

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Variace monodentátního ligandu
v polosendvičových komplexech tantalu**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor:	Monika Otřisalová
Studijní obor:	Chemie pro vzdělávání
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	Mgr. Radka Kříkavová, Ph.D.

Olomouc 2024

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

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

V Olomouci dne 30. 4. 2024

.....

Jméno a Příjmení

(podpis)

Poděkování

Ráda bych vyjádřila své poděkování vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Radce Křikavová, Ph.D., za odborné vedení, vstřícnost, přátelský přístup a nové poznatky, doc. Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D., za možnost konzultace, umožnění účasti a prezentování průběžných výsledků na konferenci Barrande – Vltava 2023. Dále paní Pavle Richterové za provedení měření elementární analýzy, RNDr. Slavomíře Šterbinské, Ph.D., za asistenci při realizaci experimentální části, Mgr. Ondřeji Bártovi, Ph.D. za ukázkou práce na argon-vakuové lince a Ing. Ivanu Nemcovi, Ph.D., za provedení rentgenostrukturní analýzy. Na závěr bych chtěla poděkovat svojí rodině a přátelům za oporu, prof. Ing. Pavlu Otrísalovi, Ph.D., MBA za cenné rady, kolegyním Kateřině a Michaele Havlíčkovým za motivaci a možnost vzájemné spolupráce ve výzkumu a mému příteli panu Bogdanu Vertiaevovi za nekonečnou podporu.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Monika Otřísalová
Název práce: Variace monodentátního ligandu v polosendvičových
komplexech tantalu
Typ práce: Bakalářská
Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: Mgr. Radka Křikavová, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2024

Abstrakt: Tato bakalářská práce se zabývá problematikou využití biologicky aktivních komplexů tantalu a dalších kovových prvků v sektorech moderní medicíny, především v onkologické léčbě. Cílem této práce je seznámit čtenáře s pokroky v oblasti bioanorganické chemie a fází výzkumu zaměřeném na syntézu nových léčiv na bázi neplatinových kovů. Ty představují alternativu k současně dominantně používané cisplatině. V úvodu teoretické části jsou popsány všeobecné informace o historii, výskytu a oblastech využití popsaných sloučenin tantalu, dále pak polosendvičové komplexy vykazující biologickou a katalytickou aktivitu. Dále jsou charakterizovány další biologicky perspektivní polosendvičové komplexy neplatinových kovů a řešeny otázky využití fluorovaných sloučenin v medicíně, jejich unikátními vlastnostmi a budoucí perspektivě cytostatik obsahujících fluor, právě díky jejich snadné identifikaci v těle pomocí ^{19}F NMR. V úvodu experimentální části je pak popsána příprava Schiffových bází a následné syntézy výchozích Ta(V) dichloro komplexů. U izolovaných dichloro komplexů byly prováděny substituční reakce s vybranými stříbrnými solemi za cílem izolování nových polosendvičových komplexů tantalu s variací monodentátních ligandů. Celkem bylo izolováno 7 čistých komplexů, s potenciálem vybraných pro budoucí biologické testování. Připravené komplexy byly podrobně analyzovány metodami NMR spektroskopie, elementární analýzy a hmotnostní spektrometrie, u některých komplexů se podařilo vyřešit jejich strukturu pomocí monokrystalové rentgenové difrakce. U komplexů byla také provedena studie stability ve vodném prostředí pomocí NMR spektroskopie.

Klíčová slova: tantal, ligand, polosendvičové komplexy, rakovina
Počet stran: 65
Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Monika Otríasalová
Title: Variation of monodentate ligand in half-sandwich tantalum complexes
Type of thesis: Bachelor
Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc, Czech Republic
Supervisor: Mgr. Radka Křikavová, Ph.D.
Year of presentation: 2024

Abstract: This bachelor thesis deals with the problems of the use of biologically active complexes of tantalum and other metallic elements in sectors of modern medicine, especially in oncological treatment. The aim of this thesis is to familiarize the reader with the advances in the field of bioinorganic chemistry and the phase of research aimed at the synthesis of new drugs based on non-platinum elements. These represent an alternative to the currently dominantly used cisplatin. The theoretical part starts with general information on the history, occurrence, and areas of application of the described tantalum compounds, followed by half-sandwich complexes showing biological and catalytic activity. Further, other biologically promising half-sandwich complexes of non-platinum metals are characterized and the issues of the use of fluorinated compounds in medicinal chemistry, their unique properties, and the future prospects of fluorine-containing cytostatics are addressed, precisely due to their easy identification in the body by ^{19}F NMR. The experimental part is then introduced by the preparation of Schiff bases and subsequent syntheses of the starting Ta(V) dichlorido complexes. The isolated dichlorido complexes were subjected to substitution reactions with selected silver salts to isolate new half-sandwich tantalum complexes with a variation of monodentate ligands. A total of 7 purified complexes were isolated, which could be selected for future biological testing. The prepared complexes were analyzed in detail by NMR spectroscopy, elemental analysis, and mass spectrometry, structures of some complexes were determined by single-crystal X-ray analysis. The complexes were also subjected to stability studies in aqueous media by NMR spectroscopy.

Keywords: tantalum, ligand, half-sandwich compounds, cancer
Number of pages: 65
Language: Czech

OBSAH

1. ÚVOD	4
2. TEORETICKÁ ČÁST	6
2.1. Objev, vlastnosti a historický význam tantalu	6
2.1.1. Výskyt tantalu v přírodě	6
2.2. Tantal jako součást komplexních sloučenin	7
2.2.1. Vybrané polosendvičové komplexy tantalu	7
2.3. Tantal jako součást chirurgických nástrojů, implantátů a kloubních náhrad	8
2.3.1. Antibakteriální účinky tantalu a jeho sloučenin	9
2.4. Potenciál komplexů tantalu v léčbě vybraných typů rakoviny	11
2.4.1. Další biologicky aktivní komplexy tantalu	15
2.5. Katalyticky aktivní polosendvičové komplexy tantalu	16
2.6. Využití sloučenin neplatinoých kovů v moderní medicíně	17
2.6.1. Ruthenium	18
2.6.2. Osmium	22
2.6.3. Rhodium	23
2.6.4. Iridium	25
2.7. Fluorované sloučeniny v medicíně	26
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
3.1. Použité chemikálie a metody	29
3.2. Příprava výchozích stříbrných solí	33
3.3. Syntéza výchozích Schiffovýchází	34
3.4. Syntéza dichloro komplexů	35
3.5. Syntéza komplexů s acetátovým ligandem	36
3.6. Syntéza komplexů s dichloracetátovým ligandem	37
3.7. Syntéza komplexů tantalu s trifluoracetátovým ligandem	38
3.8. Syntéza fluoro komplexů	39
3.9. Syntéza komplexů s oktanoátovým ligandem	40
3.10. Syntéza komplexů s triflátovým ligandem	42
4. VÝSLEDKY A DISKUZE	43
4.1. NMR spektroskopie	46
4.2. Monokrystalová rentgenostrukturní analýza	49

4.3. Studium hydrolýzy komplexů pomocí NMR spektroskopie.....	52
4.4. Neúspěšné syntézy.....	55
5. ZÁVĚR	58
6. POUŽITÁ LITERATURA	59

1. ÚVOD

Léčiva na bázi kovů a jejich sloučenin jsou již po staletí součástí tradiční medicíny a jejich léčebné účinky na lidský organismus jsou tak nepochybné. Po převratném objevu cytostatických účinků komplexu cis-[Pt^{II}(NH₃)₂Cl₂] (cisplatina) v 60. letech 20. století biofyzikem Barnettem Rosenbergem a jejím následným schválením americkou FDA v roce 1978 ^[1] se zájem o aplikaci léčiv na bázi komplexů platiny rapidně zvýšil. Tento zájem byl později umocněn postupným odhalováním závažných vedlejších účinků léčby cisplatinou u onkologických pacientů, za tímto účelem byly syntetizovány nové platnaté komplexy druhé generace karboplatina a oxalplatina, u nichž byla pozorována nižší cytotoxicita ku zdravým buňkám. ^[2] Léčba založená na Pt(II) cytostatikách se však ukázala u řady nádorů jako neúčinná či neuspokojivá, čímž se otevřela cesta pro studium potenciálního uplatnění dalších přechodných kovů v medicíně. Jedním z těchto prvků byl i tantal. ^[2] První studie, publikovaná na počátku 21. století, se zabývala studiem biologické aktivity karboranových sloučenin ^[4], přinesla velmi pozitivní výsledky a otevřela tak cestu k výzkumu nových polosendvičových komplexů tantalu na katedře anorganické chemie Univerzity Palackého v Olomouci. Komplex [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)], salaph = deprotonizovaná Schiffova báze (2-*{(E)-[(2-hydroxyfenyl)imino]methyl}*fenol (H₂salaph)), Cp* = pentamethylcyklopentadienyl, publikovaný v roce 2018 vykazuje vyšší cytotoxicitu ku nádorovým buňkám a nižší toxicitu ku zdravým buňkám než cisplatina. ^[3] Předmětem současného výzkumu jsou pokročilejší modifikace tohoto komplexu substitucí ligandů. Jako velmi perspektivní se jeví ligandy obsahující fluor, umožňující modifikaci farmakokinetických a farmakodynamických vlastností takových komplexů. Zavedení substituce fluorem se stala rozšířenou strukturální modifikací užívanou při vývoji léčiv a v současnosti tvoří fluorované sloučeniny až 20 % všech užívaných farmaceutik. Jednou z prvních účinných látek obsahujících fluor uvedených do klinické praxe je protirakovinné léčivo 5-fluorouracil. Přítomnost fluoru v léčivech rovněž zlepšuje jejich metabolickou stabilitu, biologickou dostupnost a interakci ligandu s fyziologickými proteiny. Pro výzkum fluorovaných sloučenin a jejich stabilitní studie lze navíc s výhodou využít ¹⁹F NMR spektroskopie. ^[5]

Mezi cíle mé bakalářské práce patřilo:

1. Vypracovat literární rešerši týkající se biologicky/katalyticky aktivních polosendvičových komplexů tantalu. Vypracovat literární rešerši s důrazem na zhodnocení vlivu variace monodentátního ligandu na vlastnosti polosendvičových komplexů.

2. Připravit vybrané strukturní typy polosendvičových komplexů tantalu se Schiffovými bázemi – provést substituci chloro ligandů ve výchozích chlorokomplexech vybranými monodentátními ligandy (např. karboxyláty).

3. Podílet se na charakterizaci připravených sloučenin dostupnými analytickými metodami ve spolupráci s vedoucí práce a dalšími zaměstnanci katedry anorganické chemie.

4. Podílet se na interpretaci získaných výsledků s ohledem na složení připravených látek.

Průběžné výsledky této bakalářské práce byly prezentovány v rámci příspěvku na konferenci Barrande-Vltava 2023, 12th French-Czech Chemistry Meeting:

R. Kříkavová, M. Otrisalová a Jan Hošek: Structural Modifications of Hit Pioneer Tantalum Half-Sandwich Complex (poster); Barrande-Vltava 2023, Olomouc, 27.-29.8. 2023.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Objev, vlastnosti a historický význam tantalu

První písemná zmínka o tantalu pochází z roku 1802, kdy byl popsán jako nový chemický prvek Andersem Gustavem Ekebergem v nově objevených nerostech v oblasti dnešní Skandinávie. ^[6] Z důvodu vysoké podobnosti chemických vlastností tantalu a niobu, resp. vysokého bodu tání a kovového poloměru ^[9], byl tantal poprvé izolován v čisté formě až v roce 1903 Wernerem von Boltonem. ^[7]

Tantal je přechodný, platinově lesklý chemický prvek s vysokou tažností. Je na vzduchu stálý a velmi odolný proti působení alkalických louhů a zředěných neoxidujících kyselin o nízké teplotě. ^[6]

Tantal tvoří převážně sloučeniny v oxidačním stavu +V a to i přesto, že již byly popsány i chloridy tantalu s nižšími oxidačními stavy +IV, +III a +II. Za běžné laboratorní teploty je tantal nereaktivní. Za zvýšené teploty snadno podléhá reakcím s nekovy. ^[8] Hořením za přítomnosti kyslíku přechází do formy pevného inertního pentaoxidu Ta_2O_5 , reakcí s nadbytkem halogenidů ^[9] pak přímým slučováním na pentahalogenidy s obecným chemickým vzorcem TaX_5 , např. $TaCl_5$, $TaBr_5$, zaujímající tvar trigonální bipyramidy. ^[10] Tyto halogenidy v krystalickém stavu přecházejí na formu dvou navzájem spojených oktaedrických jednotek Ta_2Cl_{10} a Ta_2Br_{10} . Diamagnetické tantaličité halogenidy s výjimkou fluoridů se připravují za vysoké teploty metodou kovové redukce pomocí tantalu, niobu, ale i hliníku. Další redukcí lze připravit halogenidy TaX_3 . Zahříváním TaX_5 v kyslíkové atmosféře, či halogenací Ta_2O_5 lze připravit méně těkavé halogenid-oxidy $TaOX_3$ a TaO_2X . ^[10]

Díky vysoké teplotě tání tantalu a jeho značné odolnosti vůči korozi je tantal využíván jako konstrukční materiál či součást tavicích kelímků. Rovněž je využíván při konstrukci elektronických součástek např. kondenzátorů. ^[11] Halogenidy TaF_5 a $TaCl_5$ mohou být rovněž používány jako Friedel-Craftsovy katalyzátory v organických syntézách. ^[10] Tantal je lidským organismem velmi dobře tolerován. Je považován za prakticky netoxický. Tyto výjimečné vlastnosti ho předurčují ke konstrukci chirurgických implantátů a nástrojů používaných v zubním lékařství. ^[12]

2.1.1. Výskyt tantalu v přírodě

V přírodě se tantal v čisté formě nevyskytuje. Nachází se v nepatrných množstvích v minerálech s vysokým obsahem niobu. Největší podíl vázaného tantalu, převážně ve formě

tantaličnanů železnatých a manganatých, obsahuje minerál tantalit [(Fe, Mn)Ta₂O₆]. V případě vyššího podílu niobičnanů je tento minerál označován jako kolumbit. ^[9]

V současné době bylo rozpoznáno 30 izotopů tantalu, 99,988 % přírodního tantalu se vyskytuje ve formě izotopu ¹⁸¹Ta. U tantalu ani u jeho popsáných sloučenin nebyla zaznamenána radioaktivní aktivita, poločas rozpadu je odhadován na více než 10¹⁵ let. ^[13]

Právě z důvodu velmi podobných charakteristických vlastností tantalu a niobu je jejich izolace náročnější. Nejčastěji je prováděna formou frakční krystalizace fluorokomplexů (např. fluorotantaličnanu draselného K₂TaF₆), připravených zahříváním ve směsi kyseliny fluorovodíkové a dusičné ^[9] nebo frakční destilací plynných pentachloridů.

2.2. Tantal jako součást komplexních sloučenin

Tantal se vyskytuje v široké řadě komplexních sloučenin. I přestože se jedná o kovový prvek, vykazuje i typicky nekovové vlastnosti, především svou schopností tvořit anionty. [8] Ve sloučeninách se vyskytuje v oxidačních stavech od +V až po -III, s výjimkou -II sloučenin, které zatím nebyly popsány. ^[14]

V dominantním oxidačním stavu +V vykazují komplexy tantalu podobné vlastnosti jako komplexy Nb(V). Komplexy s navázanými vysoce elektronegativními ligandy jsou upřednostňovány. Výchozí tantaličné halogenidy dobře reagují s kyslíkatými i dusíkatými donorovými ligandy. ^[9] Jejich charakter Lewisových kyselin umožňuje vznik komplexních solí, např. oktaedrického K[TaF₆], dále i K₂[TaF₇] nebo Na₃[TaF₈]. ^[15]

Popsané komplexy Ta(IV), např. [TaCl₄(PMe₃)₃], vznikají redukcí Ta(V) halogenidů v přítomnosti příslušných ligandů nebo reakcí Ta(IV) halogenidů s Lewisovou bází obsahující N-, P-, As-, O- donorové ligandy.

V nižších oxidačních stavech je tantal zastoupený v halogenidech, vytvářející řadu složitějších diamagnetických Ta₆X₁₄ nebo paramagnetických Ta₆X₁₅ (X = Cl, Br, I) struktur, vycházejících z příslušných základních jednotek [Ta₆X₁₂]²⁺ a [Ta₆X]³⁺. ^[15]

2.2.1. Vybrané polosendvičové komplexy tantalu

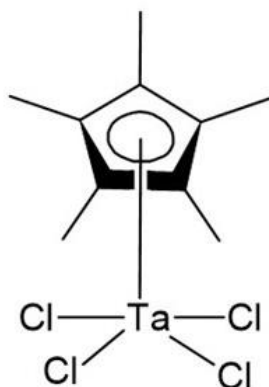
Polosendvičové komplexy jsou široká skupina látek obsahující polyhapto-ligandy, vázané na centrální atom přechodného prvku. ^[16] Tyto specifické organokovové komplexy vykazují unikátní biologické i katalytické vlastnosti.

I přestože jsou polosendvičové komplexy prvků skupiny V.B předmětem zájmu již od 70. let 20. století, většina výzkumu byla dosud soustředěna na syntézu a charakteristiku sloučenin niobu, sloučeniny tantalu tak byly dosud značně opomíjené. ^[17]

Tantal se v polosendvičových komplexech vyskytuje v oxidačních stavech I - V. ^[17] Pro syntézu většiny jeho sloučenin slouží tohoto typu jako výchozí sloučenina komplex $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$ (Obrázek č. 1), (Cp^* = pentamethylcyklopentadienyl) nebo chlorid tantaličný TaCl_5 . ^[18]

V minulosti byly již rovněž popsány i polosendvičové imido komplexy tantalu $[\{\text{Ta}(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Cl}_3\}_2(\text{NMe})]$ připravené reakcí $[\text{Ta}(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)\text{Cl}_4]$, kde ($\text{R} = \text{H}$ nebo methyl) spolu s $\text{NMe}(\text{SiMe}_3)_2$. Právě organické imido a oxo ligandy jsou vhodné pro stabilizaci vyšších oxidačních stavů tantalu. ^[19]

U polosendvičových komplexů tantalu různého složení byla studována protinádorová (detailněji popsáno v kapitole 2.4) a katalytická aktivita (kapitola 2.5). Některé výsledky těchto studií byly velmi pozitivní, lze tedy konstatovat, že tyto komplexy představují z pohledu možné aplikace velmi slibnou skupinu látek.



Obrázek č. 1: Strukturní vzorec komplexu $[\text{TaCp}^*\text{Cl}_4]$

2.3. Tantal jako součást chirurgických nástrojů, implantátů a kloubních náhrad

Vzhledem k prokázanému unikátnímu vlivu tantalu na lidský organismus byly tantalové implantáty za posledních 50 let využity u více než 500 000 ortopedických pacientů. ^[20] Bylo prokázáno, že přítomnost materiálů na bázi tantalu v organismu zajišťuje rychlejší hojení pooperačních ran a podporu procesů neovaskularizace a osteogeneze.

V posledních desetiletích byl tantal zkoumán i jako potenciální terapeutikum pro prevenci a léčbu dětské idiopatické skoliózy a osteoartritidy. ^[21] Je rovněž používán jako součást kondenzátorů pro vysoko-výkonnostní elektrické sluchové implantáty, neurostimulátory a inzulinové pumpy, kde nahrazuje nevyhovující hliník a keramiku. Hojně zastoupení má též v kardioverter – defibrilátorech ICD. ^[22]

Největší využití v lékařství zaznamenal tantal ve formě ortopedických a dentálních implantátů. V těchto aplikacích se využívá jeho charakteristické odolnosti proti tělesným tekutinám způsobené tenkou inertní povrchovou vrstvou Ta₂O₅. Tato vrstva má rovněž pozitivní účinky na míru adheze buněk změnou hydrofobicity povrchu. Jejím dalším pozitivem je vysoká biokompatibilita a biologická inertnost. [22,23]

Mezi základní způsoby aplikace tantalových implantátů patří pánevní a kolenní náhrady, ploténky používané k léčbě defektů skeletu lebni klenby (kranioplastika), náhrady meziobratlových plotének či chirurgické svorky používané při operacích v oblasti břicha.

Jelikož je tantal inertní i vůči radioaktivnímu (ionizujícímu) záření, může rovněž sloužit jako snadno identifikovatelná rentgenkontrastní látka (značka, marker) pro sledování kvality usazení implantátů v těle. [22]

Sloučeniny obsahující tantal jsou odbourávány v ledvinách. Množství vstřebávaného tantalu z gastrointestinálního traktu je velmi omezené, tudíž zatím nebyla potvrzena žádná onemocnění způsobená vysokou koncentrací tantalu v lidském organismu. [21]

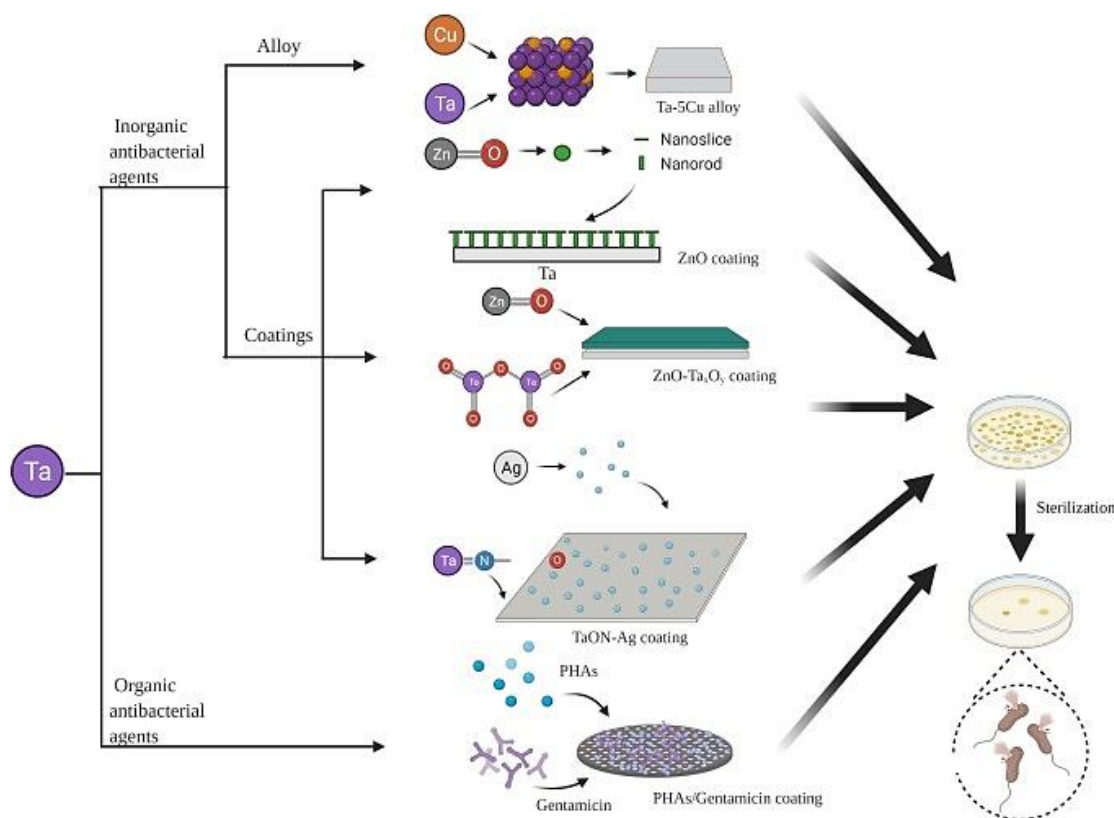
2.3.1. Antibakteriální účinky tantalu a jeho sloučenin

Schopnost kovových prvků zabraňovat šíření patogenů je známa už několik staletí. Již 1500 let před Kristem byly sloučeniny zinku aplikovány na otevřené rány pro podporu rychlejšího hojení a zabránění šíření infekcí. [24] Měď, jejíž antibakteriální účinky byly oficiálně potvrzeny Agenturou pro ochranu životního prostředí (EPA) v roce 2008 [25], byla již před 3000 lety používána ke sterilizaci pitné vody [2] a pro léčbu kožních vředů, tuberkulózy a syfilidy. [25]

S nárůstem schopnosti operativního zavádění kloubních a kostních náhrad do lidského těla je nevyhnutelně spojeno i zvýšené riziko vzniku infekce vyvolané především bakteriemi, nejčastěji *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermis*. [26] Pro minimalizaci vzniku těchto infekcí a s nimi spojeným zvýšeným procentem selhávání implantátů byl klíčovým biomateriálem pro jejich konstrukci volen nejčastěji povrchově modifikovaný titan, a to právě pro svoji schopnost minimalizovat množení bakterií v oblasti operačního zákroku. [27,28]

Tantal je prvkem v této oblasti zatím ne příliš probádaným, i přestože několik současných studií naznačuje přítomnost antibakteriálních účinků sloučenin tantalu ve formě Ta₂O₅ a TaC_xN_y. [26] Ve studii publikované autory A. T. Tokarski, T. A. Novack a J. Parvizi v roce 2015 bylo u 966 vybraných pacientů, u nichž byla provedena totální endoprotéza kyčelního kloubu, potvrzeno, že komponenty obsahující tantal vykazují daleko nižší riziko vzniku infekce spojené s operačním zákrokem (3,1 %) než u komponent na bázi titanu (17,5 %). [26,29]

Antibakteriální účinky tantalu mohou být navýšeny použitím výše zmíněných prvků s potvrzenými antibakteriálními účinky, především stříbrem, mědí nebo zinkem, ale i organických látek, převážně antibiotik nebo antibakteriálních peptidů. (Obrázek č. 2) Tyto přídavky mohou přímo narušit strukturu buněčné membrány bakterie a vyvolat denaturaci klíčových proteinů a enzymů, ale v případě antibiotik naopak zároveň zvyšují riziko vzniku bakteriální rezistence. [26]



