

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Syntéza a fyzikálně-chemická charakterizace
protinádorově perspektivních vícejaderných
komplexů vybraných přechodných kovů**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor:	Bc. Zdeňka Šinclová
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Učitelství chemie pro víceoborové studium Učitelství biologie pro víceoborové studium Společný základ učitelských oborů
Vedoucí práce:	doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.
Termín odevzdání:	30. 4. 2018

Olomouc 2018

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Bc. Zdeňka Šinclová
Název práce: **Syntéza a fyzikálně-chemická charakterizace protinádorově perspektivních vícejaderných komplexů vybraných přechodných kovů**
Typ práce: Diplomová
Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2018

Abstrakt: V předložené diplomové práci jsou uvedeny výsledky literární rešerše na téma protinádorově aktivních jednojaderných komplexů vybraných platinových kovů a dvojjaderných homo- i heteronukleárních komplexů ruthenia, iridia a osmia.

V experimentální části práce jsou popsány přípravy jednojaderných a dvojjaderných homonukleárních polosendvičových komplexů ruthenia, iridia a osmia, kde jako ligandy jsou použity 2,3-di(pyridin-2-yl)pyrazin a 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxalin (L). Dále byly připraveny dvojjaderné heteronukleární komplexy se stejnými ligandy i centrálními atomy v kombinaci Ru-Ir, Ru-Os a Os-Ir. Produkty obecného složení $[M(\eta\text{-ar})(L)Cl]^+$, $[M_2(\mu\text{-L})(\eta\text{-ar})_2Cl_2]^{2+}$ a $[MM'(\mu\text{-L})(\eta\text{-ar})(\eta\text{-ar}')Cl_2]^{2+}$ byly fyzikálně-chemicky charakterizovány metodami elementární analýzy, hmotnostní spektrometrie, infračervené spektroskopie a 1H NMR spektroskopie; M = Ru, Os nebo Ir, ar = *p*-cymen (pro Ru a Os komplexy) nebo pentamethylcyklopentadienyl (pro Ir komplexy).

Klíčová slova: ruthenium, iridium, osmium, 2,3-bis(2-pyridyl)phenazin, 2,3-bis(2-pyridyl)quinoxalin, jednojaderné komplexy, dvojjaderné komplexy, syntéza, charakterizace
Počet stran: 61
Počet příloh: 1 x CD
Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Bc. Zdeňka Šinclová
Title: **Synthesis and physico-chemical characterization of anticancer perspective polynuclear complexes of selected transition metals**
Type of thesis: Diploma
Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc, Czech Republic
Supervisor: Assoc. Prof. Pavel Štarha, Ph.D.
The year of presentation: 2018

Abstract: The diploma thesis presents the results of literary research on the topic of antitumor active mononuclear complexes of platinum metals and binuclear homo- and heteronuclear complexes of ruthenium, iridium and osmium.

In the experimental part of the thesis, synthesis of mononuclear and dinuclear homometallic and heterobimetallic complexes of ruthenium, iridium and osmium are described, where 2,3-di(pyridin-2-yl)pyrazine a 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxaline act as polydentate *N*-donor ligands. The obtained products of the general composition $[M(\eta\text{-ar})(L)Cl]^+$, $[M_2(\mu\text{-L})(\eta\text{-ar})_2Cl_2]^{2+}$ and $[MM'(\mu\text{-L})(\eta\text{-ar})(\eta\text{-ar}')Cl_2]^{2+}$ were characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, mass spectrometry and 1H NMR spectroscopy; M and M' = Ru, Os or Ir, ar = *p*-cymene (for Ru and Os complexes) or pentamethylcyclopentadienyl (for Ir complexes).

Keywords: ruthenium, iridium, osmium, 2,3-bis(2-pyridyl)phenazine, 2,3-bis(2-pyridyl)quinoxaline, mononuclear complexes, binuclear complexes, synthesis, characterization
Number of pages: 61
Number of appendices: 1x CD
Language: Czech

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci sepsala samostatně pod odborným vedením doc. Mgr. Pavla Štarhy, Ph.D., a to výhradně s použitím citovaných literárních pramenů a zdrojů, které jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Souhlasím, aby tato diplomová práce byla prezenčně zpřístupněna v knihovně katedry anorganické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne

.....

Bc. Zdeňka Šinclová

Poděkování

Chtěla bych na tomto místě poděkovat doc. Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za vedení této diplomové práce, cenné rady a připomínky při jejím vypracování, a také za pomoc při interpretaci získaných analytických výsledků. Dále děkuji zaměstnancům katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, jmenovitě Pavle Richterové za provedení elementárních analýz, Mgr. Aleně Klanicové, Ph.D. za provedení infračervené spektroskopie, RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. za provedení hmotnostní spektrometrie a NMR spektroskopie. V neposlední řadě bych ráda poděkovala Prof. RNDr. Zdeňku Trávníčkovi, Ph.D. za umožnění vypracování této diplomové práce na katedře anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

OBSAH

1	ÚVOD A CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE	7
2	TEORETICKÁ ČÁST	8
	2.1 Protinádorově aktivní komplexy vybraných přechodných kovů	8
	2.2 Protinádorově aktivní platnaté komplexy	8
	2.3 Protinádorově aktivní komplexy dalších platinových kovů.....	11
	2.3.1 Protinádorově aktivní komplexy ruthenia	11
	2.3.2 Protinádorově aktivní komplexy iridia	16
	2.3.3 Protinádorově aktivní komplexy osmia	19
	2.4 Vícejaderné komplexy a jejich protinádorová aktivita	22
	2.4.1 Homometalické dvojjaderné komplexy	22
	2.4.1 Homometalické dvojjaderné komplexy	22
	2.4.1.1 Homometalické dvojjaderné komplexy ruthenia	22
	2.4.1.2 Homometalické dvojjaderné komplexy iridia.....	22
	2.4.1.3 Homometalické dvojjaderné komplexy osmia.....	22
	2.4.2 Heterometalické dvojjaderné komplexy	29
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	34
	3.1 Přístroje a chemikálie.....	34
	3.2 Syntéza.....	34
	3.2.1 Syntéza organických sloučenin	34
	3.2.2 Syntéza jednojaderných a dvojjaderných homometalických komplexů.....	36
	3.2.3 Syntéza dvojjaderných heterometalických komplexů	43
4	VÝSLEDKY A DISKUZE	47
5	ZÁVĚR	52
6	LITERATURA.....	52

1 ÚVOD A CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

Řada kovů je nepostradatelnou součástí jak živočišných, tak i rostlinných organismů, řadí se tedy mezi tzv. biogenní prvky. Tyto prvky jsou organismy přijímány z okolí většinou ve formě solí a jsou nezbytné pro správné fungování buněk, pro transport kyslíku a živin. K esenciálním kovům pro lidský organismus patří zejména železo, kobalt, mangan, zinek, sodík, draslík, hořčík a další. Ovšem ne vždy je přítomnost kovů v těle potřebná a užitečná. Záleží zejména na koncentraci, ve které jsou kovy v organismu nashromážděny. Řada látek má úzké rozmezí koncentrace, ve které jsou jejich účinky žádoucí. Pokud dojde k nedostatku nebo naopak k nadbytku dané látky v organismu stává se pro něj škodlivou a způsobuje toxicitu. Je tedy úzká hranice mezi využitím látky jako léku a mírou jejich škodlivých účinků.

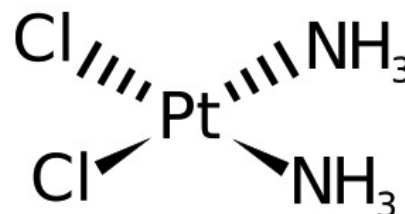
S využitím kovů, jakožto léčiv se můžeme setkat již ve starověku. Tehdy se pro léčbu různých onemocnění používalo hlavně železo, zlato a arsen. V dnešní době využívá medicína nemalé množství léčiv na bázi kovů zejména pro léčbu anémie, astmatu, bipolární poruchy, cukrovky, mrtvice a dalších [1]. Ve druhé polovině dvacátého století, se začala využívat v klinické praxi cisplatina, díky svým chemoterapeutickým účinkům. Bohužel stejně jako u ostatních látek i užívání léčiv obsahujících cisplatinu s sebou nese negativní vedlejší účinky [2]. Proto se snaží mnoho chemiků syntetizovat sloučeniny, které by měly obdobné nebo lepší terapeutické účinky než cisplatina a zároveň by jejich škodlivé projevy byly co nejnižší. Dnes jsou vedle komplexů na bázi platiny popsány jako protinádorově perspektivní komplexní sloučeniny obsahující jiné přechodné kovy jako ruthenium, iridium, osmium, měď, kobalt, palladium, nikl, zlato a jiné [1].

