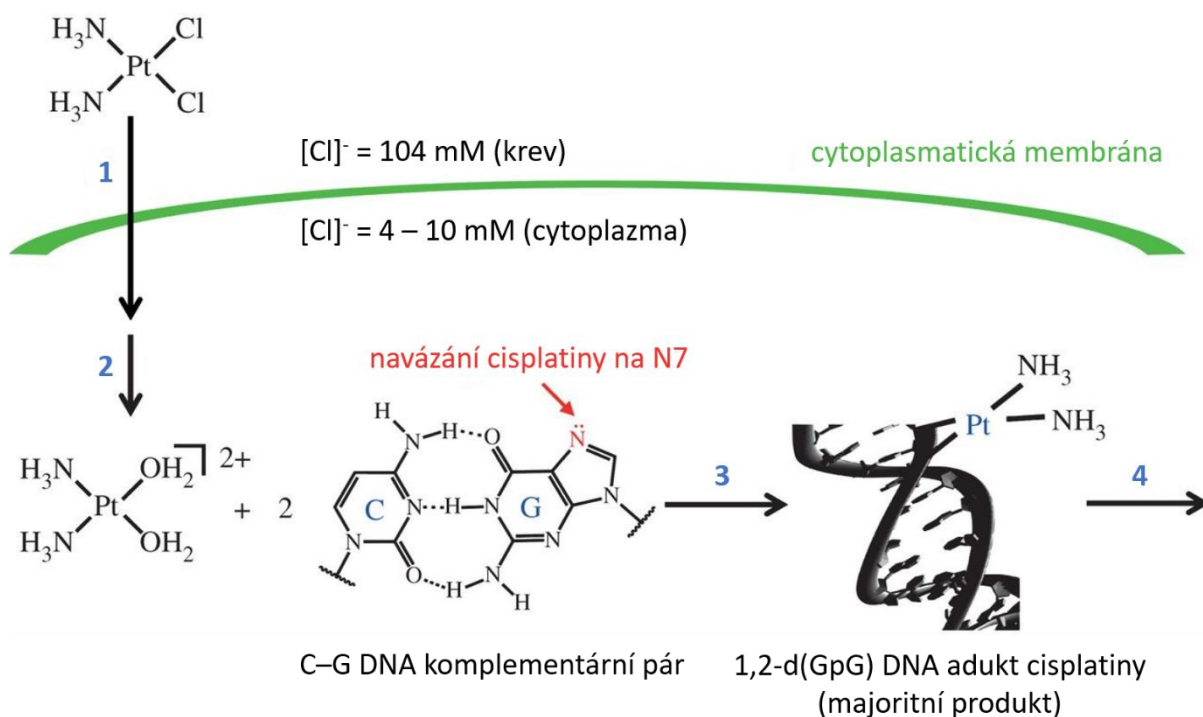
Léčba pomocí *cisplatiny* je limitována hned několika faktory. Jedním z nich je její účinnost vůči úzké skupině nádorů. Dále je to rezistence některých nádorových buněk vůči této látce – ať už přirozená nebo získaná –, což má za následek výrazné snížení účinnosti léčby. Sensitivita na jiná cytostatika však může být zachována. Taktéž můžeme pozorovat tzv. křížovou rezistenci nádorových buněk. Jedná se o schopnost rakovinných buněk snižovat účinnost chemoterapeutik lišících se jak strukturním typem, tak i mechanismem jejich účinku. V tomto případě hovoříme o mnohačetné lékové rezistenci (MDR – multidrug resistance).^{3,9} Původ typické MDR můžeme hledat v P-glykoproteinu (Pgp), který je kódován genem MDR1. Pgp je ATP dependentní membránová pumpa, jejíž úkolem je exportování toxických látek z cytoplazmy buněk pomocí exocytózy. To vede ke snížení intracelulární koncentrace

cytostatika, a tudíž k jeho nižší účinnosti. Tomuto problému lze částečně předejít podáním léčiva spolu s modulátory MDR, což jsou látky obnovující sensitivitu nádorových buněk vůči chemoterapeutikům. Tyto MDR modulátory také inhibují přeměnu toxických ceramidů na netoxické glykosylceramidy, které chrání nádorové buňky před buněčnou smrtí. Atypická MDR zaštiťuje všechny mechanismy MDR, které jsou nezávislé Pgp. Obecně se může jednat o změny ve struktuře nebo distribuci podávaného léčiva, či změny v některých vnitrobuněčných procesech. Atypická MDR je často spjata s proteiny jako MRP (multidrug resistance protein), LRP (lung resistance protein), glutathion-S-transferázou nebo glutathionem, který s *cisplatinou* ochotně tvoří konjugát Pt-SG.^{9, 10}

Pozitivní účinky *cisplatiny* jsou doprovázeny také vedlejšími negativními účinky. Jedná se zejména o kumulativní nefrotoxicitu, která může být do určité míry eliminována zvýšenou intravenózní hydratací spolu s podáním osmotického diuretika pro zvýšení produkce moči. Dalšími, velmi častými projevy jsou zvracení a nauzea.¹¹ Ke zmírnění těchto projevů jsou pacientům podávána antiemetika. Závažným vedlejším účinkem je periferní neuropatie, kdy dochází k poškození senzitivních, motorických nebo autonomních periferních nervů. Tato poškození se projevují zejména brněním, pálením, znečitlivěním, a především bolestmi v končetinách, vedoucím až k motorickým poruchám. V případě poškození autonomních periferních nervů se objevují trávicí obtíže, poruchy srdečního rytmu i poruchám urogenitálního systému.¹² U přibližně 30 % pacientů byla také zjištěna poškození kostní dřeně, a s tím spojená porucha krvetvorby.¹¹

Mechanismus účinku *cisplatiny* (**obrázek 2**) a jejích analogů si je velmi podobný. V případě *cisplatiny* je po jejím intravenózním podání započata interakce komplexu s buňkou. Díky koncentraci chloridových iontů v krevním řečišti zůstává koordinační polyedr *cisplatiny* nezměněn a projevuje se jako elektroneutrální komplex. Poté dochází buď k jeho pasivní difúzi přes cytoplazmatickou membránu do intracelulárního prostoru, nebo je pomocí přenašečů – membránových proteinů CTR1 obsahujících kovové centrum mědi – uskutečněn jeho aktivní transport. V cytoplazmě buňky dochází v důsledku rozdílných koncentrací chloridových iontů k hydrataci komplexu, kdy jsou odstupující chlorido ligandy nahrazeny dvěma aqua ligandy. Nově vzniklá aktivovaná forma komplexu již nese kladný náboj a snadno tedy reaguje s nukleofilními ligandy. Cílem jsou především N7 dusíky guaninu v molekule DNA, které snadno substituují aqua ligandy. V přibližně 65 % případů vzniká tzv. vnitrořetězcová forma (intra-strand crosslink) aduktu 1,2-d(GpG), kdy dochází k navázání na sousední N7 dusíky guaninu ležících na stejném vlákně DNA. V asi 25 % pak dochází k tvorbě aduktu 1,2-d(GpA) a v minoritní míře pak ke kombinaci vzdálenějších 1,3-d(Gp-NpG). Ve výjimečných případech

může vzniknout meziřetězcová forma (inter-strand crosslink) mezi dvěma guaninovými nukleobázemi ležícími na rozdílných vláknech DNA. Toto poškození DNA může zastavit její další replikaci, což v konečném důsledku vede až k apoptóze buňky.^{7, 13, 14}

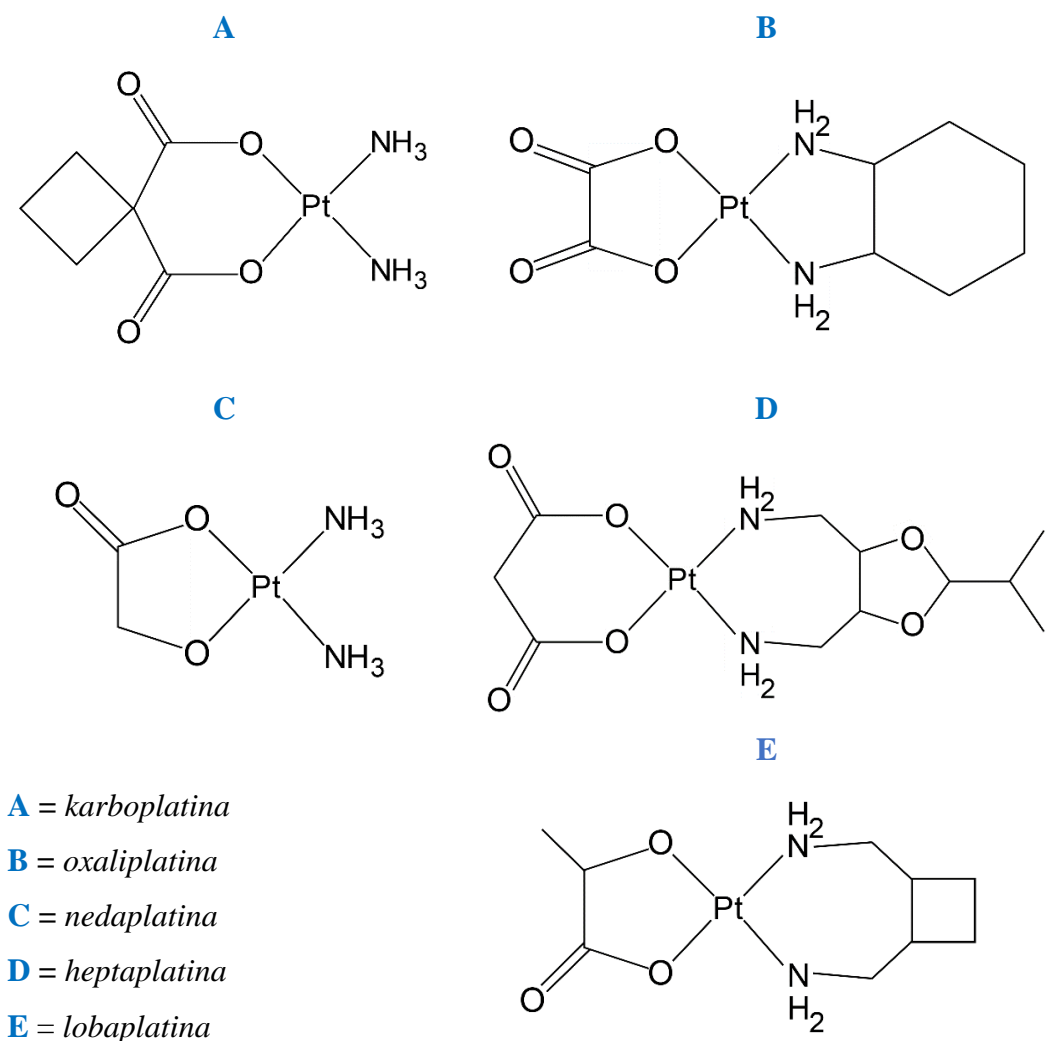


Obrázek 2: Mechanismus účinku *cisplatinu*; 1. vstup do intracelulárního prostoru buňky, 2. aquatace/aktivace, 3. platinace DNA, 4. buněčné procesy vedoucí k apoptóze buňky. Převzato a upraveno z [7].

Přestože bylo připraveno již mnoho sloučenin na bázi *cisplatinu*, doposud jich bylo do klinické praxe zařazeno pět (**obrázek 3**). Dvě z nich našly globální uplatnění, zbytek byl schválen pouze lokálně, například v Japonsku, Jižní Korei a Číně.¹⁵

Karboplatina, diammin-(1,1'-cyklobutandikarboxylato-*O,O'*)platnatý komplex, označovaná jako "léčivo druhé generace",¹⁶ byla jako léčivo schválena v roce 1985 v Kanadě a Spojeném království, posléze i ve zbytku světa. Díky bidentátně vázanému 1,1'-cyklobutandikarboxylato ligandu je hydrolýza komplexu výrazně pomalejší než je tomu u *cisplatinu*.¹⁷ Proto je možné tento lék podávat v až třikrát vyšších dávkách než *cisplatinu* ($300\text{--}450 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$). Využívá se především pro léčbu pokročilých nádorů vaječníků. *Karboplatina* vykazuje nižší vedlejší negativní účinky, zejména nefrotoxicitu a myelosupresi. Vykazuje však zkříženou rezistenci s *cisplatinou*.^{3, 17}

Oxaliplatina, 1*R*,2*R*-diamminocyklohexan-oxalatoplatnatý komplex, označována jako “léčivo třetí generace”.¹⁶ Roku 1999 byla schválena v Evropě a o tři roky později v USA. Výhodou této látky je její účinnost vůči nádorovým buňkám, které jsou rezistentní k *cisplatině*. Využití nachází zejména v léčbě kolorektálního karcinomu, často v kombinaci s 5-fluorouracilem nebo leucovorinem, což vede k výraznému zefektivnění terapie. Nevykazuje vysokou nefrotoxicitu, ovšem častým problémem je neuropatie.^{3, 17, 18}



Obrázek 3: Strukturální vzorce analogů *cisplatin*y využívaných v klinické praxi.

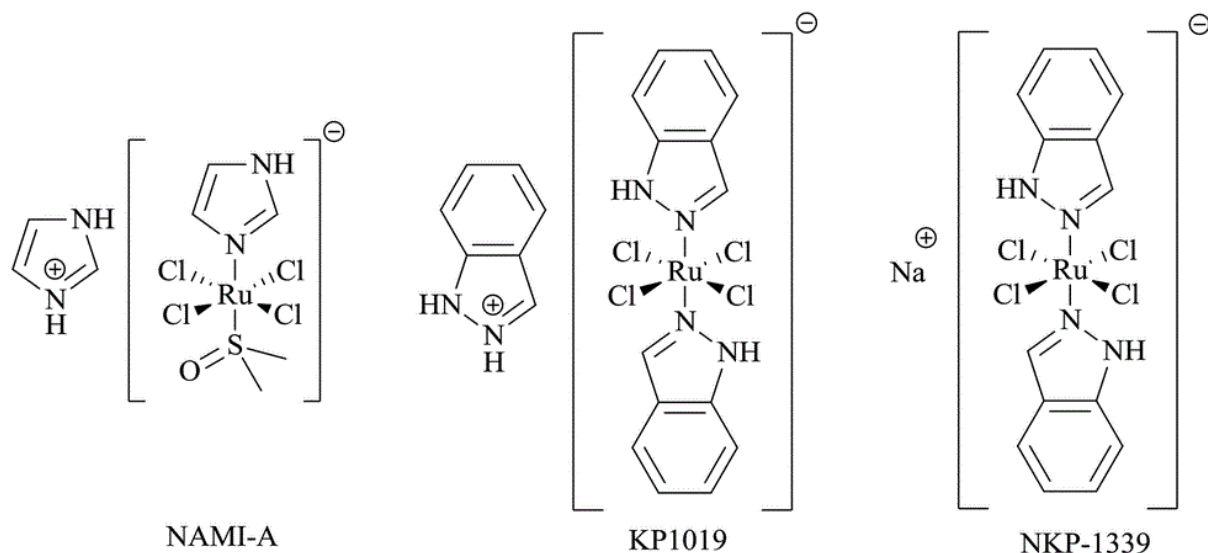
Nedaplatina, *cis*-diammin-glykolatoplatnatý komplex, je od roku 1995 schválena pouze v Japonsku. Využívá se pro léčbu nádorů hlavy, krku, plic, jícnu, vaječníků a děložního čípku. Její výhodou oproti *cisplatině* je desetinásobná rozpustnost ve vodě. Vykazuje nižší nefrotoxicitu, ale její omezení tkví v neutropenii a trombocytopenii. Navíc je zkříženě rezistentní s *cisplatinou* vůči nádorové linii L1210/CDDP.^{3, 17, 18}

Heptaplatina, *cis*-malonato-[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropropyl-1,3-dioxo]platnatý komplex, je léčivo schválené v Jižní Korei.¹⁹ Využívá se pro léčbu rakoviny žaludku. Vedlejšími negativními účinky je zejména nefrotoxicita.^{3, 18, 19}

Lobaplatina, (R,R/S,S)-1,2-bis(aminomethyl)cyclobutan-[(2*S*)-2-hydroxypropanoato-*O,O'*]platnatý komplex, je léčivo schválené Číně. Využívá se pro léčbu chronické myeloidní leukémie, rakoviny plic a prsu. Vykazuje méně nežádoucích účinků než *cisplatin*.^{3, 17, 18}

2.1.2. IT-139 (NKP-1339)

Komplexní sloučeniny ruthenia v oxidačním stavu +III NAMI-A, *trans*-(imH)[RuCl₄(DMSO)(im)] (im = imidazol), DMSO = dimethylsulfoxid), KP1019, *trans*-(indH)[RuCl₄(ind)₂] a IT-139 (formálně NKP-1339), *trans*-Na[RuCl₄(ind)₂] (ind = indazol), (**obrázek 4**) jsou významnými zástupci protinádorově aktivních látek a potenciálních kancerostatik užívaných v praxi. Tyto komplexy vykazují protinádorové účinky i proti nádorovým liniím, které jsou rezistentní k *cisplatině*.^{20, 21} Pozitivní účinky jsou navíc doprovázeny znatelně menšími negativními vedlejšími účinky než u cytostatik na bázi platiny. Výsledky doposud provedených klinických testů u těchto komplexů však ukázaly, že jako nejperspektivnější substancí pro další fáze klinických studií je látka IT-139. V současné době je tato sloučenina jediným zástupcem z výše zmíněných, která je nadále podrobována dalším klinickým studiím.²¹



Obrázek 4: Strukturální vzorce NAMI-A, KP1019, IT-139 (NKP-1339). Převzato z [23].