Obrázek č. 2: Možnosti povrchové úpravy tantalu organickými a anorganickými látkami pro zvýšení antibakteriální aktivity

Převzato z [26]

Ovšem otázka antibakteriálních účinků tantalu zatím stále zůstává rozporuplná. Zatímco porézní tantalové materiály se zaobleným povrchem se ukázaly jako prospěšné pro růst a obnovu poškozených tkání a regeneraci kostí, materiály s vysokou pórovitostí naopak podporují nežádoucí tvorbu bakteriálních kolonií. I přes tyto faktory zůstává tantal především pro svou vynikající biokompatibilitu a nízkou toxicitu jedním z klíčových prvků pro výrobu ortopedických a zubních implantátů a studium jeho dalších uplatnění nejen v medicíně je více než očekávatelné. [26]

2.4. Potenciál komplexů tantalů v léčbě vybraných typů rakoviny

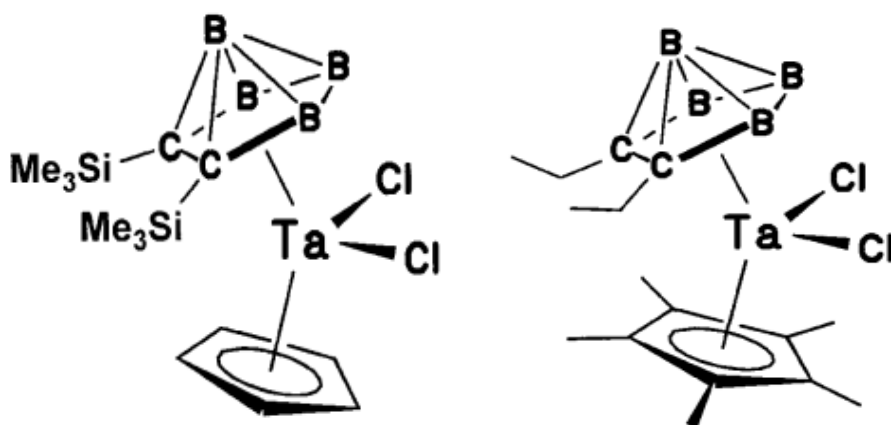
Kovové prvky jsou přirozeně součástí celé řady biochemických procesů probíhajících v lidském těle. Po objevu protirakovinných účinků komplexu cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] (cisplatina) byl zaznamenán zvýšený zájem o jejich potenciální použití právě v onkologické medicíně. ^[30] Avšak první snahy o využití sloučenin na bázi kovů k léčbě rakoviny a leukémie se datují už do 16. století. ^[30] I přestože je ve výzkumu účinků sloučenin těchto prvků na nádorové buňky neustále dosahováno nových pozitivních výsledků, reálné použití inovativních komplexů v praxi je stále značně omezené. ^[31]

Otázka potenciálního využití tantalů pro tento účel byla vyslovena teprve nedávno, právě díky jeho jedinečným antibakteriálním vlastnostem a resistenci některých typů nádorů ku současně dominantně používaným léčivům na bázi platiny. ^[3] Dalšími významnými faktory byly i jeho nízká toxicita, omezená reaktivita, a i možnost uplatnění oxidů tantalů jako nanočástic v lékařské diagnostice. ^[32]

První studie zaměřené na potenciální využití komplexů tantalů v onkologické medicíně byly zaměřeny na metalokarborany, tedy karborany obsahující kovové ionty nejen tantalů, ale i cínu, niobu či železa. Zde byla rovněž potvrzena protinádorová aktivita, fungující na principu blokace procesu replikace molekulární DNA, a následně i v menším měřítku tvorby molekuly RNA. ^[24] Blokace vede k vytvoření nové molekuly nukleové kyseliny s aplikovaným vzorkem kovového komplexu nebo s jeho nespécifikovanou částí. Rovněž přítomnost komplexů snižuje aktivitu enzymu DNA polymerázy a nukleosidních kináz. ^[4,33]

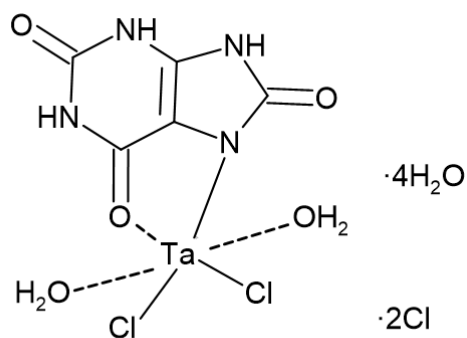
U karboranových komplexů tantalů (Et₂C₂B₄H₄)TaCl₂(C₅H₅), (Et₂C₂B₄H₄)TaCl₂(C₅Me₅), [(Me₃Si)₂C₂B₄H₄]TaCl₂(C₅H₅) a (Me₂C₂B₄H₄)TaCl₂(C₅H₅) (Obrázek č. 3) byla rovněž pozorována cytotoxická aktivita vedoucí k potvrzené apoptóze myších buněk lymfoidní leukémie typu L1210. Růst lidských leukemických buněk typu Tmolt₃ a Tmolt₄ byl účinkem zmíněných komplexů zpomalen. Účinnost všech těchto komplexů byla rovněž potvrzena i při testování na buňkách děložního nádoru typu HeLa-S³, kdy byl proces dělení nádorových buněk opět výrazně zpomalen. ^[4]

Dále bylo prokázáno, že karboranové komplexy tantalů(V) stejně jako i komplex niobu(V) (Et₂C₂B₄H₄)NbCl₂(C₅H₅) rovněž dramaticky potlačují růst buněk rakoviny prsu typu MCF-7 a melanomu typu Sk-Mel-2. U těchto typů nádorových buněk je účinná léčba stále předmětem intenzivního výzkumu, jedná se tedy o důležitý poznatek do budoucnosti. ^[4]



Obrázek č. 3: Karboranové komplexy tantalu $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{C}_2\text{B}_4\text{H}_4]\text{TaCl}_2(\text{C}_5\text{H}_5)$ a $(\text{Et}_2\text{C}_2\text{B}_4\text{H}_4)\text{TaCl}_2(\text{C}_5\text{Me}_5)$

Převzato z [4]



Obrázek č. 4: Složení komplexu $[\text{Ta}(\text{H}_3\text{UA})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Cl})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ^[34]

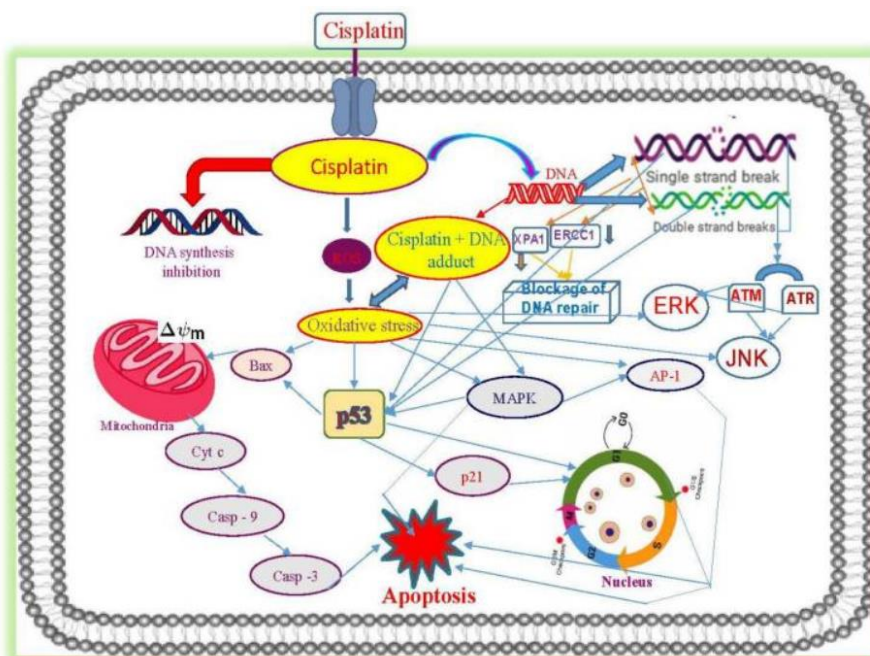
Klebsiella. ^[34]

Současný výzkum je soustředěn na syntézu komplexů tantalů s polydentátními organickými ligandy. U nedávno popsaného komplexu tantalů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (obrázek X) s navázanou Schiffovou bází 2- $\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol (H_2salaph) ^[3] byly prokázány pozitivní účinky u čtyř typů zhoubných nádorů, konkrétně u nádorů rakoviny kostí (HOS), tlustého střeva, rakoviny vaječníků typu A2780 a u specifického typu nádoru vaječníků A2780R odolného proti účinkům cisplatiny. ^[31] Tyto testy byly prováděny na speciálně připravených a kultivovaných koloniích buněk *in vitro*.

Dále byla na katedře anorganické chemie Univerzity Palackého v Olomouci syntetizována řada polosendvičových komplexů o společném složení $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L}^z)\text{Cl}_2]$, kde

L^z = vybrané substituované Schiffovy báze. Kromě již zmíněného komplexu $[Ta(\eta^5-Cp^*)Cl_2(salaph)]$ bylo nejlepších výsledků dosaženo u komplexů $[Ta(\eta^5-Cp^*)(L^3)Cl_2]$ kde $L^3 = Br$ derivát $H_2salaph$ $[Ta(\eta^5-Cp^*)(L^6)Cl_2]$, kde $L^6 = OEt$ derivát $H_2salaph$. U komplexu byla rovněž potvrzena značná protinádorová aktivita na buňky karcinomu vaječníků typu A2780, karcinomu vaječníků rezistentnímu proti účinkům cisplatinu typu A2780R, osteosarkomu HOS a kolorektálnímu karcinomu typu Caco-2 při testování *in vitro*. Tato skupina polosendvičových komplexů je schopna svým účinkem konkurovat cisplatině. [18]

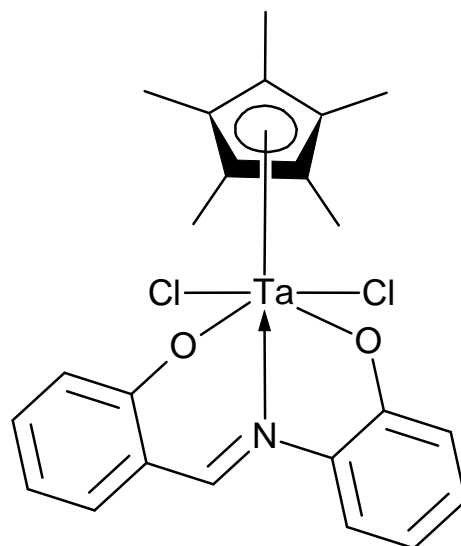
Zásadní rozdíl mezi popsaným komplexem tantalu $[Ta(\eta^5-Cp^*)Cl_2(salaph)]$ a cisplatinou je v mechanismu jejich účinku. (Obrázek č. 5) Cisplatin se aplikuje intravenózně a řada esenciálních proteinů v krevní plazmě, např. albumin, transferin po vytvoření vazby s cisplatinou její účinek značně snižuje. [35] Uvnitř buňky dochází k odštěpení chloridových ligandů, a to ihned po pasivním průchodu cytostatika přes plazmatickou membránu nádorové buňky. Uvolněný platnatý komplex se naváže na molekulu jaderné DNA, vytvoří se adukty s DNA, čímž se zamezí další DNA replikaci, transkripci DNA a buněčnému růstu. Takto vzniklá léze vede k aktivaci signální cesty ATM (ataxia-telangiectasia mutated) a genů p53 a p21, což následně vede k buněčné apoptóze. [36]



Obrázek č. 5: Detailní schéma účinku cisplatinu v buňce akutní promyelocytární leukemie vedoucí k její apoptóze

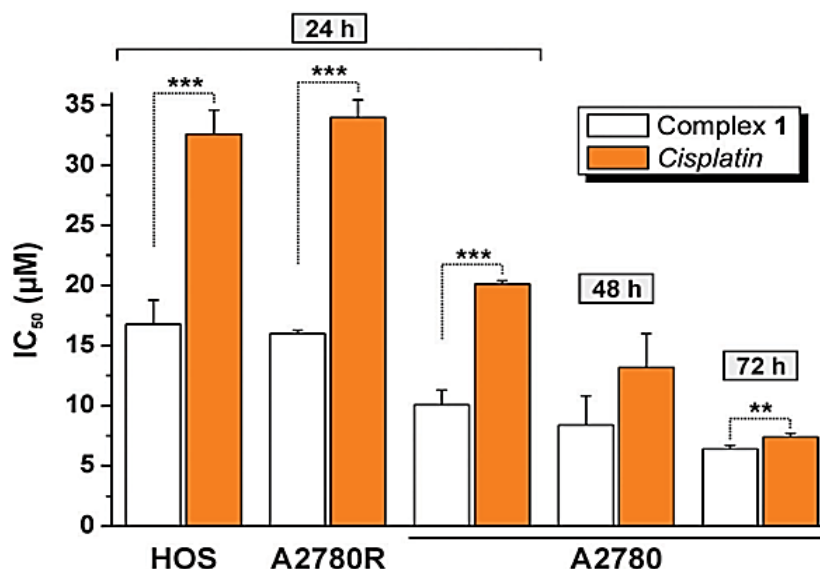
Převzato z [37]

Mechanismus účinku komplexu tantalu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (Obrázek č. 6) spočívá v razantním poklesu membránového potenciálu mitochondrie, vedoucí k následné depolarizaci této membrány. Její postupná degradace vede k aktivaci proteinu cytochromu-c (cyt-c) do prostoru buněčného cytosolu, který slouží jako elektronový přenašeč v buněčném dýchacím řetězci a je tudíž klíčový pro navození řízeného procesu apoptózy. Právě množství uvolněného cytochromu-c je v porovnání s dosud zkoumanými kovovými polosendvičovými komplexy ruthenia $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{bphen})(\text{DCA})]\text{PF}_6$ a osmia $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{bphen})(\text{DCA})]\text{PF}_6$ výrazně vyšší. Při srovnání s cisplatinou je rozdíl až 68 %. Kromě indukce reaktivních forem kyslíku (ROS) zvyšuje přítomnost komplexu v buňce i koncentrace reaktivních forem dusíku (RNS) a superoxidů, což pravděpodobně svědčí o zásahu do redoxní rovnováhy v buňce. Obdobný mechanismus účinku by mohl být předpokládán i u jiných strukturně obdobných komplexů tantalu. ^[3]



Obrázek č. 6: Struktura komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ ^[3]

Rozdíl v mechanismus účinku je zřetelný i v získaných výsledcích. Bylo prokázáno, že komplex tantalu disponuje zvýšenou inhibiční aktivitou k nádorovým buňkám, a naopak velmi nízkou aktivitou ku buňkám zdravým. Rovněž byla zaznamenána výrazně nižší toxicita komplexu tantalu ku zdravým buňkám než u cisplatinu. (Obrázek č. 7) ^[3] Tyto prvotní pozitivní výsledky jsou významnou motivací pro realizaci dalšího výzkumu směřujícího k výběru širšího spektra organických ligandů pro studium vztahu struktura-aktivita. Dosavadní výsledky je možné dále implementovat do případných preklinických fází studia nejslibnějších zástupců.



Obrázek č. 7: Srovnání cytotoxicity ($IC_{50} \pm SD$; μM) komplexu $[Ta(\eta^5-Cp^*)Cl_2(salaph)]$ (1) ku cisplatině při testování na lidských buňkách karcinomu vaječníků typu A2780, buňkách karcinomu vaječníků odolného vůči účinkům cisplatinu typu A2780R a buňkách kostního karcinomu typu HOS po ukončení inkubační doby 24, 48, a 72 hodin.

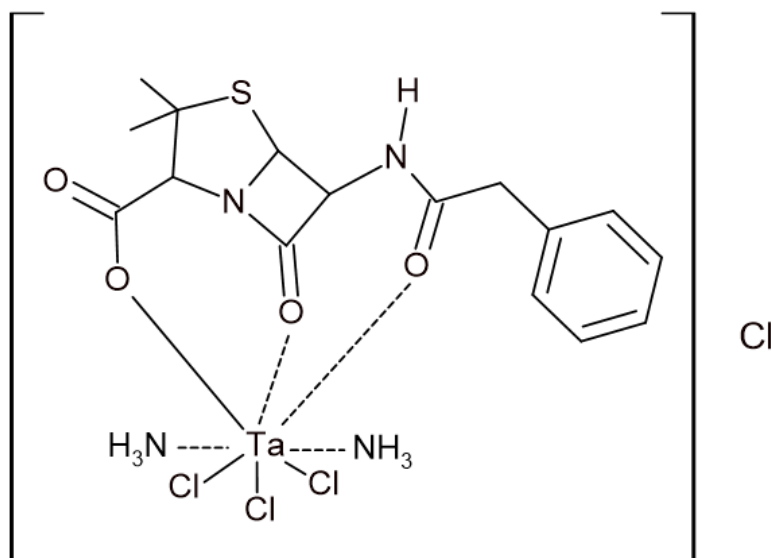
Převzato z [3]

2.4.1. Další biologicky aktivní komplexy tantalů

Mezi další nadějnou skupinu sloučenin vykazující biologickou aktivitu patří dvojjaderné komplexy $[MO(L)(C_2O_4)]_2(C_2O_4)$, kde M = kov, L = *N*-alkylfenothiazin. Sloučeniny na bázi fenothiazinu jsou hojně používanými sedativy při léčbě psychicky nemocných pacientů, mají již tedy rozsáhlé využití v medicíně a lékařské analýze. Ve farmaceutickém průmyslu jsou využívána jako účinná anticholinergika, antihistaminika a antiemetika.

Právě studium interakce kovového tantalů s vybranými alkylfenothiaziny a vlastností příslušných Ta(V)-*N*-alkylfenothiazinů má velký potenciál. U již izolovaných komplexů obsahujících jako ligandy chlorpromazin, prometazin, trifluorperazin, propionylpromazin, perazin a propericiazin byly zkoumány potenciální antibakteriální účinky na bakteriích *Botryodiplodia theobromae*, *Ceratocystis paradoxa*, *Lenzites trabea* a *Trichoderma virid*. Testy potvrdily až čtyřikrát vyšší fungitoxicitu než u samotných fenothiazinů. Rozhodně se tak jedná o nadějnou skupinu látek pro budoucí testy biologické aktivity. [38]

Dalším příkladem komplexu vykazující biologickou aktivitu je penicilinový komplex $[\text{Ta}(\text{Pin-G})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_3]\text{Cl}$ (Obrázek č. 8), kde Pin-G = penicilin G, u něhož byla při *in vitro* testech potvrzena antibakteriální aktivita vůči bakterii *Klebsiella*.^[39]



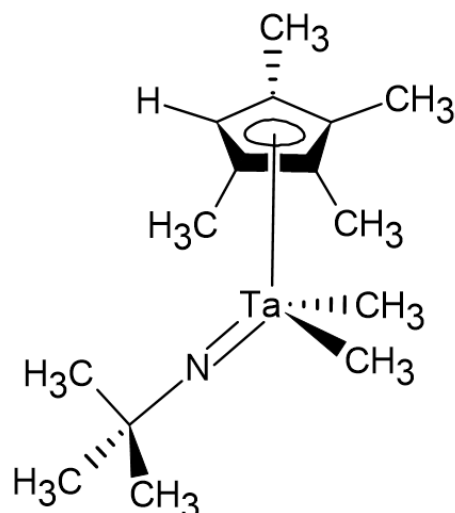
Obrázek č. 8: Strukturální vzorec komplexu $[\text{Ta}(\text{Pin-G})(\text{NH}_3)_2(\text{Cl})_3]\text{Cl}$ ^[39]

2.5. Katalyticky aktivní polosendvičové komplexy tantalu

Kromě pozoruhodných biologických vlastností vykazují skupiny polosendvičových komplexů tantalu i katalytickou aktivitu. Například dienové komplexy tantalu(III) jsou katalyzátory nejen polymerace ethylenu, ale při použití vhodných aktivátorů jsou rovněž využitelné pro kontrolovanou katalýzu polymerizace metylmetakrylátu.

Dalším příkladem může být studie, v níž byl jako vysoce účinný katalyzátor pro kopolymerizaci ethylen-1-oktenu za vysoké teploty rovněž identifikován i aktivovaný polosendvičový dimethylový imido komplex tantalu ($\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{H}$)Ta(=N^tBu)Me₂. (Obrázek č. 9)^[40]

V minulosti byly popsány i homogenní katalyzátory na bázi nepolosendvičové komplexů tantalu používané pro katalýzu přeměny převážně 1 - olefinů na α - olefinové dimery nebo ethylenu na but-1-en.^[41]



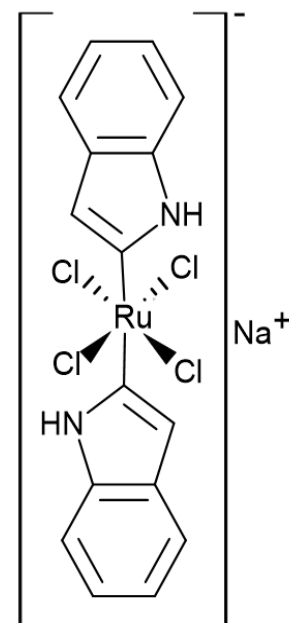
Obrázek č. 9: Strukturální vzorec komplexu $(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{H})\text{Ta}(\text{=N}^t\text{Bu})\text{Me}_2$ ^[40]

2.6. Využití sloučenin neplatínových kovů v moderní medicíně

Význam léčiv na bázi kovových iontů a jejich komplexů je v moderní medicíně již nezpochybnitelný. Při výběru kovů vhodných pro využití v oblasti lékařství se soustředíme především na jejich schopnost reagovat s organickými substráty v lidském těle. ^[30] Přes prvotní úspěchy je studium biologických účinků komplexů tantalů spíše v okrajovém zájmu medicínální chemie. Naopak mezi současně nejúspěšnější a nejperspektivnější skupinu látek patří komplexní sloučeniny prvků ruthenia, osmia, iridia a rhodia, které začaly být intenzivně studovány po úvodních klinických úspěších platnatých komplexů. Motivací pro výběr právě těchto prvků byla snaha najít nová efektivní onkologická léčiva, jejichž aplikace představuje nižší fyziologickou zátěž pro lidský organismus, a která by bylo možné efektivně uplatnit na nádorové buňky rezistentní vůči účinkům cisplatin. Je však důležité zmínit, že oproti pozitivním účinkům na rozvoj některých onemocnění naopak nerovnováha hodnot koncentrací těchto kovových iontů v lidském organismu může vést až ke vzniku nádorového bujení a jiných vážných onemocnění. ^[42]

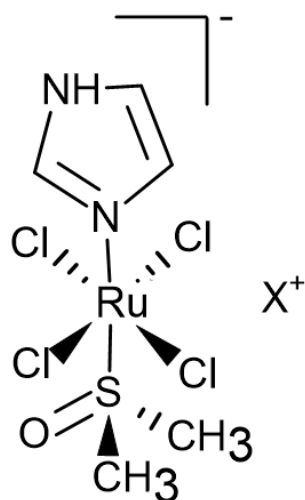
2.6.1. Ruthenium

Komplexy na bázi ruthenia se na rozdíl od léčiv na bázi platiny často vyznačují nižší toxicitou a nižší rezistencí nádorových buněk. Léčba pak představuje i nižší riziko vzniku nežádoucích vedlejších účinků, např. poškození kostní dřeně (myelotoxicity) nebo periferní neuropatie, které se běžně projevují při užívání cytostatik na bázi komplexů platiny. Zároveň se některá perspektivní cytostatika na bázi komplexů ruthenia osvědčila i na nádorech rezistentních vůči cisplatině, odůvodněním může být rozdílný mechanismus účinku. Zatímco cisplatinu narušuje replikaci DNA dominantně v jádře a méně v mitochondriích, centrem účinku komplexů ruthenia jsou endoplasmatické retikulum nebo mitochondrie, kde snížením membránového potenciálu dochází k dysfunkcím, vedoucím ke snadnější apoptóze. [43]



Obrázek č. 10:

$[\text{Na}(\text{trans-RuCl}_4(\text{Ind})_2)]^{[45]}$



$\text{H}^+ = \text{Na}^+$ **NAMI**

$\text{H}^+ = \text{ImH}^+$ **NAMI-A**

Obrázek č. 11: Struktura komplexu NAMI a NAMI-A [44]

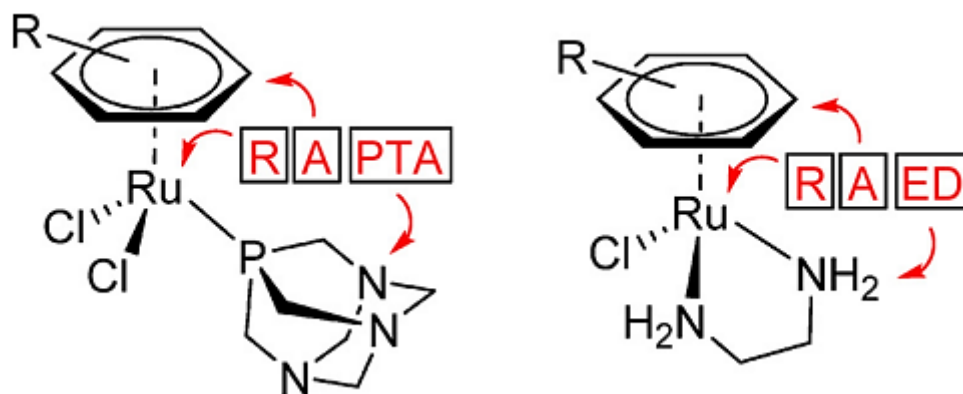
Z onkologického hlediska mají nejvyšší potenciál komplexy Ru(II). Oproti Ru(IV) a Ru(III) vykazují vyšší termodynamickou stabilitu. Podstata účinku komplexů Ru(III) spočívá právě v redukčním přechodu z oxidačního stavu Ru(III) do stavu Ru(II), který vykazuje nejvyšší protinádorovou aktivitu. [43]