Jedním z cílů této diplomové práce bylo vypracování literární rešerše na téma protinádorově perspektivních komplexů ruthenia, iridia a osmia. Dalším cílem byla syntéza protinádorově perspektivních vícejaderných (homonukleárních i heteronukleárních) komplexů vybraných přechodných kovů, kde jako centrální atomy vystupují atomy Ru, Ir či Os a jejich následná fyzikálně chemická charakterizace pomocí NMR spektroskopie, hmotnostní spektroskopie, infračervené spektroskopie a v neposlední řadě elementární analýzy.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Protinádorově aktivní komplexy vybraných přechodných kovů

Jak již bylo zmíněno, od objevu cytotoxických vlastností cisplatin (Obr. 1.) se rozšířil výzkum dalších protinádorově perspektivních komplexů jiných přechodných kovů. Farmaceutická léčiva na bázi kovů vykazují slibný potenciál pro léčbu širokého spektra onemocnění. Také bylo prokázáno, že některé komplexy přechodných kovů mají i jiné biologicky žádoucí vlastnosti, jako je protizánětlivost, antivirální či antibakteriální aktivita a další [4]. Tato práce je však zaměřena na protinádorově aktivní vícejaderné komplexy ruthenia, iridia, osmia a jejich kombinace.



Obr. 1. Strukturální vzorec cisplatin [3]

2.2 Protinádorově aktivní platnaté komplexy

Některé sloučeniny platiny se díky svým účinkům řadí mezi látky s cytotoxickým či cytostatickým dopadem. Jsou proto hojně využívána v současné lékařské praxi jako protinádorová léčiva [5]. K nejběžnějším cytostatikům a také k jediným mezinárodně schváleným léčivům na bázi platiny patří cisplatina, karboplatina a v neposlední řadě oxaliplatina [6]. Obecně lze říct, že sloučeniny platiny narušují DNA tvorbou vazeb s DNA [7].

Užívání cisplatin jakožto chemoterapeutické látky bylo schváleno roku 1978 a od té doby vstoupilo do klinického testování dalších 23 léčiv na bázi platiny. Testování většiny připravených látek, konkrétně čtrnácti, bylo v průběhu zastaveno. Mezinárodně schváleny byly pouze dvě již uvedené formy, a to karboplatina a oxaliplatina. V některých zemích byly schváleny další tři léčiva, tedy nedaplatina, lobaplatina a heptaplatina. A v různých fázích klinického testování jsou satraplatina, pikoplatina, lipoplatina a ProLindac. V dnešní době jsou další snahy o vývoj léčiv na bázi platiny ve spojení s jinými protinádorově perspektivními prvky, jako například ruthenium, osmium či iridium a jiné [8].

Cisplatina

Cisplatina je triviálně ustálený název pro *cis*-diammin-dichloroplatnatý komplex, tedy *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Jde o malou anorganickou sloučeninu tvořenou centrálním atomem Pt s oxidačním stavem II a koordinačním číslem 4, na který jsou koordinovány dvě molekuly NH₃ a dva chloro ligandy. Právě chloro ligandy jsou aktivními místy, kde může ve vhodném prostředí dojít k záměně jednoho, či obou chloro ligandů za jiný ligand. Jako první syntetizoval cisplatinu tak jak ji dnes známe italský chemik Michele Peyrone roku 1844 [9]. Později se touto sloučeninou zabýval švýcarský chemik Alfred Werner, který ji studoval z pohledu izomerie [2,9]. O vývoj a stadium cytotoxických vlastností se zasadil zejména biofyzik Barnett Rosenberg, který prokázal její chemoterapeutické účinky [2,6,8]. Jak již bylo zmíněno, cisplatina byla mezinárodně schválena jako onkologické léčivo roku 1978.

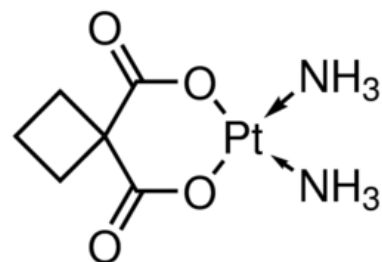
V současnosti se cisplatina používá k léčbě nádorových onemocnění hlavy, krku, plic, žaludku, močového měchýře, děložního čípku. Nejčastější užití této látky je však při léčbě rakoviny vaječníků, a varlat [2,10]. Nelze ovšem tvrdit, že by léčiva na bázi cisplatin neměla žádné vedlejší nežádoucí účinky. Stejně jako ostatní léky mají i tyto produkty negativní účinky, ke kterým patří zejména nefrotoxicita (poškození jater), myelotoxicita (poškození nervových drah), poškození sluchu a někdy i poškození zraku. Problémem je i vrozená rezistence proti tomuto léčivu nebo její postupný vznik [11,12,13]. Dále byl zjištěn dočasný úbytek hmotnosti vedoucí až k přechodné anorexii u krys a také snížení hmotnosti reprodukčních orgánů, snížení počtu spermií, zvýšená mortalita spermií, snížená fertilita a ovlivnění hladiny testosteronu a luteinizačního hormonu u potkanů [14,15]. I přes veškeré nežádoucí účinky jsou léčiva na bázi platiny vhodnou metodou léčby nádorových onemocnění. Pro zvýšení efektivity léčebných procesů se často používá kombinovaná léčba, tedy propojení podávání různých cytostatik s jiným chemoterapeutickým postupem [7].

Mechanismus působení cisplatin na nádorové buňky je poměrně hodně prozkoumán, ale i přesto nejsou všechny kroky známe. Cisplatina je pacientům podávána intavenózně a je transportována do buněk buďto difúzí nebo přes transportní bílkoviny (zejména bílkoviny pro transmembránové přenašeče pro Cu). Uvnitř buňky je cisplatina aktivována a to tak, že dochází k substituci chloro ligandů molekulami vody. Substituce je umožněna nízkou koncentrací chloridových aniontů v intrabuněčném prostředí. Takto aktivovaná látka se váže na DNA díky substituci koordinovaných molekul vody purinovými bázemi za vzniku aduktů cisplatina + purinová báze, kde je cisplatina vázána přednostně na atomy N7 - guanin.

Nejčastěji se tvoří vnitřetězcové můstky 1,2-GG, méně pak 1,2-AG a 1,3-GG. V menším množství vznikají další meziretězcové vazby a jiné monofunkční adukty. Vzniklé adukty ovlivňují sekundární strukturu DNA, dochází k jejímu nevratnému poškození a k inhibici syntézy DNA, což vede k zastavení buněčného cyklu a následně k apoptóze [1,16].