IT-139 je sodným analogem KP1019. Obě tyto látky byly syntetizovány profesorem Bernhardem Kepplerem a jeho kolegy. Jak IT-139, tak KP1019 vykazovaly slibné

antineoplastické účinky. IT-139 je však lépe rozpustná ve vodě. Předchůdcem sloučeniny IT-139 byl komplex KP418, *trans*-(imH)[RuCl₄(im)] (im = imidazol) – syntetizovaný roku 1986 taktéž profesorem Kepplerem –, který byl prvním zástupcem tzv. nové třídy protinádorových látek ruthenia v oxidačním stavu +III. Ten vykazoval protinádorové účinky vůči kolorektálnímu karcinomu u krys, proti kterému je *cisplatin*a neaktivní. Docházelo ovšem ke značnému úbytku jejich tělesné váhy a přibližně k 10 % mortalitě. Tento problém částečně vyřešilo pozměnění struktury komplexu, tedy nahrazení imidazolového ligandu za ligand indazolový (KP1019). KP1019 byl, pro své protinádorové účinky a relativně nízkou cytotoxicitu, látkou slibující vysoký potenciál. Komplikace však nastala při testech maximální snesitelné dávky, která nemohla být přesně stanovena z důvodu omezené rozpustnosti tohoto komplexu ve vodných roztocích. Díky náhradě indazoliového kationtu za sodný vznikl komplex IT-139, jehož rozpustnost je ve stejných roztocích třicetkrát vyšší.²¹ Maximální snesitelná dávka – doprovázená nevolností a zvracením – pro tuto látku byla v první fázi klinických testů u lidí stanovena na 625 mg · m⁻².²² Potenciální využití IT-139 je zejména proti kolorektálnímu karcinomu, neuroendokrinním nádorům a nemalobuněčným karcinomům plic.^{20, 21, 23}

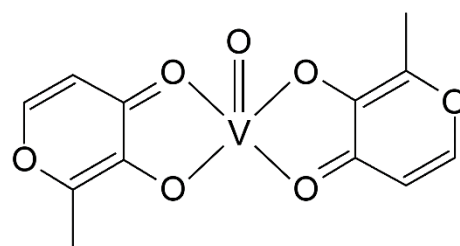
Mechanismus účinku IT-139 souvisí se změnou oxidačního stavu ruthenia z +III na +II. Látka se po nitrožilním podání naváže na sérový protein transferrin. Pomocí pasivního transportu, zprostředkovaného transferrinovým receptorem, je za využití EPR efektu dopravena a kumulována v nádorové tkáni.²⁴ Podstata EPR efektu (enhanced permeability and retention = zvýšená propustnost a retence) tkví ve zvýšené propustnosti makromolekul a léčiv krevním řečištěm nádoru do nitra nádorové tkáně. Nerovnoměrný a rychlý růst krevních cév v nádoru má za následek vznik “oken“ v cévním endoteliu o velikosti od 0,2 – 1,2 μm. Díky těmto poruchám tak může léčivo pasivně procházet přes nádorové endoteliální bariéry do nádorové tkáně.²⁵ Po dopravení a akumulaci komplexu v nádoru dojde díky hypoxickému prostředí k redukci centrálního atomu z termodynamicky méně stabilního oxidačního stavu +III na +II. Poměrně nízká toxicita vůči zdravým buňkám souvisí právě s faktem, že k redukci na aktivnější formu komplexu dochází až v prostředí nádoru.²⁰ Následné vnitrobuněčné děje zahrnují zejména vznik reaktivních forem kyslíku a stres endoplazmatického retikula.²⁶ Reaktivní formy kyslíku vedou k aktivaci Nrf2 proteinu, který může přímo omezovat růst nádoru a způsobovat jeho ústup.²⁷ Stres endoplazmatického retikula souvisí s inhibicí chaperonu GRP78.²⁸ Funkce tohoto proteinu je zprostředkování skládání proteinů, jejich kontroly a pomoc s jejich přenosem do endoplazmatického retikula. V nádorových buňkách je vysoce exprimován. Vysoká intracelulární hladina GRP78 je zapříčiněna zvýšenou syntézou proteinů, a tedy i nároky na

kapacitu endoplazmatického retikula. Udržováním homeostázy endoplazmatického retikula je zajištěna proliferace a přežívání nádorových buněk. Oproti zdravým buňkám je tento chaperon exprimován také na membráně nádorových buněk.^{24, 26, 28} Povrchový GRP78 je schopen vázat $\alpha 2$ -makroglobulin, což podporuje další proliferaci a metastázování nádoru. Tato vazba také vede k aktivaci anti-apoptických signálních kaskád v rakovinných buňkách.²⁹ Inhibice GRP78 poté zapříčiní expresi transkripčního faktoru CHOP, která je v nádorových buňkách utlumena. CHOP potlačuje protein Bcl-2, který ovlivňuje průchodnost mitochondriální membrány a také například aktivuje kaspázy, které se účastní procesu apoptózy.^{24, 26, 28}

2.1.3. Sloučeniny vanadu a niobu

Sloučeniny vanadu a niobu jsou využívány zejména v metalurgii, jako katalyzátory (například V_2O_5 ve výrobě kyseliny sírové), v případě niobu také jako součást endoprotéz či supravodivých magnetů. Některé sloučeniny těchto prvků vykazují biologickou aktivitu, a to včetně protinádorových účinků.

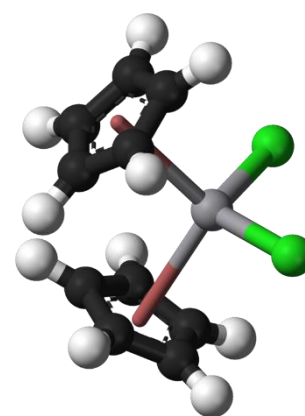
V roce 1899 byla u sloučeniny vanadu v oxidačním stupni +V, konkrétně u $NaVO_3$, zjištěna její schopnost snižovat krevní cukr.³ O více jak osmdesát let později byly objeveny dva vanadičité komplexy s antidiabetickými účinky. Jedná se o bis-(maltolato)oxovanadičítý komplex (BMOV) (**obrázek 5**) a bis-(ethylmaltolato)oxovanadičítý komplex (BEOV). BEOV podstoupil 2a. fázi klinických testů,



Obrázek 5: Strukturní vzorec komplexu BMOV.

při kterých se však u několika pacientů projeví vedlejší negativní účinky zasahující ledviny. V posledních dvou dekadách bylo připraveno značné množství vanadičitých komplexních sloučenin s insulin-napodobujícími vlastnostmi. Jedná se nejčastěji o oxovanadičité komplexy strukturního typu $[VOL_2]$, kde jako L_2 vystupuje monoanionický bidentátní ligand.^{30, 31} Výhodou těchto látek, oproti současné léčbě diabetu, je možnost jejich perorálního podání.¹⁸ Mechanismus účinku nejspíše souvisí s inhibicí protein-tyrosinfosfatázy 1B (PTP-1B), což je negativní regulátor signalizace inzulinového receptoru. Při absenci insulinu je podjednotka β inzulinového receptoru fosforylována pomocí PTP-1B. Pokud se ovšem v intracelulárním prostoru vyskytuje například komplex BMOV, respektive jeho fosfátu podobné metabolity $V^VO_2(OH)_2$ nebo $H_2VO_4^-$ (stabilita v rozmezí $pH = 7 \pm 0,7$), dojde k jejich navázání se na aktivní stranu PTP-1B, a tím k její inhibici. Signální dráhy pro příjem glukózy tak zůstávají nadále aktivní.³²

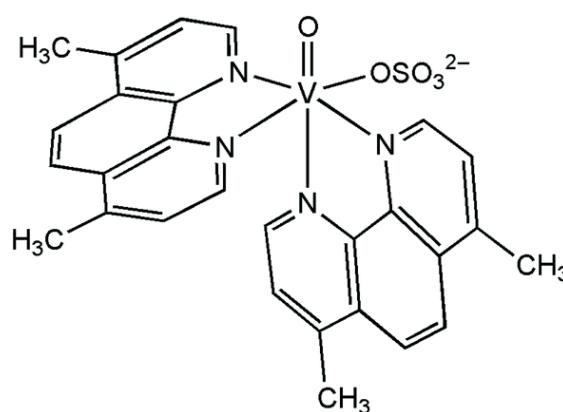
Spolu se studiem antidiabetických účinků se spousta studií také věnovala potenciálním protinádorovým účinkům sloučenin vanadu. Prvním komplexem, který tyto účinky vykazoval byl $[V(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Cl}_2]$, tedy bis-(η^5 -cyklopentadienyl)-dichlorovanadičitý komplex (**obrázek 6**). V roce 1983 byly publikovány jeho antineoplastické účinky vůči Ehrlichovu ascitu.³³ Derivát dichloridu vanadocenu – tzv. vanadocen Y – bis-(*p*-methoxybenzylcyklopentadienyl)-dichlorovanadičitý komplex vykazoval mírně vyšší cytotoxické účinky vůči buňkám prasečích ledvinových proximálních tubulů LLC-PK1 než *cisplatin*.³⁴ V roce 2010 výsledky *in vitro* testů bis-(*p*-methoxybenzylcyklopentadienyl)-diisoselenokyanatovanadičitého komplexu vůči



Obrázek 6: Molekulová struktura $[V(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Cl}_2]$.

Převzato z [38].

lidským buněčným nádorovým liniím epiteliálního renálního karcinomu CAKI-1 ukázaly, že tato substance byla účinná již v nM koncentracích.³⁵ Pravděpodobně nejslibnějším potenciálním kancerostatikem na bázi vanadu je Metvan, tedy $[\text{VO}(\text{Me}_2\text{phen})_2(\text{SO}_4)]$, kde Me_2phen = 4,7-dimethyl-1,10-fenantrolin (**obrázek 7**). V testech Metvan vykazoval účinnost vůči buněčným liniím akutní lymfoblastické leukémie, akutní myeloidní leukémie, hodgkinově chorobě i mnohačetnému myelomu. Také byl aktivní vůči buněčným liniím karcinomu prsu, rakoviny prostaty, vaječníků i varlat.^{32,36} Mechanismus účinku této látky je však stále předmětem diskuze. Tímto problémem se zabývala nedávno zveřejněná studie³⁷, kde bylo zjištěno, že za fyziologických podmínek vznikají částice *cis*- $[\text{VO}(\text{Me}_2\text{phen})_2(\text{OH})]^+$ a $[\text{VO}(\text{Me}_2\text{phen})_2(\text{citrH})]^{2-}$, kde citrH = citrát. Ty se poté mohou navázat na sérové proteiny nebo na hemoglobin v erythrocytech a mohou tak být dopraveny až do nádorové tkáně, kde mohou pravděpodobně interagovat s DNA. Vznik dvou výše uvedených sloučenin je ovšem podmíněn koncentrací Metvanu v krevním řečišti. Pokud je jeho koncentrace vyšší než 50 μM , tyto částice vzniknou. Při koncentraci nižší než 10 μM dochází k rozkladu látky za vzniku částice $(\text{VO})(\text{hTf})$, kde hTf = lidský sérový transferrin a ligandu Me_2phen . Po dopravení oxovanadičitého iontu VO^{2+}

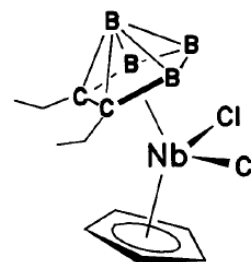


Obrázek 7: Strukturální vzorec $[\text{VO}(\text{Me}_2\text{phen})_2(\text{SO}_4)]$, neboli Metvan.

Převzato z [37].

do nádorové tkáně může díky změnám oxidačního stavu vanadu z +IV na +V docházet ke vzniku reaktivních forem kyslíku, a tím k apoptóze rakovinných buněk.³⁷

Jako v případě $[V(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Cl}_2]$ i $[\text{Nb}(\eta^5\text{-Cp})_2\text{Cl}_2]$ vykazuje protinádorové účinky. Pomocí *in vitro* testů vůči buněčné nádorové linii T-lymfocytární leukemie MOLT-4 byly stanoveny hodnoty IC_{50} pro dichlorid niobocenu a jeho jedenáct derivátů. Jako standard byla použita *cisplatina*, jejíž hodnota IC_{50} byla stanovena na $15,8 \pm 1,9 \mu\text{M}$. Hodnoty IC_{50} pro dichlorid niobocenu a šest derivátů se pohybovaly v rozmezí $14 \pm 1 - 80 \pm 5 \mu\text{M}$. U zbylých pěti analogů nebyla možné hodnoty IC_{50} stanovit ($\text{IC}_{50} > 150 \mu\text{M}$).³⁹ Náhradou jednoho cyklopentadienylového ligandu za karboranový byl připraven komplex $[\text{Nb}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^5\text{-karb})\text{Cl}_2]$, kde $\eta^5\text{-karb} = \text{Et}_2\text{C}_2\text{B}_4\text{H}_4$ (**obrázek 8**). Tento komplex byl podroben *in vitro* testům vůči mnoha rozdílným buněčným nádorovým liniím jako jsou například myší leukemie L1210 ($\text{ED}_{50} [\mu\text{g}/\text{ml}] = 2,36$) a P388 ($\text{ED}_{50} [\mu\text{g}/\text{ml}] = 2,69$), lidské T-lymfocytární leukémie MOLT-3 ($\text{ED}_{50} [\mu\text{g}/\text{ml}] = 2,65$) a MOLT-4 ($\text{ED}_{50} [\mu\text{g}/\text{ml}] = 3,06$) nebo karcinom děložního čípku HeLa-S³ ($\text{ED}_{50} [\mu\text{g}/\text{ml}] = 3,47$).¹



Obrázek 8: strukturní vzorec komplexu $[\text{Nb}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^5\text{-karb})\text{Cl}_2]$.
Převzato z [1].

2.2. Tantal

2.2.1. Obecné vlastnosti

Tantal (**obrázek 9**) je lesklý, platinově šedý, poměrně tvrdý, těžký kov, který s čistotou nabývá na tažnosti. Vyznačuje se také vysokou teplotou tání, pevností a korozivzdorností. V přírodě se nachází buď jako ryzí kov, nebo v bohaté skupině nerostů tvořené oxidickými minerály. Mezi nejvýznamnější patří tantalit $(\text{Fe},\text{Mn})\text{Ta}_2\text{O}_4$, kolumbit $(\text{Fe},\text{Mn})(\text{Nb},\text{Ta})_2\text{O}_6$ nebo aluminotantit AlTaO_4 . Tantal je v minerálech vždy doprovázen niobem a naopak. Přírodní tantal je tvořen dvěma stabilními izotopy ^{181}Ta a ^{180}Ta . Obsah tantalu v zemské kůře je přibližně 1,7 ppm. Tantal se nachází prakticky po celém světě. Největší zásoby tohoto prvku jsou však v Brazílii a Austrálii. Významná naleziště jsou také v Kanadě a Africe. Tento prvek byl objeven roku 1802 švédských chemikem Andersem Gustavem Ekebergem ve vzorcích minerálů pocházejících ze Skandinávie. Švýcarskému chemiku Jeanu



Obrázek 9: Tantal; Převzato z [43].

Charlesi Galissardovi de Marignac se v roce 1825 jako prvnímu podařilo oddělit tantal od niobu, ovšem v nevalné čistotě. V roce 1846 německý chemik Henrich Rose prokázal, že tantal a niob jsou dvě samostatná individua. Do té doby byla tyto dva prvky považované za jeden. Jako čistý kov byl tantal izolován až roku 1903 Wernerem von Boltonem.^{40, 41, 42}

Tantal můžeme získat dvěma způsoby, a to hydrometalurgickým a pyrometalurgickým. Hydrometalurgický postup zahrnuje loužení rudy horkou směsí kyseliny fluorovodíkové a kyseliny sírové. Tantal a niob (v rudě se nachází společně s tantalem) přechází do roztoků, ze kterých krystalizují jako $K_2[TaF_7]$ a $K_2[NbF_7]$. Pyrometalurgický postup spočívá v tavení rudy s hydroxidy alkalických kovů, sodou nebo potaší, za vzniku alkalických niobičnanů Na_5NbO_5 a tantaličnanů Na_5TaO_5 . Ty jsou následně působením kyseliny chlorovodíkové převedeny na hydratované oxidy $Ta_2O_5 \cdot nH_2O$ a $Nb_2O_5 \cdot nH_2O$. Separace kovů probíhá pomocí frakční krystalizace nebo selektivní kapalinové extrakce do organických rozpouštědel. Čistý, kovový tantal získáme elektrolýzou taveniny komplexního fluoridu $K_2[TaF_7]$, či redukcí hydratovaného oxidu $Ta_2O_5 \cdot nH_2O$ uhlíkem za vysokých teplot.^{41, 42}

Tantal se vyznačuje vysokou chemickou odolností a inertností. Za normálních podmínek reaguje pouze s fluorem. Při vyšších teplotách se přímo slučuje s kyslíkem, chlorem i sírou. Je odolný vůči minerálním kyselinám i alkalickým hydroxidům. Rozpouští se pouze ve směsi koncentrované kyseliny fluorovodíkové a kyseliny dusičné za vzniku komplexní kyseliny heptafluorotantaličné. Je součástí například korozivzdorných konstrukčních materiálů v chemickém průmyslu, spirálních cívek, teplotních výměníků, chirurgických nástrojů, endoprotéz nebo také kondenzátorů. Taktéž je využíván ve slitinách pro konstrukci turbínových motorů.^{40, 41, 42}

2.2.2. Sloučeniny tantalu

Chemie tantalu je převážně spjata s tvorbou sloučenin, ve kterých tantal vystupuje v oxidačním stavu +V. Tantal tvoří sloučeniny se všemi halogeny. Bílý TaF_5 , žlutý $TaCl_5$, žluto-červený $TaBr_5$ a žlutohnědý TaI_5 jsou těkavé, hygroskopické látky, které jsou v plynném stavu tvořeny monomerními jednotkami trigonální bipyramidy. V pevném skupenství však TaF_5 vystupuje jako tetramer, zbývající halogenidy pak jako dimery. Ta_2O_5 je bílá, inertní pevná látka vznikající zahříváním hydratovaného $Ta_2O_5 \cdot xH_2O$.⁴² Kromě TaF_4 jsou známy všechny halogenidy tantalu v oxidačním stupni +IV, stejně vrstevnatý TaS_2 a existují i halogenidy v oxidačním stupni tantalu +III. Výchozí látkou pro syntézu koordinačních sloučenin tantalu je především $TaCl_5$, případně komplex $[Cp^*TaCl_4]$. Tantal vytváří velké množství komplexních sloučenin v oxidačním stavu od -I po +V, kde jako ligandy vystupují převážně tvrdé báze.