Mezi již klinicky studované komplexy Ru(III) patří NAMI-A (Obrázek č. 11), tedy $\{\text{ImH}[\text{trans-RuCl}_4(\text{dmsO})(\text{Im})]\}$, kde Im = imidazol, dmsO = dimethyl sulfoxid, bohužel i přes vynikající výsledky v inhibici procesu nádorové metastáze bylo klinické testování ukončeno z důvodu chronického vzniku vedlejších účinků. [44]

Komplex BOLD-100 (Obrázek č. 10) [45] $[\text{Na}(\text{trans-RuCl}_4(\text{Ind})_2)]$, kde Ind = indazol, je právě předmětem intenzivních klinických studií. Předběžně se předpokládá vzácnější výskyt vedlejších účinků a vyšší protinádorová účinnost. [43]

Možné uplatnění Ru(II) komplexů v onkologické praxi se rovněž studuje i pro polosendvičové komplexy. První řadou polosendvičových komplexů podrobených detailnímu studiu byly aromatické Ru(II) komplexy ze skupiny RAPTA $[\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})(\text{PTA})\text{X}_2]$ (Obrázek č. 12), kde PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantan. Úplně první popsanou strukturou s prokázanou antibakteriální aktivitou a schopností poškozovat strukturu plazmidové DNA typu pBR322 byla RAPTA-C, tedy $\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymen})\text{Cl}_2(\text{PTA})$ a její pozdější analogy $[\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})(\text{PTA})\text{X}_2]$ (X= Cl, Br, I, NCS). U RAPTA-C se podařilo prokázat i antimetastázovou aktivitu u antigenu MCa. U komplexu RAPTA-T $[\text{Ru}(\eta^6\text{-toluen})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$ byla dále pozorována i aktivita vůči buňkám adenokarcinomu TS/A. ^[46]

Další širokou skupinou polosendvičových komplexů byly komplexy skupiny RAED $[\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})(\text{en})\text{Cl}]^+$ (Obrázek č. 12), kde en = ethylendiamin. Cytotoxicita komplexů s mohutnějšími aromatickými ligandy jako bifenyl, tetrahydroantracen nebo dihydroantracen spočívá ve schopnosti vázat se na guanin obsažený ve struktuře molekuly DNA a interkalovat se do ní. RAED komplexy vykazují protinádorovou aktivitu vůči MCa antigenu mucinózních karcinomů, omezující nejen nádorový růst v počátečních fázích, ale rovněž brání i vzniku pokročilých plicních metastáz. ^[46]

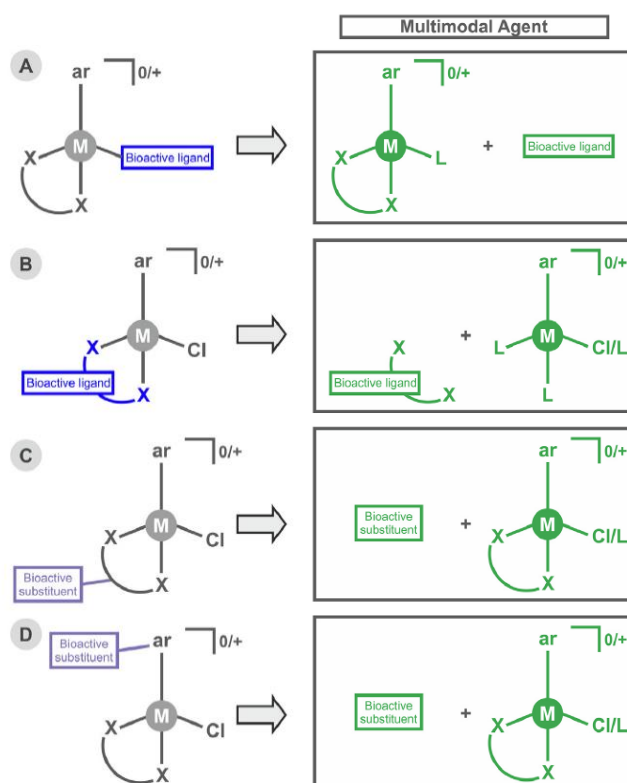


Obrázek č. 12: Struktura komplexů RAPTA a RAED

Převzato z [46]

Jedním z novějších směrů výzkumu protinádorových polosendvičových komplexů ruthenia, a také jiných platinových kovů jako je osmium, iridium a rhodium, představuje studium tzv. multimodálních sloučenin. Takové sloučeniny, označované také jako proléčiva, procházejí ve fyziologickém prostředí aktivací, kdy se z původního komplexu uvolňuje ligand nebo případně jeho substituent, nesoucí vlastní biologickou aktivitu. Výsledkem je pak přítomnost alespoň dvou nezávislých biologicky aktivních látek, a to aktivované komplexní

částice a uvolněného organického ligandu/substituentu (Obrázek č. 13) Jednou z možností přípravy multimodálních komplexů je substituce chloro ligandu vybraným monodentátním ligandem (Obrázek č. 13, část A).

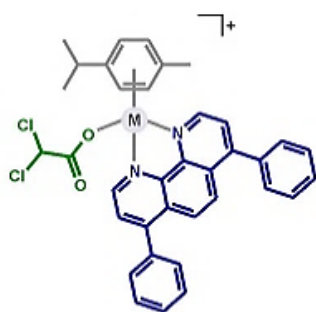


Obrázek č. 13: Možné strategie vedoucí k přípravě polosendvičových multimodálních komplexů

Převzato a upraveno z [47]

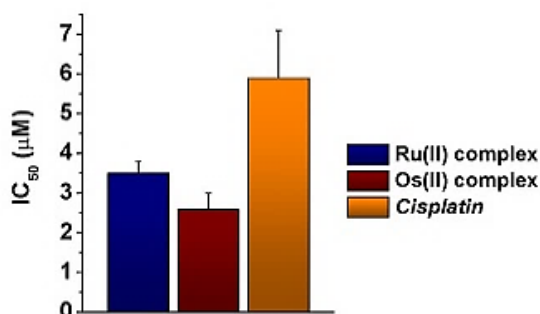
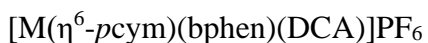
Tato specifická skupina komplexů je předmětem intenzivního výzkumu i na katedře anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci. V roce 2018 byly zveřejněny publikace o přípravě nového komplexu s batofenanthrolinem (4,7-difenyl-1,10-fenanthrolin, bphen) obsahující odštěpitelný bioaktivní dichloracetátový ligand (DCA) – $[Ru(\eta^6\text{-}pcym)(bphen)(DCA)]PF_6$ (Ru-DCA) (Obrázek č. 14); *pcym* = 1-methyl-4-(propan-2-yl)benzen, (*p*-cymen), jakožto substituci původního chloridového ligandu. Při testování na buňkách nádoru vaječníků typu A2780 vykazuje komplex mírně vyšší úroveň cytotoxicity ($IC_{50} = 3.5 \pm 0.3 \mu M$; IC_{50} = střední inhibiční koncentrace, která udává koncentraci látky, která vyvolá 50% inhibici buněčného metabolismu) než cisplatina ($IC_{50} = 5.9 \pm 1.2 \mu M$) (Obrázek č. 15). Ovlivnění buněčného cyklu studované pro komplex Ru-DCA u nádorových buněk

karcinomu A2780 je podobný účinku cisplatiny, který je charakteristický prudkým nárůstem sub-G₁ buněčné populace a následným prudkým poklesem u populace G₀/G₁.^[48]



$[M(\eta^6\text{-pcym})(\text{bphen})(\text{dca})]\text{PF}_6$
M = Ru or Os

Obrázek č. 14: Strukturální vzorec
komplexu

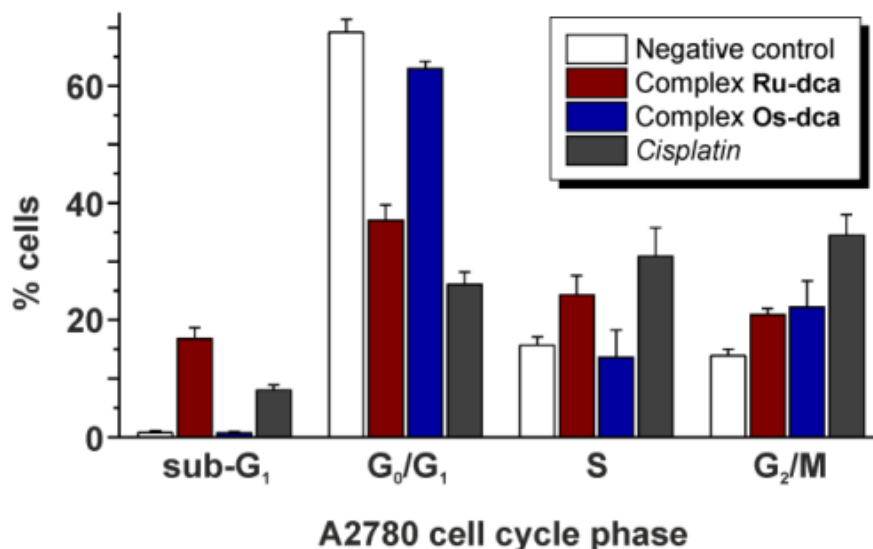


In vitro cytotoxicity
at the A2780 human ovarian carcinoma cell line

Obrázek č. 15: Srovnání
in vitro cytotoxicity Ru(II) a
Os(II)-DCA komplexů oproti
cisplatině na buňkách A2780

Převzato a upraveno z [48]

Pokročilejší studie těchto komplexů prokázaly selektivní cytotoxicitu na nádorové buňky až s nanomolární účinností po 72-hodinové inkubaci (např. IC₅₀ = 0.165±0.001 μM u buněk A2780R). Ru(II) byl obecně méně aktivní než jeho Os(II) analog (viz níže v kapitole 2.6.2), což bylo pravděpodobně způsobeno výrazně rychlejší hydrolyzou a s ní souvisejícím uvolněním DCA před vstupem do buňky. Při studiu ovlivnění buněčného cyklu, změny mitochondriálního membránového potenciálu a uvolňování mitochondriálního cytochromu c bylo odhaleno výrazně odlišné chování pro tyto dva analogy související s odlišným mechanismem účinku. (Obrázek č. 16)^[48]



Obrázek č. 16: Srovnání procentuálního počtu buněk nádoru typu A2780 po aplikaci cisplatin, komplexu Ru-DCA, komplexu Os-DCA vůči negativní kontrole v jednotlivých fázích buněčného cyklu po inkubační době 24 hodin

Převzato z [34]

S cílem připravit další multimodální Ru(II) komplexy byly také syntetizovány $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpa})(\text{vp})]\text{PF}_6$ a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpa})(\text{pb})]\text{PF}_6$, dpa = 2,2'-dipyridylamin. Komplexy obsahují odštěpitelné karboxyláty valproát (vp) a 4-fenylbutyrát (pb). Kyselina valproová i 4-fenylbutyrát sodný jsou testovány pro jejich možný protirakovinný účinek díky jejich schopnosti inhibovat histon deacetylázy (HDAC).^[49] Ru(II) komplexy se ale ukázaly jako neaktivní na buňkách A2780, i když bylo prokázáno uvolňování HDAC inhibitorů.^[50]

2.6.2. Osmium

I přestože patří osmium do stejné skupiny periodické tabulky jako ruthenium, nebyla studiu jeho biologicky aktivních komplexů věnována tak významná pozornost. Většina komplexů osmia tak byla připravena převážně jako analogy k již existujícím komplexům ruthenia s potvrzenou protinádorovou aktivitou, např. RAPTA-C, RM175 nebo NAMI-A.^[51]

Podobně byl také připraven analog výše popsaného multimodálního komplexu ruthenia obsahující odštěpitelný ligand DCA – polosendvičový komplex Os(II) $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{bphen})(\text{DCA})]\text{PF}_6$. Tento komplex byl také výrazně selektivní, ale současně byl aktivnější na všech testovaných nádorových liniích než Ru(II) analog, včetně vysoce progresivního triple-negativního karcinomu prsu (TNBC).^[52] Studie prokázala, že zejména

Os(II) komplex má schopnost potlačovat vlastnosti TNBC buněk, jako je migrace, invaze a opětovná adheze. To znamená, že komplex by mohl vykazovat antimetastatickou aktivitu.

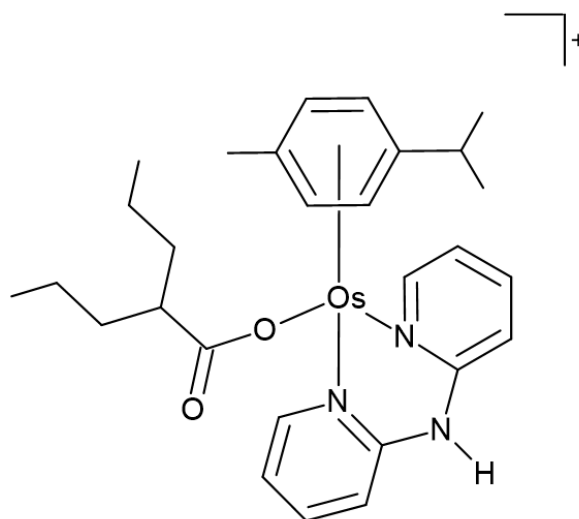
Předpokládá se, že právě přítomnost a následné uvolnění dichloracetátového ligandu je příčinou změny mitochondriálního potenciálu a uvolnění cytochromu c, jehož výsledkem je vyšší protinádorová účinnost. ^[48] Tento komplex tedy reálně vykazuje multimodální účinnost působící na různé intracelulární cíle.

Analogy připravených Ru(II) komplexů představují i příklady dalších studovaných multimodálních komplexů [Os(η^6 -pcym)(acac)(ec)] (acac = acetylacetonát, ec = ethakrynát) ^[53] a [Os(η^6 -pcym)(dpa)(vp)]PF₆ (Obrázek č. 17). ^[54] Zejména

druhý komplex se ukázal na rozdíl od Ru(II) analogu jako velmi slibná multimodální protinádorová sloučenina. Ukázalo se, že je velmi selektivní k nádorovým buňkám, trojnásobně aktivnější než výchozí Os(II) chloro-komplex na buňkách A2780. Studie mechanismu účinku prokázaly, že v nádorových buňkách došlo k indukci apoptózy, produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), narušení mitochondriálního membránového potenciálu a změnám v buněčném cyklu. ^[47]

2.6.3. Rhodium

U komplexů rhodia syntetizovaných za cílem potenciálního využití v medicíně zatím nebyl podrobně popsán jejich přesný mechanismus účinku, předpokládá se však schopnost blokovat funkci esenciálních enzymů podílejících se na procesu syntézy DNA. Předmětem výzkumu je rovněž otázka potenciálního využití radioaktivních izotopů rhodia ve formě aplikátoru 106Ru/106Rh v oblasti brachyterapie. ^[30] Řada komplexů rhodia(III) se rovněž vyznačuje nezanedbatelnou antineoplastickou aktivitou. Polypyridylové komplexy jsou zároveň předmětem testování v oblasti fototerapie a vykazují i dobré katalytické schopnosti v oblasti elektrokatalytické redukce oxidu uhličitého. ^[30,55] Po úspěchu Ru-polosendvičových komplexů jako slibných účinných látek při léčbě rakoviny se výzkum orientuje i na strukturně

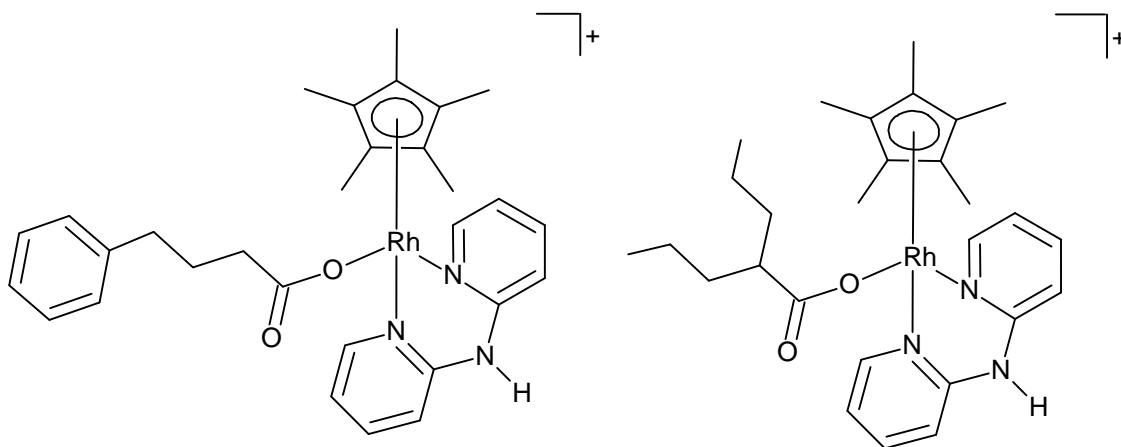


Obrázek č. 17: Strukturální vzorec komplexu [Os(η^6 -pcym)(dpa)(vp)]PF₆ ^[54]

podobné komplexy rhodia a iridia, u nichž je preferovaným η -koordinovaným arenem anion cyklopentadienyl (Cp) a jeho deriváty, jako např. pentamethylcyklopentadienyl (Cp^{*}). Podobně byly také studovány různé potenciálně multimodální sloučeniny. [47]

U multimodálního polosendvičového komplexu [Rh(η^5 -Cp^{*})(dpa)(pb)]PF₆ (Obrázek č. 18), kde dpa = 2,2'-dipyridylamin; bp = bipyridin nebyla u buněk A2780 žádná protinádorová aktivita pozorována (IC₅₀ >100 μ M). [47]

Dalším polosendvičovým multimodálním komplexem byl [Rh(η^5 -Cp^{*})(dpa)(vp)]PF₆, kde vp = kyselina valproová. Podobně jako u výše zmíněných komplexů ruthenia byl použit valproát, protože se jeví jako potenciálně velmi nadějný biologicky aktivní ligand, jehož použití při syntéze oxaliplatin vedlo ke značnému snížení cytotoxicity ku zdravým buňkám oproti původní cisplatině. Zároveň došlo ke snížení frekvence výskytu a intenzity vedlejších účinků spojených s její aplikací při onkologické léčbě. [2] Bohužel tento trend se u komplexu rhodia nepotvrdil, neboť zjištěná míra cytotoxicity vůči buňkám nádoru vaječníků typu A2780 byla nedostatečná (IC₅₀>100 μ M). Dá se tedy předpokládat, že tyto komplexy žádnou protinádorovou aktivitu nevykazují. [47,56]



Obrázek č. 18: Strukturální vzorce komplexů [Rh(η^5 -Cp^{*})(dpa)(pb)]PF₆ a [Rh(η^5 -Cp^{*})(dpa)(vp)]PF₆ [47]

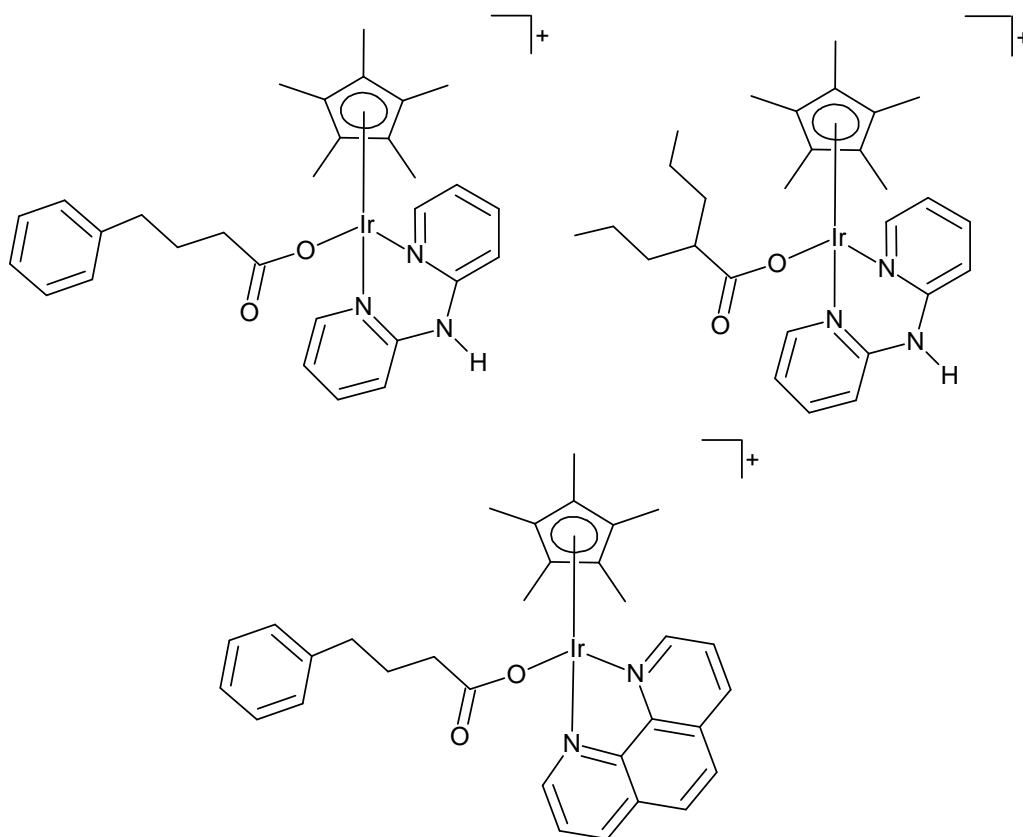
V další řadě polosendvičových komplexů s *O,O*-donorovými ligandy byl popsán [Rh(η^5 -Cp^{*})(dbm)(PTA)]tf, který vykazoval středně vysokou účinnost vůči buňkám rakoviny vaječníků typu A2780 a A2780R. U těchto komplexů bylo zjištěno, že se ve fyziologickém prostředí a těle rozpadají na [Rh(η^5 -Cp^{*})(PTA)₂Cl]⁺ a [Rh(η^5 -Cp^{*})(dbm)Cl]⁺. [47]

2.6.4. Iridium

Organokovové Ir(III)-Cp* komplexy s diaminovým ligandem se již v minulosti osvědčily jako vhodné katalyzátory pro hydrogenaci aldehydů. Po úspěších v syntéze a potvrzení protirakovinové aktivity některých komplexů ruthenia a rhodia, bylo iridium vybráno jako další neplatinový prvek vhodný pro biologické testování, především pro rutheniu podobné chemické vlastnosti. ^[57] Pokročilejší design směřuje také k multimodálním sloučeninám. ^[47]

Mezi studovanými multimodálními komplexy se substituovaným chloro ligandem se jako velmi perspektivní jevil komplex obsahující *O*-donorový 4-fenylbutyrát o složení $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pb})(\text{phen})]\text{PF}_6$, kde $\text{HCp}^{\text{ph}} = (2,3,4,5\text{-tetramethylcyclopenta-2,4-dien-1-yl})\text{benzen}$, phen = 1,10-fenanthrolin. U tohoto komplexu byla při testování na nádorových buňkách pozorována slibná protinádorová aktivita proti buňkám rakoviny vaječníků rezistentních vůči cisplatině typu A2780R. Přítomný pb ligand se ve vodném prostředí uvolňuje. Přítomnost komplexu a uvolněného HDAC inhibitoru pb v buňce vede k prokázané inhibici aktivity enzymu histon deacetylázy HDAC, což vede k nadměrné acylaci jaderných proteinů histonů, vedoucí k narušení chodu buněčného cyklu a k následné apoptóze buňky. ^[47]

Polosendvičový komplex $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)](\text{dpa})(\text{pb})\text{PF}_6$ (Obrázek č. 19) vykazoval na buňkách nádoru typu A2780 pouze zanedbatelně nižší míru cytotoxicity než jeho Rh(III) analog, ($\text{IC}_{50} = 76.9 \mu\text{M}$). Míra cytotoxicity byla podobná výchozímu chloridovému analogu $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpa})\text{Cl}]\text{PF}_6$. ^[56] Rovněž byly syntetizovány i komplexy Ir(III) se zbytkem kyseliny valproové (vp). Bohužel ani u komplexu $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpa})(\text{vp})]\text{PF}_6$ nebyla při jeho maximální aplikované koncentraci pozorována žádná protinádorová aktivita ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$), stejně jako u Rh(III) analogu. ^[47] Na základě těchto výsledků lze pozorovat, že záměna chloridového ligandu u výchozího komplexu za *O*-donorový valproato ligand má zanedbatelný vliv na celkovou úroveň cytotoxicity Ir(III) i Rh(III) komplexů. ^[56]

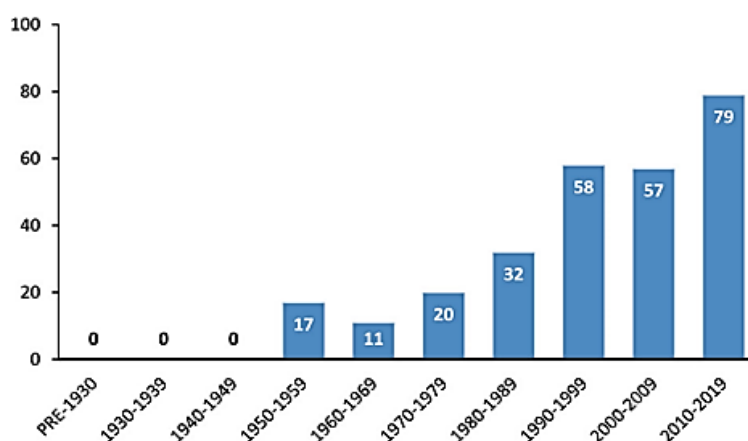


Obrázek č. 19: Strukturální vzorce komplexů $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpa})(\text{pb})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpa})(\text{vp})]\text{PF}_6$ a $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pb})(\text{phen})]\text{PF}_6$ ^[56]

2.7. Fluorované sloučeniny v medicíně

Od 60. let minulého století neustále přibývá účinných léčiv obsahujících ve své struktuře fluor. (Obrázek č. 20) I přestože se nejedná o typicky biogenní prvek, zůstává otázka možnosti inovativní aplikace nových

fluorovaných sloučenin nejen v šetrnějších agrochemikáliích, ale i v bioaktivních léčivech, stále aktuální.