Karboplatina

Tzv. derivátem druhé generace cisplatiny je karboplatina, neboli diammin-[1,1'-cyklobutandikarboxylato-O,O']platnatý komplex (Obr. 2). Narozdíl od cisplatiny, je u karboplatiny vázán místo dvou chloro ligandů jeden bidentátní ligand a to sice 1,1'-cyklobutandikarboxylato skupina, která ve vodném prostředí podléhá hydrolyze mnohem pomaleji než chloro ligandy v cisplatině [18]. Biochemické vlastnosti

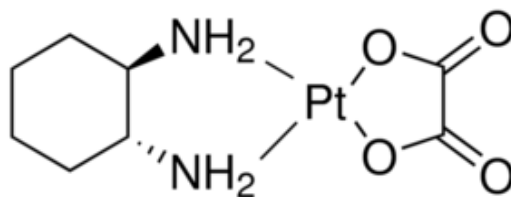


Obr. 2. Strukturální vzorec karboplatiny [17]

karboplatiny jsou obdobné jako u cisplatiny [19]. Jedním z hlavních důvodů pro syntézu karboplatiny je mírnější dopad na ledviny, tedy nižší nefrotoxicita než u cisplatiny. To má spolu s pomalejší hydrolyzou za následek, že je možné užívat karboplatinu v mnohem vyšších dávkách než cisplatinu [12,18]. V dnešní době se karboplatina používá k léčbě karcinomu vaječníků, retinoblastomů, neuroblastomů, nefroblastomů, rakoviny plic a močového měchýře [18]. Samozřejmě, že využívání karboplatiny s sebou nese nežádoucí účinky. Jedním z hlavních negativních dopadů je myelosuprese (útlum aktivity kostní dřeně, tedy útlum krvetvorby) a její důležité příznaky trombocytopenie (snížení počtu krevních destiček v krvi) a neutropenie (nedostatek určité skupiny bílých krvinek). Myelosuprese vyvolaná karboplatinou vede u pacientů až k anemii (chudokrevnosti) [20].

Oxaliplatina

Oxaliplatina, tedy [(1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin][ethandioato-*O,O'*]platnatý komplex (Obr. 3.) je léčivo třetí generace na bázi platiny. Její používání bylo schváleno v Asii, Evropě a Americe roku 2008. Oxaliplatina nemá křížovou rezistenci k cisplatině a je to léčivo, kterým se dají

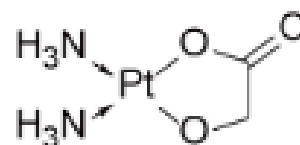


Obr. 3. Strukturální vzorec oxaliplatiny [21]

léčit nádory, které jsou rezistentní proti cisplatině. Hydrolyza oxaliplatiny probíhá pomaleji než u cisplatin, ale i přesto je léčba účinnější. Mechanismus jejího působení na nádorové buňky je obdobný jako u cisplatin. V kombinaci s 5-fluorouracilem a leucovorinem se používá pro léčbu kolorektálních nádorů. A jako jediné léčivo nevyvolává nefrotoxicitu, ototoxicitu (nedoslýchavost) a myelosupresi. Nežádoucím účinkem oxaliplatiny je neurotoxicita [1,22].

Nedaplatina

Stejně jako karboplatina patří i nedaplatina (Obr. 4.) do tzv. druhé generace léčiv na bázi platiny. Jde o diammin[hydroxyacetato-*O,O'*]platnatý komplex (Obr. 4.), který je více rozpustný ve vodě než cisplatin. Vykazuje biologickou aktivitu proti nemalobuněčnému karcinomu plic (NSCLC). Od roku 1995 se v Japonsku využívá pro léčbu rakoviny hlavy, krku, plic, varlat a děložního čípku.



Obr. 4. Strukturální vzorec nedaplatiny [23]

K nežádoucím účinkům tohoto léčiva patří zejména trombocytopenie, dále pak neutropenie a myelosuprese [24,25].

2.3 Protinádorově aktivní komplexy dalších platinových kovů

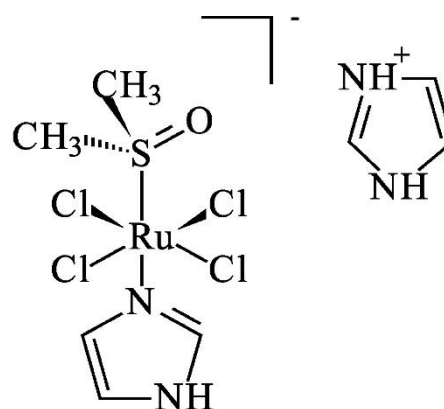
2.3.1 Protinádorově aktivní komplexy ruthenia

Komplexy ruthenia vypadají jako vhodná alternativa cisplatin. Jejich nižší toxicita v porovnání s léčivem na bázi platiny je způsobena tím, že je ruthenium schopno vázat se na transferrin podobně jako železo. Právě díky tomu jsou sloučeniny ruthenia efektivně transportovány do rakovinných buněk [26]. Komplexy ruthenia jsou obecně méně toxické než komplexy na bázi platiny a prokazují aktivitu v buňkách rezistentních na cisplatinu [27]. Nejstabilnějšími komplexy ruthenia ve vodním prostředí jsou ty, ve kterých je ruthenium přítomno v oxidačním stavu +II a +III, i přesto, že se může vyskytovat v oxidačních stavech 0 až +VIII [1].

Nejdříve byly zkoumány komplexy ruthenia s chloro a ammin ligandy, právě kvůli jejich podobnosti s cisplatinou. Byly syntetizovány komplexy $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^+$ a $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, u kterých bylo zjištěno, že se sice na DNA váží, ale nepůsobí jako protirakovinná činidla.

Naopak bylo zjištěno, že komplexy cis -[Ru(NH₃)₄Cl₂]⁺ a fac -[Ru(NH₃)₃Cl₃] mají srovnatelnou protinádorovou aktivitu jako cisplatina. Sloučenina [Ru(NH₃)₃Cl₃] navíc vykazovala nejvyšší účinnost proti EMT-6 sarkomu u myši [28]. Při následném zkoumání bylo odhaleno že Ru(III) se na DNA váže obtížněji než Ru(II), proto byl navržen mechanismus aktivace redukcí, kdy dochází k redukcí neaktivního komplexu Ru(III) na Ru(II), který ochotněji a rychleji zaměňuje chloro ligandy za jiný ligand. Díky tomu, že jsou nádory všeobecně brány jako redukující prostředí (přítomnost kyseliny askorbové a glutathionu) dochází k následné akumulaci Ru(II) v tumorech [1]. Ovšem kvůli nízké rozpustnosti tohoto komplexu ve vodě bylo jeho další testování zastaveno [26]. Pro zvýšení rozpustnosti komplexů ruthenia byly NH₃ ligandy nahrazeny dimethyl sulfoxidovými sloučeninami (DMSO). K prvním komplexům tohoto druhu se řadí cis - a $trans$ -[Ru(DMSO)₄Cl₂], u kterých bylo zjištěno, že $trans$ -izomer vykazuje větší aktivitu než cis -izomer, ale i přesto je stále méně protinádorově aktivní než cisplatina [1]. Navíc bylo prokázáno, že tyto komplexy vyvolávají růst *Escherichia coli*, která inhibuje buněčné dělení [28]. Mezi další komplexy obsahující ruthenium patří NAMI, tedy Na($trans$ -[RuCl₄(DMSO)(Im)]), kde Im = imidazol. První články zmiňující tento komplex pocházejí z roku 1992. Tato látka byla testovaná na myších, u kterých vykazovala nejen vynikající, ale i selektivní biologickou aktivitu proti plicním metastázám řady nádorů včetně NSCLC lidského původu. Jde o předchůdce NAMI-A, který je stabilnější NAMI [1,29].

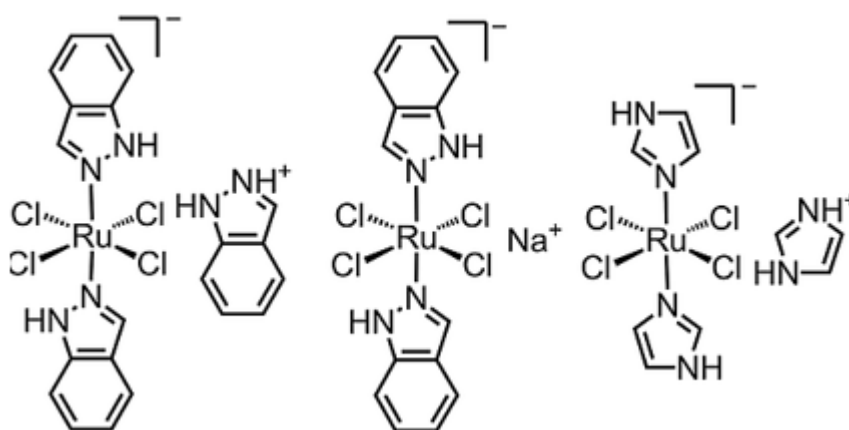
Komplex NAMI-A je (ImH)($trans$ -[RuCl₄(DMSO)(Im)]) (Obr. 5) [1,29]. Tento komplex prošel roku 1999 I. fází klinického testování a o několik let později v roce 2008 byla tato sloučenina zařazena do I/II fáze testování v kombinaci s gemcitabinem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Toto léčivo je ve fyziologickém roztoku nestabilní. Během několika minut dochází k disociaci dvou chloro ligandů, což je doprovázeno uvolňováním DMSO. Byly zjištěny podmínky pro podávání infuze NAMI-A pacientům, kdy dochází jen k malé disociaci DMSO, a to sice pokojová teplota a mírně kyselé