Nejčastějšími koordinačními čísly komplexů tantalů jsou 6, 7 a 8. Převážná většina komplexů obsahujících jednoduché ligandy, jejichž donorovými atomy jsou O, N, S nebo P, tvoří oktaedrické komplexy typu $[\text{TaX}_5\text{L}]$. Tantal také vytváří trojrozměrné nebo dvourozměrné klastry s jednotkami $[\text{Ta}_6\text{X}_{12}]^{2+}$ a $[\text{Ta}_6\text{X}_{12}]^{3+}$, kde X = halogen. Tantal má v nižších oxidačních stavech tendence vytvářet vazbu kov-kov, jako například v komplexu $[\{\text{TaCl}_2(\text{Me}_2\text{S})\}_2(\mu\text{-Cl})_2(\mu\text{-Me}_2\text{S})]$.^{41, 42, 44}

U koordinačních sloučenin tantalů – stejně jako u jiných komplexů přechodných kovů – lze pozorovat jejich katalytické vlastnosti. Například $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{H})\text{Ta}(=\text{N}t\text{-But})\text{Cl}_2$ katalyzuje polymerizaci methylmetakrylátu na polymethylmetakrylát, který je známý pod triviálním názvem plexisklo.⁴⁵ TaCl_5 prokázal své katalytické vlastnosti, když byl součástí katalytického systému pro vysoce selektivní trimerizaci ethylenu, která vedla k vytvoření lineárního α -olefinu 1-hexenu.⁴⁶ Lineární α -olefiny jsou důležitými látkami v průmyslu sloužící hlavně jako komonomery – převážně 1-hexen a 1-okten – pro výrobu lineárního nízkohustotního polyethylenu.⁴⁷ Sloučeniny tantalů jsou schopny katalyzovat mnohé další důležité reakce v organické chemii, jako jsou například hydroaminoalkylace,⁴⁸ polymerace s otevřením kruhu⁴⁹ nebo výroba 1,3-butadienu z ethanolu a acetaldehydu.⁵⁰ Některé sloučeniny tantalů mohou být také součástí vysokovýkonnostních fotoanod, které by v budoucnu mohly sloužit pro fotokatalytické štěpení vody.^{51, 52, 53}

V oblasti bioorganické chemie je známo, že katalytických vlastností komplexů přechodných kovů je možné využít také pro katalýzu některých biologických dějů, které mohou v konečném důsledku vést například k apoptóze nádorových buněk.^{54, 55}

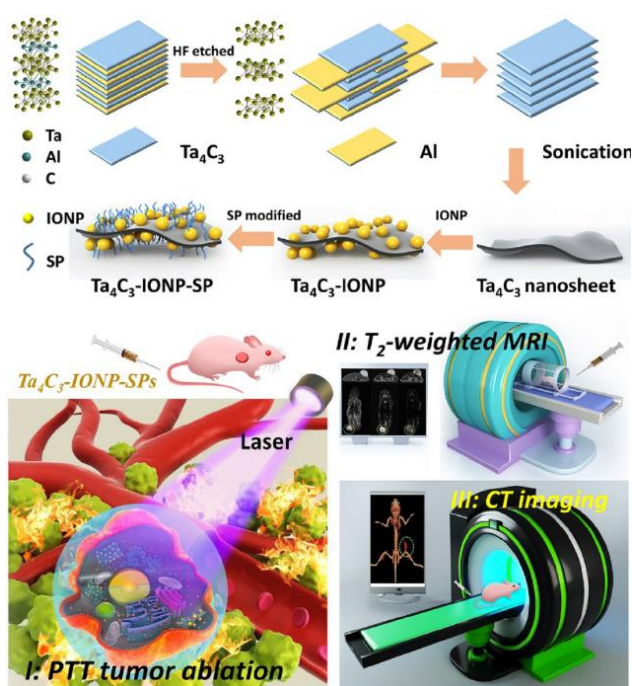
2.2.3. Biologie tantalů a jeho využití

O biologii tantalů a jeho metabolismu v lidském těle se doposud neví mnoho. V biomedicině je tantal pro svou inertnost a biokompatibilitu využíván především k náhradě kostní tkáně a endoprotetiky. Materiál, který je využíván jako implantát musí splňovat přísná kritéria, jako je čistota, bioinertnost, stálé mechanické vlastnosti, a to vše po velmi dlouhou dobu – do konce života pacienta. Pro výplně kostních defektů je často využíván porézní tantal. Porozita takového materiálu je 75–80 %. Implantáty jsou v těle obalovány vazivovým pouzdrem, čímž dochází ke spojení implantátu s měkkými i tvrdými tkáněmi. V případě porézního tantalů dochází na jeho povrchu k proliferaci osteoblastů a postupnému vrůstání kostí do implantátu. Ve srovnání s porézními titanovými implantáty je porézní tantal dražší, ovšem má nesporné výhody. Je odolnější vůči korozi, populace osteoblastů sídlících na jeho povrchu je vyšší, přilnavost i růst buněk je lepší, a tím pádem je kvalitnější i jeho fixační síla. Porézní

tantal je často využíván k artroplastice, spinální fúzi – trvalé spojení dvou nebo více obratlů – a ošetření nekrózy femorální hlavice kyčelního kloubu.^{56, 57} Tantal může být také součástí bioaktivních skel, což je amorfni materiál, který je schopen reagovat s tělesnou tkání za tvorby biologicky aktivní vrstvy karbonátového hydroxyapatitu a tvoří stejně silnou vazbu s živou tkání jako kost.^{58, 59}

Tantal nebo jeho sloučeniny jsou v medicíně využívány zejména v oblasti implantologické léčby. Některé studie však ukazují, že sloučeniny tantalu mohou být využity i v jiných odvětvích medicíny, a že skýtají vysoký biologický potenciál. Například v chemoradioterapii by nanočástice mezoporézního oxidu tantalického s polyethylenglykolem (mTa₂O₅-PEG) mohly sloužit nejen jako částice pro cílený transport léčiv, ale zároveň by mohly poskytovat zvýšený radiosenzitivní efekt při radioterapii. Výsledky *in vivo* testů na myších ukázaly, že chemoradioterapie s využitím mTa₂O₅-PEG/DOX s navázaným doxorubicinem (DOX) byla efektivnější a vykazovala výrazně nižší toxicitu pro zdravou tkáň než chemoradioterapie využívající samotný doxorubicin.⁶⁰

Rakovina prsu patří mezi nejčastější maligní nádory u žen.⁶¹ Včasná diagnostika a zahájení léčby jsou velice důležité. Nedávno vyšlá studie⁶² se zabývá biokompatibilními, multifunkčními 2D superparamagnetickými nanočásticemi Ta₄C₃-IONP-SP, kde IONP = nanočástice oxidu železa (iron oxide nanoparticles), SP = sójový fosfolipid (soybean phospholipid) (obrázek 10), které mohou být využity v teranostice – teranostika je perspektivní odvětví nanomedicíny, které kombinuje diagnostické a terapeutické postupy. Jeden materiál tak může sloužit například pro diagnostiku a současně pro cílený transport léčiv. Ta₄C₃-IONP-SP nanočástice patří

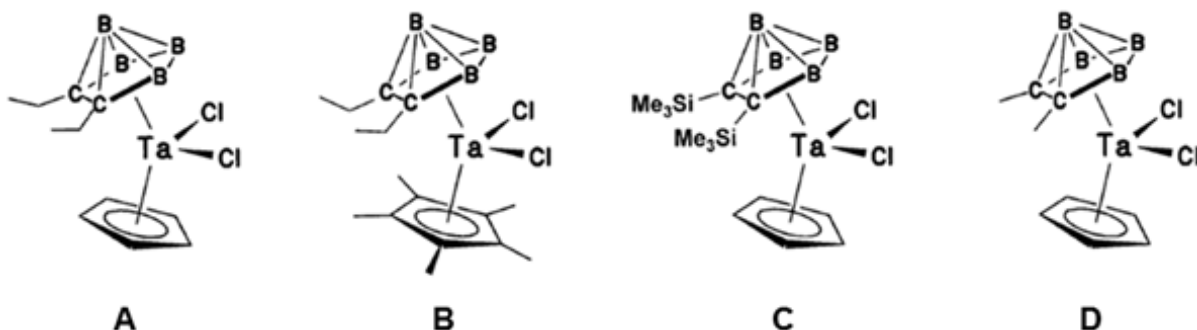


Obrázek 10: Schématické znázornění syntézy nanočástic a jejich následného využití v terapii. Převzato z [62].

k plochým nanomateriálům odvozených od MXene. Tyto částice by mohly najít využití v důležitých diagnostických metodách – například u karcinomu prsu a jeho metastáz – jako jsou magnetická rezonance a výpočetní tomografie. Díky jejich vysoké efektivitě fototermální konverze by navíc současně mohly sloužit k termální ablacii z důvodu vyvolání hypertermie

uvnitř nádorových buněk. Ta₄C₃-IONP-SP nanočástice byly podrobeny *in vivo* testům na myších, kdy pomocí fototermální terapie – teplota uvnitř nádoru během deseti minut vzrostla ze 34 °C na 48 °C – došlo k úplnému odstranění tumoru bez jeho pozdějšího navrácení.⁶² Studie ukazují,^{63, 64} že nanočástice obsahující tantal dosahují ve fototermální terapii a diagnostice nádorových onemocnění velice přívětivých výsledků a jejich zastoupení v teranostice může hrát významnou roli. Je známo, že hypoxické prostředí tumoru je jedním z omezení v radioterapii, kde je kyslík nezbytný v procesech vedoucích k apoptóze nádorových buněk.⁶⁵ Například multifunkční nanokapky perfluorokarbonu stabilizované polyethylenglykolem, které navíc obsahují nanočástice TaO_x, mohou být využity k řešení tohoto problému. TaO_x může absorbovat rentgenové záření a koncentrovat jej uvnitř nádorových buněk a zároveň, díky perfluorokarbonu sloužícímu po nasycení kyslíkem jako jeho rezervoár, lze zvyšovat hladinu kyslíku v nádoru. *In vivo* testy na myších prokázaly, že takto připravené nanokapky slouží jako výborný multifunkční radiosenzitizér, který dokáže významně ovlivnit hypoxii v tumoru.⁶⁶

Pseudotetraedrické, metalokarboranové komplexní sloučeniny tantalů v oxidačním stupni +V (**obrázek 11**) obecného složení [Ta(η⁵-Cp^x)(η⁵-karb)Cl₂], kde Cp^x = cyklopentadienyl (Cp) nebo 1,2,3,4,5-pentametylcyklopentadienyl (Cp*), a karb = substituovaný karboran *nido*-R₂C₂B₄H₂²⁻ (R = methyl, ethyl nebo trimethylsilyl), jsou doposud jedinými komplexy tantalů,



Obrázek 11: Metalokarboranové komplexy o obecném složení [Ta(η⁵-Cp^x)(η⁵-karb)Cl₂]. Převzato z [1].

jež byly studovány pro své antineoplastické účinky.¹ Pentahapto koordinované karboranové anionty, jsou izoelektrické s cyklopentadienylovým ligandem. Tyto látky byly studovány vůči mnoha typům buněčných nádorových linií. *In vitro* protinádorová aktivita těchto substancí byla vyjádřena jako hodnoty IC₅₀ v μg/ml. Vybrané hodnoty IC₅₀ jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 1. Mechanismus účinku těchto nejspíše souvisí s inhibicí enzymu dihydrofolátreduktázy, který je nezbytný pro syntézu nukleových bází a také pro opravy

nukleových kyselin. Tento krok tedy vede k potlačení syntézy RNA a DNA. Tyto látky také mají schopnost inhibovat aktivitu enzymů PRPP amidotransferázy a IMP dehydrogenázy, které hrají důležitou roli v metabolismu purinových bází. Dále byly schopny inhibovat enzymy karbamoylfosfátsyntázu a aspartáttranskarbamoylázu, které jsou významné v metabolismu pyrimidinových bází. Také inhibují DNA-polymerázu α , která plní důležité role při replikaci DNA, dále nukleosidkinázu a ribonukleosidreduktázu. Tyto děje v konečném sledu biologických pochodů vedou až k buněčné smrti.^{1,2}

Tabulka 1: Hodnoty inhibičních koncentrací IC₅₀ [μg/ml] vůči vybraným buněčným nádorovým liniím pro komplexy A, B, C, D. Převzato z [1].

| | L1210 leukemie | MOLT-3 leukemie | MOLT-4 leukemie | HI-60 leukemie | HeLa-S³ karcinom děl. čípku |
|--------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---|
| A | 3,33 | 3,37 | 3,51 | 2,97 | 2,95 |
| B | 3,27 | 3,33 | 2,17 | 4,56 | 2,72 |
| C | 2,12 | 2,59 | 4,52 | 4,27 | 2,34 |
| D | 1,51 | 4,59 | 3,57 | 3,41 | 2,95 |
| <i>6-MP</i> | 2,43 | 0,43 | 2,67 | 6,36 | 2,12 |
| <i>Ara-C</i> | 2,07 | 1,29 | 2,36 | 3,90 | 2,13 |
| <i>HU</i> | 2,67 | 4,47 | 6,68 | 5,22 | 1,96 |

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Chemikálie a přístroje

Chemikálie a rozpouštědla potřebné k syntézám byly pentamethylcyklopentadienyl-tetrachlorotantalický komplex $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$, 2-hydroxybenzaldehyd, 5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyd, 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyd, 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyd, 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, 3-ethoxy-2-hydroxybenzaldehyd, 5-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd, 2-aminofenol, 2-amino-4-fluorofenol, 2-amino-4-methylfenol, 2-amino-4-*tert*-butylfenol, 1,3-bis(di-*tert*-butylfosfinomethyl)benzen, trifluormethansulfonát stříbrný, triphenylfosfin, triethylenamin, jodid draselný, propan-2-ol, dichlormethan, methanol, *n*-hexan, diethylether a toluen. Chemikálie byly zakoupeny u společnosti Sigma Aldrich s.r.o., VWR International s.r.o. Schiffovy báze *N,N'*-bis(salicyliden)-1,3-propandiamin (H_2salpen) a *N,N'*-bis(salicyliden)ethylendiamin (H_2salen) byly poskytnuty Ing. Ivanem Nemcem, Ph.D.

Elementární analýza byla provedena na elementárním analyzátoru Flash 2000 CHNS (Thermo Scientific). Infračervená spektroskopie byla provedena ATR technikou na spektrometru Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet) ve střední infračervené oblasti ($400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$). Hmotnostní spektra v pozitivním ionizačním módu (ESI+ MS) byla zaznamenána na přístroji LCQ Fleet (Thermo Scientific). ^1H a ^{13}C nukleární magnetická rezonanční spektroskopie pro komplexy **1–15** byla provedena na přístroji JNM-ECA600II (JEOL) při ^1H NMR frekvenci 600 MHz a při teplotě 300 K. Studované sloučeniny byly rozpuštěné v CDCl_3 nebo $\text{DMSO-}d_6$. ^1H i ^{13}C NMR spektra byla kalibrována vůči residuálním signálům použitého rozpouštědla, tedy 7,26 ppm pro ^1H NMR v CDCl_3 , 2,50 ppm pro ^1H NMR v $\text{DMSO-}d_6$ a 39,5 ppm pro ^{13}C NMR v $\text{DMSO-}d_6$. Štěpení vodíkových signálů je definované jako s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvadruplet a m = multiplet. Monokrystalová rentgenová strukturní analýza byla provedena na monokrystalovém difraktometru D8 QUEST (Bruker, Billerica, MA, USA), PHOTON 100 CMOS detektor a Mo- K_α záření ($\lambda = 0,71075\text{ \AA}$). Byl použit software APEX3,⁶⁷ SHELXS a SHELXTL.⁶⁸ Obrázky molekulové struktury byly vytvořeny v programu Mercury.⁶⁹ Krystalová data a detaily experimentu jsou uvedeny níže v tabulce 2. K syntézám Schiffových bází $\text{H}_2\text{L}^1\text{--H}_2\text{L}^{15}$ a komplexů **1–15** byl využit mikrovlnný reakční systém Monowave 300 (Anton Paar Czech Republic s.r.o., Praha, Česká republika).

3.2. Syntéza

3.2.1. Syntéza ligandů $H_2L^1-H_2L^{15}$

Ligandy $H_2L^1-H_2L^{15}$, tedy Schiffovy báze, byly připraveny v mikrovlnném reakčním systému modifikací reakčního postupu uvedeného v literatuře.⁷⁰ Všechny ligandy byly připraveny identickým reakčním postupem, který je znázorněn v níže uvedeném schématu (schéma 1). Takto připravené ligandy byly následně využity pro syntézu komplexů 1–15.

Příkladem může být syntéza ligandu 2- $\{(E)-[(2\text{-hydroxyfenyl})\text{imino}]\text{methyl}\}$ fenolu (H_2L^1). K roztoku 122,1 mg (0,1 mmol) 2-hydroxybenzaldehydu v 5 ml propan-2-olu bylo přidáno 109,1 mg (1,0 mmol) 2-aminofenolu. Připravená reakční směs umístěná v originálních

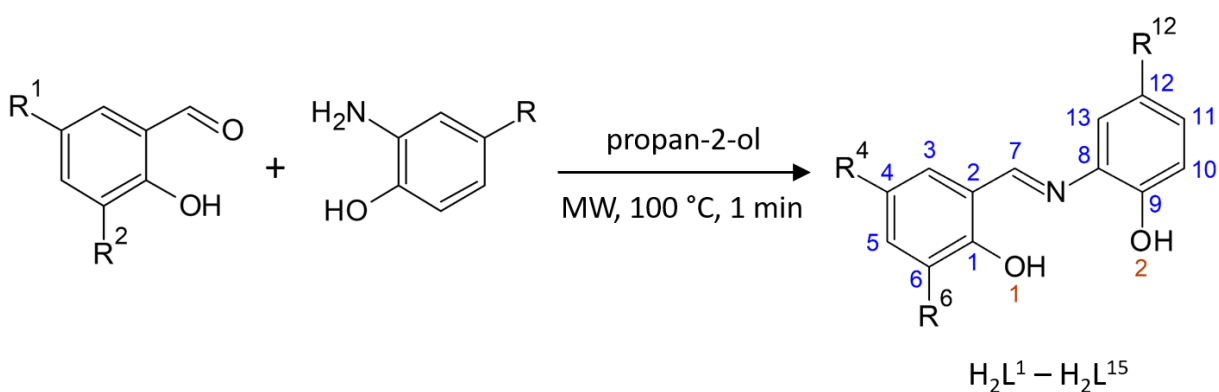


Schéma 1: Schéma syntézy ligandů $H_2L^1-H_2L^{15}$.

Tabulka 2: Přehled různě substituovaných ligandů $H_2L^1-H_2L^{15}$.

| | R^4 | R^6 | R^{12} | | R^4 | R^6 | R^{12} |
|----------|---------------|--------|----------|-------------|---------------|-------|---------------|
| H_2L^1 | H | | H | H_2L^9 | H | | F |
| H_2L^2 | Cl | | H | H_2L^{10} | H | | <i>t</i> -But |
| H_2L^3 | Br | | H | H_2L^{11} | Cl | | Met |
| H_2L^4 | F | | H | H_2L^{12} | F | | F |
| H_2L^5 | | OMet | H | H_2L^{13} | F | | <i>t</i> -But |
| H_2L^6 | | OEttox | H | H_2L^{14} | <i>t</i> -But | | F |
| H_2L^7 | <i>t</i> -But | | H | H_2L^{15} | <i>t</i> -But | | <i>t</i> -But |
| H_2L^8 | H | | Met | | | | |

30 ml reakčních vialkách s vloženým magnetickým míchadlem reagovala v mikrovlnném reakčním systému při teplotě 100 °C a po dobu 1 minuty. Po skončení reakce byl vzniklý roztok ochlazen na laboratorní teplotu, čímž došlo k vyloučení pevného produktu. Ten byl následně odfiltrován na fritě, promyt propa-2-olem (1 x 1,0 ml), diethyletherem (3 x 2,0 ml) a vysušen pod infralampou při teplotě 60 °C. U ligandů s fluoro substituenty byl, z důvodu jejich větší rozpustnosti, po ochlazení na laboratorní teplotu snížen objem rozpouštědla na rotační vakuové odparce na přibližně 1 ml, čímž došlo k vyloučení pevného produktu. Následně byl použit stejný postup izolace jako u zbytku ligandů.

H₂L¹: Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₁NO₂: C, 73,2; H, 5,2; N, 6,6; nalezeno: 72,7; H, 5,6; N, 6,2 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,80 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 161,7, 160,7, 151,1, 135,0, 132,9, 132,3, 128,1, 119,6, 119,5, 118,8, 116,7, 116,5.

H₂L²: Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₀NCIO₂: C, 63,0; H, 4,1; N, 5,7; nalezeno: 63,1; H, 4,4; N, 5,3 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,81 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 160,0, 159,5, 151,3, 134,5, 132,3, 130,9, 128,5, 122,1, 120,7, 119,6, 119,4, 118,8, 116,6.

H₂L³: Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₀NBrO₂: C, 53,5; H, 3,5; N, 4,8; nalezeno: 53,0; H, 3,1; N, 5,1 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,84 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 160,0, 151,3, 135,1, 134,4, 133,8, 128,5, 121,3, 119,6, 119,4, 119,2, 116,6, 109,4.