Obrázek č. 20: Celkové množství léčiv schválených FDA obsahujících fluor do roku 2019

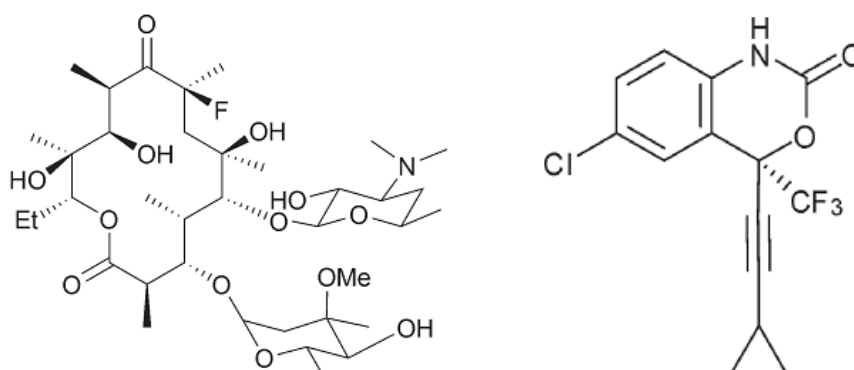
Převzato z [51]

Fluor je prvek s nejvyšší hodnotou elektronegativity a jeho přítomnost v molekulách obsahujících bazické aminy umožňuje potenciální navýšení biologického účinku. Zároveň malá velikost atomu fluoru umožňuje jeho navázání elektrofilní či nukleofilní substitucí bez značné změny ve struktuře biomolekuly. [58]

Uvádí se, že 20–25 % všech v současnosti vyráběných léčiv obsahuje alespoň jeden atom fluoru. [58] Dosud testovaná a americkou FDA (Food and Drug Administration) schválená fluorovaná léčiva, jako 5-fluorouracil a atorvastatin, se ukázala jako vysoce účinná, díky vyšší metabolické stabilitě obsažené vazby C-F oproti výchozí C-H a lepší schopnosti pasivního difúzního průchodu léčivé složky přes membránu do buňky. Léčiva obsahující funkční skupinu CF₃ zároveň zvyšují i lipofilitu, aniž by zkrátily dobu rozpadu molekuly v organismu. [59,60]

Léčiva obsahující fluor jsou velmi různorodá a uplatňují se tak v řadě medicínských oborů, např. Fluoxetin používaný jako antidepresivum, antibiotikum Flurithromycin (Obrázek č. 21) nebo antivirotikum Efavirenz používané k léčbě symptomů onemocnění HIV/AIDS. Léčivo Faslodex je onkologický přípravek používaný k léčbě karcinomu prsu. 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluorglukosa ([¹⁸F]FDG) je radiofarmakum používané v pozitronové emisní tomografii. [58]

U některých fluorovaných látek však byla v organismu prokázána i značná toxicita, např. fluoroacetát je v lidském těle Claisenovou kondenzací převáděn na vysoce toxický 4-hydroxy-*trans*-akonitát, blokuje enzym akonitázu znemožňující další chod Krebsova cyklu. Zároveň sloučeniny na bázi fluoru degradující na kyselinu trifluoroctovou či jiné vysoce odolné fluorované chemikálie často představují značnou zátěž pro životní prostředí a jejich produkce jako agrochemikálií musí být striktně regulována. [60]

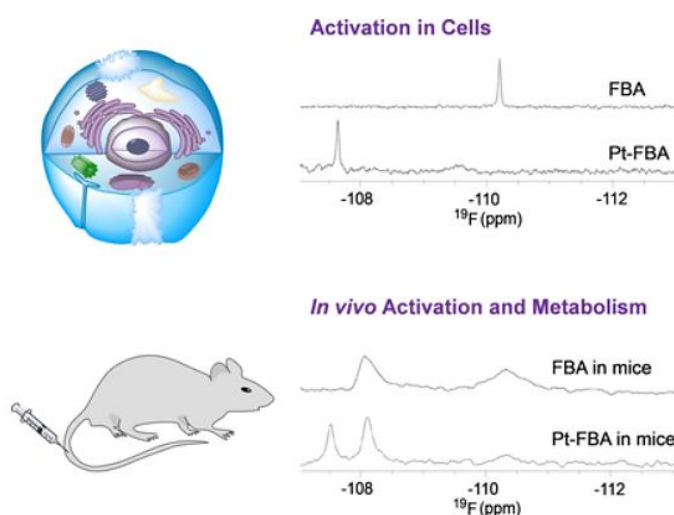


Obrázek č. 21: Struktura Flurithromycinu a Efavirenzu

Převzato z [58]

Studium toxicity a obecného chování a metabolismu fluorovaných sloučenin ve fyziologickém prostředí lze s výhodou provést pomocí ^{19}F NMR spektroskopie. Izotop ^{19}F poskytuje pro NMR vynikající citlivost (83% izotopu ^1H), má široké rozmezí chemických posunů a je vysoce citlivý i na molekulární a konformační změny. ^[61] Nejdůležitější pro biologické aplikace NMR spektroskopie je fakt, že fluor není přirozenou součástí žádné fyziologické tekutiny, metabolismus fluorovaných léčiv je tak pomocí neinvazivní metody ^{19}F NMR snadněji detekovatelný oproti ^1H NMR, kde vysoký počet signálů všech přítomných biomolekul přináší značně složitější interpretaci naměřených výsledků. Právě metoda ^{19}F NMR umožnila podrobnější studium farmakokinetiky a farmakodynamiky prvního fluorovaného protinádorového léčiva 5-fluoruracilu. ^[62]

U komplexních sloučenin jsou studie využívající ^{19}F NMR pro studium jejich biochemických přeměn poměrně vzácné. Poměrně nedávno byla publikovaná průlomová studie využívající právě označení pro léčiva na bázi Pt(IV) komplexu *cis,cis,trans*-[PtCl₂(NH₃)₂(OH)(FBA)] NMR citlivým izotopem ^{19}F pomocí koordinace FBA (*p*-fluorbenzoát) (Obrázek č. 22). Díky tomu bylo možné podrobně sledovat pomocí metody ^{19}F NMR proces jeho aktivace a postupného metabolického rozpadu na další substráty a jejich ukládání nejen v samotné buňce, ale i v celém živém organismu. Zároveň je označení malým atomem fluoru upřednostňováno před rozsáhlými modifikacemi ve struktuře pro léčiva, aby byly výsledky analýzy co nejspolehlivější. ^[62]



Obrázek č. 22: Studium metabolismu fluorovaného Pt(IV) komplexu *cis,cis,trans*-[PtCl₂(NH₃)₂(OH)(FBA)] (FBA = *p*-fluorbenzoát) v buňce a *in vivo* pomocí ^{19}F NMR

Převzato z [62]

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité chemikálie a metody

Chemikálie použité pro níže uvedené syntézy byly salicylaldehyd, 2-aminofenol, pentamethylcyklopentadienyl-tetrachlorotantalický komplex $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$, trifluoracetát stříbrný, dichloracetát sodný, oktanoát sodný, octan sodný, dusičnan stříbrný, kyselina dichloroctová, hydroxid sodný, trifluormethansulfonát (triflát) stříbrný, oxid stříbrný, fluorid amonný a 2-amino-4-fluorofenol. Jako reakční rozpouštědla byly použity isopropanol, dichlormethan (DCM), hexan, diethylether, methanol (MeOH) a deuterovaná NMR rozpouštědla dimethyl sulfoxid $\text{DMSO-}d_6$, chloroform- d (CDCl_3), N,N -dimethylformamid ($\text{DMF-}d_7$) a voda (D_2O). Všechny použité chemikálie byly zakoupeny od komerčních výrobců Fischer Scientific, Lach-Ner, Sigma-Aldrich a Litolab.

Komplexy byly připravovány v mikrovlnném reakčním systému Monowave 300 (Anton Paar).

Elementární (prvková) analýza C, H, N byla provedena na přístroji Thermo Scientific Flash 2000.

Hmotnostní spektrometrie (MS) byla provedena po dokonalém rozpuštění vzorku v methanolu na přístroji UHPLC-MS (Dionex/Thermo Scientific) s 3D iontovou pastí vybaveným zdroji pro ionizaci za atmosférického tlaku (ESI a APCI) technikou elektrosprejem v pozitivním (ESI^+) módu.

NMR (nukleární magnetická rezonance) spektrální měření byla prováděna na spektrometrech 400 MHz NMR Varian a JEOL. Vzorky byly před analýzou rozpuštěny ve CDCl_3 nebo $\text{DMSO-}d_6$. Měření probíhala za laboratorní teploty. Štěpení jednotlivých signálů v ^1H NMR spektrech je označeno jako s (singlet), d (dublet), t (triplet), dd (dublet dubletů), td (triplet dubletů), bs (široký signál), m (multiplet).

Monokrystaly byly analyzovány pomocí monokrystalového RTG difraktometru XtaLAB Synergy-i (Rigaku) s mikrofokusem RTG zdrojem PhotonJet-i (Cu) a plošným detektorem HyPix Bantam. Krystalografická data jsou uvedena v tabulkách 1-3. Obrázky molekulových struktur byly zobrazeny pomocí programu Mercury.^[63]

Tabulka č. 1: Krystalografická data pro komplexy $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph})]$ (3) a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph-4F})]$ (4)

Komplex	$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph})]$	$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph-4F})]$
Sumární vzorec	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{Cl}_4\text{NO}_6\text{Ta}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_4\text{FNO}_6\text{Ta}$
Molární hmotnost (g/mol)	783,24	801,259
Teplota (K)	100,00(10)	100,15
Krystalografická soustava	triklinická	triklinická
Prostorová grupa	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	10,2644(2)	11,3682(2)
<i>b</i> (Å)	10,5647(2)	14,6082(2)
<i>c</i> (Å)	15,5602(2)	17,5061(2)
α (°)	91,7080(10)	103,681(1)
β (°)	107,1050(10)	91,895(1)
γ (°)	118,964(2)	91,035(1)
<i>V</i> (Å ³)	1380,75(5)	2822,19(7)
<i>Z</i>	2	4
ρ_{calc} (mg/mm ³)	1,884	1,886
μ (mm ⁻¹)	11,284	11,111
Naměřené difrakce	13603	32765
Nezávislé difrakce	5022 [$R_{\text{int}} = 0,0285$]	10527 [$R_{\text{int}} = 0,0380$, $R_{\text{sigma}} = 0,0299$]
Goodness-of-fit on F^2	1,080	1,042
Konečné <i>R</i> indexy [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0263$, $wR_2 = 0,0691$	$R_1 = 0,0402$, $wR_2 = 0,1038$
Konečné <i>R</i> indexy (všechna data)	$R_1 = 0,0274$, $wR_2 = 0,0698$	$R_1 = 0,0419$, $wR_2 = 0,1051$

Tabulka č. 2: Krystalografická data pro komplexy **[Ta(η^5 -Cp*)(3FAc)₂(salaph)] (5)**
a **[Ta(η^5 -Cp*)(3FAc)₂(salaph-4F)] (6)**

Komplex	[Ta(η^5 -Cp*)(3FAc) ₂ (salaph)]	[Ta(η^5 -Cp*)(3FAc) ₂ (salaph-4F)]
Sumární vzorec	C ₂₇ H ₂₄ F ₆ NO ₆ Ta	C ₂₇ H ₂₂ F ₇ NO ₆ Ta
Molární hmotnost (g/mol)	753,42	770,40
Teplota (K)	99,99(10)	99,99(10)
Krystalografická soustava	monoklinická	triklinická
Prostorová grupa	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	17,1037(2)	9,9772(2)
<i>b</i> (Å)	15,3165(2)	15,1637(2)
<i>c</i> (Å)	10,65610(10)	18,9386(2)
α (°)	90	105,4630(10)
β (°)	106,0220(10)	95,0850(10)
γ (°)	90	90,3400(10)
<i>V</i> (Å ³)	2683,13(5)	2749,36(7)
<i>Z</i>	4	4
ρ_{calc} (mg/mm ³)	1,865	1,861
μ (mm ⁻¹)	8,338	8,209
Naměřené difrakce	16988	32375
Nezávislé difrakce	5026 [<i>R</i> (int) = 0,0203]	10246 [<i>R</i> (int) = 0,0396]
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1,001	1,039
Konečné <i>R</i> indexy [<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0275, w <i>R</i> ₂ = 0,0734	<i>R</i> ₁ = 0,0358, w <i>R</i> ₂ = 0,0950
Konečné <i>R</i> indexy (všechna data)	<i>R</i> ₁ = 0,0281, w <i>R</i> ₂ = 0,0739	<i>R</i> ₁ = 0,0377, w <i>R</i> ₂ = 0,0967

Tabulka č. 3: Krystalografická data pro dimer $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$ (**8**)

Komplex	$[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$
Empirický vzorec	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Ta}$
Molární hmotnost (g/mol)	543,38
Teplota (K)	298,6(4)
Krystalografická soustava	triklinická
Prostorová grupa	$P-1$
a (Å)	10,6312(3)
b (Å)	10,8647(4)
c (Å)	19,8212(6)
α (°)	78,847(3)
β (°)	87,080(2)
γ (°)	64,962(3)
V (Å ³)	2033,89(12)
Z	4
ρ_{calc} (mg/mm ³)	1,775
μ (mm ⁻¹)	10,161
Naměřené difrakce	19913
Nezávislé difrakce	7396 [$R_{\text{int}} = 0,0307$]
Goodness-of-fit on F^2	1,035
Konečné R indexy [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0251$, $wR_2 = 0,0655$
Konečné R indexy (všechna data)	$R_1 = 0,0284$, $wR_2 = 0,0676$

3.2. Příprava výchozích stříbrných solí

Octan stříbrný Ag(Ac) byl připraven přímou reakcí octanu sodného (1 mmol, 82 mg) a dusičnanu stříbrného (1 mmol, 169,87 mg). Octan sodný byl v ultrazvukové lázni dokonale rozpuštěn v 2 ml methanolu, dusičnan pak ve směsi 6 ml methanolu a 1 ml destilované vody. Práce s dusičnanem stříbrným probíhala v zatemněné místnosti. Dva připravené roztoky byly následně smíchány do reakční baňky. Okamžitě po smíchání vzniká bílá suspenze octanu stříbrného. Produkt byl zfiltrován přes fritu, promyt methanolem a izolován. Produkt byl ponechán k dokonalému vysušení v exikátoru.

Dichloracetát stříbrný (Ag(DCA)) byl syntetizován z prvotně připraveného odměrného roztoku hydroxidu sodného (18,1 mmol, 1,485 g), rozpuštěném v 10 ml vody. Roztok byl ponechán na 15 minut na magnetické míchačce do dokonalého rozpuštění. Do roztoku byla přidána kyselina dichloroctová (20,9 mmol, 1,724 ml) a směs byla míchána dalších 10 minut za laboratorní teploty. Následně byl připraven roztok dusičnanu stříbrného (15,1 mmol, 2,56 g) v 10 ml vody. Nádoba s roztokem dusičnanu stříbrného byla obalena do alobalu, aby nedocházelo k nadměrné redukci přítomných stříbrných iontů. Získaný roztok stříbrné soli byl po kapkách přidáván do směsi kyseliny a octanu sodného, čímž se okamžitě vylučoval produkt ve formě sraženiny. Produkt byl zfiltrován na fritě a postupně promyt 20 ml vody a 20 ml hexanu. Získaný pevný produkt byl izolován do vialky zabalené do alobalu a ponechán k vysušení v exikátoru do druhého dne. Připravený produkt byl za těchto podmínek tmavě šedý a následné syntézy se z něj nepodařilo realizovat.

Druhý zvolený postup přípravy **Ag(DCA)** vycházel z komerčně dostupného dichloracetátu sodného. Navážené množství dichloracetátu sodného (1 mmol, 150,92 mg) bylo převedeno do kádinky a rozpuštěno v 5 ml methanolu. Reakční baňka byla přesunuta na magnetickou míchačku. Sůl se v methanolu okamžitě rozpouští. V zatemněné místnosti bylo do roztoku přisypáno navážené ekvimolární množství trifluormethansulfonátu stříbrného (1 mmol, 256,9 mg) a reakční kádinka byla obalena alobalem, aby bylo zamezeno zbytečnému šednutí a degradaci vznikající stříbrné soli. Reakční směs byla ponechána na magnetické míchačce po dobu 15 minut. Vzniklá bílá sraženina byla ze směsi izolována, důkladně promyta methanolem a uchována v exikátoru pro kompletní vysušení. Tento způsob přípravy dichloracetátu stříbrného se pro absenci neutralizačního kroku a reakce založené na přímém slučování reaktantů osvědčil více a byl tak následně využíván pro níže popsané syntézy.

Oktanoát stříbrný Ag(OC) byl připraven z naváženého množství oktanoátu sodného (1 mmol, 166,19 mg), které bylo převedeno do kádinky s 5 ml methanolu. Obsah reakční kádinky byl dokonale rozpuštěn v ultrazvukové lázni. K čirému roztoku byl přidán trifluormethansulfonát stříbrný (1 mmol, 256,9 mg), po přidání se začne okamžitě vytvářet bílý oktanoát stříbrný. Směs byla míchána na magnetické míchačce v tmavé místnosti po dobu 10 minut pro maximalizaci výtěžku. Produkt byl z reakční směsi odfiltrován přes fritu, promyt methanolem, vysušen a uchován v nádobě obalené alobalem pro minimalizaci expozice světlu.

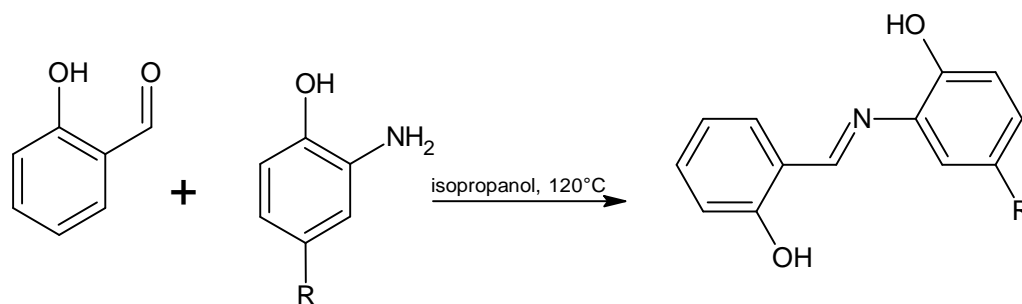
3.3. Syntéza výchozích Schiffových bází

H₂salaph, 2-*(E)*-[(2-hydroxyfenyl)imino]methyl}fenol byl připraven modifikací dříve popsaného postupu,^[18] a to syntézou z pevného 2-aminofenolu (0,5 mmol, 55 mg) a salicylaldehydu (0,5 mmol, 0,0522 ml) (Schéma č. 1). Navážky byly převedeny do reakční vialky opatřené magnetickým míchadlem a rozpuštěny v 6 ml isopropanolu. Získaná suspenze byla přesunuta na 2 minuty do ultrazvukové lázně. Takto připravený čirý roztok byl umístěn do mikrovlnného syntetizátoru, kde reakce probíhala po dobu 1 minuty při teplotě 120 °C. Po ukončení byla pozorována změna zbarvení směsi z původně oranžového na červené. Reakční směs byla zfiltrována přes filtrační papír a získaný filtrát byl následně zahuštěn ke krystalizaci v proudu dusíku pro rychlé odstranění přebytečného rozpouštědla. Vzniklá sraženina byla centrifugací dekantována a promyta hexanem a diethyletherem. Takto získaný ligand byl izolován a vysušen v exsikátoru. Složení a čistota připravené látky byla ověřena pomocí elementární analýzy, ¹H NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie.

Anal. Vypočteno pro C₁₃H₁₁NO₂: C, 73,2; H, 5,2; N, 6,6. Nalezeno: 73,0; H, 5,2; N, 6,5 %. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 12,26 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 4H), 5,78 (bs, 1H). ESI⁺ MS (MeOH): 214,03 (95%; vyp. 214,09; M+H⁺); 236,05 (10%; vyp. 236,07; M+Na⁺). ESI⁻ MS (MeOH): 212,07 (45%; vyp. 212,07; M-H⁻).

H₂salaph-4F, 4-fluor-2-*(E)*-[(2-hydroxyfenyl)imino]methyl}fenol byl připraven z 2-amino-4-fluorfenolu (0,5mmol, 63.56 mg) a salicylaldehydu (0,5 mmol, 0,0522 ml) rozpuštěných v 6 ml isopropanolu (Schéma 1). Příprava proběhla podle stejného postupu jako u syntézy předchozí, pouze reakční doba byla prodloužena na 6 minut pro vyšší čistotu produktu a maximalizaci jeho výtěžku.

Anal. vypočteno pro C₁₃H₁₀FNO₂: C, 67,5; H, 4,4; N, 6,1. Nalezeno: 67,3; H, 4,3; N, 5,8 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ 13,56 (bs, 1H), 9,31 (bs, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 4H). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ -124,0. ESI⁺ MS (MeOH): 232,06 (100%; vyp. 232,08; M+H⁺). ESI⁻ MS (MeOH): 230,20 (100%; vyp. 230,06; M-H⁻).



R = H, F

Schéma 1: Příprava výchozích Schiffových bází H₂salaph a H₂salaph-4F

3.4. Syntéza dichloro komplexů

[Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] (**1**) byl připraven modifikací dříve popsaného postupu ^[3,18] z výchozího komplexu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₄] (0,11 mmol, 50,39 mg) a připravené báze H₂salaph (0,1 mmol, 21,3 mg) (Schéma 2). Látky byly převedeny do reakční baňky a rozpuštěny v 6 ml dichlormethanu. Připravená směs byla umístěna do ultrazvukové lázně, čímž se původní oranžové zbarvení změnilo na žluté. Takto připravený vzorek byl umístěn do mikrovlnného syntetizátoru na dobu 2 minut při teplotě 120 °C. Po ukončení reakce byla barva výsledné směsi jasně červená. Směs byla zfiltrována přes filtrační papír a filtrát byl krátce profukován dusíkem, a tak zahuštěn na minimální objem. Pevný práškový produkt byl promyt hexanem, izolován centrifugací, vysušen v exsikátoru a uschován pro budoucí syntézy.

Anal. Vypočteno pro C₂₃H₂₄Cl₂NO₂Ta: C, 46,2; H, 4,0; N, 2,3. Nalezeno: 45,5; 4,1; 2,1 %. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8,27 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (td, $J = 7,0$ Hz, $J = 0,8$ Hz 1H), 6,77 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,38 (s, 15H). ESI⁺ MS (MeOH): 635,91 (10%; vyp. 636,03; M+K⁺), 619,60 (20%; vyp. 620,06; M+Na⁺), 562,05 (50%; vyp. 562,10; [TaCp*Cl(salaph)]⁺), 558,13 (100%; vyp. 558,15; {[TaCp*(salaph)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph-4F)] (**2**) byl připraven z navážených množství výchozího komplexu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₄] (0,11 mmol, 50,48 mg) a H₂salaph-4F (0,1 mmol, 23,58 mg) (Schéma 2). Syntéza proběhla analogicky podle předchozího postupu, pouze byla prodloužena reakční doba v mikrovlnném syntetizátoru na 6 minut, za cílem získání vyšší čistoty u připraveného produktu. Výsledný komplex měl červené zbarvení.

Anal. Vypočteno pro C₂₃H₂₃Cl₂FNO₂Ta: C, 44,8; H, 3,8; N, 2,3. Nalezeno: 44,5; 3,5; 1,9 %. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8,16 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 2,36 (s, 15H). ¹⁹F NMR (CDCl₃, ppm): δ -120,73. ESI⁺ MS (MeOH): 616,07 (100%, vyp. 616,13; {[TaCp*(salaph-

4F)(OH)]+OCH₃)+Na⁺), 593,99 (80%, vyp. 594,15; {[TaCp*(salaph-4F)(OH)]+OCH₃)+H⁺), 580,05 (15%; vyp. 580,09; [TaCp*Cl(salaph-4F)]⁺), 576,08 (40%; vyp. 576,14; {[TaCp*(salaph-4F)]+OCH₃})⁺).