Obr. 5. Strukturální vzorec NAMI-A [30]

pH (3 – 5). Narozdíl od cisplatiny není NAMI-A v zásadě cytotoxická (v průměru až 1000 krát méně), inhibuje proliferaci buněčných linií leukémie (myeloidní i limfoidní), má antimetastatické účinky a *in vivo* inhibuje angiogenezi indukovanou vaskulárním endoteliálním růstovým faktorem (VEGF). I přes mnohá testování je mechanismus účinku zatím nejasný. Jako nežádoucí účinky této látky byly zjištěny přecitlivělost, flebitida, nevolnost, mírná reverzibilní renální disfunkce a neutropenie. V současnosti je NAMI-A jediným léčivem obsahujícím Ru, které dosáhlo II. fáze klinického testování, avšak v nedávné době klinickou studii neúspěšně dokončilo [29,31].

Mezi další protinádorově perspektivní komplexy na bázi ruthenia patří ICR (KP 418), tedy $(\text{ImH})(\text{trans}-[\text{RuCl}_4(\text{Im})_2])$ (Obr. 6.), u něhož díky jeho strukturní podobnosti s NAMI-A byly očekávány obdobné účinky. Byla prokázána aktivita proti myší leukémii P388 a melanomu B16 a také proti kolorektální rakovině u potkanů [28]. Tato sloučenina má sice slibnou protinádorovou aktivitu, ovšem jeho antimetastatické účinky nejsou relevantní. ICR reaguje s DNA podobně jako cisplatin. Experimentálně *in vitro* bylo zjištěno, že nejprve dochází k postupné hydrolyze chloro ligandů, ale následná povaha aktivních metabolitů je zatím neznámá. Různá biologická aktivita KP 418 a NAMI – A může být způsobena jejich odlišnými redoxními vlastnostmi. Pro redukci ICR by bylo zapotřebí silnějšího redukčního činidla, což je v biologickém prostředí vzácnější [32].

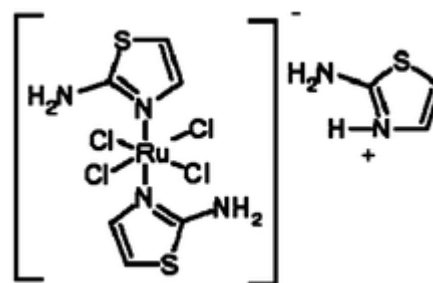


Obr. 6. Strukturní vzorce zleva KP1019, KP 1339, KP 418 [32]

Dalšími komplexy jsou KP 1019 (Obr. 6.) a jeho sodný, ve vodném prostředí lépe rozpustný, analog NKP 1339 (Obr. 6.). Jak u komplexu KP 1019, tedy $(\text{Hind})(\text{trans}-[\text{RuCl}_4(\text{Ind})_2])$, tak u NKP 1339, neboli $\text{Na}(\text{trans}-[\text{RuCl}_4(\text{Ind})_2])$ byla zjištěna vysoká aktivita

proti kolorektálním nádorovým buňkám jak *in vitro*, tak *in vivo*. U obou uvedených sloučenin nebyly prokázány žádné vedlejší účinky. Tyto látky jsou účinně absorbovány buňkami, pravděpodobně pomocí transferrinu a způsobují buněčnou apoptózu. Mechanismus vyvolání buněčné smrti sloučeninami KP 1019 a NKP1339 není doposud znám. Tato léčiva se podávají intravenózně. Předpokládá se, že dochází k silné vazbě Ru komplexu na sérové proteiny jako je transferrin a albumin a následná aktivace komplexu v redukčním nádorovém prostředí. Redoxní aktivita sloučenin ruthenia se uvádí jako hlavní důvod narušení redoxní rovnováhy v buňce, což má za následek zastavení buněčného cyklu v G2/M fázi, tedy zablokování syntézy DNA a indukci apoptózy přes mitochondriální dráhu [27,28]. Obě látky prošly I. fází klinického testování [28].

K dalším komplexům na bázi ruthenia se řadí PMRU 20 (Obr. 7.), který vykazuje neuroprotektivní vlastnosti *in vitro*, a také postrádá významnou cytotoxicitu. Jeho biologické vlastnosti jsou přičítány tomu, že je schopen inhibovat agregaci β -amyloidu a zamezit tvorbě oligomerů, pravděpodobně díky jeho přímým a těsným interakcím s β -amyloidovým peptidem [33].



Obr. 7. Strukturální vzorec PMRU 20 [33]

V neposlední řadě stojí za zmínku skupina komplexů označovaná jako RAPTA komplexy, jejichž obecný vzorec je $[\text{Ru}(\eta^6\text{-ar})(\text{PTA})\text{X}_2]$, kde PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaadamantan, X = halogenid a jako ar = aren (p-cymen, toluen, benzen, benzo-15-crown-5, 1-ethylbenzen-2,3-dimethylimidazol tetraflouroborát, ethylbenzoát nebo hexamethylbenzen) [34]. Jde o látky s potenciálem jakožto protinádorová léčiva, které mají vysokou antimetastatickou a antiangiogenní aktivitu. U Komplexu RAPTA-C je jako aren vázaný p-cymen. Tato látka se podává intravenózně a v krevním séru reaguje výhradně s albuminem [35]. RAPTA-C vykazuje závislost na pH, a to sice tak, že ve zdravých buňkách o pH vyšším než 7 (typicky 7,2) nedochází k poškození DNA, zatím co v hypoxických nádorových buňkách, jejichž pH je nižší než 7 (typicky 6,8) je DNA poškozena. Při nižším pH dochází k protonizaci PTA, a tedy k jeho aktivaci [34]. V roce 2017 popsal Mandal a kol. další sérii komplexů ruthenia, u kterých zkoumali vliv přítomnosti PTA ve sloučeninách na jejich biologickou aktivitu. Biologickou aktivitu testovali proti buněčné linii rakoviny prsu MCF 7, Jurkatově linii leukémie a linii rakoviny děložního čípku HeLa. Nádorové buňky byly

vystaveny působení zvyšujících se koncentrací komplexů a také volným tetrazolovým ligandům po dobu 24 hodin a byla zjišťována proliferace z hlediska hodnot GI_{50} (koncentrace léčiva potřebná k inhibici 50 % buněk) (tabulka 1.). Jako kontrola chemoterapeutického léčiva byl použit adriamycin [31].