H₂L⁴: Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₀NFO₂: C, 67,5; H, 4,4; N, 6,1; nalezeno: 67,6; H, 4,5; N, 6,0 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,41 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 160,2, 156,8, 155,5, 154,0, 151,3, 134,7, 128,4, 119,8, 119,6, 119,5, 118,0, 116,9, 116,6. ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ -125,5.

H₂L⁵: Anal. vypočteno pro C₁₄H₁₃NO₃: C, 69,1; H, 5,4; N, 5,8; nalezeno: 68,9; H, 5,2; N, 5,5 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 14,09 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 161,6, 151,8, 151,0, 148,2, 134,4, 128,2, 123,8, 119,6, 119,2, 117,9, 116,5, 115,0, 55,8.

H₂L⁶: Anal. vypočteno pro C₁₅H₁₂NO₃: C, 70,9; H, 4,8; N, 5,5; nalezeno: 70,2; H, 5,2; N, 5,1 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 14,11 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 161,6, 152,0, 151,1, 147,3, 134,4, 128,1, 124,0, 119,6, 119,3, 117,9, 116,5, 64,0, 14,9.

H₂L⁷: Anal. vypočteno pro C₁₇H₁₉NO₂: C, 75,8; H, 7,1; N, 5,2; nalezeno: 75,3; H, 7,5; N, 4,8 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,54 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 1,29 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 162,1, 158,5, 151,1, 140,9, 135,2, 130,1, 128,6, 127,9, 119,6, 119,5, 118,8, 116,5, 116,3, 31,2.

H₂L⁸: Anal. vypočteno pro C₁₄H₁₃NO₂: C, 74,0; H, 5,5; N, 6,2; nalezeno: 73,5; H, 5,1; N, 5,8 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 161,4, 160,8, 148,9, 134,4, 132,8, 132,3, 128,3, 119,8, 119,6, 118,8, 116,7, 116,4, 20,2.

H₂L⁹: Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₀NFO₂: C, 67,5; H, 4,4; N, 6,1; nalezeno: 67,7; H, 4,5; N, 6,2 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,52 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 10,1, 2,8 Hz, 1H), 6,96 (m, 4H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 162,9, 160,6, 156,5, 154,9, 147,7, 135,5, 133,2, 132,5, 119,4, 118,9, 116,7, 114,0, 106,1. ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ -124,1

H₂L¹⁰: Anal. vypočteno pro C₁₇H₁₉NO₂: C, 75,8; H, 7,1; N, 5,2; nalezeno: 75,4; H, 6,8; N, 5,4 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,91 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 9H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 161,5, 160,8, 148,7, 142,0, 134,1, 132,7, 132,3, 124,8, 119,6, 118,6, 116,7, 116,5, 116,0, 31,4.

H₂L¹¹: Anal. vypočteno pro C₁₄H₁₂NClO₂: C, 64,3; H, 4,6; N, 5,4; nalezeno: 63,9; H, 4,9; N, 5,0 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,88 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,3, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 161,2, 149,6, 134,5, 132,8, 131,4, 129,6, 128,8, 122,5, 121,2, 120,0, 119,3, 117,0, 116,4, 20,7.

H₂L¹²: Anal. vypočteno pro C₁₃H₉NF₂O₂: C, 62,6; H, 3,6; N, 5,6; nalezeno: 62,3; H, 3,7; N, 5,1 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ 13,10 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,97 (m, 3H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 K, ppm): δ

161,3, 156,8, 155,6, 154,9, 154,0, 147,8, 135,3, 120,1, 119,7, 118,1, 117,0, 114,4, 106,1. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ -124,0, -123,3.

H₂L¹³: Anal. vypočteno pro C₁₇H₁₈NFO₂: C, 71,1; H, 6,3; N, 4,9; nalezeno: 70,7; H, 6,0; N, 4,5 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ 13,58 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,28 (s, 9H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ 160,1, 157,0, 155,5, 153,9, 148,9, 142,1, 133,9, 125,2, 119,6, 117,9, 116,9, 116,4, 116,1, 31,3. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ -125,5.

H₂L¹⁴: Anal. vypočteno pro C₁₇H₁₈NFO₂: C, 71,1; H, 6,3; N, 4,9; nalezeno: 70,9; H, 5,8; N, 4,8 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ 13,28 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 10,1, 2,8$ Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,29 (s, 9H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ 163,2, 158,5, 156,5, 155,0, 147,7, 141,0, 135,8, 130,5, 128,7, 118,7, 117,0, 116,3, 113,8, 106,1, 31,3. ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ -124,1.

H₂L¹⁵: Anal. vypočteno pro C₂₁H₂₇NO₂: C, 77,5; H, 8,4; N, 4,3; nalezeno: 77,1; H, 8,8; N, 4,0 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ 13,70 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 1,29 (m, 18H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 K, ppm): δ 161,7, 158,8, 148,7, 142,0, 140,8, 134,2, 130,0, 128,6, 124,6, 118,8, 117,0, 116,2, 115,9, 31,4, 31,3.

3.2.2. Syntéza komplexů [Ta(η^5 -Cp*)(L^{*z*})Cl₂] 1–15

Tantaličné polosendvičové komplexy **1–15** byly připraveny modifikací reakčního postupu uvedeného v literatuře.⁷¹ Všechny komplexy byly připraveny identickým reakčním postupem (**schéma 2**), kdy byly 45,8 mg (0,1 mmol) výchozího komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(Cl)₄] a 0,1 mmol odpovídající Schiffovy báze rozsuspendovány v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs umístěná v originálních 30 ml reakčních vialkách s vloženým magnetickým míchadlem reagovala v mikrovlnném reakčním systému při teplotě 100 °C a po dobu 1 minuty. Po skončení reakce byl vzniklý, tmavě červený roztok ochlazen na laboratorní teplotu a objem rozpouštědla byl snížen na rotační vakuové odparce na přibližně 1 ml. Takto zahuštěný roztok byl následně vykapán do 10 ml *n*-hexanu, čímž došlo k vyloučení pevného, tmavě červeného produktu. Ten byl odfiltrován fritě, promyt toluenem (1 x 2,0 ml), diethyletherem (3 x 2,0 ml) a vysušen pod infralampou při teplotě 60 °C.

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹)Cl₂] (**1**): Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₄NCl₂O₂Ta: C, 46,2; H, 4,0; N, 2,3; nalezeno: C, 46,3; H, 4,0; N, 2,0 %. ^1H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,25 (s, 1H), 7,33 (t, $J =$

8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,35 (s, 15H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 K, ppm): δ 159,3, 158,6, 153,1, 137,5, 136,6, 134,7, 130,7, 127,2, 122,7, 121,8, 120,7, 118,4, 115,4, 12,0. IR (ATR/ cm^{-1}): 3075m, 2985m, 2917m, 1616s, 1589s, 1556m, 1476vs, 1448s, 1385s, 1325m, 1300vs, 1255vs, 1178w, 1152m, 1123m, 1073w, 1030m, 963w, 942w, 926m, 859s, 797m, 770s, 731s, 643m, 626m, 550m, 532m, 493w, 468w. ESI+ MS (MeOH): 619,8 (vyp. 620,1; 5%; $\{[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^1)\text{Cl}_2] + \text{Na}\}^+$), 562,2 (vyp. 562,1; 30%; $[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^1)\text{Cl}]^+$), 558,3 (vyp. 558,2; 100%; $\{[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^1)] + \text{OCH}_3\}^+$).

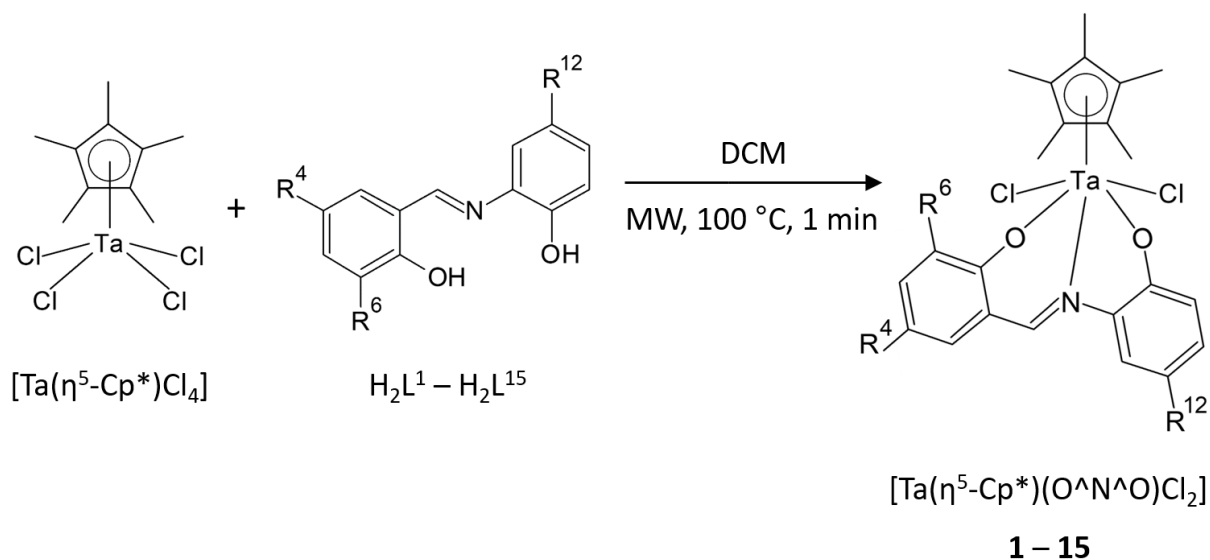


Schéma 2: Syntéza tantaličných komplexů 1–15.

$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^2)\text{Cl}_2]$ (**2**): Anal. vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NCl}_3\text{O}_2\text{Ta}$: C, 43,7; H, 3,7; N, 2,2; nalezeno: C, 44,1; H, 3,9; N, 2,1 %. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 K, ppm): δ 8,18 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,47 (m, 2H), 2,37 (s, 15H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 K, ppm): δ 159,6, 157,5, 152,0, 137,4, 136,2, 133,5, 131,4, 127,7, 126,5, 123,8, 122,3, 118,8, 115,7, 12,2. IR (ATR/ cm^{-1}): 3000w, 3202m, 3051m, 2991m, 2913m, 1615vs, 1586s, 1548s, 1482vs, 1471vs, 1374vs, 1291vs, 1273m, 1253vs, 1175m, 1127m, 1091m, 1019m, 968m, 934w, 880m, 861s, 818vs, 753s, 711s, 661m, 641s, 560m, 537s, 481w, 443w. ESI+ MS (MeOH): 671,8 (vyp. 672,0; 5%; $\{[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^2)\text{Cl}_2] + \text{K}\}^+$), 653,6 (vyp. 654,0; 5%; $\{[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^2)\text{Cl}_2] + \text{Na}\}^+$), 596,1 (vyp. 596,1; 100%; $[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^2)\text{Cl}]^+$), 592,2 (vyp. 592,1; 80%; $\{[\text{Ta}(\text{Cp}^*)(\text{L}^2)] + \text{OCH}_3\}^+$).

[Ta(η^5 -Cp*)(L³)Cl₂] (**3**): Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₃NBrCl₂O₂Ta: C, 40,8; H, 3,4; N, 2,1; nalezeno: C, 40,4; H, 3,2; N, 2,0 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,18 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,37 (s, 15H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 159,1, 157,5, 151,5, 138,6, 137,0, 136,1, 131,0, 127,3, 122,2, 121,8, 118,3, 115,3, 113,0, 11,8. IR (ATR/cm⁻¹): 3275w, 3202w, 3050m, 2990m, 2913m, 1615vs, 1586s, 1548s, 1482vs, 1470vs, 1374vs, 1291vs, 1273s, 1253vs, 1175m, 1128m, 1109m, 1091m, 1019m, 968m, 932w, 880m, 861s, 818vs, 753s, 710s, 663m, 641s, 560m, 536s, 481w, 444w. ESI+ MS (MeOH): 699,7 (vyp. 700,0; 20%; {[Ta(Cp*)(L³)Cl₂]+Na}⁺), 642,1 (vyp. 642,0; 100%; [Ta(Cp*)(L³)Cl]⁺), 638,2 (vyp. 638,1; 80%; {[Ta(Cp*)(L³)+OCH₃]⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L⁴)Cl₂] (**4**): Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₃NCl₂FO₂Ta: C, 44,8; H, 3,8; N, 2,3; nalezeno: C, 44,7; H, 3,5 ; N, 2,5 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,18 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 2,37 (s, 15H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 159,6, 153,6, 152,1, 144,9, 139,4, 131,4, 130,8, 129,6, 127,5, 123,5, 122,1, 118,8, 115,8, 12,7. IR (ATR/cm⁻¹): 3054m, 2991m, 2963m, 2916m, 1617vs, 1587m, 1561s, 1482vs, 1379vs, 1335w, 1290vs, 1272s, 1255vs, 1192m, 1144s, 1109m, 1073w, 1023m, 964w, 937w, 894w, 864s, 841s, 824s, 754s, 673w, 644m, 544m, 494w, 464w. ESI+ MS (MeOH): 637,7 (vyp. 638,1; 40%; {[Ta(Cp*)(L⁴)Cl₂]+Na}⁺), 580,2 (vyp. 580,1; 90%; [Ta(Cp*)(L⁴)Cl]⁺), 576,3 (vyp. 576,1; 100%; {[Ta(Cp*)(L⁴)+OCH₃]⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L⁵)Cl₂] (**5**): Anal. vypočteno pro C₂₄H₂₆NCl₂O₃Ta: C, 45,9; H, 4,2; N, 2,2; nalezeno: C, 46,1; H, 4,1; N, 2,1 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,24 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 15H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 159,4, 153,7, 149,5, 137,7, 130,9, 129,6, 127,9, 126,2, 122,9, 121,7, 118,6, 118,1, 115,6, 55,5, 12,1. IR (ATR/cm⁻¹): 3300m, 3216m, 3053m, 2970m, 2915m, 1616vs, 1587s, 1566s, 1482vs, 1447s, 1387s, 1373s, 1324w, 1295vs, 1256vs, 1178m, 1152m, 1122s, 1072m, 1022m, 963m, 926m, 869s, 796m, 759s, 643m, 623m, 550m, 534m, 493w, 469w, 446w. ESI+ MS (MeOH): 649,7 (vyp. 650,1; 10%; {[Ta(Cp*)(L⁵)Cl₂]+Na}⁺), 592,1 (vyp. 592,1; 100%; [Ta(Cp*)(L⁵)Cl]⁺), 588,2 (vyp. 588,21; 50%; {[Ta(Cp*)(L⁵)+OCH₃]⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L⁶)Cl₂] (**6**): Anal. vypočteno pro C₂₅H₂₈NCl₂O₃Ta: C, 46,8; H, 4,4; N, 2,2; nalezeno: C, 46,8; H, 4,4; N, 1,8 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,23 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,43 (s, 15H), 1,48 (t, J = 7,3 Hz, 3H). IR (ATR/cm⁻¹): 3300w, 3218m, 3023m, 2964m, 2915m, 1673m, 1590m, 1561s, 1534w, 1486vs, 1459s, 1375s, 1374s, 1338w,