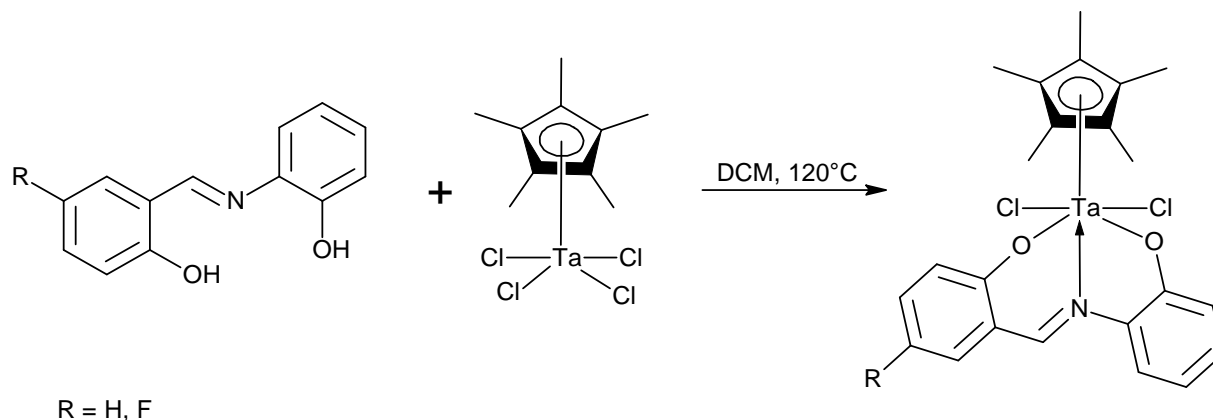


Schéma 2: Syntéza komplexů [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] a [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph-4F)]

3.5. Syntéza komplexů s acetátovým ligandem

[Ta(η^5 -Cp*)(Ac)₂(salaph)] byl připravován z naváženého množství vysušeného octanu stříbrného (0,3 mmol, 50,07 mg), které bylo smícháno v reakční baňce s komplexem [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] (0,05 mmol, 29,9 mg), a rozpuštěno v 5 ml dichlormethanu. Směs byla dokonale rozpuštěna v ultrazvukové lázni. Připravená reakční směs byla umístěna do mikrovlnného syntetizátoru na 1 minutu při teplotě 120 °C. Směs byla opakovaně filtrována přes filtrační papír do odstranění veškerého vyloučeného chloridu stříbrného. Získaný roztok byl zahuštěn v proudu dusíku. Získaný roztok byl rozdělen na dva podíly. První podíl byl ponechán k volné krystalizaci za laboratorní teploty a druhý byl umístěn do lázně s diethyletherem pro krystalizaci volnou difuzí. Za přítomnosti diethyletheru byl po několika dnech pozorován krystalický produkt. Rentgenostrukturní analýza prokázala vznik di- μ -oxido-můstkovaného dimeru [Ta(μ -O)(η^5 -Cp*)(salaph)]₂ (8) (viz. kapitola 4.2., Obrázek č. 35). Volným odpařováním se produkt vyloučil až po úplném vysušení ve formě gelu. Produkt byl následně rozsuspendován v hexanu pomocí ultrazvuku, centrifugován, promyt opět hexanem a vysušen v exsikátoru. Analýza pomocí ¹H NMR spektroskopie prokázala vznik směšného produktu (pozorovány 4 signály charakteristické pro vodík imino skupiny Schiffovy báze).

Výsledky roztokových studií pro vybrané krystaly dimeru odpovídaly zjištěnému složení:

[Ta(μ -O)(η^5 -Cp*)(salaph)]₂ (8) ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8,39 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H),

6,59 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,30 (s, 15H). ESI⁺ MS (MeOH): 1108,95 (20%; vyp. 1109,24; M+Na⁺), 558,15 (100%; vyp. 558,15; {[TaCp*(salaph)]+OCH₃}⁺).

Byl proveden pokus o cílenou přípravu dimeru [Ta(μ -O)(η^5 -Cp*)(salaph)]₂, a to přímou syntézou z [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] a oxidu stříbrného. Pro snadnější průběh reakce a maximalizaci výtěžku dimeru bylo použito 2,5x stechiometrické množství oxidu stříbrného ku dichloro komplexu. Navážené množství oxidu stříbrného (0,125 mmol, 28,97 mg) bylo převedeno do reakční baňky společně s komplexem [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] (0,05 mmol, 29,9 mg) a rozpuštěno v 5 ml dichlormethanu a umístěno do ultrazvukové lázně. Vzniklá černá suspenze byla opět převedena do mikrovlnného syntetizátoru na 1 minutu při teplotě 120 °C. Po ukončení reakce nebyla pozorována žádná barevná změna a černá suspenze přetrvávala. Na dně reakční baňky nebyl pozorován ani vyloučený chlorid stříbrný. Suspenze byla zfiltrována přes filtrační papír, čímž se pravděpodobně odstranil veškerý nezreagovaný oxid stříbrný. Filtrát získal červené zbarvení pouze z rozpuštěného výchozího komplexu. Na základě tohoto výsledku lze předpokládat, že ke tvorbě dimeru tímto zvoleným způsobem přípravy nebude docházet.

3.6. Syntéza komplexů s dichloracetátovým ligandem

[Ta(η^5 -Cp*)(DCA)₂(salaph)] (**3**) byl syntetizován z připraveného komplexu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] (0,05 mmol, 29,9 mg) a dichloracetátu stříbrného (0,25 mmol, 59,2 mg) (Schéma 3). Reaktanty byly převedeny do reakční baňky obalené alobalem a rozsuspendovány v 5 ml dichlormethanu. Rozpuštění bylo podpořeno umístěním do ultrazvuku. Připravená směs byla převedena do mikrovlnného syntetizátoru na 120 °C na jednu minutu. Vzniklý tmavě červený zakalený produkt byl ponechán na magnetické míchačce přes noc. Na druhý den byl na dně baňky pozorován vyloučený chlorid stříbrný, který byl opakovanou filtrací přes filtrační papír a promýváním dichlormethanem na filtru z reakční směsi odstraněn. Roztok byl profouknut v proudu dusíku, zahuštěn na minimální objem, dekantován a přečištěn hexanem. Čistý produkt byl izolován a uložen do exikátoru pro dokonalé vysušení. Produkt byl připraven ve formě monokrystalu rekrystalizací z dichlormethanu.

Anal. Vypočteno pro C₂₇H₂₆Cl₄NO₆Ta: C, 41,4; H, 3,4; N, 1,8. Nalezeno: C, 40,9; H 3,4; N 1,6 %. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8,31 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 2,38 (s, 15H). ESI⁺ MS (MeOH): 654,01 (10%; vyp. 654,06; [TaCp*(DCA)(salaph)]⁺), 558,17 (100%; vyp. 558,15; {[TaCp*(salaph)]+OCH₃}⁺).

[Ta(η^5 -Cp*)(DCA)₂(salaph-4F)] (4) byl syntetizován analogicky z připraveného komplexu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph-4F)] (0,05 mmol, 30,81 mg) a dichloracetátu stříbrného (0,3 mmol, 59,2 mg) (Schéma 3). Výsledný produkt byl hnědo-červeného zbarvení. Monokrystaly byly získány volným odpařováním CDCl₃ z roztoku po NMR analýze.

Anal. Vypočteno pro C₂₇H₂₅Cl₄FNO₆Ta: C, 40,5; H, 3,1; N, 1,8. Nalezeno: C, 40,2; H, 3,1; N, 1,4 %. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8,18 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,51 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,38 (s, 15H). ¹⁹F NMR (CDCl₃, ppm): δ -121,19. ESI⁺ MS (MeOH): 671,89 (20%; vyp. 672,05; [TaCp*(DCA)(salaph-4F)]⁺), 576,08 (100%; vyp. 576,14; {[TaCp*(salaph-4F)]+OCH₃}⁺).

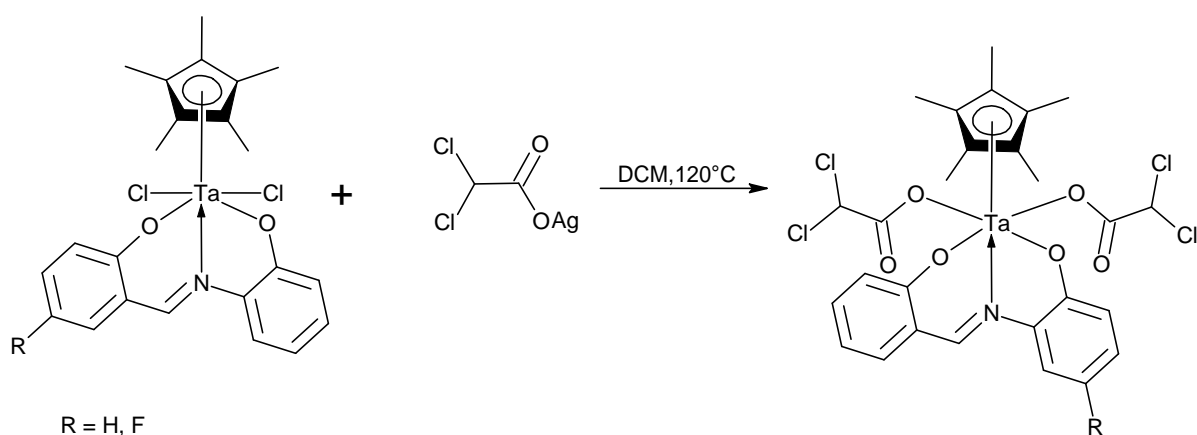


Schéma 3: Syntéza komplexů [Ta(η^5 -Cp*)(DCA)₂(salaph)] a [Ta(η^5 -Cp*)(DCA)₂(salaph-4F)]

3.7. Syntéza komplexů tantalu s trifluoracetátovým ligandem

[Ta(η^5 -Cp*)(3FAc)₂(salaph)] (5) Navážené množství komplexu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] (0,05 mmol, 29,9 mg) a trifluoracetátu stříbrného (0,25 mmol, 55,22 mg) (Schéma 4) bylo převedeno do reakční baňky opatřené magnetickým míchátkem. Jako rozpouštědlo bylo použito 5 ml dichlormethanu. Reakční baňka byla před umístěním do mikrovlnného syntetizátoru zabalena do alobalu, aby přítomností světla nedocházelo k nadměrné redukci přítomného stříbra. Reakce v mikrovlnném syntetizátoru probíhala 1 minutu při teplotě 120 °C. Po ukončení reakce byl na dně reakční baňky pozorován vyloučený chlorid stříbrný. Vychladlá reakční baňka byla přes noc ponechána na magnetické míchačce při nepřetržitém míchání za laboratorní teploty. Vyloučený chlorid stříbrný byl ze směsi opakovaně odfiltrován přes filtrační papír. Získaný čirý filtrát byl ponechán k volné krystalizaci při laboratorní teplotě. Po odpaření dichlormethanu byly pozorovány dokonalé oranžové krystaly

produktu. Získaný produkt byl oddělen centrifugací v miniodstředivce, promyt hexanem a vysušen v sušárně při teplotě 40 °C po dobu 2 hodin a poté uschován v exsikátoru.

Anal. Vypočteno pro $C_{27}H_{24}F_6NO_6Ta$: C, 43,04; H, 3,21; N, 1,86. Nalezeno: C, 43,3; H, 3,3; N, 1,4 %. 1H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 8,32 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 15H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$, ppm): δ -75,49. ESI⁺ MS (MeOH): 640,11 (100%; vyp. 640,11; $[TaCp^*(3FAc)(salaph)]^+$), 558,20 (35%; vyp. 558,15; $\{[TaCp^*(salaph)]+OCH_3\}^+$).

[Ta(η^5 -Cp*)(3FAc)₂(salaph-4F)] (6) byl syntetizován analogicky z naváženého množství komplexu $[Ta(\eta^5-Cp^*)Cl_2(salaph-4F)]$ (0,117 mmol, 27 mg) a trifluoracetátu stříbrného (0,217 mmol, 48 mg) (Schéma 4), pouze reakční doba byla prodloužena na 2 minuty při 120 °C.

Anal. Vypočteno pro $C_{27}H_{23}F_7NO_6Ta$: C, 42,0; H, 3,0; N, 1,8. Nalezeno: C, 42,4; H, 3,3; N, 1,4 %. 1H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 8,23 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 2,33 (s, 15H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$, ppm): δ -75,47; -121,91. ESI⁺ MS (MeOH): 658,11 (100%; vyp. 658,10; $[TaCp^*(3FAc)(salaph-4F)]^+$), 576,23 (90%; vyp. 576,14; $\{[TaCp^*(salaph-4F)]+OCH_3\}^+$).

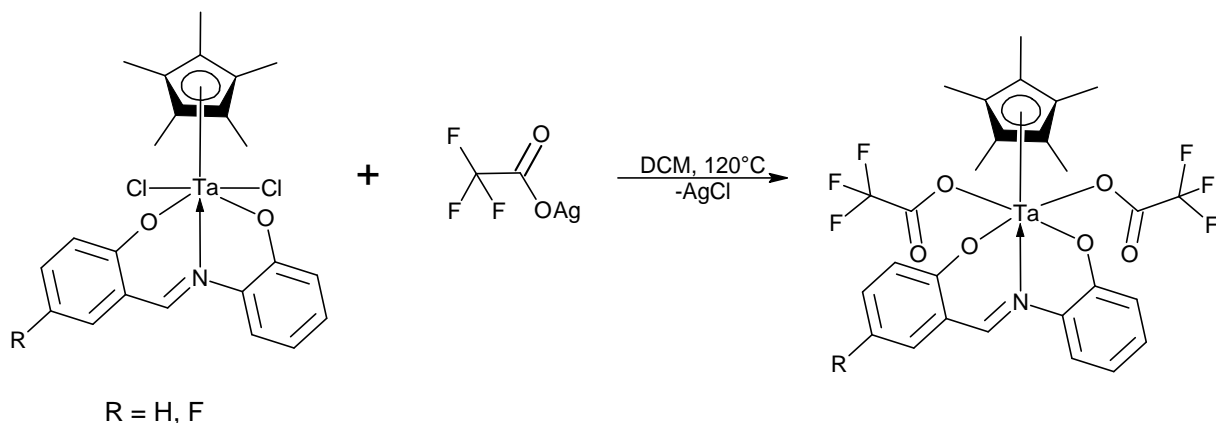


Schéma 4: Syntéza komplexů $[Ta(\eta^5-Cp^*)(3FAc)_2(salaph)]$ a $[Ta(\eta^5-Cp^*)(3FAc)_2(salaph-4F)]$

3.8. Syntéza fluoro komplexů

$[Ta(\eta^5-Cp^*)F_2(salaph)]$ byl připravován z výchozího chloro komplexu $[Ta(\eta^5-Cp^*)Cl_2(salaph)]$ (Schéma 5). Nejprve bylo navážené množství dusičnanu stříbrného (0,5 mmol, 84,94 mg) převedeno do reakční baňky obalené alobalem pro minimalizaci expozice

světlu. Dusičnan byl v ultrazvuku dokonale rozpuštěn v 5 ml dichlormethanu. Do připraveného roztoku bylo přidáno vypočítané množství komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (0,05 mmol, 29 mg) a směs byla opět dokonale rozpuštěna v ultrazvukové lázni při laboratorní teplotě. Takto připravená oranžová reakční směs byla přes noc míchána na magnetické míchačce. Na druhý den byl vysrážený chlorid stříbrný ze dna reakční baňky odfiltrován. Směs byla na filtru opakovaně promyta dichlormethanem. Do zakaleného žlutého roztoku byl přidán síran hořečnatý pro vysušení nadbytečné vody. Směs byla opět ponechána na magnetické míchačce po dobu 30 minut, následně byl síran ze směsi odstraněn filtrací přes filtrační papír. Do reakční směsi bylo přidáno molekulové síto 3A a nadbytek fluoridu amonného. Směs byla opět ponechána přes noc na magnetické míchačce při laboratorní teplotě. Na druhý den byla směs opakovaně přefiltrována přes filtrační papír a uchována k volné krystalizaci. Po vysušení rozpouštědla byl surový produkt rozsuspendován a promyt v hexanu, izolován centrifugací a uchován v exsikátoru. Jeden pokus o analogickou reakci (bez sušících činidel) byl proveden na argon-vakuové lince.

Z dat získaných z analytických měření (^1H NMR spektroskopie, hmotnostní spektroskopie) je zřetelné, že fluoro komplexy nelze tímto způsobem připravovat, neboť reakce za těchto podmínek pravděpodobně nevede k chemicky čisté látce. V budoucnu bude v otázce přípravy fluoro komplexů volena optimalizovaná příprava v inertní atmosféře a se silnějšími fluoračními činidly.

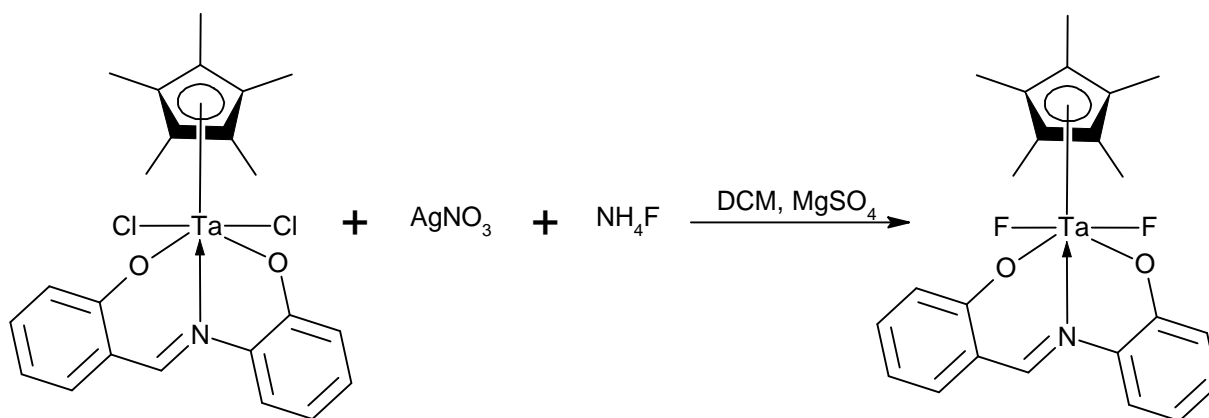


Schéma 5: Syntéza komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{F}_2(\text{salaph})]$

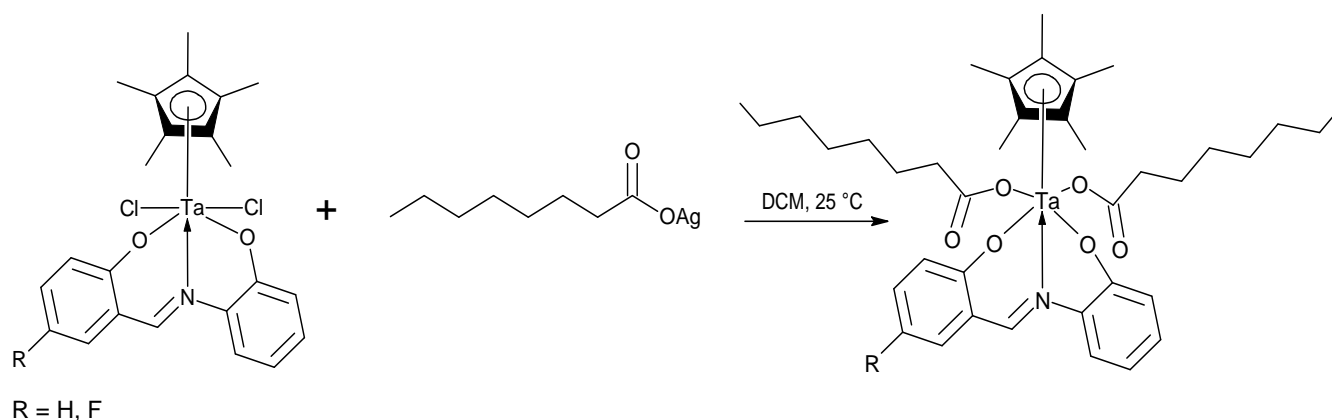
3.9. Syntéza komplexů s oktanoátovým ligandem

$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OC})_2(\text{salaph})]$ byl syntetizován z připraveného oktanoátu stříbrného (0,3 mmol, 75,3 mg) a komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (0,05 mmol, 25 mg) (Schéma 6). Navážené reaktanty byly převedeny do reakční baňky a dokonale rozpuštěny v 5 ml dichlormethanu. Takto připravená směs byla žluto-oranžového zbarvení. Reakční baňka byla

obalena alobalem a umístěna na magnetickou míchačku v tmavé místnosti přes noc při laboratorní teplotě. Na druhý den byla zakalená zelená směs postupně centrifugována pro odstranění pevného podílu ve formě vyloučeného chloridu stříbrného. Získaný zakalený červený filtrát byl izolován, rozředěn dichlormethanem a přefiltrován přes filtrační papír pro dokonalé odstranění chloridu stříbrného. Získaný červený čirý roztok byl izolován do nádoby překryté parafilmem a ponechán k vypaření rozpouštědla do druhého dne. Surový produkt byl centrifugací izolován, promyt hexanem a uschován v exikátoru. Hexanová fáze byla uchována k volnému odpařování. Po několika dnech došlo v této fázi k vyloučení červených monokrystalů. Po odpaření dosucha byly pozorovatelné krystaly ve směsi s malým množstvím olejovitého produktu. Rentgenostrukturní analýza prokázala vznik di- μ -oxido-můstkového dimeru $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$ jako v případě reakce prováděné s octanem stříbrným.

$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OC})_2(\text{salaph-4F})]$ byl analogicky syntetizován z oktanoátu stříbrného (0,3 mmol, 75,3 mg) a komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph-4F})]$ (0,05 mmol, 30,81 mg) (Schéma 6), výsledný produkt měl tmavě červené zbarvení.

V případě produktů syntéz s oktanoátem stříbrným byl v obou případech v hmotnostním spektru pozorován pouze jeden signál odpovídající methanoláto aduktu $\{[\text{TaCp}^*(\text{salaph-R})] + \text{OCH}_3\}^+$. ^1H NMR spektroskopie podílu nerozpustného v hexanu ukázala dominantně přítomnost signálů vodíkových atomů alifatického řetězce oktanoáto skupiny. Naopak podíl rozpustný v hexanu představoval směs tří komplexů obsahujících Schiffovu bázi v přibližném poměru 10:2:1. Získané výsledky ukázaly, že tento postup nevedl ke koordinaci oktanoáto ligandu na tantal.



**Schéma 6: Syntéza komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OC})_2(\text{salaph})]$
a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OC})_2(\text{salaph-4F})]$**

3.10. Syntéza komplexů s triflátovým ligandem

$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTF})_2(\text{salaph})]$ (7) byl syntetizován z naváženého množství připraveného výchozího komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (0,05 mmol, 25 mg) rozpuštěného v 5 ml dichlormethanu (Schéma 7). Do čirého červeného roztoku byl přidán trifluormethansulfonát stříbrný (AgOTF; 0,3 mmol, 77,08 mg) a dokonale rozpuštěn v ultrazvukové lázni. Reakční směs byla umístěna na magnetickou míchačku a míchána při laboratorní teplotě po dobu 72 hodin. Vzniklá směs byla opakovaně zfiltrována pro odstranění AgCl, objem filtrátu byl zredukován proudem dusíku a vzniklý produkt byl izolován centrifugací, promyt hexanem, izolován a dokonale vysušen v exikátoru.

Anal. vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_8\text{S}_2\text{Ta}$: C 36,4; H 2,9; N 1,7. Nalezeno: C, 35,8; H, 3,4; N, 1,1 %. ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 8,49 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,97 (td, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 2,49 (s, 15H). ^{19}F NMR (CDCl_3 , ppm): δ -76,65. ESI⁺ MS (MeOH): 675,93 (5%; vyp. 676,08; $\{\text{M-OTF}\}^+$), 558,16 (100%; vyp. 558,15; $\{[\text{TaCp}^*(\text{salaph})]+\text{OCH}_3\}^+$).

$[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTF})_2(\text{salaph-4F})]$ byl analogicky syntetizován z trifluormethansulfonátu stříbrného (0,3 mmol, 77,08 mg) a výchozího komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph-4F})]$ (0,05 mmol, 30,81 mg) (Schéma 7).

Anal. vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_7\text{NO}_8\text{S}_2\text{Ta}$: C 35,6; H 2,8; N 1,7; S 7,4. Nalezeno: C 32,2; H 2,7; N 1,2; S 6,2 %.