Tabulka 1. Přehled hodnot GI_{50} ($\mu\text{M/ml}$) připravených komplexů jiných než lidských nádorových buněčných linií [31]

označení	Komplex	Jurkat	MCF 7	HeLa
1	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymen})\text{L}^1\text{Cl}_2]$	>80	>80	1×10^{-4}
2	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymen})\text{L}^1(\text{PTA})\text{Cl}]\text{PF}_6$	>80	>80	$6,31 \times 10^{-5}$
3	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzen})\text{L}^1\text{Cl}_2]$	neaktivní	>80	$1,46 \times 10^{-4}$
4	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzen})\text{L}^1(\text{PTA})\text{Cl}]\text{Cl}$	>80	>80	>80
5	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymen})\text{L}^2\text{Cl}_2]$	>80	>80	$1,3 \times 10^{-4}$
6	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymen})\text{L}^2(\text{PTA})\text{Cl}]\text{Cl}$	$1,08 \times 10^{-4}$	>80	>80
7	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzen})\text{L}^2\text{Cl}_2]$	neaktivní	>80	>80
8	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzen})\text{L}^2(\text{PTA})\text{Cl}]\text{Cl}$	$6,42 \times 10^{-5}$	$6,88 \times 10^{-5}$	>80
Adriamycin		<0,1	<0,1	<0,1

Obr.8. Zleva L^1 (1-(4-methoxyphenyl)-1H-tetrazol) L^2 1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-tetrazol [31]

Bylo zjištěno, že samotné tetrazolové ligandy (Obr. 8.) jsou ve všech třech liniích neaktivní, kdežto po koordinaci Ru na tyto ligandy je vidět zlepšení cytotoxicity proti různým liniím. Komplexy označené jako 1, 2 a 5 vykazují proti HeLa buněčným liniím značnou antiproliferační aktivitu. Komplex 6 vykazuje vysokou aktivitu proti Jurkatové buněčné linii. A konečně komplex 8 má vysokou antiproliferační aktivitu proti buněčným liniím Jurkata a MCF 7. Z uvedeného měření je možné usuzovat, že přítomnost ligandu PTA koordinovaného na ruthenium zvyšuje ve většině případů (neplatí u komplexů označených 3, 4) antiproliferační aktivitu proti buněčným liniím MCF 7 a Jurkat. U buněčné linie HeLa není žádný takový

trend viditelný. Rozdílné působení připravených komplexů proti různým rakovinným buněčným liniím je pravděpodobně způsobeno rozdílnou stabilitou vazby Ru-L, jejíž disociace je prvním krokem aktivace Ru komplexů v roztoku. Komplexy obsahující PTA a p-cymen (označené 2, 6) podléhají disociaci téměř okamžitě po převedení do roztoku NaCl. Dochází zde k substituci ligandu (L^1 či L^2) za chloro ligand. Ta samá substituce probíhá i u komplexů obsahujících PTA a benzen (označené jako 4, 8), ovšem zde probíhá mnohem pomaleji [31].

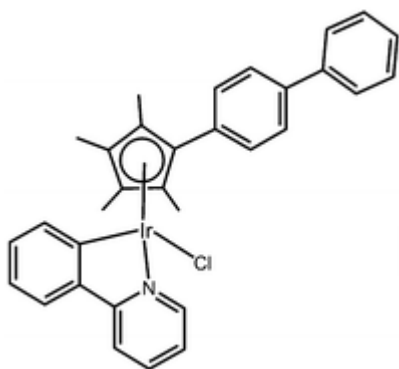
V roce 2003 byly připraveny a charakterizovány komplexy $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}(\text{dpp})]^+$ a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}(\text{dpq})]^+$, kde $\text{dpp} = 2,3\text{-bis}(2\text{-pyridyl})\text{pyrazin}$ a $\text{dpq} = 2,3\text{-bis}(2\text{-pyridyl})\text{quinoxalin}$ (použité i v této diplomové práci). U těchto sloučenin byla popsána struktura, ale dodnes nebyly podrobeny testům na jejich biologické vlastnosti [36].

2.3.2 Protinádorově aktivní komplexy iridia

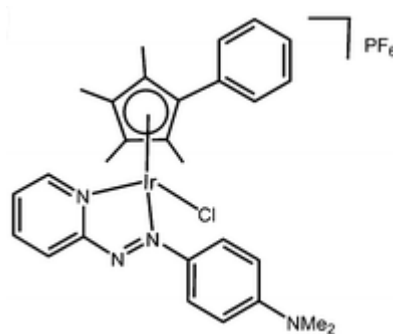
Komplexy iridia se v poslední době dostávají stále více do popředí zájmu vědců. Zejména polosendvičové organokovové komplexy iridia vykazují slibnou protinádorovou aktivitu. U polosendvičových komplexů s obecným vzorcem $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{L}^{\wedge}\text{L}')\text{Z}]^{0/n}$, kde $\text{Cp}^x =$ cyklopentadienyl nebo jeho derivát, $\text{L}^{\wedge}\text{L}' =$ bidentátní ligand s atomy dusíku, kyslíku a/nebo uhlíku, $\text{Z} = \text{Cl}, \text{H}_2\text{O}, \text{py}$ (pyridin) bylo zjištěno, že modifikací ligandů kolem Ir centra může být dosaženo mnohem vyšší biologické aktivity. Např. ke zlepšení protirakovinné aktivity vede záměna neutrálních $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ chelatačních ligandů záporně nabitými $\text{C}^{\wedge}\text{N}$ chelatačními ligandy. Monodentátní ligand Z bývá v těchto sloučeninách nejčastěji Cl, který ve vodném prostředí bývá substituován molekulou vody (podléhá hydrolyze) a právě v tomto místě se potom tvoří vazba s biologickými molekulami. Bylo zjištěno, že komplexy, které snadno hydrolyzují většinou vykazují cytotoxicitu vůči rakovinným buňkám, a naopak sloučeniny nepodléhající hydrolyze nebo špatně hydrolyzovatelné jsou proti nádorovým buňkám neaktivní nebo jen velmi málo aktivní. Dále bylo zjištěno, že u komplexů obsahujících cyklopentadienyl, Ir a $\text{C}^{\wedge}\text{N}$ chelatační ligand se při změně chloridového ligandu za pyridinový nedochází k poklesu protinádorové aktivity, spíše naopak tento komplex je ještě aktivnější než jeho chloridový analog a než cisplatina. Liu a kol. zkoumali sérii osmi polosendvičových komplexů typu $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{xph}})(\text{phpy})\text{Z}]\text{PF}_6$, kde $\text{phpy} = 2\text{-fenylypyridin}$ a $\text{Z} =$ pyridin a jeho deriváty. Byla zjišťována antiproliferační aktivita všech syntetizovaných komplexů proti rakovinným buněčným liniím MCF-7 (prsu), A2780 (vaječnícům) a A549

(plic). Bylo prokázáno, že všechny připravené sloučeniny vykazují alespoň stejnou nebo vyšší cytotoxickou aktivitu jako cisplatina. Komplex $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{phpy})(4\text{-NMe}_2\text{-py})]^+$ vykazoval 36 krát větší aktivitu než má cisplatina; Cp^{bph} = bifenyl a 4-NMe₂-py = 4-dimethylaminopyridin [37].

V roce 2018 byla publikována syntéza a charakterizace dalších dvou komplexů iridia. $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{ppy})\text{Cl}]$ (Obr. 9.), kde ppy = 2-fenylpyridin Cp^{bph} = bifenyl a $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{azpyNMe}_2)\text{Cl}]\text{PF}_6$ (Obr. 10.), kde Cp^{ph} = fenyl a azpyNMe₂ = N,N-dimethylfenylazopyridin. Byla zjištěna značně vysoká protinádorová aktivita připravených komplexů proti rakovinným buněčným liniím COLO205 (tlusté střevo), MDA-MB-468 (prsna) [38].



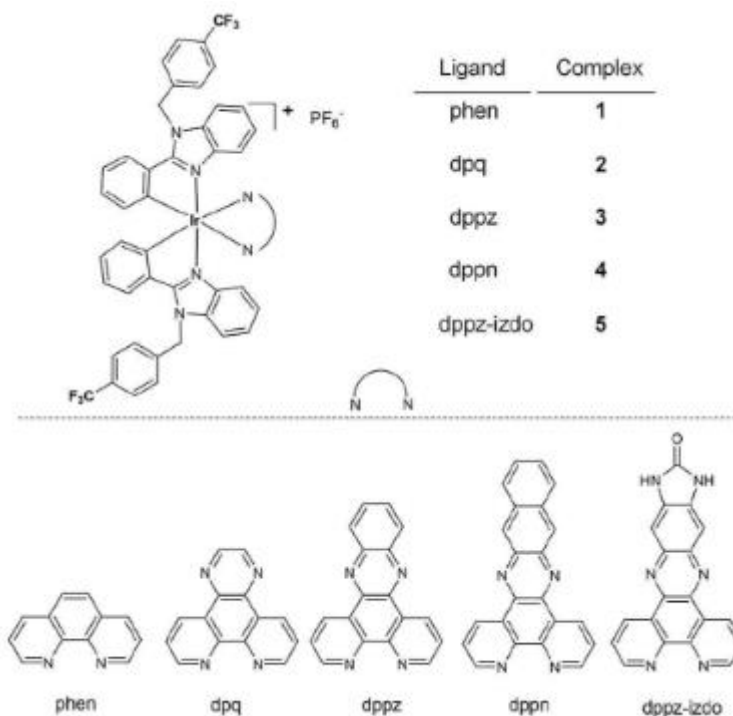
Obr. 9. Strukturální vzorec $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{bph}})(\text{ppy})\text{Cl}]$ [38]