1293m, 1259vs, 1183m, 1153m, 1113m, 1083m, 1017m, 916m, 867s, 843m, 784m, 762m, 734m, 695s, 641m, 593m, 544m, 467w, 426w. ESI+ MS (MeOH): 606,2 (vyp. 606,1; 25%; [Ta(Cp*)(L⁶)Cl]⁺), 602,3 (vyp. 602,2; 100%; {[Ta(Cp*)(L⁶)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η⁵-Cp*)(L⁷)Cl₂] (**7**): Anal. vypočteno pro C₂₇H₃₂NCl₂O₂Ta: C, 49,6; H, 4,9; N, 2,1; nalezeno: C, 49,3; H, 4,8; N, 2,2 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,29 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 15H), 1,27 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 159,0, 156,2, 153,2, 144,5, 137,4, 134,0, 131,0, 130,4, 126,8, 121,6, 121,5, 119,9, 118,2, 115,2, 30,9, 11,8. IR (ATR/cm⁻¹): 3299w, 3216m, 3054m, 2951s, 2901m, 2865m, 1615vs, 1586m, 1554m, 1486vs, 1456s, 1379s, 1361s, 1294vs, 1265vs, 1257vs, 1222m, 1201m, 1173m, 1141m, 1110m, 1072m, 1020m, 975m, 949w, 927w, 889w, 864s, 846m, 831s, 807m, 765w, 740s, 713m, 670m, 640m, 617m, 600w, 566w, 541s, 494w, 475w, 449w. ESI+ MS (MeOH): 675,8 (vyp. 676,1; 25%; {[Ta(Cp*)(L⁷)Cl₂]+Na}⁺), 618,3 (vyp. 618,2; 60%; [Ta(Cp*)(L⁷)Cl]⁺), 614,4 (vyp. 614,2; 100%; {[Ta(Cp*)(L⁷)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η⁵-Cp*)(L⁸)Cl₂] (**8**): Anal. vypočteno pro C₂₄H₂₆NCl₂O₂Ta: C, 47,1; H, 4,3; N, 2,3; nalezeno: C, 46,9; H, 4,1; N, 2,2 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,21 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 15H), 2,25 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 158,5, 157,1, 152,6, 136,8, 136,3, 134,4, 131,2, 126,8, 122,5, 121,5, 120,5, 117,7, 115,6, 20,7, 11,8. IR (ATR/cm⁻¹): 3050w, 2980m, 2912m, 2857m, 1615s, 1600s, 1556m, 1496vs, 1476s, 1447s, 1380s, 1321w, 1297vs, 1260vs, 1242s, 1154m, 1124m, 1070w, 1019m, 962w, 955w, 916m, 881s, 816s, 767s, 663m, 629m, 595w, 551s, 508w, 491w, 470w, 444w. ESI+ MS (MeOH): 633,7 (vyp. 634,1; 10%; {[Ta(Cp*)(L⁸)Cl₂]+Na}⁺), 576,2 (vyp. 576,1; 100%; [Ta(Cp*)(L⁸)Cl]⁺), 572,3 (vyp. 572,2; 60%; {[Ta(Cp*)(L⁸)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η⁵-Cp*)(L⁹)Cl₂] (**9**): Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₃NCl₂FO₂Ta: C, 44,8; H, 3,8; N, 2,3; nalezeno: C, 45,1; H, 3,9; N, 2,4 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,13 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 2,37 (s, 15H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 158,8, 157,2, 155,7, 154,1, 137,7, 137,2, 134,9, 127,3, 122,4, 122,0, 120,8, 118,6, 116,8, 102,9, 12,0. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ -121,2. IR (ATR/cm⁻¹): 3063m, 2963m, 2914m, 1614s, 1592s, 1556s, 1489vs, 1445s, 1385s, 1297vs, 1268s, 1235vs, 1189m, 1164m, 1118m, 1095m, 1022m, 969m, 919m, 862s, 812s, 759s, 730m, 664m, 632m, 599m, 548m, 507w, 490w. ESI+ MS (MeOH): 637,7 (vyp. 638,1; 5%; {[Ta(Cp*)(L⁹)Cl₂]+Na}⁺), 580,1 (vyp. 580,1; 20%; [Ta(Cp*)(L⁹)Cl]⁺), 576,2 (vyp. 576,1; 100%; {[Ta(Cp*)(L¹⁰)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹⁰)Cl₂] (**10**): Anal. vypočteno pro C₂₇H₃₂NCl₂O₂Ta: C, 49,6; H, 4,9; N, 2,1; nalezeno: C, 49,9; H, 4,8; N, 1,9 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,27 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 15H), 1,28 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 158,4, 156,9, 152,3, 144,6, 136,3, 134,4, 128,0, 126,8, 122,5, 121,5, 120,5, 117,3, 111,7, 31,2, 11,8. IR (ATR/cm⁻¹): 3298w, 3201m, 3057m, 2960s, 2911s, 2866s, 1612vs, 1598vs, 1555s, 1494vs, 1477s, 1444s, 1379s, 1297vs, 2367vs, 1226s, 1142m, 1124s 1074m, 1022m, 980m, 948m, 915m, 684s, 831m, 818s, 803s, 753s, 728m, 702m, 662m, 630s, 553s, 496w, 453w. ESI+ MS (MeOH): 675,7 (vyp. 676,1; 2%; {[Ta(Cp*)(L¹⁰)Cl₂]+Na}⁺), 618,2 (vyp. 618,2; 5%; [Ta(Cp*)(L¹⁰)Cl]⁺), 614,3 (vyp. 614,2; 100%; {[Ta(Cp*)(L¹⁰)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹¹)Cl₂] (**11**): Anal. vypočteno pro C₂₄H₂₅NCl₃O₂Ta: C, 44,6; H, 3,9; N, 2,2; nalezeno: C, 44,7; H, 4,1; N, 1,9 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,16 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,36 (s, 15H), 2,25 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 157,1, 151,4, 136,5, 135,7, 133,0, 131,7, 131,5, 127,1, 125,9, 123,4, 121,8, 117,8, 115,7, 20,6, 11,8. IR (ATR/cm⁻¹): 3299m, 3209m, 3050m, 2991m, 3958m, 2916m, 2961m, 1618s, 1548m, 1498vs, 1470vs, 1437m, 1373s, 1291vs, 1260vs, 1235s, 1199m, 1129m, 1092m, 1021m, 966w, 934w, 863m, 816s, 777m, 736m, 700m, 667m, 641m, 593w, 553m, 510w, 484w, 447w. ESI+ MS (MeOH): 667,7 (vyp. 668,0; 5%; {[Ta(Cp*)(L¹¹)Cl₂]+Na}⁺), 610,1 (vyp. 610,1; 100%; [Ta(Cp*)(L¹¹)Cl]⁺), 606,2 (vyp. 606,1; 50%; {[Ta(Cp*)(L¹¹)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹²)Cl₂] (**12**): Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₂NCl₂F₂O₂Ta: C, 43,6; H, 3,5; N, 2,2; nalezeno: C, 44,1; H, 3,2 ; N, 1,8 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,06 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 9,2 2,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3 2,8 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 2,36 (s, 15H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 159,0, 158,1, 157,4, 156,5, 156,1, 155,4, 153,1, 137,6, 129,7, 127,7, 124,1, 124,0, 122,6, 122,2, 122,1, 119,6, 119,5, 118,9, 117,7, 117,6, 103,2, 103,0, 12,2. ¹⁹F NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ -122,2, -120,8. IR (ATR/cm⁻¹): 3300m, 3223m, 3070m, 2988m, 2951m, 2913m, 1625m, 1563vs, 1489vs, 1478vs, 1425s, 1375s, 1336m, 1294vs, 1254s, 1235s, 1198s, 1152m, 1133s, 1111m, 1098m, 1022m, 972m, 846s, 822s, 804s, 738s, 677m, 644m, 598w, 539m, 490w, 471w, 453w. ESI+ MS (MeOH): 598,1 (vyp. 598,1; 20%; [Ta(Cp*)(L¹²)Cl]⁺), 594,2 (vyp. 594,1; 100%; {[Ta(Cp*)(L¹²)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹³)Cl₂] (**13**): Anal. vypočteno pro C₂₇H₃₁NCl₂FO₂Ta: C, 48,2; H, 4,7; N, 2,1; nalezeno: C, 47,8; H, 4,3; N, 1,8 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,19 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,36 (s, 15H), 1,27 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 159,7, 158,0,

157,4, 156,4, 155,2, 151,5, 146,7, 145,2, 136,5, 129,3, 128,9, 127,4, 126,1, 124,0, 123,3, 123,0, 122,0, 119,4, 117,9, 117,3, 112,2, 31,6, 12,2. ESI+ MS (MeOH): 693,7 (vyp. 694,1; 5%; {[Ta(Cp*)(L¹³)Cl₂]+Na⁺}, 636,2 (vyp. 636,2; 10%; [Ta(Cp*)(L¹³)Cl]⁺), 632,3 (vyp. 632,2; 100%; {[Ta(Cp*)(L¹³)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η⁵-Cp*)(L¹⁴)Cl₂] (**14**): Anal. vypočteno pro C₂₇H₃₁NCl₂FO₂Ta: C, 48,2; H, 4,7; N, 2,1; nalezeno: C, 47,8; H, 4,6; N, 1,7 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,15 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 2,36 (s, 15H), 1,26 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 158,6, 157,0, 156,5, 155,5, 154,2, 144,6, 137,7, 134,6, 131,3, 129,5, 129,2, 126,9, 121,4, 120,0, 118,3, 116,6, 116,4, 102,6, 30,9, 11,8. ESI+ MS (MeOH): 693,7 (vyp. 694,1; %; {[Ta(Cp*)(L¹⁴)Cl₂]+Na⁺}, 636,2 (vyp. 636,2; 5%; [Ta(Cp*)(L¹⁴)Cl]⁺), 632,3 (vyp. 632,2; 100%; {[Ta(Cp*)(L¹⁴)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η⁵-Cp*)(L¹⁵)Cl₂] (**15**): Anal. vypočteno pro C₃₁H₄₀NCl₂O₂Ta: C, 52,4; H, 5,7; N, 2,0; nalezeno: C, 52,1; H, 5,3; N, 1,6 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 K, ppm): δ 8,30 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 15H), 1,29 (m, 9H). ESI+ MS (MeOH): 732,4 (vyp. 732,2; 5%; {[Ta(Cp*)(L¹⁵)Cl₂]+Na⁺}, 673,9 (vyp. 674,2; 10%; [Ta(Cp*)(L¹⁵)Cl]⁺), 670,1 (vyp. 670,3; 100%; {[Ta(Cp*)(L¹⁵)]+OCH₃}⁺).

3.2.3. Syntéza iontových komplexů 16–19 a komplexu 20

Syntéza komplexů [Ta(η⁵-Cp*)(L^y)Cl](BPh₄) **16** a **17**

Tantaličné polosendvičové komplexy **16** a **17** byly připraveny reakcí 45,8 mg (0,1 mmol) výchozího komplexu [Ta(η⁵-Cp*)Cl₄] a 28,3 mg (0,1 mmol) *N,N'*-bis(salicyliden)-1,3-propandiaminu (**16**), respektive 26,8 mg (0,1 mmol) *N,N'*-

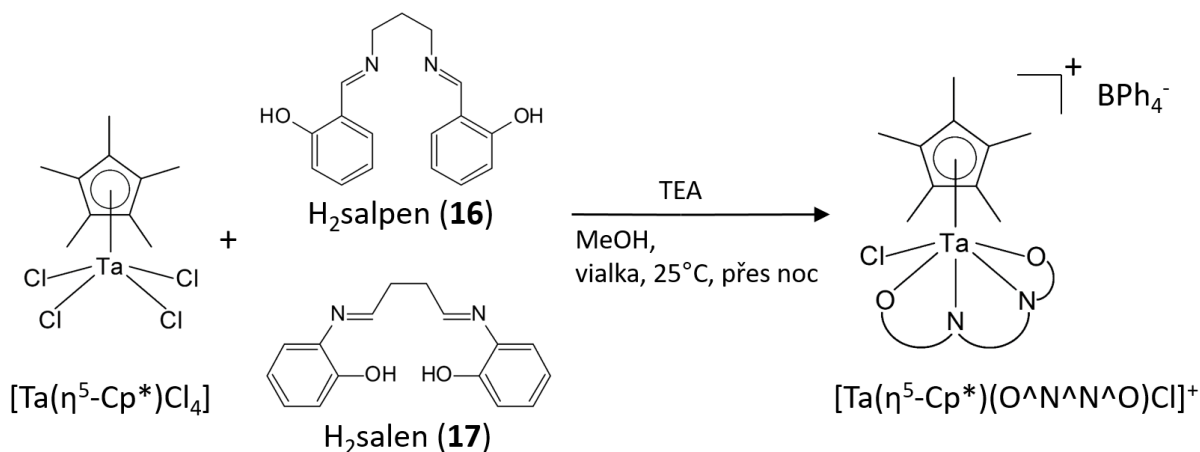


Schéma 3: Syntéza tantaličných komplexů **16** a **17**.

bis(salicyliden)ethylendiaminu (**17**). Reakce v obou případech probíhaly identickým reakčním postupem (**schéma 3**). Tetradentátní Schiffovy báze byly rozpuštěny v 5 ml methanolu a následně byly deprotonovány pomocí 34,7 μl (0,25 mmol) triethylenaminu. Takto připravené ligandy byly přility k 10 ml roztoku výchozího tantaličného komplexu, načež během 1 minuty došlo ke změně barvy roztoku ze žluté na čirou. Reakční směsi reagovaly přes noc na elektromagnetické míchače při laboratorní teplotě 25 °C. Poté byly reakční směsi přefiltrovány přes filtrační papír a zbaveny vzniklého triethylamonium chloridu. K čirým supernatantům byl přidán roztok 136 mg (0,4 mmol) tetraphenylboritanu sodného v methanolu. Po 5 minutách došlo k vyloučení světle bílo-žlutého produktu. Ten byl odfiltrován na fritě, promyt diethyletherem (3 x 2 ml) a vysušen pod vakuem v exsikátoru.

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹⁶)Cl]BPh₄ (**16**): Anal. vypočteno pro C₅₁H₅₅N₂Cl₂O₂BTa: C, 63,1; H, 5,8; N, 2,9; nalezeno: C, 71,9; H, 7,2; N, 3,0 %.

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹⁷)Cl]BPh₄ (**17**): Anal. vypočteno pro C₅₀H₅₃N₂Cl₂O₂BTa: C, 63,8; H, 5,7; N, 3,0; nalezeno: C, 57,1; H, 2,9; N, 1,5 %.

Syntéza komplexu [Ta(η^5 -Cp)(L¹)(PPh₃)₂](PF₆)₂ **18***

30 mg (0,05 mmol) komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(salaph)Cl₂] (**1**) byl ve vialce rozpuštěn v 10 ml dichlormethanu. K připravenému červenému roztoku byl přilít roztok 31,5 mg (0,12 mmol) triphenylfosfinu v dichlormethanu, přičemž ani po několika minutách nebyla pozorována žádná barevná změna červeného roztoku. Reakční směs reagovala přes noc při laboratorní teplotě 25 °C na elektromagnetické míchače. Druhý den bylo k reakční směsi přidán roztok 92 mg (0,5 mmol) KPF₆ v dichlormethanu. Po 15 minutách byl čirý roztok odfiltrován přes filtrační papír, zahuštěn na rotační vakuové odparce a vykapán do *n*-hexanu, čímž došlo k vyloučení pevného tmavě červeného produktu. Ten byl odfiltrován na fritě, promyt diethyletherem (3 x 2ml) a vysušen v pod vakuem v exsikátoru.

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹)(PPh₃)₂](PF₆)₂ (**18**): Anal. vypočteno pro C₅₉H₅₄NO₂P₄F₁₂Ta: C, 52,8; H, 4,1; N, 1,0; nalezeno: C, 44,5; H, 3,6; N, 1,8 %.

Syntéza komplexu [Ta(η^5 -Cp)(PCP)Cl₂](BPh₄) **19***

K 45,8 mg (0,1 mmol) výchozího komplexu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₄] rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu byl přidán roztok 39,5 mg (0,1mmol) 1,3-bis(di-*tert*-butylfosfinomethyl)benzenu (PCP pincer). Reakční směs reagovala přes noc při laboratorní teplotě 25 °C na elektromagnetické míchače. Následující den bylo ke světle žlutému roztoku, který

byl předem přefiltrován přes filtrační papír, přidáno 135 mg (0,4 mmol) triphenylboritanu sodného. Došlo k vyloučení bílé sraženiny, která byla odfiltrována na fritě. Světle žlutý supernatant byl zahuštěn na rotační vakuové odparce, přičemž s ubývajícím množstvím rozpouštědla docházelo k postupnému vysrážení světle žlutého, pevného produktu. Ten byl odfiltrován na fritě a vysušen pod vakuem v exsikátoru.

[Ta(η^5 -Cp*)(PCP)Cl₂]BPh₄ (**19**): Anal. vypočteno pro C₅₈H₇₈Cl₂P₂B₂Ta: C, 63,3; H, 7,2; N, 0; nalezeno: C, 40,4,1; H, 5,1; N, 0 %.

Syntéza komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(L¹)I₂] **20**

30 mg (0,05 mmol) komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(salaph)Cl₂] (**1**) byl ve vialce rozpuštěn v 10 ml dichlometanu. K červenému roztoku bylo poté pomalu přisypáno 25,7 mg (0,1 mmol) trifluormethansulfonátu stříbrného (AgOTf). Reakční směs reagovala po dobu 2 hodin bez přístupu světla při laboratorní teplotě 25 °C na elektromagnetické míchačce. Po 2 hodinách byla vzniklá sraženina AgCl odfiltrována přes filtrační papír a červenému supernatantu bylo přidáno 19 mg (0,15 mmol) KI. Reakční směs reagovala po dobu 1 hodiny při laboratorní teplotě 25 °C. Poté byla vzniklá jemná sraženina KOTf odfiltrována přes filtrační papír. Čistý, tmavě červený roztok byl zahuštěn na rotační vakuové odparce a následně vykapán do *n*-hexanu. Vyloučený tmavě červený pevný produkt byl odfiltrován na fritě, promyt diethyletherem (3 x 2 ml) a vysušen pod vakuem v exsikátoru.

[Ta(η^5 -Cp*)(L¹)I₂] (**20**). Anal. vypočteno pro C₂₃H₂₄Ni₂O₂Ta: C, 35,4; H, 3,1; N, 1,8; nalezeno: C, 30,6; H, 4,9; N, 1,1 %.

3.3. *In vitro* cytotoxicita na vybraných lidských buněčných nádorových liniích

Buněčné kultury lidské nádorové buněčné linie karcinomu vaječníku (A2780), *cisplatin*-rezistentního karcinomu vaječníku (A2780R), osteosarkomu (HOS) a kolorektálního karcinomu (Caco-2) byly zakoupeny od European Collection of Cell Cultures (ECACC). Buňky byly kultivovány ve vlhké atmosféře podle dodaných instrukcí (37 °C, 5 % CO₂), a to v RPMI-1640 mediu s přidávkem 10 % zárodečného telecího séra, 1 % 2 mM glutaminu, a 1 % penicilin/streptomycinu. 50 mM zásobní roztoky byly připraveny rozpuštěním vypočítaného množství komplexů **1–15** (a *cisplatin*y jako referenčního léčiva) v DMF.

Buňky byly preinkubovány v 96 jamkové destičce v čistém médiu (37 °C, 24 hod). Poté bylo médium vyměněno za roztoky komplexů **1–15** a *cisplatin*y o koncentracích 0,1–50,0 μ M, které byly připraveny ředěním zásobních roztoků čistým médiem. Po 72 hod při teplotě 37 °C byly roztoky odsáty a buňky promyty čistým médiem. K určení viability A2780 buněk byla

užita MTT analýza (MTT = 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazol bromid) – principem je vznik fialového formazánu z dodaného MTT metabolicky aktivními buňkami, jehož koncentrace je hodnocena spektrofotometicky při 540 nm (TECAN, Schoeller Instruments LLC). 0,1 % DMF v médiu a 1 % Triton X-100 v médiu byly použity jako negativní, respektive pozitivní kontrola.

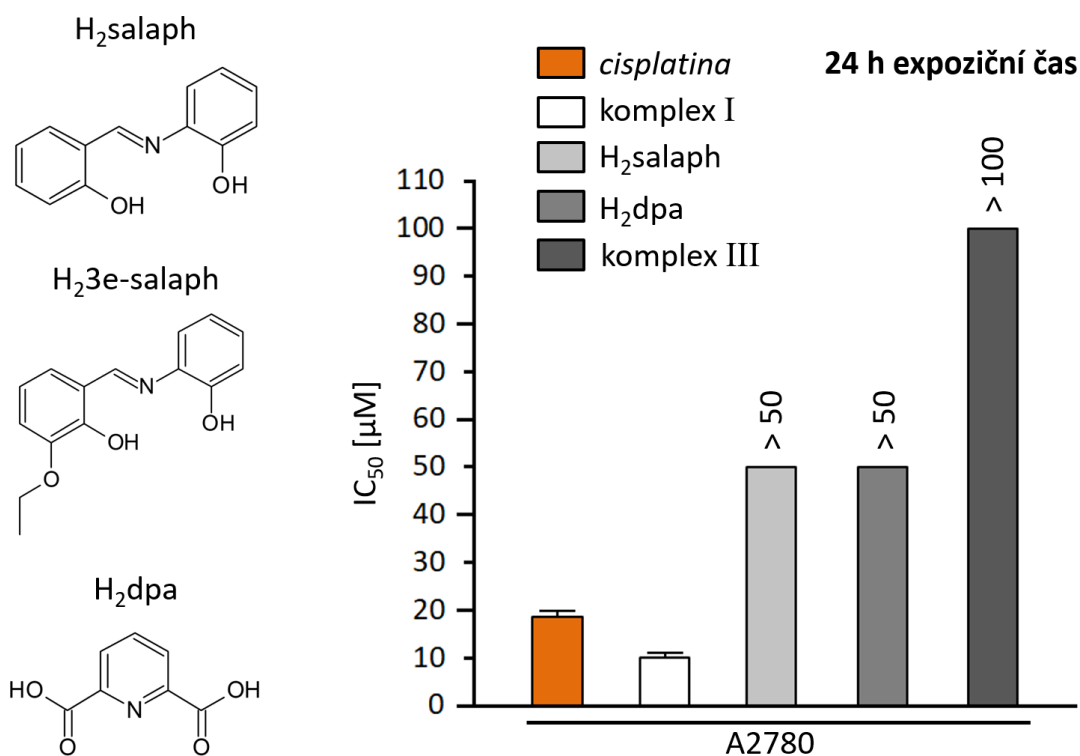
Data byla získána ze tří nezávislých experimentů provedených na buňkách ze tří rozdílných pasáží. Výsledné hodnoty IC_{50} (μM) (**tabulka 5**) byly spočítány z křivek viability buněk a představují průměrné hodnoty \pm SD.