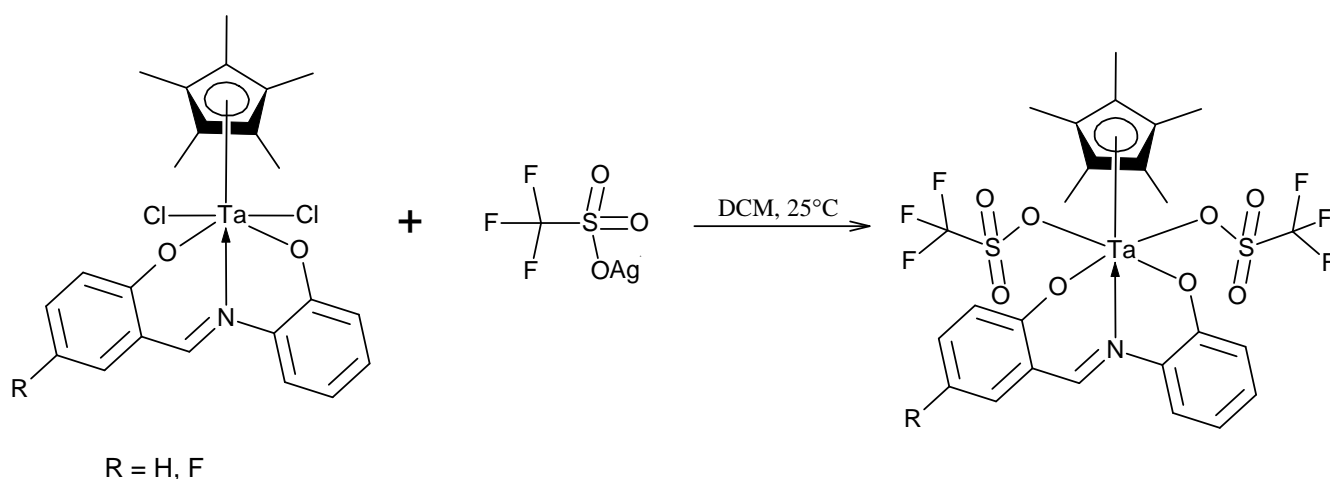


Schéma 7: Syntéza komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTF})_2(\text{salaph})]$ a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTF})_2(\text{salaph-4F})]$

4. VÝSLEDKY A DISKUZE

Po objevení protirakovinových účinků cisplatiny bylo na tematiku využití biologických účinků různých přechodných prvků v onkologické léčbě již vypracováno nespočet prací, jejichž výsledky přispívají k neustále zkvalitňování péče o onkologicky nemocné pacienty. První vědeckou prací zabývající se otázkou potenciální aplikace biologického účinku sloučenin tantalu v onkologii, byla studie z roku 2000 zaměřená na přípravu a charakterizaci karboranových komplexů tantalu.^[4] Na tuto práci navázal výzkum na katedře anorganické chemie v Olomouci pod vedením doc. Mgr. Pavla Štarhy, Ph.D., zabývající se biologickými účinky polosendvičových komplexů tantalu.^[3]

Tato bakalářská práce navazuje na předchozí poznatky.^[2,18] Byla realizována s cílem připravit novou řadu komplexů s variací monodentálních ligandů, které by mohly vykazovat potenciální protinádorovou aktivitu na vybrané sérii nádorových buněk. Koordinace monodentálních ligandů jiných, než chloridů ovlivní celou řadu fyzikálně-chemických vlastností výsledných komplexů, včetně rozpustnosti a lipofility. Ve fyziologickém prostředí se tyto monodentální ligandy mohou s různou rychlostí z komplexů uvolňovat a při koordinaci bioaktivního ligandu tak lze připravit potenciálně multimodální sloučeniny.^[47,48,52] V této práci byly provedeny pokusy o koordinaci fluoro ligandu, jehož uvolňování by bylo možné sledovat pomocí ¹⁹F NMR. Také byly provedeny pokusy i o izolaci trifláto (OTF) komplexů, které se používají i jako meziprodukty pro přípravu např. právě fluoro-komplexů.^[63] Dále byly vybrány karboxyláto ligandy – dichloracetát (DCA), který byl již dříve využit při přípravě velmi aktivních multimodálních komplexů osmia.^[52] Jako analoga byly zvoleny nesubstituovaný acetáto (Ac) ligand a opět fluorovaný trifluoracetát (3FAc). Na závěr byl vybrán oktanoáto (OC) ligand s cílem navýšit lipofilitu výsledných komplexů a s ní spojenou prostupnost do buněk.

V prvním kroku předložené bakalářské práce byly přímou syntézou v methanolu, případně ve směsi methanol/voda, připraveny ze sodných solí výchozí stříbrné analogy octan stříbrný, dichloracetát stříbrný a oktanoát stříbrný. V další fázi byly přímou syntézou v mikrovlnném syntetizátoru připraveny dvě výchozí Schiffovy báze H₂salaph a H₂salaph-4F modifikací dříve popsaného postupu.^[18] H₂salaph-4F byl vybrán zejména kvůli možnosti studia komplexů obsahujících fluorovaný ligand pomocí ¹⁹F NMR spektroskopie. Takto připravené a přečištěné Schiffovy báze zreagovaly s komerčně dostupným výchozím komplexem tantalu [Ta(η^5 -Cp*)Cl₄] za vzniku výchozích jasně červených dichloro komplexů.^[3,18] U takto připravených dichloro komplexů [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph)] (**1**) a [Ta(η^5 -Cp*)Cl₂(salaph-4F)] (**2**)

byly syntézami s připravenými stříbrnými solemi (octan stříbrný, dichloracetát stříbrný, oktanoát stříbrný) a solemi dostupnými komerčně (trifluoracetát stříbrný, dusičnan stříbrný, trifluormethansulfonát stříbrný) prováděny substituční reakce s cílem zaměnit přítomné monodentátní chloro ligandy za *O*-donorové ligandy. Takto byly úspěšně připraveny Ta(V) komplexy $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph})]$ (**3**), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph-4F})]$ (**4**), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph})]$ (**5**), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph-4F})]$ (**6**) a, $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTF})_2(\text{salaph})]$ (**7**). Izolované komplexy vykazovaly dobrou rozpustnost v organických rozpouštědlech, např. v dichlormetanu, chloroformu, methanolu a *N,N*-dimethylformamidu.

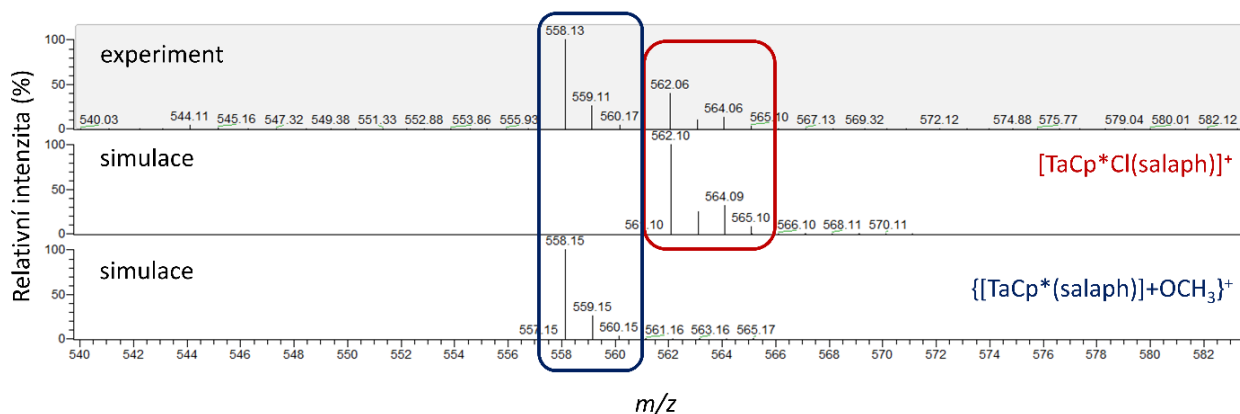
V rámci práce se nepodařilo úspěšně připravit komplex s acetátovým ligandem $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{AC})_2(\text{salaph-R})]$ (*R* = H, F), kdy byla získaná směs 4 produktů. Jedním z produktů byl dimer $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$ (**8**), který se ze směsi vyloučil ve formě monokrystalů. Cílenou syntézou s oxidem stříbrným se jej však nepodařilo znovu připravit.

V případě syntéz s cílem připravit oktanoáto komplexy $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OC})_2(\text{salaph-R})]$ rovněž nedocházelo k procesu koordinace, kdy k oddělení nenakoordinované oktanoáto částice (nerozpustný) došlo promytím hexanem při přečišťování, z hexanové fáze se poté volným odpařováním opět vyloučily dobře vyvinuté krystaly dimerní částice (**8**).

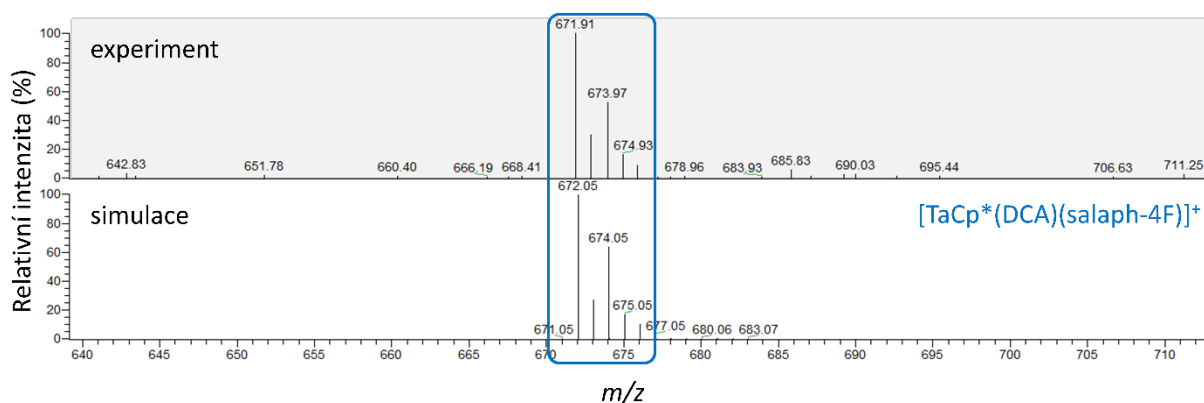
Obě Schiffovy báze a úspěšně izolované komplexy byly analyzovány pomocí C, H, N elementární analýzy, ESI⁺ hmotnostní spektroskopie a ¹H NMR spektroskopie. U komplexů obsahující fluor byla provedena i ¹⁹F NMR spektroskopie.

Výsledky elementární analýzy jednotlivých komplexů jsou uvedeny v experimentální části práce, odchylka naměřených hodnot se od teoreticky vypočítaných nelišila o více než 0,5 %, s výjimkou trifláto-komplexu (**7**), kde byla nalezena odchylka 0,6 %. Tento výsledek koreluje s daty z ¹H NMR spektroskopie, která odhalila přítomnost cca 10% nečistot. V případě syntézy analogu komplexu (**7**) s ligandem salaph-4F, tedy $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTF})_2(\text{salaph-4F})]$, byla odchylka naměřených a vypočítaných dat z prvkové analýzy ještě výraznější, v tomto případě se nepodařilo připravit chemické individuum a bude potřeba reakční podmínky ještě optimalizovat. Výsledky jednotlivých analýz jsou komentovány níže.

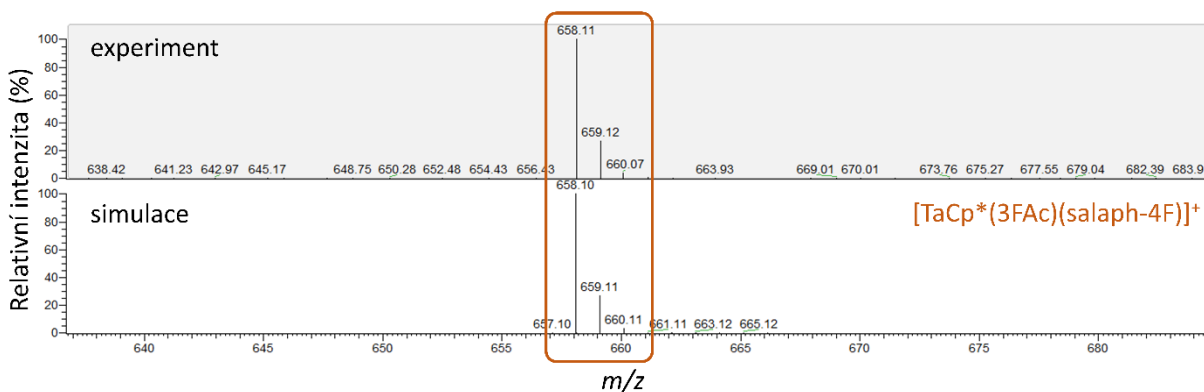
V ESI⁺ hmotnostním spektru výchozích Schiffových bází H₂salaph a H₂salaph-4F byly pozorovány molekulové píky M+H⁺. U dichloro komplexů (**1**) a (**2**) byly rovněž molekulové píky pozorovány. V případě komplexů (**1**) byly pozorovány i adukty M+K⁺ a M+Na⁺. Pro spektra všech komplexů je charakteristické pozorování iontu s odštěpeným jedním monodentátním ligandem, tedy {M-Cl}⁺, resp. {M-karboxylát}⁺, v této částici také probíhá substituce přítomného monodentátního ligandu za methanoláto adukt {[TaCp*(salaph-R)]+OCH₃}⁺ (Obrázek č. 23-25).



Obrázek č. 23: Porovnání ESI⁺ hmotnostního spektra komplexu [TaCp*Cl(salaph)]⁺ (**1**) (nahore) a simulace izotopového rozložení pro ionty [M-Cl]⁺ (uprostřed) a methanoláto aduktu o složení {(M-2Cl)+OCH₃}⁺.



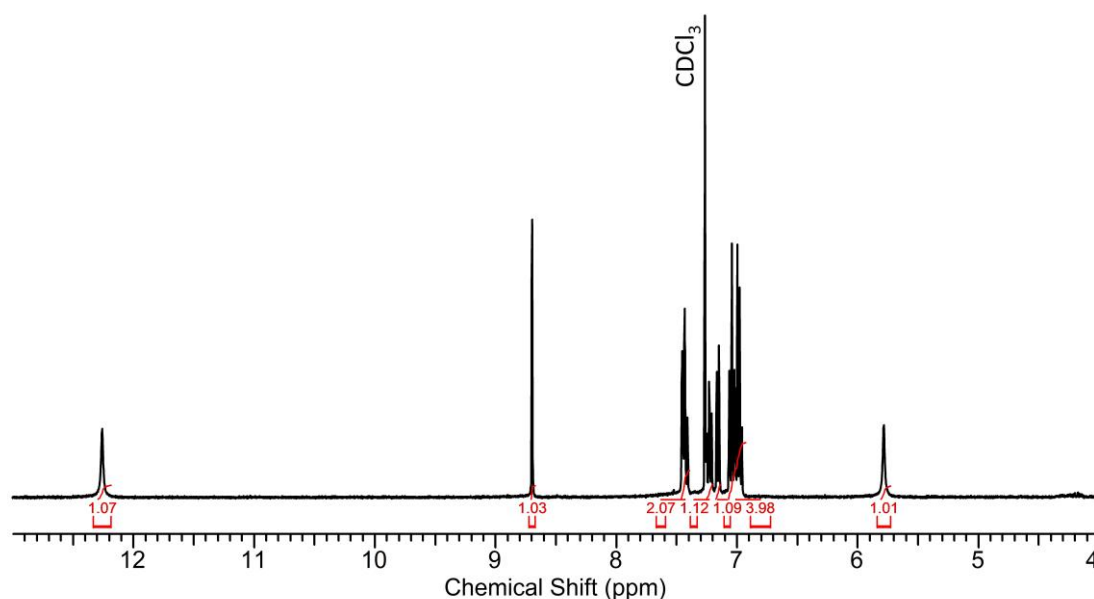
Obrázek č. 24: Porovnání ESI⁺ hmotnostního spektra komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(DCA)₂(salaph-4F)]⁺ (**4**) (nahore) a simulace izotopového rozložení pro iont [M-(DCA)]⁺ (dole).



Obrázek č. 25: Porovnání ESI⁺ hmotnostního spektra komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(3FAc)₂(salaph-4F)]⁺ (**6**) (nahore) a simulace izotopového rozložení pro iont [M-(3FAc)]⁺ (dole).

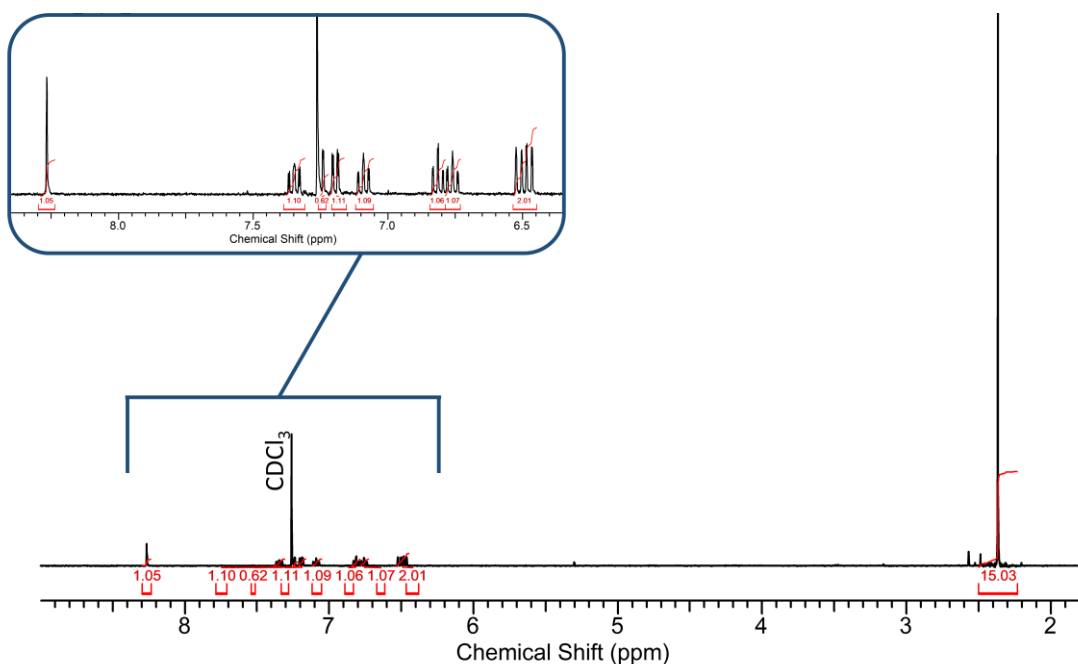
4.1. NMR spektroskopie

NMR spektroskopie se ukázala jako nejpřínosnější metoda pro potvrzení předpokládaného složení a čistoty připravených komplexů. Charakterizovány pomocí ^1H NMR byly i Schiffovy báze, v jejichž spektrech byly pozorovány všechny předpokládané signály, včetně singletů O-H skupin s chemickým posunem 12,26 ppm a 5,78 ppm pro H_2salaph . (Obrázek č. 26). Velmi charakteristickým byl také izolovaný singlet vodíku $-\text{CH}=\text{N}-$ skupiny při 8,70 ppm.



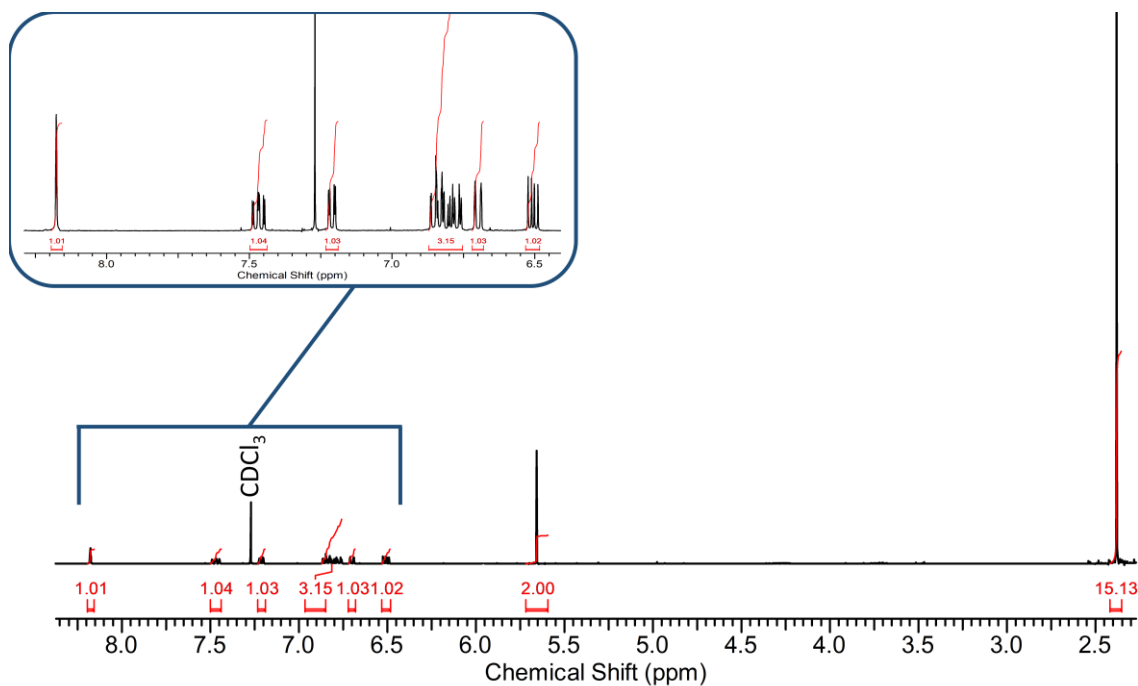
Obrázek č. 26: ^1H NMR spektrum 2- $\{(E)\text{-}[(2\text{-hydroxyfenyl})\text{imino}]\text{methyl}\}$ fenolu (H_2salaph); vzorek byl připraven rozpuštěním v CDCl_3

Ve spektrech chloro komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (**1**) a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph-F})]$ (**2**) jsou viditelné všechny signály koordinované Schiffovy báze, kromě singletů $-\text{OH}$ skupiny z důvodu deprotonizace. (Obrázek č. 27) Zároveň je pozorován výrazný posun signálů, např. charakteristický signál $-\text{CH}=\text{N}-$ skupiny. Ten je pro komplex (**1**) posunut o 0,43 ppm na 8,27 ppm, což nepřímo potvrzuje koordinaci sousedícího dusíkového atomu na centrální atom. Získané informace se shodují s literárními údaji. ^[3,18] Dominantní signál v 2,38 ppm odpovídá 15 vodíkovým atomům v Cp^* ligandu.



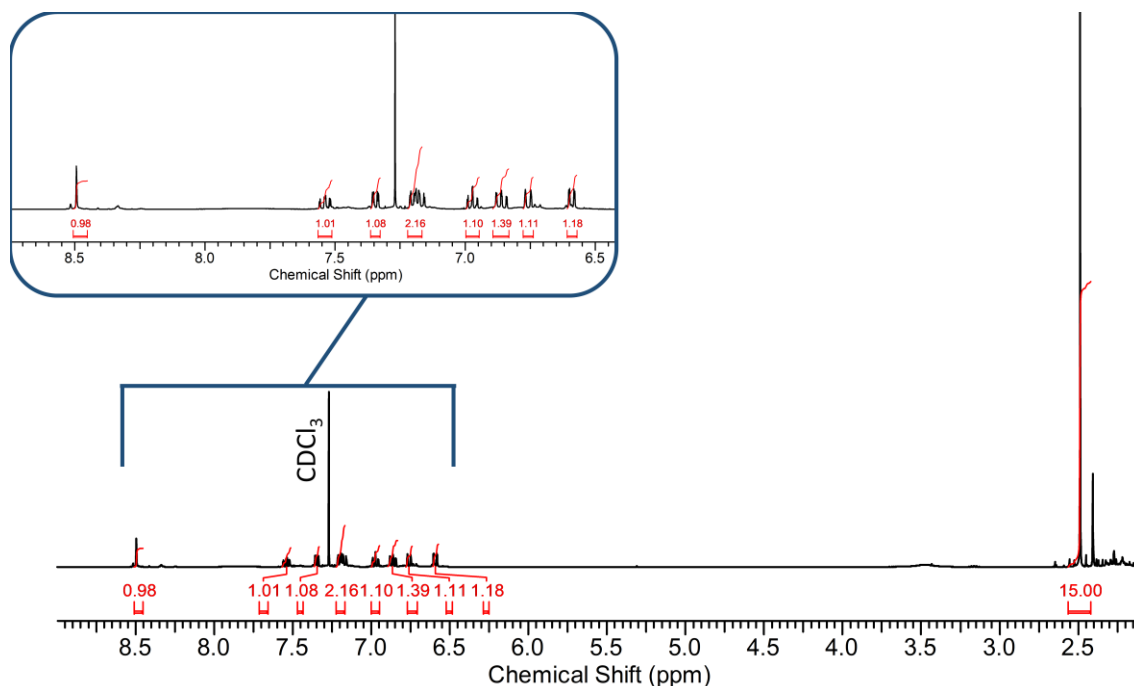
Obrázek č. 27: ^1H NMR spektrum komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (**1**); vzorek byl připraven rozpuštěním v CDCl_3

V případě komplexů obsahujících monodentátní DCA ligand (**3**) a (**4**) byl pozorován nový signál kolem 5,6 ppm s integrální intenzitou odpovídající dvěma vodíkovým atomům dvou koordinovaných DCA ligandů (Obrázek č. 28).



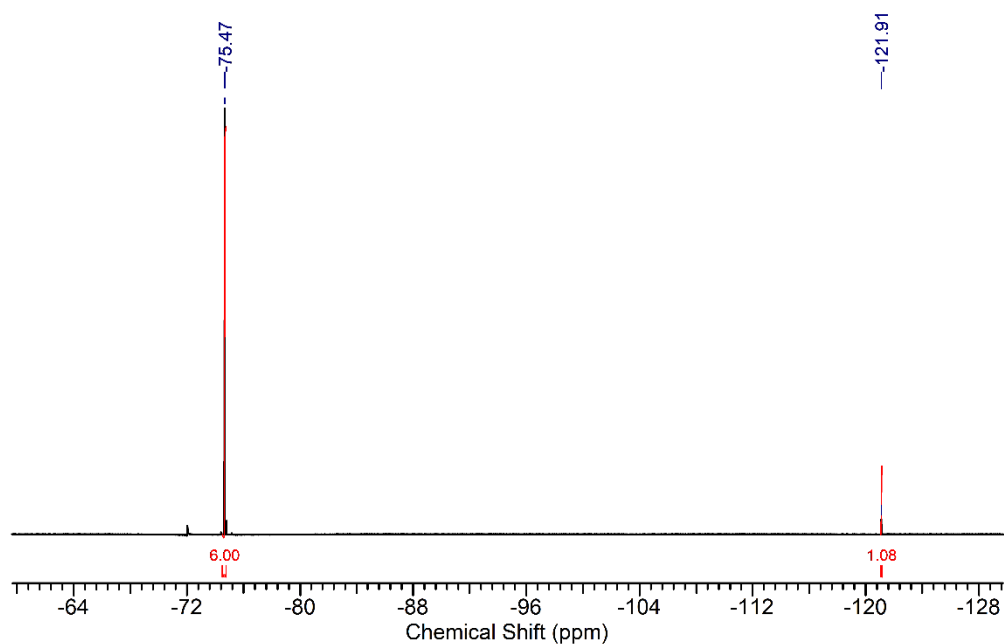
Obrázek č. 28: ^1H NMR spektrum komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph})]$ (**4**); vzorek byl připraven rozpuštěním v CDCl_3

Syntéza i izolace OTF-komplexů byla opakovaně optimalizována – byla prodloužena reakční doba až na 72 hodin, byla využita opakovaná centrifugace reakční směsi, několikanásobné promývání hexanem a následně i diethyletherem. Nicméně úspěšnější byl tento proces při izolaci komplexu (**7**), u kterého byla nakonec prokázána přítomnost přibližně 10 % nečistot (Obrázek č. 29). Analog s ligandem salaph-F se nepodařilo připravit v odpovídající čistotě.