Obr. 10. Strukturální vzorec $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{azpyNMe}_2)\text{Cl}]\text{PF}_6$ [38]

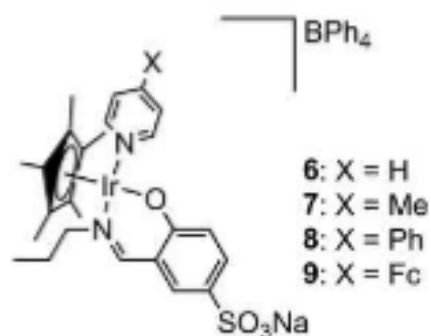
Další skupinou komplexů iridia jsou sloučeniny s obecným vzorcem $[\text{Ir}(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2(\text{N}^{\wedge}\text{N})]\text{PF}_6$ (Obr. 11.), kde $\text{C}^{\wedge}\text{N}$ = 2-fenyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-benzo[*d*]imidazol a jako $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ může vystupovat 1,10-fenantrolin (phen), dipyrido[3,2-*d*:2',3'-*f*]quinoxalin (dpq), dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazin (dppz), benzo[*i*]dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazin (dppn) a dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]phenazin-10,11-imidazolon (dppz-izdo). U této série komplexů je prokázáno, že méně lipofilní komplexy a zároveň méně objemné ligandy vykazují vyšší protinádorovou aktivitu proti rakovinným buněčným liniím A2780 (vaječníků), HeLa (děložního čípku) a MCF 7 (prsna). Zejména komplexy obsahující phen a dpq vykazují vyšší protinádorovou aktivitu než klinicky používané platnaté protinádorové léky. Tyto dva komplexy jsou schopny působit i na rezistentní A2780cis a MCF-7cis linie. Syntetizované

komplexy usmrcují buňky pravděpodobně tak, že inhibují translaci proteinů. Schopnost vázat se na DNA inverzně souvisí s cytotoxicitou komplexů. Na DNA se váží jen ty komplexy, které obsahují prodloužené konjugované aromatické ligandy [39].



Obr. 11. Strukturální vzorec $[\text{Ir}(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2(\text{N}^{\wedge}\text{N})]\text{PF}_6$ a jednotlivých ligandů [39]

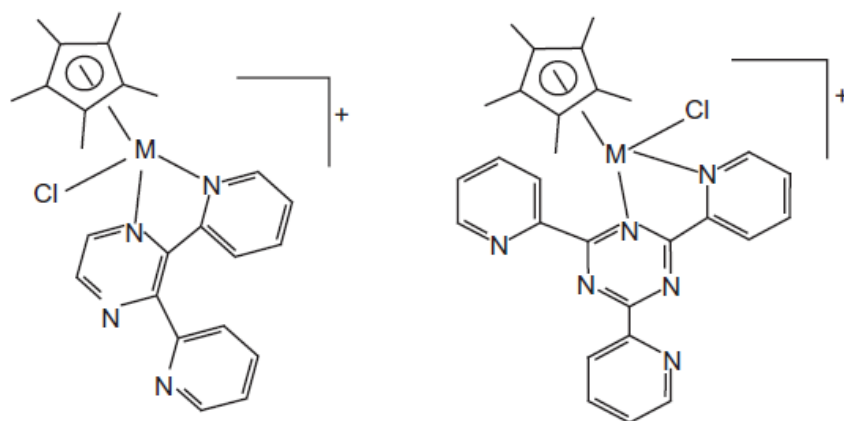
Burgoyne a kol. popsali sérii polosendvičových komplexů iridia(III) obsahujících *N,O*-salicylaldiminosulfonový skelet a pyridinylové ligandy. Byly připraveny čtyři komplexy, přičemž v prvním (ozn. 6) se vyskytoval samotný pyridinyl, ve druhém (ozn. 7) 4-methylpyridinyl, ve třetím (ozn. 8) 4-fenylpyridinyl a ve čtvrtém (ozn. 9) 4-ferrocenylpyridinyl (vše v obr. 12.). Cytotoxicita těchto komplexů byla zkoumána proti rakovinné buněčné linii WHCO1 (jícnu). Byla prokázána mnohem menší protinádorová aktivita všech komplexů než u cisplatiny a také u chloro analogů připravených komplexů, což je způsobeno



Obr. 12. Strukturální vzorec sulfonového *N,O*-salicylaldiminato komplexu [40]

přítomností *N*-donorového ligandu, jako je pyridinyl a jeho deriváty [40].

V roce 2004 byl Bergerem a kol. popsán komplex $[\text{Ir}(\text{dpp})(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}]\text{PF}_6$ (Obr. 13.), kde $\text{dpp} = 2,3\text{-bis}(2\text{-pyridyl})\text{pyrazin}$. Jde o látku se zajímavými fotochemickými a elektrochemickými vlastnostmi, která může být používána jako katalyzátor [41,42]. O rok později tento komplex spolu s $[\text{Ir}(\text{dpq})(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Cl}]\text{PF}_6$ (Obr. 13.), kde $\text{dpq} = 2,3\text{-bis}(2\text{-pyridyl})\text{quinoxalin}$ popsali Govindaswamy a kol. Cytotoxicita a biologické vlastnosti obou látek nebyly doposud zkoumány [41].



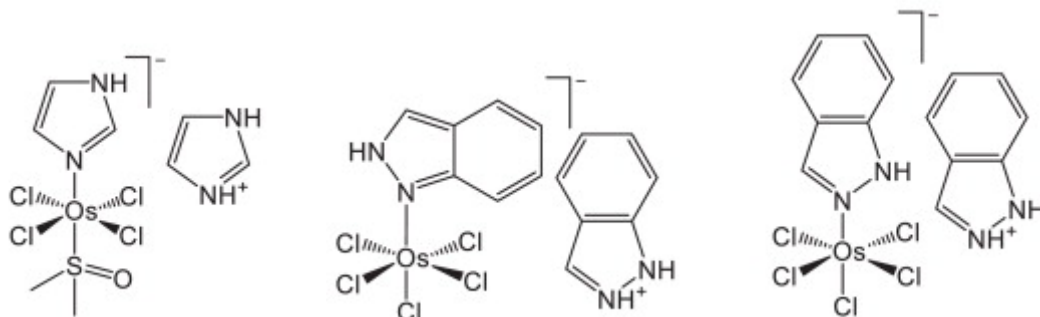
Obr. 13. Strukturní vzorec zleva $[(\text{dpp})(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{ClIr}]^+$, $[(\text{dpq})(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{ClIr}]^+$ [41].

2.3.3 Protinádorové aktivní komplexy osmia

Dalším přechodným kovem, jehož komplexy mají z hlediska protinádorové aktivity perspektivu je osmium. Zejména v posledních 10 letech jsou stále více syntetizovány a charakterizovány komplexní sloučeniny tohoto prvku. Mnoho komplexů osmia působí jako silné inhibitory růstu rakovinných buněk a často jsou účinnější než cisplatina či komplexy ruthenia. To může být zapříčiněno rozdílnými vlastnostmi osmia ve srovnání s rutheniem, a to zejména pomalejší kinetikou při výměně ligandů. Takže s přihlédnutím k relativní inertnosti komplexů osmia a jejich dostatečné stabilitě ve fyziologických podmínkách jsou tyto sloučeniny považovány za vhodné alternativy protirakovinných látek na bázi ruthenia [43].