3.4. Studium roztokové stability komplexu 1

Komplex **1** byl vybrán jako reprezentativní příklad pro studium stability připravených komplexů. Přibližně 2 mg této látky byly rozpuštěny ve směsi DMF- d_7 a μl D_2O v poměrech 50 %/50 %. U takto připravených roztoků byla provedena 1H NMR měření, a to na čerstvě připraveném roztoku a následně po 24, 48 a 72 hodinách stání při laboratorní teplotě. Podobný experiment byl proveden pomocí metody RP-HPLC/ESI+ MS, kdy byl komplex **1** kde jako mobilní fáze byla zvolena směs ACN/ H_2O .

4. VÝSLEDKY A DISKUZE

Předložená diplomová práce svou tematikou navazuje na práci bakalářskou, ve které jsme se také zabývali studiem polosendvičových komplexů tantalu v oxidačním stupni +V. Konkrétně se jednalo komplexy obecného složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]$, kde Cp^* = pentamethylcyklopentadienyl a $\text{L}^z = 2\text{-}\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol (H_2salaph) pro komplex **I**, 2-ethoxy-6- $\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol pro komplex **II** a pyridin-2,6-dikarboxylová kyselina pro komplex **III**. Komplexy **I**, **III** a samostatné příslušné ligandy byly již nad rámec bakalářské práce podrobeny *in vitro* testům vůči lidské buněčné nádorové linii karcinomu vaječníku A2780. Z výsledku (**obrázek 12**) je zřejmé, že komplex **I** byl jako jediný *in vitro* cytotoxický.



Obrázek 12: Výsledné hodnoty IC_{50} [μM] komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})\text{Cl}_2]$ **I** a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpa})\text{Cl}_2]$ **III** a jejich příslušných ligandů.

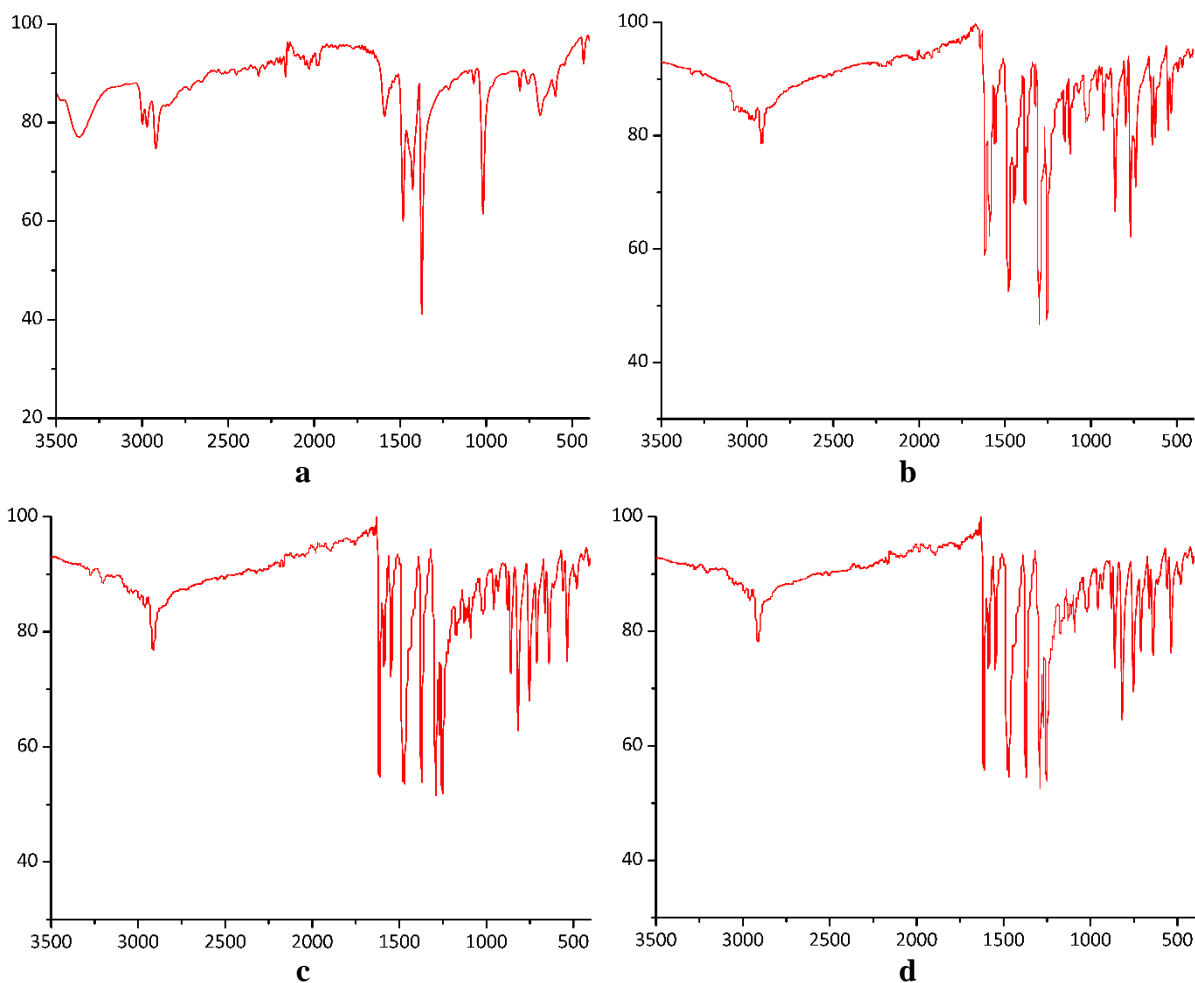
V návaznosti na bakalářskou práci jsme se rozhodli i nadále pokračovat ve studiu polosendvičových tantaličných komplexů, kde jako ligandy budou vystupovat připravené deriváty tridentátní Schiffovy báze 2- $\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenolu. Záměrem bylo studium vlivu jednotlivých substituentů na výchozím ligandu na změnu protinádorové aktivity komplexu.

Byla připravena série patnácti polosendvičových tantalických komplexů obecného složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]$ (**1–15**), kde symbol Cp^* = pentamethylcyklopentadienyl, symbol L^z = deprotonovaná Schiffova báze ($\text{H}_2\text{L}^1\text{–H}_2\text{L}^{15}$). Iontové komplexní sloučeniny obecně vykazují lepší rozpustnost ve vodných rozpouštědlech, a tím i zvýšenou biologickou aktivitu. Proto byly učiněny pokusy o přípravu iontových polosendvičových komplexů obecného složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}](\text{BPh}_4)$ (**16 a 17**), kde jako ligandy vystupují tetradentátní Schiffovy báze *N,N'*-bis(salicyliden)-1,3-propandiamin (**16**) a *N,N'*-bis(salicyliden)diethylamin (**17**). Pro syntézu komplexních sloučenin **1–17** byl použit komerčně dostupný $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$, připravené tridentátní ligandy $\text{H}_2\text{L}^1\text{–H}_2\text{L}^{15}$ a dva tetradentátní ligandy. U připraveného komplexu **1** byly, z důvodu vzniku iontového komplexu **18**, učiněny pokusy o náhradu dvou chlorido ligandů za trifenyfosfin. Za stejným účelem byl proveden pokus o přípravu iontového komplexu **19**, který vycházel z komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$ a jako monoanionický tridentátní ligand byl zvolen PCP pincer 1,3-bis(di-*tert*-butyl-fosfinomethyl)benzen. U komplexu **1** byl, za účelem možného zvýšení biologické aktivity nově vzniklého komplexu **20**, učiněn pokus o náhradu chloro ligandů za jodo ligandy. Příprava komplexních sloučenin **16–20** však byla neúspěšná. Přestože byly výsledné produkty přečišťovány a byly provedeny i modifikované syntézy, zahrnující například použití mikrovlnného reaktoru nebo zvolení zcela jiného reakčního postupu, hodnoty procentového zastoupení uhlíku a vodíku zjištěné elementární analýzou neodpovídaly teoretickým hodnotám pro tyto látky.

Úspěšně připravené komplexní sloučeniny **1–15** byly izolovány jako pevné, tmavě červené látky. Komplexy vykazovaly dobrou rozpustnost v rozpouštědlech dichlormethanu, dimethyl sulfoxidu a dimethylformamidu. Naopak v rozpouštědlech jako je methanol, ethanol a voda vykazovaly omezenou rozpustnost.

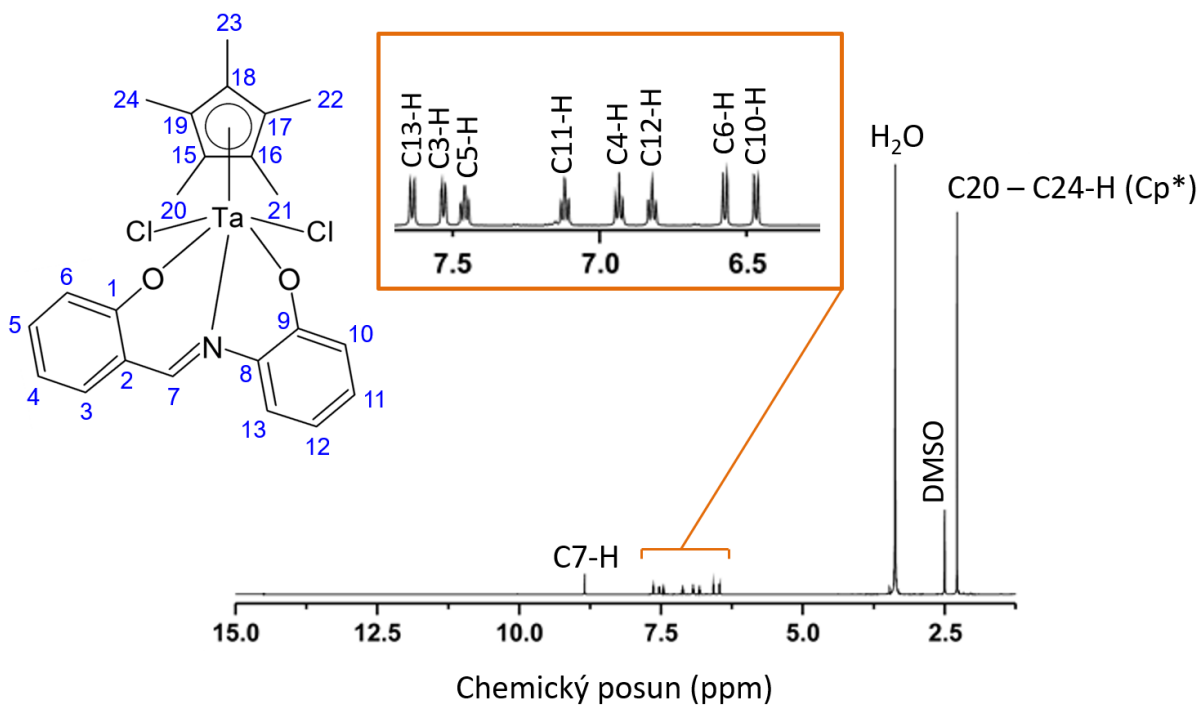
Výsledné produkty byly charakterizovány pomocí C, H, N elementární analýzy, ^1H a ^{13}C nukleární magnetické rezonanční spektroskopie, FTIR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie v pozitivním ionizačním módu (ESI+). Experimentálně získané hodnoty elementární analýzy připravených komplexů **1–15** se od teoretických hodnot lišily maximálně o 0,5 %.

V infračervených spektrech komplexů **1–15** byly detekovány píky charakteristických vibrací použitých tridentátních *O,N,O*-donorových ligandů, jako jsou $\nu(\text{C–H})_{\text{ar}}$ detekované při ca 3050 cm^{-1} , $\nu(\text{C–N})$ a $\nu(\text{C–C})$, jejichž maxima byla detekována v rozmezí $1540\text{–}1610\text{ cm}^{-1}$. Byly také detekovány píky charakteristické pro Cp^* ligand obsažený v komplexech **1–15**, a to při $2920\text{–}3000$ a ca 1475 , 1380 a 1030 cm^{-1} . Tyto hodnoty byly pozorovány i ve spektru výchozího komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$.

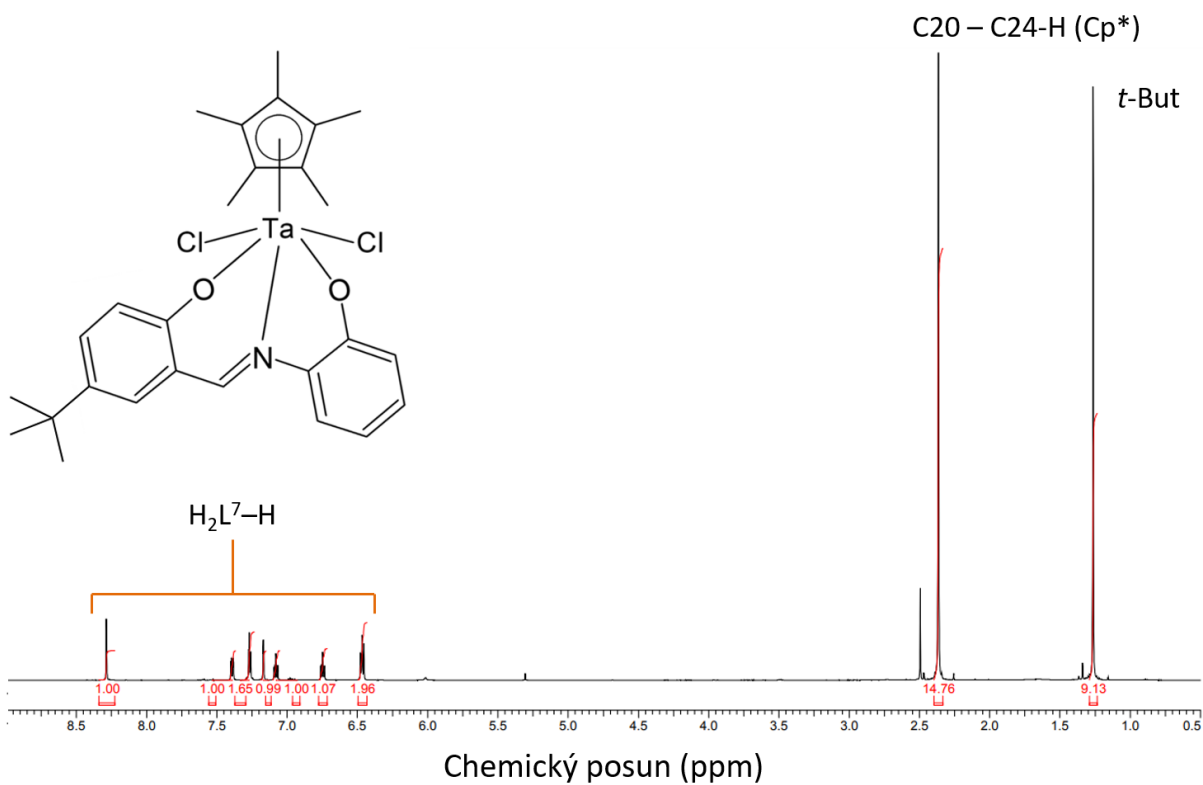


Obrázek 13: Infračervená spektra komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$ (a), **1** (b), **2** (c) a **3**(d).

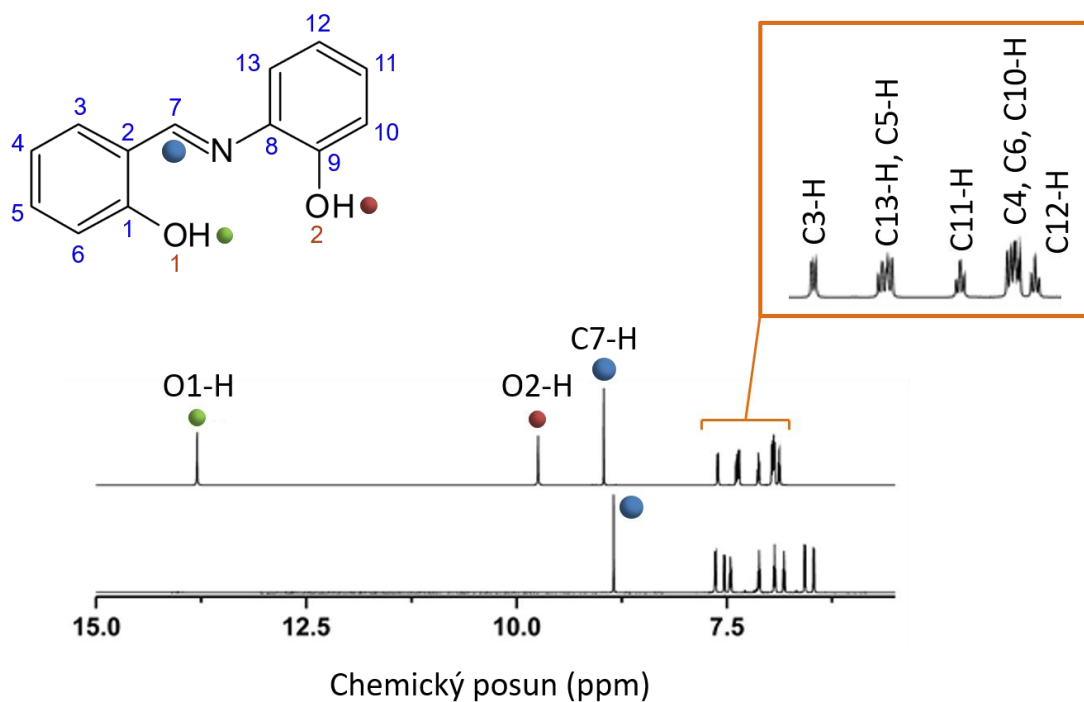
V ^1H NMR spektru komplexu **1** (obrázek 14) a **7** (obrázek 15) byly detekovány všechny C–H vodíkové atomy tridentátního ligandů. Vodíkové atomy funkčních skupin O–H, jež byly pozorovány ve spektrech použitých ligandů, nebyly pozorovány ve vzniklých komplexech. To vysvětluje proběhlou deprotonizaci (obrázek 16) a následnou koordinaci ligandu přes oba kyslíkové donorové atomy. Byly taktéž pozorovány signály vodíkových atomů alifatických skupin C–H₃ skupiny cyklopentadienylového ligandu v odpovídajících poměrech integrálních intenzit vůči signálům tridentátních ligandů. V ^{13}C NMR spektrech komplexů **1–15** byly taktéž detekovány signály všech uhlíkových atomů obou uhlík obsahujících ligandů ($n\text{L}$ a Cp^*). V ^1H i ^{13}C NMR spektra komplexů **1–15** (obrázek 17) lze pozorovat mírný rozdíl chemického posunu mezi volnými Schiffovými bázemi a příslušnými komplexy, jako např. u uhlíků C1, C7 a C9 ve spektru samotného ligandu H_2L^1 a vzniklého komplexu **1** (obrázek 18).