Obrázek č. 29: ¹H NMR spektrum komplexu [Ta(η^5 -Cp*)(OTF)₂(salaph)] (**7**); vzorek byl připraven rozpuštěním v CDCl₃

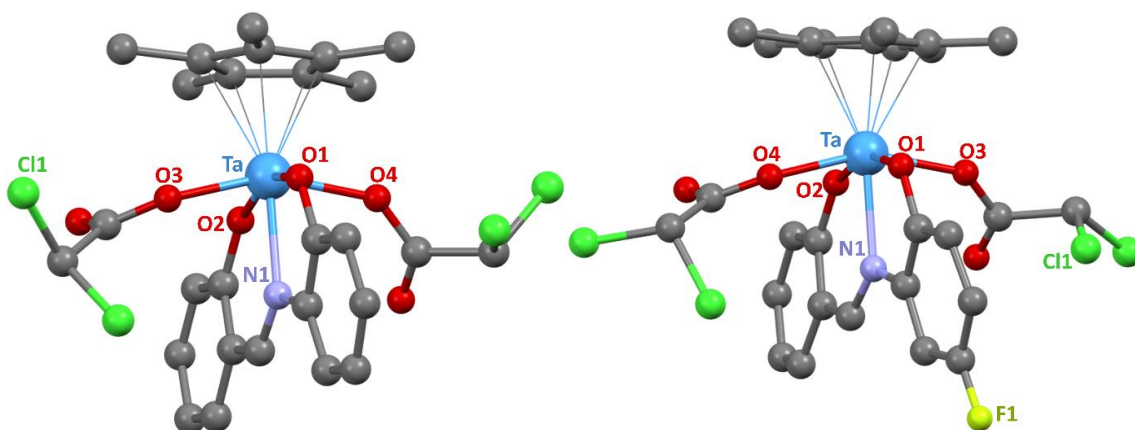
Pro komplexy obsahující atom fluoru byla změřena i ¹⁹F NMR spektra. Atom fluoru vázaný v ligandu salaph-F vykazuje chemický posun kolem -121 ppm. V ¹⁹F NMR spektrech komplexů s 3FAc ligandem (**5**) a (**6**) je viditelný dominantní signál 6 přítomných atomů fluoru dvou vázaných skupin 3FAc při -75 ppm, dále je rovněž viditelný 1 signál atomu fluoru vázaného na Schiffovu bázi v komplexu (**6**) (Obrázek č. 30). Spektrum komplexu (**7**) obsahuje signál atomů fluoru z OTF ligandů při -76,75 ppm.



Obrázek č. 30: ^{19}F NMR spektrum komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph-4F})]$; vzorek byl připraven rozpuštěním v CDCl_3

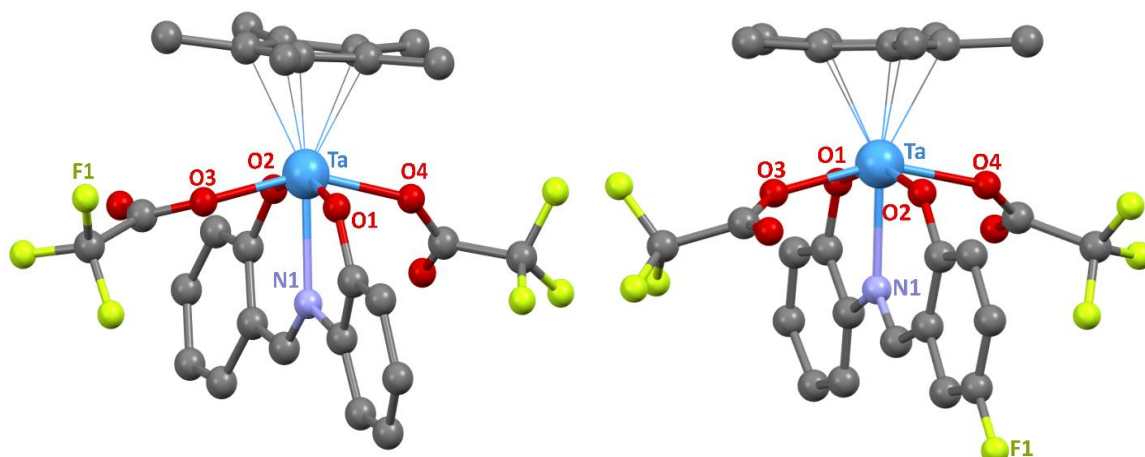
4.2. Monokrystalová rentgenostrukturní analýza

Monokrystalové přípravených komplexů byly získány volným odpařováním matečného roztoku, rekrystalizací z dichlormethanu, krystalizací z NMR rozpouštěla (CDCl_3) nebo použitím difúze diethyletheru do roztoku v dichlormethanu. Pomocí monokrystalové rentgenové strukturní analýzy byly vyřešeny molekulové a krystalové struktury komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph})]$ (**3**), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph-4F})]$ (**4**) (Obrázek č. 31), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph})]$ (**5**), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph-4F})]$ (**6**) (Obrázek č. 32) a dvojjaderného $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$ (**8**) (Obrázek č. 33). Asymetrická jednotka komplexů s salaph-4F ligandem obsahuje dvě krystalograficky nezávislé molekuly komplexu.



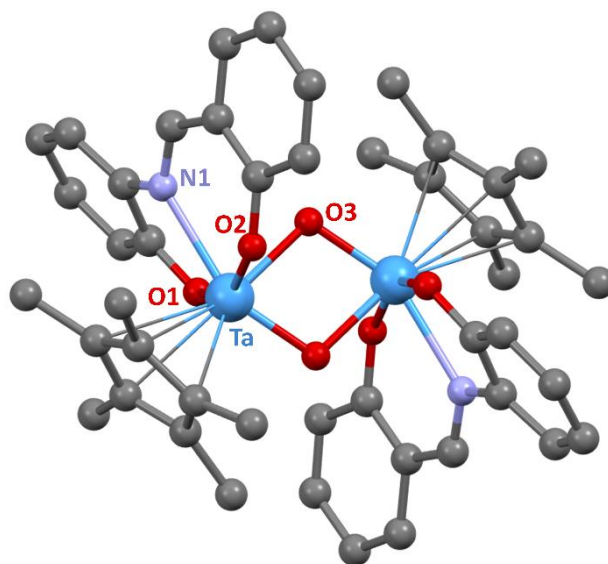
Obrázek č. 31. Molekulové struktury komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph})]$ (**3**) (vlevo), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph-4F})]$ (**4**) (vpravo). Vodíkové atomy byly pro přehlednost vynechány, stejně jako druhá krystalograficky nezávislá molekula komplexu (**4**).

Ve všech případech se jedná o elektroneutrální komplexy. Geometrii v okolí centrálního atomu Ta(V) je ve všech krystalových strukturách možné charakterizovat jako pseudo-oktaedrickou. V případě jednojaderných komplexů koordinační sféra centrálního atomu obsahuje η^5 -koordinovaný pentamethylcyklopentadienylový anion, O,N,O' -tridentátní deprotonovanou(2-) Schiffovu bázi a dva karboxyláto ligandy koordinované přes donorový atom kyslíku. Ekvatoriální rovina základního polyedru je tvořena čtyřmi atomy kyslíku, atom dusíku ze Schiffovy báze je koordinován v *trans*-poloze k $\eta^5\text{-Cp}^*$ kruhu. Vazebné délky Ta–O byly obecně kratší pro vazby s kyslíkovými atomy z koordinované Schiffovy báze (1,87–2,06 Å) než pro atomy z monodentátních karboxyláto ligandů (2,04–2,08 Å). Nejdelšími koordinačními vazbami byly vazby Ta–N (2,25–2,28 Å), vzdálenost Ta–Cg (centroid Cp^* kruhu) byla v rozmezí 2,13–2,23 Å. Krystalové struktury jsou stabilizovány nekovalentními interakcemi typu C–H \cdots C, C–H \cdots Cl nebo C–H \cdots F.



Obrázek č. 32. Molekulové struktury komplexů $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAC})_2(\text{salaph})]$ (**5**) (vlevo), $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAC})_2(\text{salaph-4F})]$ (**6**) (vpravo). Vodíkové atomy byly pro přehlednost vynechány, stejně jako druhá krystalograficky nezávislá molekula komplexu (**6**).

Molekula dvojjaderného komplexu (**8**) je centrosymetrická. Asymetrická jednotka obsahuje krystalograficky nezávislé poloviny dvou molekul komplexu. Vazebné délky Ta–O i Ta–Cg byly srovnatelné s jednojadernými komplexy, ale Ta–N vazby byly delší (2.32 Å). Krystalová struktura je stabilizována nekovalentními interakcemi typu C–H⋯C a C⋯C.



Obrázek č. 33. Molekulová struktura dvojjaderného komplexů $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})_2]$ (**8**). Vodíkové atomy byly pro přehlednost vynechány.

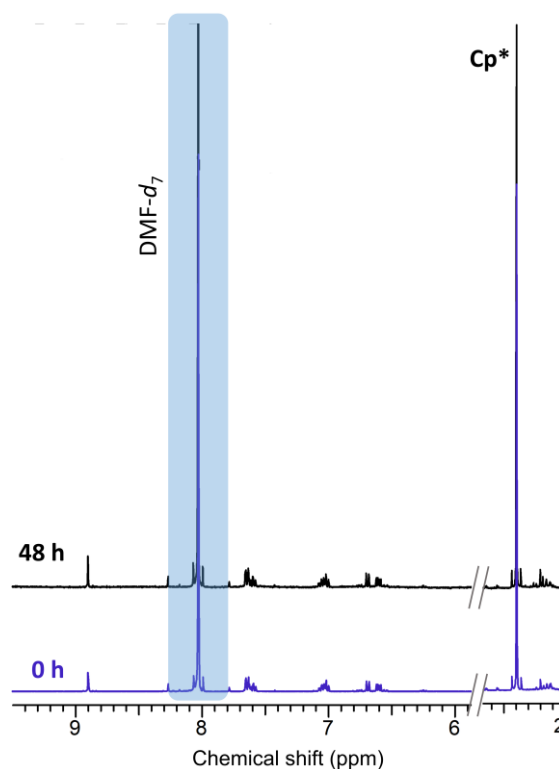
4.3. Studium hydrolýzy komplexů pomocí NMR spektroskopie

Sledování stability ve vodném prostředí je velmi důležitým krokem při studiu sloučenin s potenciální biologickou aktivitou. Hydrolýza může představovat důležitý proces v rámci mechanismu účinku některých komplexů, například může vést k aktivaci léčiva, jak se tomu děje u cisplatin, ^[37] nebo vede k uvolnění více nezávisle působících částic, jako je tomu u multimodálních sloučenin. ^[47] NMR spektroskopie je pro tento účel velmi vhodnou metodou, protože umožňuje studium změn ve studovaném systému v závislosti na čase, teplotě, pH a jiných zvolených parametrech.

Stabilita ve vodném prostředí byla studována pomocí ¹H, případně ¹⁹F NMR spektroskopie pro komplexy (3)-(6), pro srovnání bylo studium provedeno i pro výchozí chloro-komplex (2). Množství komplexu potřebné pro přípravu 1 mM-roztoku v 600 μl roztoku bylo rozpuštěno v DMF-*d*₇. Těsně před zahájením měření bylo do tohoto roztoku přidáno odpovídající množství solného roztoku s fosfátovým pufrům (PBS, phosphate buffered saline) v D₂O (pH = 7,4). DMF-*d*₇ byl použit z důvodu nízké rozpustnosti Ta(V) komplexů ve vodě. Výsledný poměr DMF-*d*₇: PBS v D₂O činil 1:1 nebo 3:1 (v/v). Měření i uchovávání roztoků mezi měřeními probíhalo za laboratorní teploty.

Chloro komplexy byly obecně méně rozpustné ve vodu-obsahujícím mediu, proto byla hydrolýza studována v DMF-*d*₇: PBS v D₂O v poměru 3:1. Studovaný komplex (2) se ukázal ve zvolené směsi rozpouštědel jako velmi stabilní (Obrázek č. 34), žádná změna nebyla pozorována v ¹H ani ¹⁹F NMR spektrech po dobu 48 hodin.

Karboxyláto komplexy byly studovány v mediu v poměru 1:1. Za těchto podmínek naopak komplexy podléhaly velmi rychlé hydrolýze. V podstatě ihned po smíchání byl pozorovatelný signál uvolněného DCA ligandu v případě komplexů (3) a (4) a také ve všech případech přibyl nový signál methylových skupin Cp* ligandu odpovídající produktu hydrolýzy, tedy vzniklého aqua/hydroxo komplexu. Konkrétně pro komplex (3) byl ihned po smíchání pozorovatelný dvojí signál odpovídající

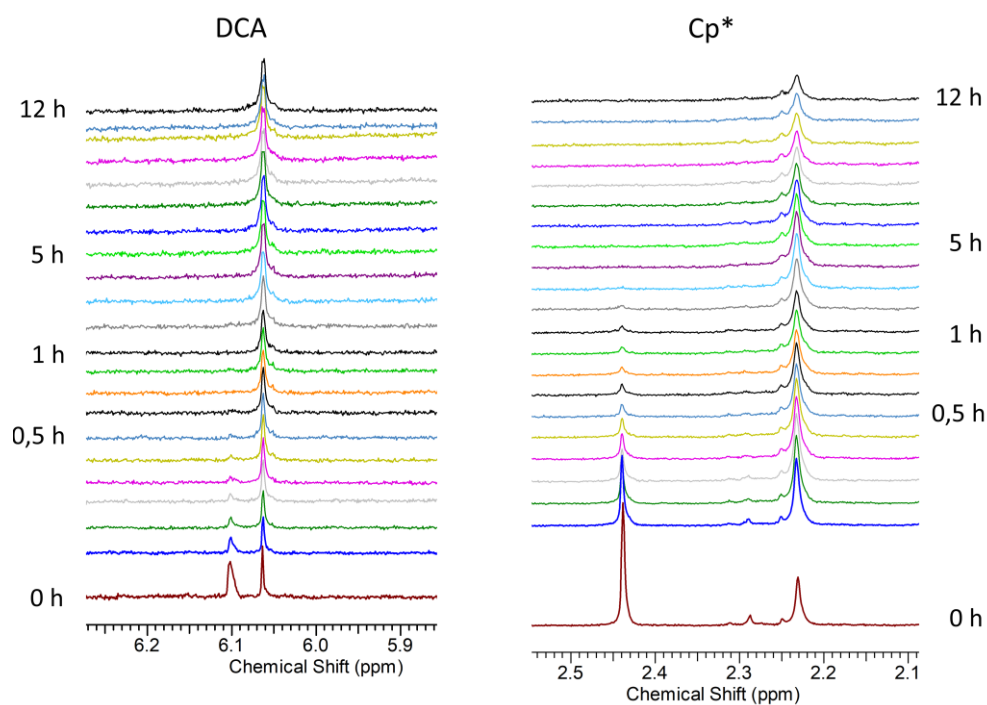


Obrázek č. 34: Srovnání ¹H NMR spekter komplexu 2 v DMF-*d*₇: PBS v D₂O v poměru 3:1 (v/v) měřených ihned po rozpuštění a po 48 hodinách

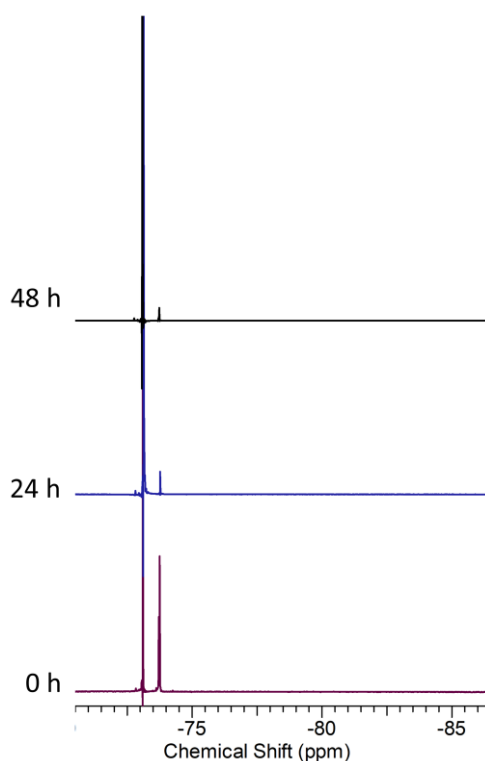
DCA skupině v 6,10 ppm (původní komplex) a 6,06 ppm (uvolněný DCA) v poměru cca 2:1 a také dvojí signál Cp* ligandů v 2,44 ppm (původní komplex) a 2,23 ppm (produkt hydrolýzy). Intenzita signálů původního komplexu v čase ubývala, až v čase cca 4h úplně vymizely (Obrázek č. 35).

V případě komplexů (5) a (6) hydrolýza probíhala ještě rychleji, ihned po rozpuštění byl Cp* dominantní signál produktu hydrolýzy v 2,23 ppm ku původnímu Cp* signálu komplexu v 2,43 ppm v poměru 10:1. V průběhu 24 hodin docházelo k postupnému vylučování sraženiny v NMR kyvetách, což vedlo ke zhoršení kvality a vypovídací hodnoty spekter. Roztok nad sraženinou byl pro komplex (6) tedy centrifugací oddělen, žlutá sraženina byla znovu rozpuštěna a takto získané vzorky byly znovu proměřeny. ^1H NMR spektra měla vzhledem k velmi nízké koncentraci vysokou hladinu šumu, naopak ^{19}F NMR prokázalo, že v roztoku byla přítomna pouze 3FAC skupina a sraženina obsahovala jednu komplexní částici s oběma typy atomů fluoru – tedy 3FAC a salaph-F ligandů.

Následně byl reprezentativní komplex (6) také studován v mediu ve výše uvedeném poměru 3:1. V tomto mediu probíhala hydrolýza výrazně pomaleji, ihned po rozpuštění byl poměr výchozí komplex: produkt hydrolýzy roven 2:1 a dokonce i po 48 hodinách byl výchozí komplex v ^1H NMR spektru detekován v množství cca 2% oproti integrální intenzitě Cp* signálu produktu hydrolýzy. Komplex (6) byl zvolen pro nejvyšší množství atomů fluoru ve struktuře, které umožnilo přehlednější detekci průběhu hydrolýzy pomocí ^{19}F NMR spektroskopie, kdy byly jednoznačně pozorovány dva páry signálů: pro původní komplex - 73,75 ppm a -120,14 ppm, pro produkt hydrolýzy -73,10 ppm a -124,24 ppm (Obrázek č. 35).



Obrázek č. 35: Sada ¹H NMR spekter v čase 0-12 h měřených pro komplex (3) v DMF-*d*₇: PBS v D₂O v poměru 1:1 (v/v) v oblastech chemických posunů vodíkových signálů DCA skupiny (vlevo) a Cp* ligandu (vpravo).

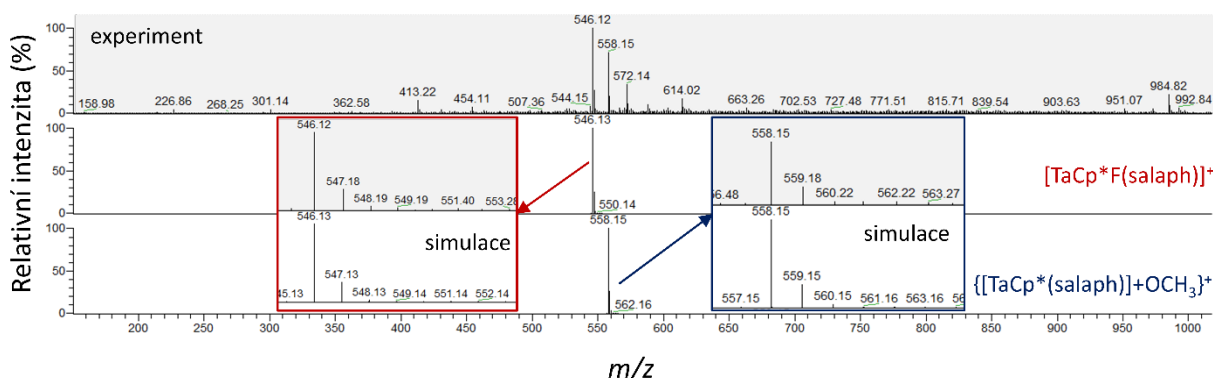


Obrázek č. 36: Srovnání ¹⁹F NMR spekter komplexu (6) v DMF-*d*₇: PBS v D₂O v poměru 3:1 (v/v) měřených ihned po rozpuštění a po 24 a 48 hodinách v oblasti chemického posunu atomů fluoru 3FAc skupiny

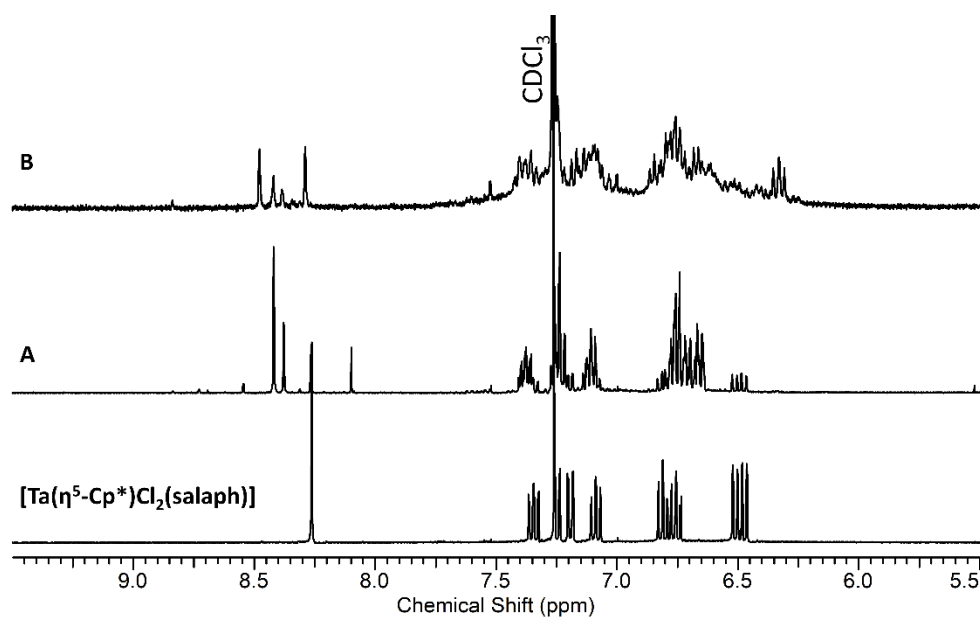
4.4. Neúspěšné syntézy

Kromě výše popsáných komplexů (3) - (7) byly provedeny pokusy o přípravu fluoro, acetáto a oktanoáto komplexů. Přes několik pokusů za různých reakčních podmínek se nepodařilo tyto komplexy připravit jako chemická individua.

Postup přípravy fluoro-komplexu zahrnoval použití sušících činidel (MgSO_4 , molekulové síto) jako nejjednodušší pokus o eliminaci vlivu přítomné vody na průběh syntézy. I když hmotnostní spektrum izolovaného žlutého produktu nasvědčovalo přítomnosti fluoro-komplexu – detekovaný $\{\text{M-F}\}^+$ adukt se 100% relativní intenzitou ve spektru (Obrázek č. 37), ^1H NMR spektrum ukázalo přítomnost směsi produktů (Obrázek č. 38). V rámci seznámení se s prací na argon-vakuové lince byl proveden i jeden pokus přípravy tohoto komplexu v inertních podmínkách, ale z výsledků ^1H NMR spektra bylo opět zřejmé, že bude nutné reakční podmínky dále optimalizovat.



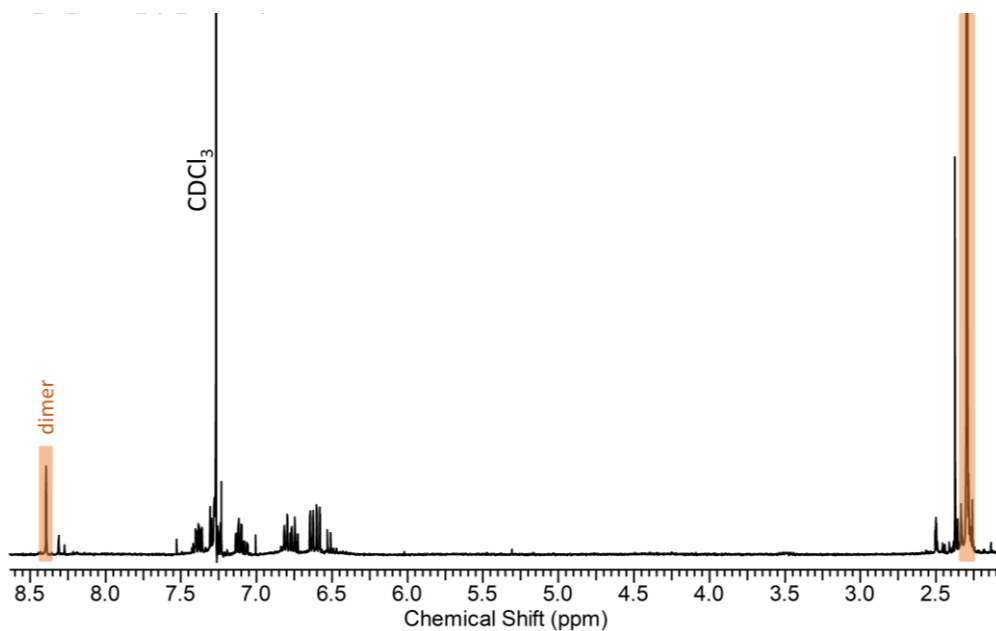
Obrázek č. 37: Porovnání ESI^+ hmotnostního spektra produktu syntézy fluoro komplexu (nahore) a simulace izotopového rozložení pro ionty $[\text{M-F}]^+$ (uprostřed) a methanoláto aduktu o složení $\{[\text{TaCp}^*(\text{salaph})]+\text{OCH}_3\}^+$.