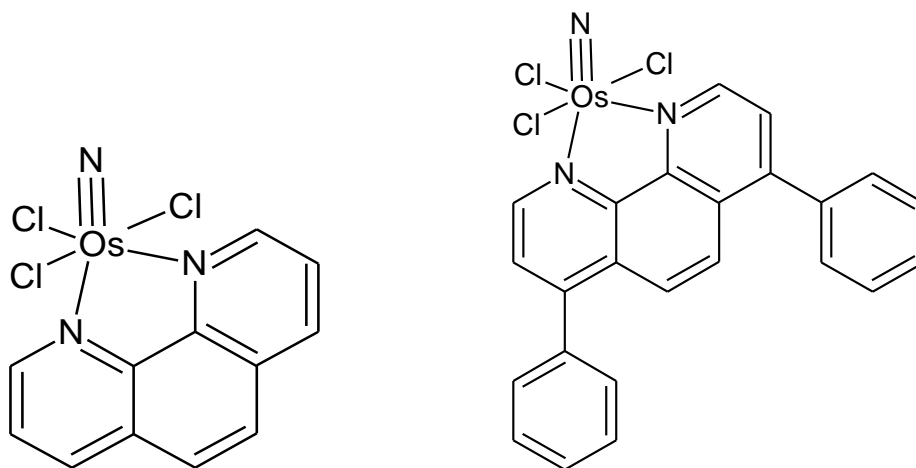
Os(III) analog NAMI-A je na rozdíl od původní sloučeniny velmi odolný vůči hydrolyze. Bylo syntetizováno více variant této sloučeniny (s různým počtem DMSO ligandů), ale při následném zkoumání bylo zjištěno, že pouze komplex obsahující právě jeden DMSO ligand, tedy $(\text{ImH})(\text{trans}-[\text{OsCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})])$ (Obr. 14.) vykazuje významnou antiproliferační aktivitu. Os analog KP1019 $(\text{InH})(\text{trans}-[\text{OsCl}_5(\text{In})])$ (Obr. 14.) byl testován

na Hep3B a SCID nádorech myši, kde inhibuje růst nádoru. Aby bylo dosaženo lepší rozpustnosti těchto látek byly připraveny jejich sodné soli. Zároveň bylo zjištěno že tyto soli mají vyšší aktivitu než původní komplexy [43,44].



Obr. 14. Strukturální vzorce zleva $(\text{ImH})(\text{trans}-[\text{OsCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})])$, $(\text{InH})(\text{trans}-[\text{OsCl}_5(2\text{H-In})])$ a $(\text{InH})(\text{trans}-[\text{OsCl}_5(1\text{H-In})])$ [43]

Další skupina zahrnuje Os(VI) nitrido komplexy. Tyto komplexy obsahují osmium v oxidačním stavu +VI a byla u nich zjištěna vysoká protinádorová aktivita *in vitro* i *in vivo*.



Obr. 15. Strukturální vzorce vlevo $[\text{OsCl}_3\text{N}(1,10\text{-fenantrolin})]$, vpravo $[\text{OsCl}_3\text{N}(4,7\text{-bufenyl-1,10-fenantrolin})]$ [43]

Dané sloučeniny jsou schopny vyvolat zastavení buněčného cyklu v S fázi nebo G2 fázi kvůli poškození či degradaci DNA. Zejména u komplexních sloučenin obsahujících 1,10-fenantrolin (Obr. 15.), 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-fenanthrolin či 4,7-difenyl-1,10-fenanthrolin (Obr. 15.) byla zaznamenána vysoká biologická aktivita proti panelu lidských rakovinných

buněčných linií, dále pak značná selektivita a v neposlední řadě aktivita proti rakovinným liniím rezistentním vůči cisplatině. U komplexu obsahující 4,7-difenyl-1,10-fenantrolin bylo prokázáno, že způsobuje velký endoplazmatický retikulární stres a tak dochází k buněčné smrti nezávisle na p53, tedy apoptóza není zapříčiněna poškozením DNA [43,45].

K další skupině patří Os klastry. Jde o sloučeniny s obecným vzorcem $[\text{Os}_3(\text{CO})_{12-n}(\text{L})_n]$, kde L = nitril, acetonitril, trifenylofosfin, maltol a další. Cytotoxicita těchto komplexů je ovlivněna jejich rozpustností a typem vázaného ligandu. Os klastry obsahující nestabilní ligand (acetonitril, maltol) mají vyšší protinádorovou aktivitu než ty, ve kterých je vázaný ligand stabilní. Je to zapříčiněno jednodušší výměnou ligandů a následnou vazbou na požadovaný cíl. Ještě vyšší protinádorová aktivita byla pozorována u jejich protonizovaných analogů, díky lepší rozpustnosti a jednodušší prostupnosti membránami. Os klastry s vázaným acetonitrem vyvolávají v rakovinných buňkách fragmentaci DNA, inhibici kaspázy, zvýšenou hladinu proteinu p53 a kondenzaci chromatinu, která vede k apoptóze [43,46].

Polosendvičové komplexy mají obecný vzorec $[\text{Os}(\eta^6\text{-aren})(\text{XY})\text{Z}]^+$, kde aren = p-cymen (pcym) nebo bifenylo (bif), XY = např. azopyridinové deriváty a Z = Cl nebo I. Přítomnost bidentátního azopyridinového ligandu (azpy), který zde vystupuje jako σ -donor a silný π -akceptor umožňuje silnou zpětnou donaci elektronů z centrálního kovu na azpy ligand, což ovlivňuje celkovou reaktivitu komplexů. Samotný azpy ligand není cytotoxický, ale po koordinaci osmia vykazuje sloučenina protinádorovou aktivitu proti rakovinným buněčným liniím lidských vaječnicků, prostaty, plic, tračnicku, močového měchýře a prsu. Konkrétně $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{azpy}-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{I})\text{PF}_6$ vykazuje desetkrát větší protinádorovou aktivitu než cisplatina proti všem testovaným buněčným rakovinným liniím a v kombinaci s L-buthionin-sulfoximem byla zjištěna ještě vyšší biologická účinnost proti rakovinným buňkám vaječnicků a plic. Stejně tak komplex $[\text{Os}(\eta^6\text{-bif})(\text{azpy}-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{Cl})\text{PF}_6$ vykazuje značně vysokou protirakovinnou aktivitu. Oba komplexy nepodléhají snadno hydrolyze. Pro zvýšení rozpustnosti byly azpy nahrazeny iminopyridinovými N,N'-donorovými ligandy. Tyto sloučeniny hydrolyzují snadněji, následně se v molekule DNA váží na guanin a vyvolávají zvýšení hladiny reaktivních forem kyslíku (ROS) u rakovinných buněk plic. Pravděpodobně díky tvorbě meziprojektu Os-H jsou schopny oxidovat NADH na NAD^+ . U této skupiny látek bylo zjištěno, že jodokomplexy nevykazují žádnou zkříženou rezistenci s cisplatinou, jsou vysoce selektivní, a že dochází k jejich akumulaci zejména v buněčných membránách.

Pravděpodobný mechanismus jejich účinku souvisí se schopností zastavit buněčný cyklus v G1 fázi a s aktivací kaspázy 3, přičemž jejich aktivita nezávisí na stavu p53 [43,47].

V roce 2018 popsal Štarha a kol. polosendvičový komplex $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpa})(\text{VP})](\text{PF}_6)$, kde dpa = 2,2'-dipyridylamin a VP = valproát (2-propylpentanoát). Komplex vykazoval vysokou cytotoxicitu a selektivitu in vitro vůči rakovinné buněčné linii A2780 (karcinom vaječníku). Bylo zjištěno, že tato látka vyvolává apoptózu rakovinných buněk [48].