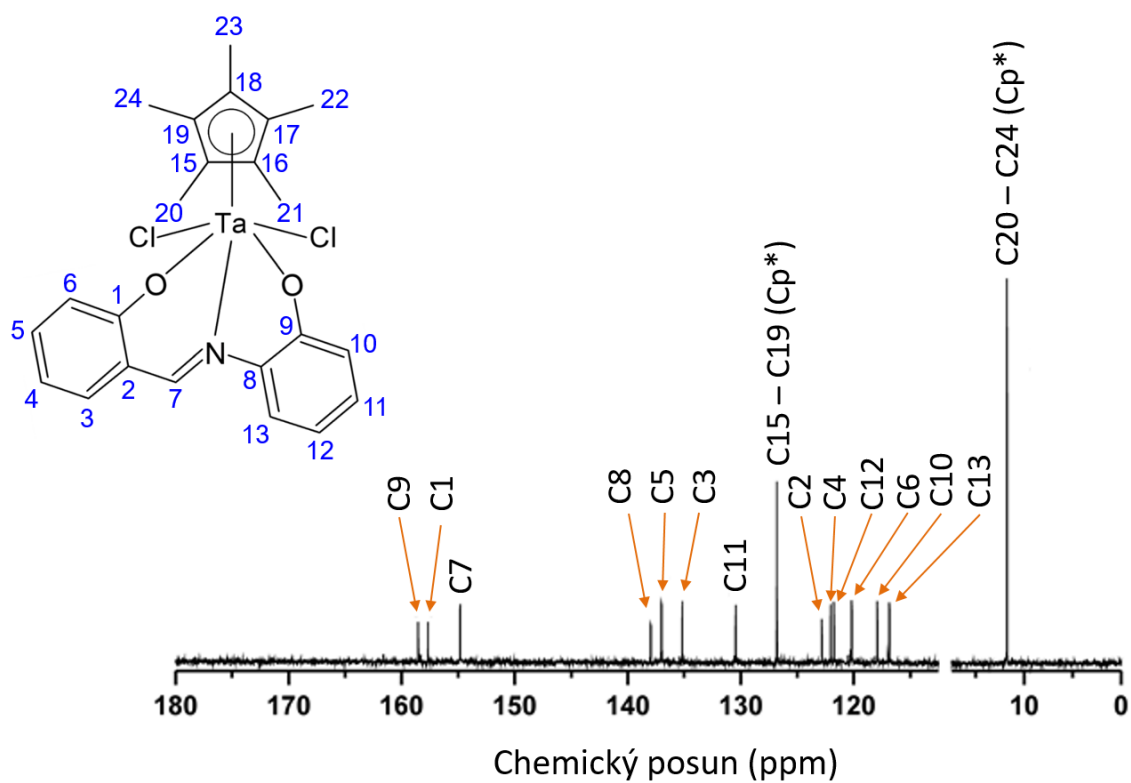
Obrázek 14: ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) spektrum komplexu 1.



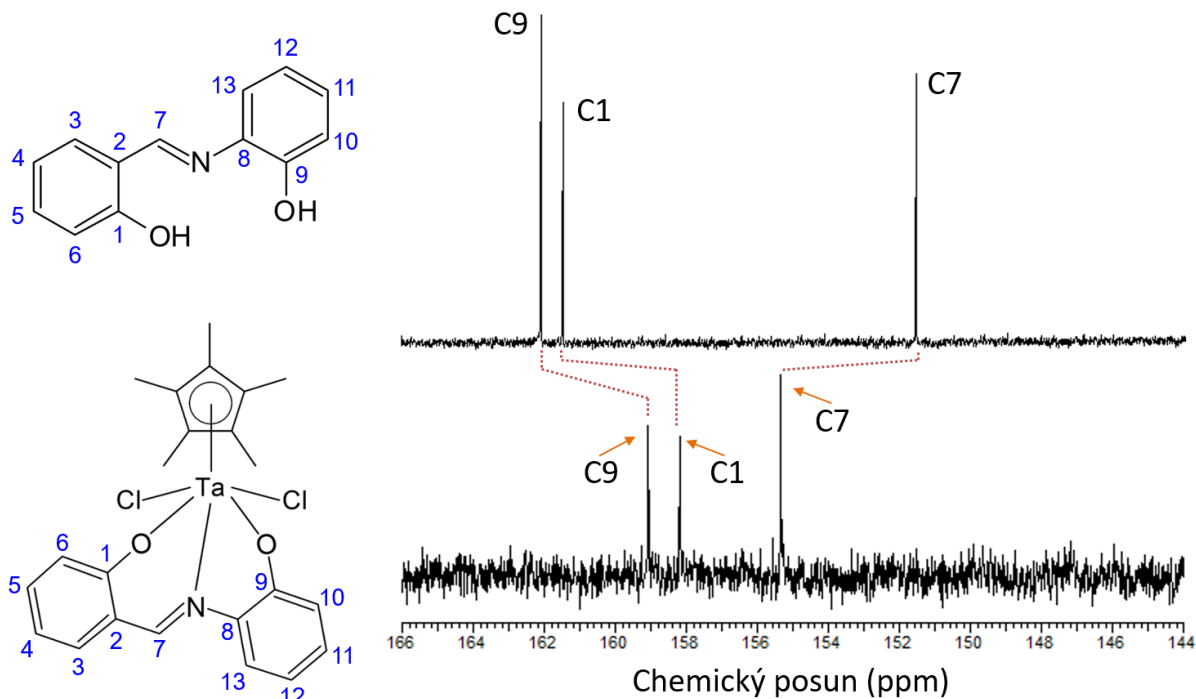
Obrázek 15: ^1H NMR (CDCl_3) spektrum komplexu 7.



Obrázek 16: ^1H NMR (DMSO- d_6) spektra komplexu **1** (dole) ligandu H_2L^1 (nahore).

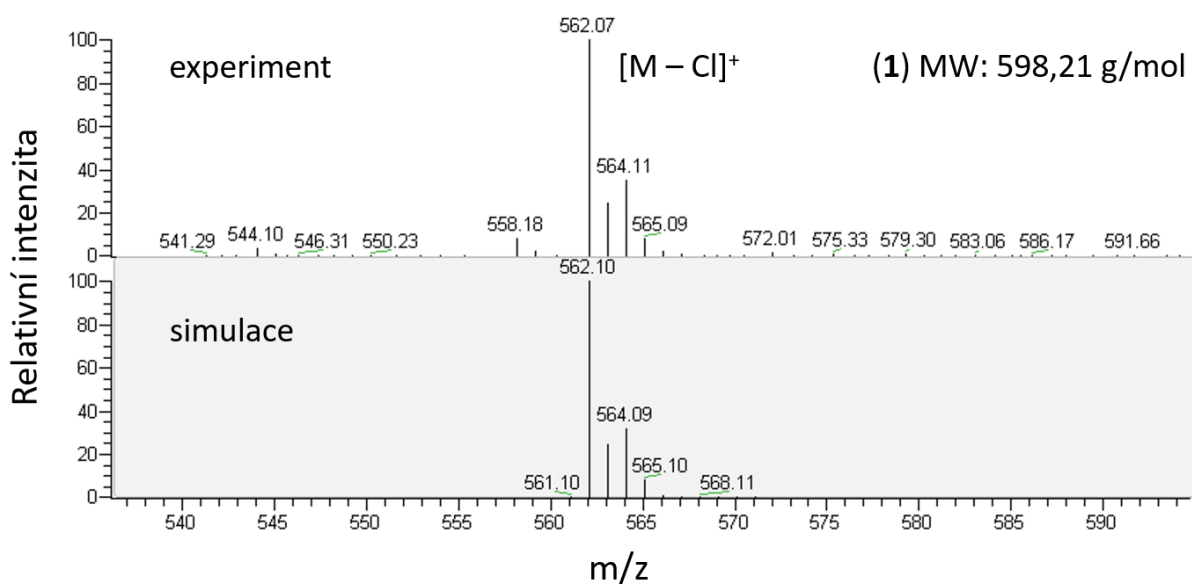


Obrázek 17: ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrum komplexu **1**.

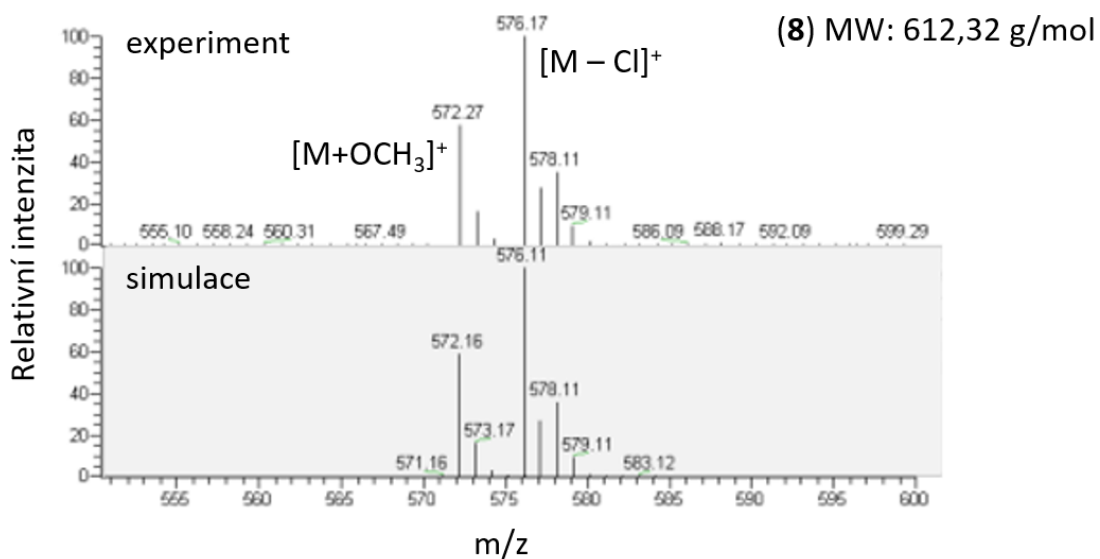


Obrázek 18: ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, CDCl₃) spektra uhlíků C1, C7 a C9 komplexu **1** (dole) a v něm obsaženého H₂L¹ (nahore).

V hmotnostních spektrech komplexů **1–15** byly zaznamenány jak molekulové píky, tak i jednotlivé fragmenty připravených látek. V hmotnostním spektru komplexu **1** (**obrázek 19**) byl

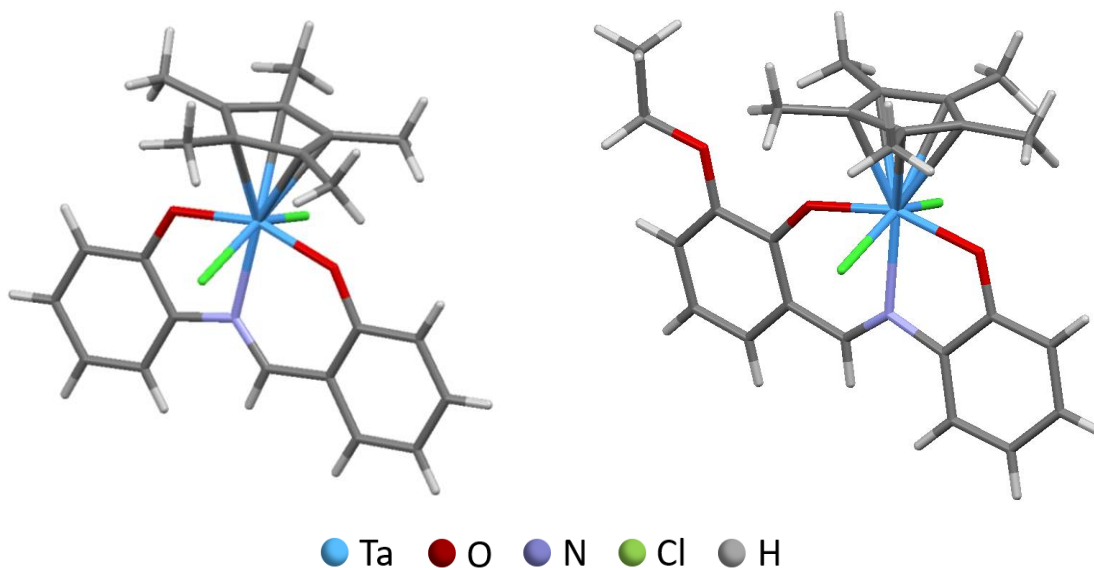


Obrázek 19: Porovnání hmotnostního spektra komplexu **1** (nahore) a simulace izotopového rozložení (dole).



Obrázek 20: Porovnání hmotnostního spektra komplexu **8** (nahore) a simulace izotopového rozložení (dole).

nalezen fragment odpovídající hodnotou m/z a izotopovým rozložením částici $[Ta(Cp^*)(L^1)Cl]^+$, vzniklý ztrátou jednoho chlorido ligandu. V případě hmotnostního spektra komplexu **8** (obrázek 20) byly nalezeny fragmenty odpovídající hodnotou m/z a izotopovým rozložením částici $[Ta(Cp^*)(L^8)Cl]^+$ vzniklé ztrátou jednoho chlorido ligandu a částici $\{[Ta(Cp^*)(L^8)] + OCH_3\}^+$ vzniklé ztrátou obou chlorido ligandů a následným navázáním OCH_3^- skupiny.



Obrázek 21: Molekulové struktury komplexu **1** (vlevo) a **6** (vpravo).

V molekulové struktuře komplexu **1** a **6** byla pomocí rentgenostrukturní analýzy jednoznačně prokázána tridentátní koordinace ligandu L¹ a L⁶, a to přes dvě deprotonizované O–H skupiny a dusíkový atom použitých tridentátních ligandů (**obrázek 21**). Dále byla prokázána η^5 -koordinace Cp* ligandu. Krystalová data z monokrystalové rentgenové strukturní analýzy jsou uvedena v tabulce 3. Vybrané vazebné délky a úhly jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 3: Krystalová data a detaily experimentu provedeného pro komplexy **1** a **6**.

| | | |
|--|--|--|
| Empirický vzorec | C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ NO ₂ Ta | C ₂₇ H ₃₂ Cl ₂ NO ₂ Ta |
| M _r | 598,21 | 654,21 |
| Teplota (K) | 140(2) | 140(2) |
| Krystalografická soustava | Ortorombická | Triklinická |
| Prostorová grupa | Pna ₂₁ | P-1 |
| <i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å) | 16,8270(12); 14,9556(10); 8,5588(6) | 8,3304(22); 11,5573(29); 12,4256(32) |
| α ; β ; γ (°) | 90; 90; 90 | 84,484(17); 86,017(11); 86,040(11) |
| Velikost krystalu (mm) | 0,18 × 0,12 × 0,12 | |
| Data/restraints/parameters | 8268/2/477 | 5446/0/295 |
| Finální <i>R</i> index [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)] | <i>R</i> ₁ = 0,0475 | <i>R</i> ₁ = 0,0171 |
| <i>R</i> index (všechna data) | <i>R</i> ₁ = 0,0615 | <i>R</i> ₁ = 0,0197 |
| Largest peak and hole (e Å ⁻³) | 2,596 a -1,980 | 0,873 a -0,937 |

Tabulka 4: Vybrané vazebné délky (Å) a úhly (°) pro komplexy **1** a **6**.

| | 1 | 2 |
|--------|-----------|-----------|
| Ta–Cl1 | 2,432(6) | 2,4496(5) |
| Ta–Cl2 | 2,427(5) | 2,4448(5) |
| Ta–O1 | 1,936(10) | 1,9642(4) |
| Ta–O2 | 1,979(11) | 1,9723(4) |

| | | |
|------------|-------------|-------------|
| Ta-N1 | 2,28(2) | 2,2559(5) |
| Ta-Cg | 2,14720(10) | 2,1666(5) |
| Cl1-Ta-Cl2 | 150,4(2) | 151,570(10) |
| Cl1-Ta-O1 | 87,4(4) | 84,909(10) |
| Cl1-Ta-O2 | 87,2(4) | 88,011(10) |
| Cl1-Ta-N1 | 75,6(4) | 76,296(9) |
| Cl1-Ta-Cg | 104,852(2) | 104,784(12) |
| Cl2-Ta-O1 | 85,9(3) | 86,253(10) |
| Cl2-Ta-O2 | 87,1(4) | 88,949(10) |
| Cl2-Ta-N1 | 74,9(4) | 75,629(9) |
| Cl2-Ta-Cg | 104,771(2) | 103,508(10) |
| O1-Ta-O2 | 155,3(4) | 155,487(14) |
| O1-Ta-N1 | 81,2(5) | 80,697(11) |
| O1-Ta-Cg | 101,637(3) | 102,709(14) |
| O2-Ta-N1 | 74,1(5) | 74,827(11) |
| O2-Ta-Cg | 103,044(2) | 101,787(11) |
| N1-Ta-Cg | 177,145(2) | 176,469(11) |

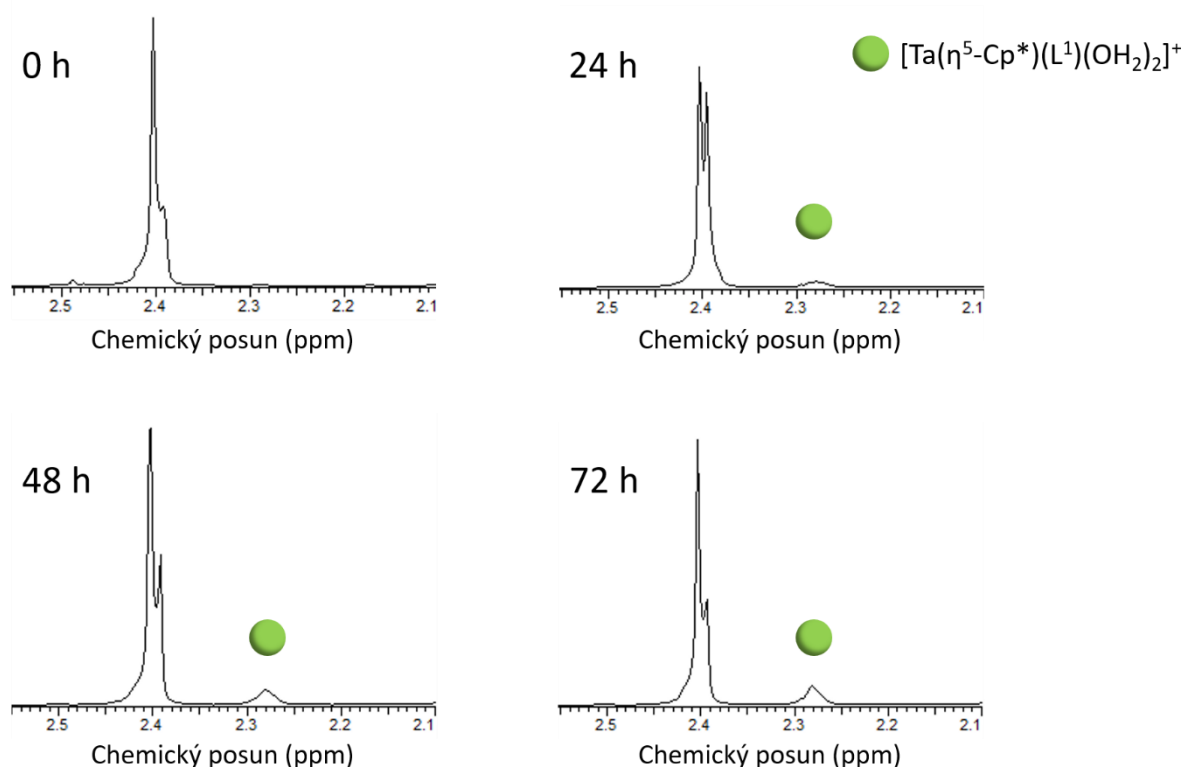
In vitro testování série komplexů **1–15** mělo poukázat na to, jaký vliv má substituce použitých tridentálních ligandů na cytotoxicitu daných komplexu. Výsledné hodnoty IC₅₀ jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 5. Jako standard byla použita *cisplatina*. Z výsledných hodnot IC₅₀ je zřejmé, že nejlepších výsledků dosáhly komplexy **1, 3 a 6**, které byly aktivní vůči všem čtyřem lidským nádorovým buněčným liniím (A2780, A2780R, HOS a Caco-2). Zároveň byly jejich hodnoty IC₅₀ přibližně dvakrát nižší než u *cisplatiny*, tedy jejich cytotoxicita byla zhruba dvojnásobně vyšší. Komplexy **1, 2, 3 a 6** byly oproti *cisplatině* účinné i vůči buněčné nádorové linii kolorektálnímu karcinomu Caco-2. Komplexy **7, 8, 9, 10, 11, 13, 14 a 15** byly neaktivní nebo byly aktivní pouze vůči jedné nádorové linii. Komplexy s tridentálními ligandy, které jsou v poloze 4 nebo 12, respektive jejich kombinací, substituovány

Tabulka 5: Výsledky testování *in vitro* cytotoxicity studovaných polosendvičových Ta(V) komplexů **1** až **15** a *cisplatinu* (tato byla použita jako standard) vůči lidským nádorovým buněčným liniím karcinomu vaječníku (A2780), *cisplatinu*-rezistentního karcinomu vaječníku (A2780R), osteosarkomu (HOS) a kolorektálního karcinomu (Caco-2), vyjádřené jako hodnoty inhibiční koncentrace $IC_{50} \pm SE$ (μM).