Obrázek č. 38: Srovnání ^1H NMR spekter výchozího dichloro komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (**1**) (*dole*) a produktů syntézy fluoro komplexu v inertní atmosféře (A) a za použití sušidel (B)

Výchozím komplexem pro přípravu např. fluoro-komplexů může být i trifláto komplex, jelikož triflát je snadno odstupující ligand. Proto byl proveden pokus o izolaci tohoto komplexu, který byl úspěšný pouze pro komplex s nesubstituovanou Schiffovou bází salaph (**7**). Komplex se salaph-F ligandem se ale nepodařilo izolovat jako chemické individuum, protože elementární analýza, ale zejména ^1H NMR spektroskopie poukázala na vznik směsi tří produktů, což bylo patrné i z ^{19}F NMR spektra.

Dalšími neúspěšnými syntézami byly provedené substituční reakce s nesubstituovanými karboxyláty – octanem a oktanoátem stříbrným. Byly provedeny pokusy o přípravu těchto komplexů za použití mikrovlnného syntetizátoru, ale i mícháním za laboratorní i zvýšené (50 °C) teploty za použití reakční doby od 24 hodin po 72 hodin. Vzniklé produkty byly obtížně izolovatelné. Po odpaření reakčního rozpouštědla do sucha se produkt vyloučil ve formě gelu, který byl rozsuspendován v hexanu. Nerozpustná část byla izolována centrifugací a hexanová fáze byla ponechána k volnému odpařování. Analýza ^1H NMR spekter nerozpustného podílu v obou případech ukázala přítomnost dominantně signálů odpovídajících vodíkovým atomům z alifatického řetězce acetáto a oktanoáto částic. Z hexanové fáze se vyloučily monokrystaly v obou případech odpovídající dimernímu komplexu (**8**). NMR analýza izolovaného podílu z hexanové fáze ale opět ukázala na přítomnost několika částic, nejen dimeru (**8**) (Obrázek č. 39).



Obrázek č. 39: ^1H NMR spektrum podílu z hexanové fáze izolovaného při neúspěšné syntéze Ta(V) oktanoáto komplexu se salaph, označené jsou signály jednoznačně odpovídající dimernímu komplexu $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})_2]$ (**8**); vzorek byl rozpuštěn v CDCl_3 .

5. ZÁVĚR

V rámci této bakalářské práce byla vypracována literární rešerše zabývající se obecnou charakteristikou prvku tantalu a dalších kovových neplatinových prvků, jejich komplexními sloučeninami a jejich současnými výsledky i budoucím potenciálním uplatněním v různých sektorech medicíny. Popsané syntézy se soustředily na přípravu polosendvičových komplexů tantalu, s variací nových monodentátních ligandů, vykazující potenciál využití jakožto nových terapeutik v onkologické léčbě. Z úvodně syntetizovaných Schiffových bází 2- $\{(E)-[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol ($H_2\text{salaph}$) a fluorem substituované 4-fluor-2- $\{(E)-[(2\text{-hydroxyfenyl)imino]methyl}\}$ fenol ($H_2\text{salaph-4F}$) byly reakcí s komplexem tantalu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_4]$, kde $\text{Cp}^* =$ pentamethylcyklopentadienyl, připraveny výchozí komplexy $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph})]$ (**1**) a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2(\text{salaph-4F})]$ (**2**). U připravených komplexů byly postupně provedeny reakce s vybranými stříbrnými solemi za cílem substituovat přítomný chloro ligand. První úspěšně připravené komplexy byly připraveny reakcí s dichloracetátem stříbrným, kde vzniklý práškovitý $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph})]$ (**3**) vykazoval povahu chemicky čisté látky a rovněž byla i testována jeho stabilita ve vodném prostředí, kde však komplex podléhal velmi rychlé hydrolyze. U analogického komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{DCA})_2(\text{salaph-4F})]$ (**4**) bylo dosaženo obdobných výsledků. Reakcí s trifluoracetátem stříbrným se podařilo připravit krystalické produkty $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph})]$ (**5**) a $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(3\text{FAc})_2(\text{salaph-4F})]$ (**6**) ve vysoké chemické čistotě. Tyto pozitivní výsledky byly prezentovány na konferenci Barrande – Vltava konané v srpnu 2023 v Olomouci. U komplexů byla také prokázána rychlá hydrolyza. Na závěr byly provedeny syntézy komplexů s triflátovým ligandem přímou reakcí s trifluormethansulfonátem stříbrným a úspěšně se podařilo připravit a izolovat komplex $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{OTf})_2(\text{salaph})]$ (**7**). V průběhu realizace experimentální části se podařilo syntézou s octanem stříbrným připravit jako vedlejší produkt reakce dimer $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$, bohužel opakováním syntézy se dimer znovu cíleně připravit nepodařilo a výsledkem byla pouze směs produktů. Dále byl vyzkoušen i postup syntetizování fluoro komplexu $[\text{Ta}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{F}_2(\text{salaph})]$, z dusičnanu stříbrného a fluoridu amonného. Tento postup se ukázal jako neúčinný a požadovaný komplex se izolovat nepodařilo. V budoucnu bude reakce prováděna v inertní atmosféře vakuové linky a za použití silnějších fluoračních činidel. Dále byly provedeny syntézy s oktanoátem stříbrným, kde byl pozorován vznik opět di- μ -oxido-můstkovaného dimeru $[\text{Ta}(\mu\text{-O})(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{salaph})]_2$ (**8**) (Obrázek č. 33). Všechny komplexy byly charakterizovány pomocí přesných analytických metod NMR spektroskopii, elementární analýzou a hmotnostní spektrometrií.

6. POUŽITÁ LITERATURA

1. <https://www.cancer.gov/> - National Cancer Institute at the National Institutes of Health. *The "Accidental" Cure—Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin* [on-line]. Olomouc: [cit. 2024-03-30]. Dostupné z: <https://1url.cz/Cu6da>.
2. DAK, Milan. *Syntéza a charakterizace polosendvičových komplexů tantalů*. Olomouc, 2018, Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: Pavel Štarha.
3. STARHA, Pavel; TRAVNICEK, Zdenek a DVORAK, Zdenek. A cytotoxic tantalum(V) half-sandwich complex: a new challenge for metal-based anticancer agents. Online. *CHEMICAL COMMUNICATIONS*. 2018, roč. 54, č. 68, s. 9533-9536. ISSN 13597345. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c8cc05223a>. [cit. 2024-03-30].
4. HALL, I.H.; TOLMIE, C.E.; BARNES, B.J.; CURTIS, M.A.; RUSSELL, J.M. et al. Cytotoxicity of tantalum(V) and niobium(V) small carborane complexes and mode of action in P388 lymphocytic leukemia cells. Online. *Applied Organometallic Chemistry*. 2000, roč. 14, č. 2, s. 108-118. ISSN 02682605. Dostupné z: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0739\(200002\)14:2108::AID-AOC9633.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0739(200002)14:2108::AID-AOC9633.0.CO;2-4). [cit. 2024-03-30].
5. CHANDRA, Girish; SINGH, Durg Vijay; MAHATO, Gopal Kumar a PATEL, Samridhi. Fluorine-a small magic bullet atom in the drug development: perspective to FDA approved and COVID-19 recommended drugs. Online. *Chemical Papers*. 2023, roč. 77, č. 8, s. 4085-4106. ISSN 03666352. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s11696-023-02804-5>. [cit. 2024-03-30].
6. REMY, Heinrich a ŠKRAMOVSKÝ, Stanislav. *Anorganická chemie*. II. díl. 2. české vyd. Přeložil Milan DRÁTOVSKÝ. Praha: SNTL - nakladatelství technické literatury, 1971. ISBN nevedeno. s. 137-142.
7. <https://www.rsc.org/> - Royal Society of Chemistry. *Tantalum*. [on-line]. Cambridge: [cit. 2024-03-30]. Dostupné z: <https://1url.cz/Bu6jn>.
8. COTTON, F. Albert a WILKINSON, Geoffrey. *Anorganická chemie: souborné zpracování pro pokročilé*. Přeložil Jiří MAŠEK, přeložil Lubor JENŠOVSKÝ. Praha: Academia, 1973. ISBN nevedeno. s. 884-886.
9. HESLOP, R. B. a JONES, K. *Anorganická chemie: průvodce pro pokročilé studium*. Přeložil Karel DOSTÁL, přeložil František JURŠÍK. Praha: SNTL - Nakladatelství technické literatury, 1982. ISBN nevedeno. s. 662-672.

10. HOUSECROFT, Catherine E. a SHARPE, A. G. *Inorganic chemistry*. Fifth edition. Harlow: Pearson, 2018. ISBN 978-1-292-13414-7. s. 812-815.
11. KYOCERA AVX. KYOCERA AVX. Online. KYOCERA AVX. 2024, 2024-04-15. Dostupné z: <https://www.kyocera-avx.com/>. [cit. 2024-04-23].
12. MCGACHY, Lenka; TOMÁŠOVÁ, Pavla a ROŠKOVÁ, Zuzana. *Toxikologie a ekotoxikologie I*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2021. ISBN 978-80-7592-097-3.
13. CHOURFA, H.; BOULOSSA, H.; MIGONNEY, V. a FALENTIN-DAUDRÉ, C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. Online. *Acta biomaterialia*. 2019, roč. 83, s. 37-54. ISSN 18787568. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036>. [cit. 2024-03-30].
14. HUBERT-PFALZGRAF, Liliane. G. (2006). Niobium & Tantalum: Inorganic & Coordination Chemistry. In book: *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/0470862106.ia153>
15. HOUSECROFT, Catherine E. a SHARPE, A. G. *Inorganic chemistry*. Fifth edition. Harlow: Pearson, 2018. ISBN 978-1-292-13414-7. s. 816-817.
16. ELSCHENBROICH, Christoph. *Organometallics*. Third, completely revised and extended edition. Přeložil José OLIVEIRA. Weinheim: Wiley-VCH, [2006]. ISBN 3-527-29390-6. s. 61.
17. CLEGG, William. Synthesis and characterisation of half-sandwich tantalum compounds in oxidation states (I)–(V): tertiary phosphine, acetylene, butadiene, carbonyl, and oxo derivatives. X-Ray crystal structures of [Ta(C5Me5)Cl3(PMe3)] and [Ta(C5Me5)Cl2(CO)2(PMe3)]. Online. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1990, s. 3199-3210. ISSN 13645447. [cit. 2024-04-04].
18. LEXA, Přemysl. *Polosendvičové komplexy tantalu*. Olomouc, 2018, Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: Pavel Štarha.
19. WILLIAMS, D.N.; MITCHELL, J.P.; POOLE, A.D.; SIEMELING, U.; GIBSON, V.C. et al. Half-sandwich imido complexes of niobium and tantalum. Online. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. 1992, č. 5, s. 739 - 751. ISSN 14727773. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/DT9920000739>. [cit. 2024-03-30].
20. <https://x-medics.com> - *The Biocompatibility of Tantalum*. [on-line]. Brøndby: [cit. 2024-03-30]. Dostupné z: <https://1url.cz/5u6dK>.
21. CAMPBELL, S.C. (2024). Tantalum. In *Patty's Toxicology* (eds E. Bingham, B. Cohnsen and C.H. Powell). <https://doi.org/10.1002/0471125474.tox174>

22. <https://www.tanb.org/index> - Tantalum-Niobium International Study Center. *Tantalum for health*. [on-line]. Lasne: [cit. 2024-03-30]. Dostupné z: <https://1url.cz/9u6dz>.
23. WANG, X.; NING, B. a PEI, X. Tantalum and its derivatives in orthopedic and dental implants: Osteogenesis and antibacterial properties. Online. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2021, roč. 208, s. 112055. ISSN 18734367. p. 1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112055>. [cit. 2024-03-30].
24. RAVINDERPAL KOUR SODHI. Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective. Online. *Cancer Therapy*. 2019, roč. 14. ISSN 2473554X. [cit. 2024-03-30].
25. ZHANG, Erlin; ZHAO, Xiaotong; HU, Jiali; WANG, Ruoxian; FU, Shan et al. Antibacterial metals and alloys for potential biomedical implants. Online. *Bioactive Materials*. 2021, roč. 6, č. 8, s. 2569-2612. ISSN 2452199X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.030>. [cit. 2024-03-30].
26. WANG, X.; NING, B. a PEI, X. Tantalum and its derivatives in orthopedic and dental implants: Osteogenesis and antibacterial properties. Online. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2021, roč. 208, s. 112055. ISSN 18734367. pp. 2-12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112055>. [cit. 2024-03-30].
27. CHOURIFA, H.; BOULOUSA, H.; MIGONNEY, V. a FALENTIN-DAUDRÉ, C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. Online. *Acta biomaterialia*. 2019, roč. 83, s. 37-54. ISSN 18787568. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036>. [cit. 2024-03-30].
28. CHEN, Xin; BI, Yikang; HUANG, Moran; CAO, Huiliang a QIN, Hui. Why Is Tantalum Less Susceptible to Bacterial Infection? Online. *JOURNAL OF FUNCTIONAL BIOMATERIALS*. 2022, roč. 13, č. 4, s. 264-279. ISSN 20794983. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jfb13040264>. [cit. 2024-03-30].
29. TOKARSKI, A. T.; NOVACK, T. A. a PARVIZI, J. Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? Online. *The Bone*. 2015, roč. 97-B, č. 1, s. 45-46. ISSN 20494394. Dostupné z: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B1.34236>. [cit. 2024-03-30].
30. DESOIZE, B. Metals and metal compounds in cancer treatment. Online. *Anticancer research*. 2004, roč. 24, č. 3a, s. 1529-44. ISSN 02507005. [cit. 2024-03-30].
31. <https://www.rcptm.com/> - CATRIN – Regional Centre of Advanced Technologies and Materials. *Chemists develop unique tantalum complexes with anticancer activity* [on-line]. Olomouc: [cit. 2024-03-30]. Dostupné z: <https://1url.cz/hu6dB>.

32. KOSHEVAYA, Ekaterina; KRIVOSHAPKINA, Elena a KRIVOSHAPKIN, Pavel. Tantalum oxide nanoparticles as an advanced platform for cancer diagnostics: a review and perspective. Online. *JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY B*. 2021. ISSN 2050750X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/d1tb00570g>. [cit. 2024-03-30].
33. SAJDOVÁ, Aneta. *Využití karboranů v biomedicíně, bakalářská práce*. Praha, 2007, Bakalářská práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: Jan Konvalinka.
34. AL-SAIF, F.A.; AL-HUMAIDI, J.Y.; BINJAWHAR, D.N.; BAKHSH, H.A. a REFAT, M.S. Antibacterial and Anticancer Studies of Mononuclear and Binuclear Complexes of Tellurium(IV), Tantalum(V), Selenium(IV), and Niobium(V) Urate by Spectroscopic methods. Online. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2021, roč. 88, č. 2, s. 323-331. ISSN 00219037. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10812-021-01177-5>. [cit. 2024-03-30].
35. RŮŽIČKOVÁ, Viktorie. *Cytotoxicita nových palladiových a platinových komplexů, bakalářská práce*. Olomouc, 2022, Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: Kateřina Poláková.
36. BROWN, Andrea; KUMAR, Sanjay a TCHOUNWOU, Paul B. Cisplatin-Based Chemotherapy of Human Cancers. Online. *Journal of cancer sciencetherapy*. 2020, roč. 11, č. 4. ISSN 19485956. [cit. 2024-03-30].
37. TCHOUNWOU, Paul B.; DASARI, Shaloam; NOUBISSI, Felicite K.; RAY, Paresh a KUMAR, Sanjay. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. Online. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021, roč. 13, s. 303-328. ISSN 11791454. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/JEP.S267383>. [cit. 2024-03-30].
38. KESHAVAN, Boregowda a RAMALINGAIAH, Hulivana. Synthesis and spectral studies of the biologically active complexes of tantalum(V) with N-alkylphenothiazines. Online. *Transition Metal Chemistry*. 1997, roč. 22, č. 2, s. 185-188. ISSN 03404285. Dostupné z: <https://doi.org/10.1023/a:1018483617682>. [cit. 2024-03-30].
39. ALJUHANI, E. Medium Controlled Stoichiometric Complexation of Penicillin G-Potassium Drug with Se(IV), Nb(V), Ta(V), and Te(IV) Chlorides: Physicochemical and Antitumor Activity of the Complexes. Online. *Russian Journal of General Chemistry*. 2019, roč. 89, č. 5, s. 1042-1050. ISSN 10703632. Dostupné z: <https://doi.org/10.1134/S1070363219050268>. [cit. 2024-04-15].
40. FENG, S.; ROOF, G.R. a CHEN, E.Y.-X. Tantalum(V)-based metallocene, half-metallocene, and non-metallocene complexes as ethylene-1-octene copolymerization and

- methyl methacrylate polymerization catalysts. Online. *Organometallics*. 2002, roč. 21, č. 5, s. 832 - 839. ISSN 02767333. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/om010702c>. [cit. 2024-03-30].
41. United States Patent. SCHROCK, R. Tantalum catalyst or catalyst precursors. Spojené státy americké. Patent No. 4,197,419. Zapsáno 15.12. 1978.
 42. FREZZA, M.; CHEN, D.; DAVENPORT, A.; SCHMITT, S.; DOU, Q.P. et al. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. Online. *Current Pharmaceutical Design*. 2010, roč. 16, č. 16, s. 1813 - 1825. ISSN 13816128. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/138161210791209009>. [cit. 2024-03-30].
 43. LIN, Ke; ZHAO, Zi-zhuo; BO, Hua-ben; HAO, Xiao-juan a WANG, Jin-quan. Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. Online. *Frontiers in Pharmacology*. 2018, roč. 9. ISSN 16639812. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01323>. [cit. 2024-03-30].
 44. ALESSIO, Enzo a MESSORI, Luigi. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. Online. *Molecules*. 2019, roč. 24, č. 10, s. 1995-1995. ISSN 14203049. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>. [cit. 2024-03-30].
 45. Clinical trial number [NCT04421820](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04421820) for "BOLD-100 in combination with FOLFOX for the treatment of advanced solid tumours." at ClinicalTrials.gov
 46. MURRAY, Benjamin S.; BABAK, Maria V.; HARTINGER, Christian G. a DYSON, Paul J. The development of RAPTA compounds for the treatment of tumors. Online. *Coordination Chemistry Reviews*. 2016, roč. 306, č. Part 1, s. 86-114. ISSN 00108545. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.06.014>. [cit. 2024-04-08].
 47. ŠTARHA, Pavel a TRÁVNÍČEK, Zdeněk. Non-platinum complexes containing releasable biologically active ligands. Online. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019, roč. 395, s. 130-145. ISSN 00108545. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.06.001>. [cit. 2024-04-08].
 48. ŠTARHA, P., Z. TRÁVNÍČEK, J. VANČO a Z. DVOŘÁK: Half-Sandwich Ru(II) and Os(II) Bathophenanthroline Complexes Containing a Releasable Dichloroacetato Ligand. *Mol.* 2018, 23, 1-16.
 49. SETO, E. a YOSHIDA, M. Erasers of histone acetylation: The histone deacetylase enzymes. Online. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014, roč. 6, č. 4. ISSN 19430264. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018713>. [cit. 2024-04-21].

50. ŠTARHA, P.; TRÁVNÍČEK, Z.; KŘIKAVOVÁ, R. a DVOŘÁK, Z. Half-Sandwich Ru(II) Halogenido, Valproato and 4-Phenylbutyrato Complexes Containing 2,2'-Dipyridylamine: Synthesis, Characterization, Solution Chemistry and In Vitro Cytotoxicity. Online. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2016, roč. 21, č. 12. ISSN 14203049. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/molecules21121725>. [cit. 2024-04-15].
51. HANIF, Muhammad; BABAK, Maria V. a HARTINGER, Christian G. Development of anticancer agents: wizardry with osmium. Online. *Drug Discovery Today*. 2014, roč. 19, č. 10, s. 1640-1648. ISSN 13596446. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.016>. [cit. 2024-04-08].
52. PRACHAROVA, Jitka; NOVOHRADSKY, Vojtech; KOSTRHUNOVA, Hana; STARHA, Pavel; TRAVNICEK, Zdenek et al. Half-sandwich Os(ii) and Ru(ii) bathophenanthroline complexes: anticancer drug candidates with unusual potency and a cellular activity profile in highly invasive triple-negative breast cancer cells. Online. *DALTON TRANSACTIONS*. 2018, roč. 47, č. 35, s. 12197-12208. ISSN 14779226. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c8dt02236d>. [cit. 2024-04-15].
53. AGONIGI, Gabriele; RIEDEL, Tina; GAY, M. Pilar; BIANCALANA, Lorenzo; OÑATE, Enrique et al. Arene Osmium Complexes with Ethacrynic Acid-Modified Ligands: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Intracellular Glutathione S-Transferase Inhibition and Antiproliferative Activity. Online. *Organometallics*. 2016, roč. 35, č. 7, s. 1046-1056. ISSN 02767333. Dostupné z: <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00197>. [cit. 2024-04-15].
54. ŠTARHA, P.; TRÁVNÍČEK, Z.; HERCHEL, R.; JEWULA, P. a DVOŘÁK, Z. A potential method to improve the: In vitro cytotoxicity of half-sandwich Os(ii) complexes against A2780 cells. Online. *Dalton Transactions*. 2018, roč. 47, č. 16, s. 5714 - 5724. ISSN 14779234. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c8dt00193f>. [cit. 2024-04-15].
55. PAUL, Parimal. Ruthenium, osmium and rhodium complexes of polypyridyl ligands: Metal-promoted activities, stereochemical aspects and electrochemical properties. Online. *Journal of Chemical Sciences: [Formerly]*. 2002, roč. 114, č. 4, s. 269-276. ISSN 02534134. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/bf02703819>. [cit. 2024-03-30].
56. ŠTARHA, Pavel; DVOŘÁK, Zdeněk a TRÁVNÍČEK, Zdeněk. Half-sandwich Ir(III) and Rh(III) 2,2'-dipyridylamine complexes: Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity against the ovarian carcinoma cells. Online. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2018, roč. 872, s. 114-122. ISSN 0022328X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.07.035>. [cit. 2024-04-17].

57. LIU, Jianke; WU, Xiaofeng; IGGO, Jon A. a XIAO, Jianliang. Half-sandwich iridium complexes—Synthesis and applications in catalysis. Online. *Coordination Chemistry Reviews*. 2008, roč. 252, č. 5, s. 782-809. ISSN 00108545. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.01.015>. [cit. 2024-04-08].
58. SWALLOW, Steven. (2015). Chapter Two - Fluorine in Medicinal Chemistry. In book: *Progress in Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2014.11.001>
59. LOU, Yan; SWEENEY, Zachary K.; KUGLSTATTER, Andreas; DAVIS, Dana; GOLDSTEIN, David M. et al. Finding the perfect spot for fluorine: Improving potency up to 40-fold during a rational fluorine scan of a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor scaffold. Online. *Bioorganic*. 2015, roč. 25, č. 2, s. 367-371. ISSN 0960894X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.11.030>. [cit. 2024-03-30].
60. O'HAGAN, David a YOUNG, Robert J. Future challenges and opportunities with fluorine in drugs? Online. *Medicinal Chemistry Research*. 2023, roč. 32, č. 7, s. 1231-1234. ISSN 10542523. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03094-y>. [cit. 2024-03-30].
61. CHEN, H.; VIEL, S.; ZIARELLI, F. a PENG, L. ¹⁹F NMR: a valuable tool for studying biological events. Online. *Chemical Society reviews*. 2013, roč. 42, č. 20, s. 7971-82. ISSN 14604744. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c3cs60129c>. [cit. 2024-04-17].
62. YUAN, S.; ZHU, Y.; DAI, Y.; WANG, Y.; JIN, D. et al. ¹⁹F NMR Allows the Investigation of the Fate of Platinum(IV) Prodrugs in Physiological Conditions. Online. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. 2022, roč. 61, č. 4, s. e202114250. ISSN 15213773. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/anie.202114250>. [cit. 2024-03-30].
63. MACRAE, C.F.; SOVAGO, I.; COTTRELL, S.J.; GALEK, P.T.A.; MCCABE, P. et al. Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. Online. *Journal of Applied Crystallography*. 2020, roč. 53, s. 226 - 235. ISSN 16005767. Dostupné z: <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>. [cit. 2024-04-24].
64. VELTHEER, John E.; BURGER, Peter a BERGMAN, Robert G. Synthesis and chemistry of the aryliridium(III) fluorides Cp'Ir(PMe₃)(Aryl)F: high reactivity due to surprisingly easy Ir-F ionization. Online. *Journal of the American Chemical Society*. 1995, roč. 117, č. 50, s. 12478-12488. ISSN 00027863. [cit. 2024-04-28].