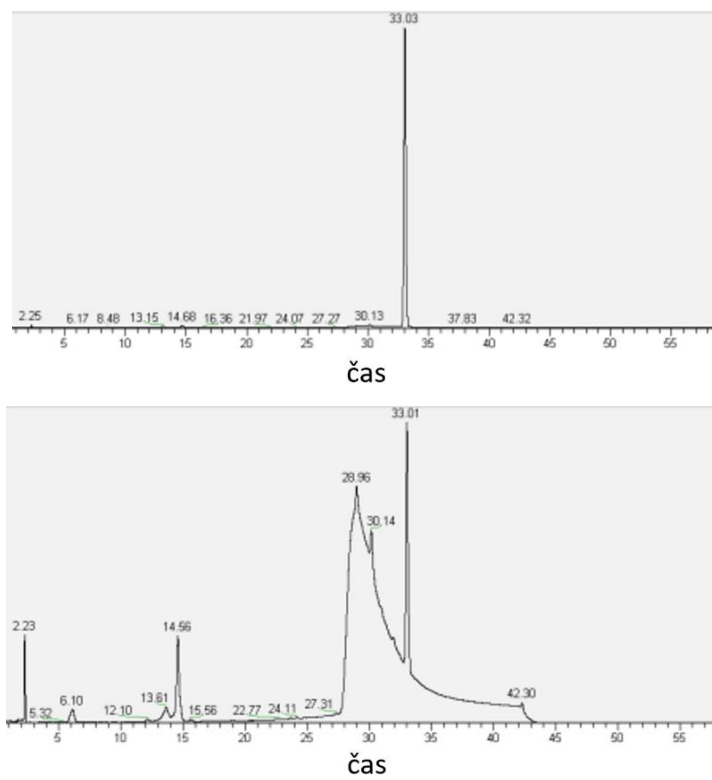
| Komplex | $IC_{50} \pm SE$ (μM) | | | |
|---|------------------------------|----------|----------|----------|
| | A2780 | A2780R | HOS | CaCo-2 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹)Cl ₂] (1) | 8,6±0,9 | 16,0±0,3 | 16,8±2,0 | 30,7±4,9 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ²)Cl ₂] (2) | 11,4±2,7 | 13,0±2,9 | >50,0 | 23,4±0,2 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ³)Cl ₂] (3) | 7,5±2,5 | 13,6±3,4 | 15,1±2,2 | 24,2±3,1 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ⁴)Cl ₂] (4) | 12,6±0,6 | 28,4±3,2 | 36,7±4,8 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ⁵)Cl ₂] (5) | 12,4±1,1 | 13,2±1,7 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ⁶)Cl ₂] (6) | 14,4±1,3 | 11,4±0,8 | 21,8±3,2 | 26,4±0,5 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ⁷)Cl ₂] (7) | 35,2±2,3 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ⁸)Cl ₂] (8) | 12,2±3,3 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ⁹)Cl ₂] (9) | >50,0 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹⁰)Cl ₂] (10) | 17,5±1,3 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹¹)Cl ₂] (11) | >50,0 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹²)Cl ₂] (12) | 19,7±0,6 | 31,0±3,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹³)Cl ₂] (13) | >50,0 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹⁴)Cl ₂] (14) | >50,0 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| [Ta(η^5 -Cp)(L ¹⁵)Cl ₂] (15) | >50,0 | >50,0 | >50,0 | >50,0 |
| <i>Cisplatina</i> | 20,1±0,3 | 34,0±1,4 | 32,6±2,0 | >50,0 |

fluoro, chloro, *tert*-butyl a methyl funkčními skupinami, vykazovaly nejnižší cytotoxické účinky. Ovšem komplex **2**, kde jako ligand vystupuje pouze chloroderivát (v poloze 4) výchozího ligandu H₂L¹, vykazoval protinádorovou aktivitu vůči třem nádorovým liniím ze čtyř. Stejně tak komplexy **4** a **12**, kde jako ligandy vystupují pouze fluoroderiváty (komplex **4** v poloze 4, komplex **12** v poloze 4 a 12) použitých ligandů, vykazovaly vyšší cytotoxicitu než v kombinaci se substituenty methyl a *tert*-butyl. Na druhou stranu je potřeba zmínit, že komplex **9** nevykazoval žádné protinádorové účinky, přestože navázaný ligand je také pouze fluoroderivát (v poloze 12) výchozího ligandu H₂L¹.

Výsledky ^1H NMR studia roztokové chemie komplexu **1** ukázaly (**obrázek 22**), že komplex ve vodném prostředí, konkrétně ve směsi DMF- d_7 a D_2O , hydrolyzuje. Komplex byl rozpuštěn a ponechán v DMF- d_7 při laboratorní teplotě po dobu 72 hodin, přičemž nebyl pozorován jeho rozklad. Po přidání D_2O komplex postupně hydrolyzoval, což bylo dokázáno pomocí ^1H NMR měření. Ve spektru komplexu **1** je vidět detekovaný signál Cp* ligandu při $\delta = 2,41$ ppm, přičemž pro vzniklý hydrolyzát o předpokládaném složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^1)(\text{OH}_2)_2]^+$ je hodnota signálu pro Cp* ligand $\delta = 2,28$ ppm. Hydrolyza však není spjata se ztrátou ligandu L^1 , jelikož signály detekované v ^1H NMR spektru samotného ligandu H_2L^1 , měřeného ve stejné směsi rozpouštědel, vykazovaly odlišné hodnoty δ . Průběh hydrolyzy byl také studován pomocí RP-HPLC/ESI+ MS experimentu (**obrázek 23**), kde byla jako mobilní fáze zvolena směs rozpouštědel ACN/ H_2O . Fragment $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^1)\text{Cl}]^+$ komplexu **1**, s odpovídající hodnotou $m/z = 562,2$, byl detekován čase 32,90 minut. V čase 29,71 minut byl pak detekován dominantní pík s odpovídající hodnotou $m/z = 544,1$ částici $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^1)(\text{OH})]^+$, jehož intenzita v čase rostla.



Obrázek 22: ^1H NMR spektra studia hydrolyzy komplexu **1** ve směsi DMF- d_7 / D_2O v různých časových bodech (0, 24, 48 a 72 hodin), vedoucí ke vzniku hydrolyzátu o předpokládaném složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^1)(\text{OH}_2)_2]^+$.



Obrázek 23: Výsledky RP-HPLC/ESI+ MS studie hydrolyzy komplexu **1**.

5. ZÁVĚR

Byla vypracována literární rešerše protinádorově aktivních sloučenin různých přechodných kovů se zaměřením na sloučeniny tantalů. Bylo zjištěno, že v teoretické části zmíněné metalokarboranové komplexy tantalů i nadále zůstávají jedinými komplexy tohoto prvku studovanými pro jejich cytotoxické účinky.

Výsledkem experimentální části diplomové práce je série elektroneutrálních komplexů **1–15** obecného strukturního typu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]$, kde $\text{L}^z = 2\text{-}\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol a jeho deriváty. Připravené komplexy byly studovány vybranými fyzikálně-chemickými analytickými metodami, a to elementární analýzou (C, H, N), nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií (^1H , ^{13}C NMR), hmotnostní spektrometrií s ionizací elektrosprejem v pozitivním módu (ESI+ MS), infračervenou spektroskopií a v případě komplexů **1** a **6** také monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzou. Monokrystalová rentgenostrukturní analýza jednoznačně prokázala koordinaci použitých tridentálních ligandů přes jejich deprotonované O–H funkční skupiny a N atom. Proběhla deprotonizace O–H funkčních skupin a navázání ligandu byla také prokázána pomocí ^1H NMR spektra komplexu **1**. U reprezentativního komplexu **1** bylo ^1H NMR a RP-HPLC/ESI+ MS studiem zjištěno, že ve vodných rozpouštědlech dochází k jeho hydrolyze, pravděpodobně za vzniku diaqua-komplexní částice $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^1)(\text{OH}_2)_2]^{2+}$. Série komplexů byla podrobena *in vitro* testování na lidských buněčných nádorových liniích karcinomu vaječníku A2780, *cisplatin*-rezistentnímu karcinomu vaječníku A2780R, osteosarkomu HOS a kolorektálnímu karcinomu Caco-2. Z výsledků těchto testů vyplývá, že nejaktivnější jsou komplexy **1**, **3** a **6**, které byly účinné vůči všem čtyřem nádorovým liniím, přičemž všechny vykazovaly přibližně dvakrát vyšší aktivitu než *cisplatin*, která byla použita jako standard. Výsledné stanovené hodnoty IC_{50} byly vůči linii A2780 pro komplex **1** = 8,6 μM , pro **3** = 7,5 μM , pro **6** = 14,4 μM (*cisplatin* 20,1 μM), vůči buňkám A2780R pro pro **1** = 16,0 μM , pro **3** = 13,6 μM , pro **6** = 11,4 μM (*cisplatin* 34,0 μM), vůči HOS pro pro **1** = 16,8 μM , pro **3** = 15,1 μM , pro **6** = 21,8 μM (*cisplatin* 32,6 μM) a vůči Caco-2 pro **1** = 30,7 μM , pro **3** = 24,2 μM a pro **6** = 26,4 μM (*cisplatin* >50,0).

Z výše uvedených výsledků protinádorové aktivity i roztokových studií je zřejmé, že komplexní sloučeniny tantalů v sobě skýtají vysoký potenciál jako cytotoxicky aktivní látky. Uvedené vyústilo v udělení užitého vzoru CZ 306966 B6 a v podání přihlášky vynálezu PV 2017-679.

6. LITERATURA

- [1] Hall I. H. et al., *Applied Organometallic Chemistry* 14, **2000**, 8113–8177
- [2] Lexa P., *Tantal jako centrální atom biologicky perspektivních komplexů?*, Bakalářská práce, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, **2016**
- [3] Gielen M., Tiekink E. R. T.: *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents*, Eley, **2005**. ISBN: 0-470-86403-6
- [4] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T., *Nature* 205, **1965**, 698–699
- [5] Rosenberg B., Renshaw E., Van Camp L., Hartwick D., Drobnik J., *Journal of Bacteriology* 93, **1967**, 716–721
- [6] Rosenberg B., Van Camp L., *Cancer Research* 30, **1970**, 1799–1802
- [7] Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J., *Philosophical Transaction of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 373, **2015**, 20140185–20140185
- [8] Wang Y., Chiu J., *Metal-Based Drugs*, **2008**
- [9] Stewart D. J., *Critical Reviews in Oncology and Hematology* 60, **2007**, 12–31
- [10] Shen D. W., Pouliot L. M., Hall M. D., Gottesman M. M., *Pharmacological Reviews* 64, **2012**, 706–721
- [11] Příbalová informace, CISPLATIN HOSPIRA 0,5 mg/ml infuzní roztok, TEVA Pharmaceuticals CZ
- [12] Alušík Š. Paluch Z., *Klinická Farmakologie a Farmacie* 28 (3), **2014**, 112–116
- [13] Dasari S., Tchounwou P. B., *European Journal of Pharmacology* 740, **2014**, 364–378
- [14] Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J., *Chemical reviews* 116 (5), **2016**, 3436–3486
- [15] Dralle Mjos K., Orvig Ch., *Chemical reviews* 114, **2014**, 4540–4563
- [16] Muggia F. M., Bonetti A., Hoeschele J. D., Rezenzweig M., Howell S. B., *Journal of Clinical Oncology* 33, **2015**, 4219–4226
- [17] Bertini, I., Gray, H. B., Lippard, S. J., Valentine, J., Eds.: *Metals in Medicine In Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **1994**. ISBN: 0-935702-57.1
- [18] Dabrowiak J.C.: *Metals in Medicine*. Wiley, **2009**. ISBN: 978-0-470-68196-1
- [19] Weiping L. et al., *Inorganic Chemistry* 50, **2011**, 5324–5326
- [20] Zeng L. et al., *Chemical Society Reviews* 46, **2017**, 5771–5804

- [21] Meier-Menches S. M., Gerner Ch., Berger W., Hartinger Ch. G., Keppler B. K., *Chemical Society Reviews* 47, **2018**, 909–928
- [22] Burris H. A. et al., *ESMO Open* 1, **2016**, 1–8
- [23] Kuhn P. S. et al., *Dalton Transaction* 44, **2015**, 659–668
- [24] Schoenhacker-Alte B. et al., *Cancer Letters* 404, **2017**, 79–88
- [25] Svoboda J., Syslová K., Kačer P., *Chemické Listy* 110, **2016**, 909–916
- [26] Flocke L. S., Trondl R., Jakupec M. A., Keppler B. K., *Investigational New Drugs* 34, **2016**, 261–268
- [27] Ma Q., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 53, **2013**, 401–426
- [28] Rao R. V. et al., *FEBS Letters* 514, **2002**, 122–128
- [29] Misra U. K., Pizzo S. V., *PLoS ONE* 9 (2), **2014**, 1–8
- [30] Sanna D., Ugone V., Serra M., Garribba E., *Journal of Inorganic Chemistry* 173, **2017**, 52–65
- [31] Levina A., Lay P. A., *Chemistry - An Asian Journal* 12, **2017**, 1692–1699
- [32] Pessoa J. C., Etcheverry S., Gambino D., *Coordination Chemistry Reviews* 301–302, **2015**, 24–48
- [33] Köpf-Maier P., Krahl D., *Chemico-Biological Interactions* 44, **1983**, 317–328
- [34] Gleeson B. et al., *Journal of Organometallic Chemistry* 694, **2009**, 1369–1374
- [35] Gleeson B., Deall A., Müller-Bunz H., Patil S., Tacke M., *Australian Journal of Chemistry* 63, **2010**, 1514–1520
- [36] Narla R. K., Dong Y., Klis D., Uckun F. N., *Clinical Cancer Research* 7, **2001**, 1094–1101
- [37] Sanna D. et al., *Dalton Transaction* 46, **2017**, 8950–8967
- [38] http://www.wikiwand.com/en/Vanadocene_dichloride
- [39] Honzičková I. et al., *Applied Organometallic Chemistry* 28, **2014**, 252–258
- [40] <https://www.tanb.org/index>
- [41] Greenwood N. N., Earshaw A., *Chemie prvků I a II*, Informatorium, **1993**, IBSN: 978- 80-85427-38-7
- [42] Housecroft C. E., Sharpe A. G., *Anorganická chemie*, vydavatelství VŠCHT, **2014**, IBSN: 978-80-7080-872-6
- [43] <http://balticferrum.com/tantalum/?lang=en>
- [44] Muck A., *Základy strukturní anorganické chemie*, Academia, **2007**, IBSN: 80-200-1326-1
- [45] Feng S., Roof G. R., *Organometallics* 21, **2002**, 832–839
- [46] Arteaga-Müller R. et al., *Journal of the American Chemical Society* 131, **2009**, 5370–5371

- [47] Agapie T., *Coordination Chemistry Reviews* 255, **2011**, 861–880
- [48] Döfler J., Doye S., *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 2790–2797
- [49] Bielawski Ch. W., Grubbs R. H., *Progress in Polymer Science* 32, **2007**, 1–29
- [50] Kyriienko P. I., Larina O. V., Soloviev S. O., Orlyk S. M., Dzwigaj S., *Catalysis Communications* 77, **2016**, 123–126
- [51] Hitoki G. et al., *Chemical Communications*, **2002**, 1698–1699
- [52] Liu G. et al., *Energy and Environmental Science* 9, **2016**, 1327–1334
- [53] Ran J., Zhang J., Yu J., Jaroniec M., Zhang Qiao S., *Chemical Society Reviews* 43, **2014**, 7789–7812
- [54] Soldevila-Barreda J. J., Isolda R. C., Abraha H., Sadler P. J., *Nature Communications* 6, **2015**, 1-9
- [55] Soldevila-Barreda J. J., Abraha H., Isolda R. C., Sadler P. J., *Journal of Inorganic Biochemistry* 153, **2015**, 322-333
- [56] Wang Q. et al., *Experimental and Therapeutic Medicine* 9, **2015**, 780–786
- [57] Mohandas G., Oskolkov N., McMahon M. T., Walczak P., Janowski M., *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 74, **2014**, 188–196
- [58] Alhalawani A. MF., Mehrvar C., Stone W., Waldman S. D., Towler M. R., *Materials Science and Engineering C* 71, **2017**, 401–411
- [58] Alhalawani A. MF., Towler M. R., *Materials Science and Engineering C* 72, **2017**, 202–211
- [60] Chen Y. et al., *Small* 13, **2017**, 1–10
- [61] DeSantis C. E., *A Cancer Journal for Clinicians* 66, **2016**, 31–42
- [62] Liu Z. et al., *Theranostics* 8, **2018**, 1648–1664
- [63] Liu Y. et al., *Advanced Functional Materials* 27, **2017**, 1703261
- [64] Dai Ch. et al., *ACS Nanotechnology* 11, **2017**, 12696–12712
- [65] Song X., Feng L., Liang Ch., Yang K., Liu Z., *Nano Letters* 16, **2016**, 6145–6153
- [66] Song G. et al., *Biomaterials* 112, **2017**, 257–263
- [67] Bruker. Madison. (2015)
- [68] Sheldrick G. M., *Acta Crystallographica C* 71, **2015**, 3–8
- [69] Macrae C. F. et al., *Journal of Applied Crystallography* 41, **2008**, 466–470
- [70] S. Mukherjee et al., *Inorganic Chemistry* 55, **2016**, 11283–11298
- [71] Conde A. et al., *Organometallics* 27, **2008**, 6090-6095