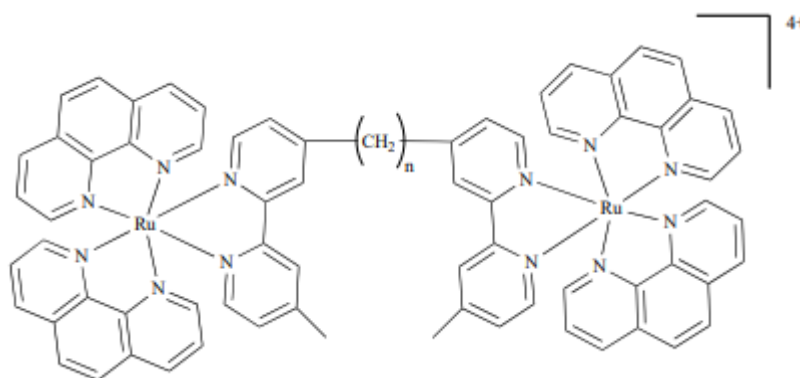
2.4 Vícejaderné komplexy a jejich protinádorová aktivita

Vícejaderné komplexy jsou více zkoumány až v posledních patnácti letech. Jeví se jako vhodná varianta jednojaderných chemoterapeutických léčiv na bázi přechodných kovů. Pokud je v komplexní částici aktivním centrem právě kov, tak po zvýšení jeho zastoupení v látce, či po přidání jiného kovu, dochází ke zvýšení efektivity léčiva a/nebo k modifikaci mechanismu účinku. Doposud bylo syntetizováno značné množství dvojjaderných komplexů platiny, méně už pak ruthenia. Dvojjaderné komplexy iridia a osmia jsou známy pouze ve velmi málo případech.

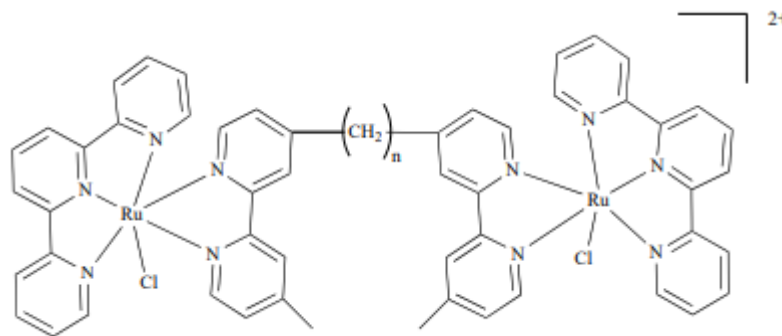
2.4.1 Homometalické dvojjaderné komplexy

2.4.1.1 Homometalické dvojjaderné komplexy ruthenia

Byla syntetizována série homometalických dvojjaderných komplexů ruthenia, kde jednotlivé komplexy obsahovaly polypyridylové ligandy a jeden můstkový ligand, který byl u každého komplexu jinak dlouhý (Obr. 16 a 17).



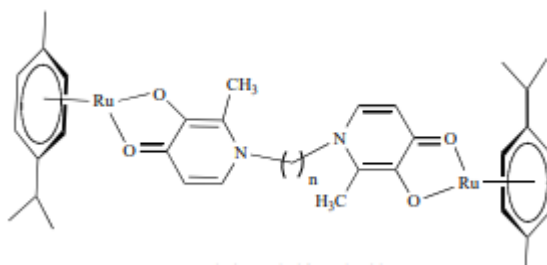
Obr. 16. Obecný vzorec dvojjaderného polypyridylového komplexu ruthenia, kde $n = 2, 5, 7, 10, 12$ či 16 [49]



Obr. 17. Obecný vzorec dvojjaderného polypyridylového komplexu ruthenia, kde $n = 7, 10, 12, 14$ [49]

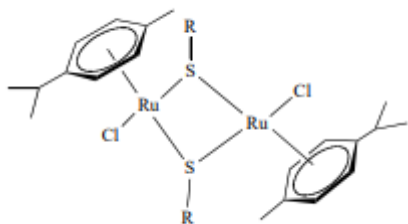
Následně bylo zjištěno, že cytotoxicita v rakovinných buněčných liniích myší leukemie L1210 je přímo úměrně závislá na délce můstkového ligandu. Například komplex, kde $n = 2$ nevykazuje žádnou aktivitu, kdežto cytotoxicita vůči buněčným liniím L1210 komplexu s $n = 16$ byla výrazná. Komplexy obsahující fenanthren se selektivně naakumulovali v mitochondriích rakovinných buněk. Při studii dané série komplexů byly také syntetizovány další analogy těchto sloučenin s nepolárními můstkovými ligandy, ty ovšem nevykazovaly žádnou biologickou aktivitu, což bylo způsobeno jejich málo lipofilním charakterem [49].

K dalším dvojjaderným homometalickým komplexům patří série komplexů s areny odvozenými od maltolu a u můstkového ligandu se v konkrétních látkách mění délka řetězce (Obr. 18). I v tomto případě platí, že s rostoucím počtem CH_2 skupin v můstkovém ligandu roste cytotoxicita látek vůči buněčným liniím SW480 a A2780. Komplex obsahující můstkový ligand s dvanácti CH_2 skupinami má 170-krát vyšší biologickou aktivitu než cisplatina. U této série látek bylo prokázáno, že i počet kovových center ovlivňuje protinádorovou aktivitu jednotlivých látek. Byly provedeny stejné testy s jednojadernými analogy připravených sloučenin a ty nevykazovaly žádnou biologickou aktivitu [49].

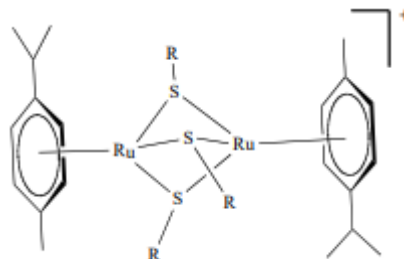


Obr. 18. Obecný vzorec dvojjaderného aren-ruthenium komplexu, kde $n = 2, 3, 4, 6, 8, 12$ [49]

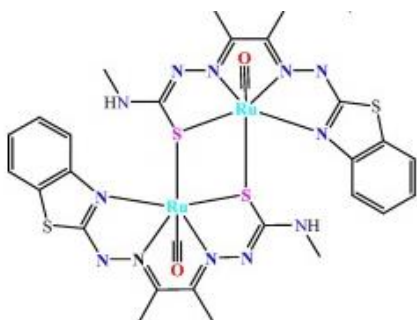
Další skupinou takovýchto komplexů jsou sloučeniny s můstky na bázi derivátů thiolátů. U komplexů v elektroneutralním stavu (Obr. 19.) (obsahující dva můstky) nebyla zjištěna žádná protinádorová aktivita. Naopak jejich kationty (Obr. 20.) (obsahující tři můstkové ligandy) vykazovaly široký rozsah cytotoxicity s tím, že nejefektivnější byly proti rakovinným buňkám vaječníků [49].



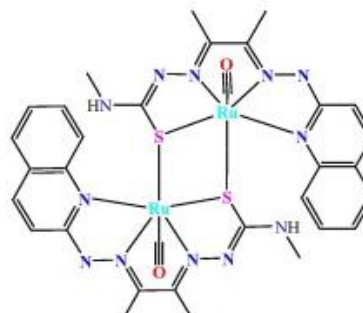
Obr. 19. $[\text{Ru}_2(\text{p-cymen})_2\text{Cl}_2(\text{SR})_2]$, kde $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-tBu}$, C_6H_{11} [49]



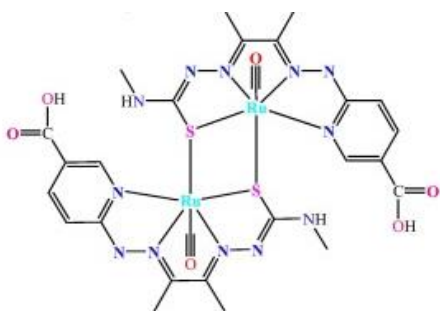
Obr. 20. $[\text{Ru}_2(\text{p-cymen})_2(\text{SR})_3]^+$, kde $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-tBu}$ [49]



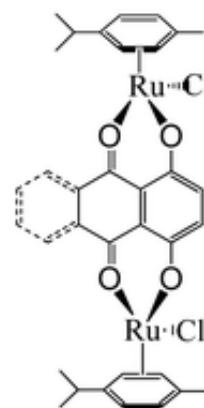
Obr. 21. Strukturní vzorec komplexu 1 [50]



Obr. 22. Strukturní vzorec komplexu 2 [50]



Obr. 23. Strukturní vzorec komplexu 3 [50]



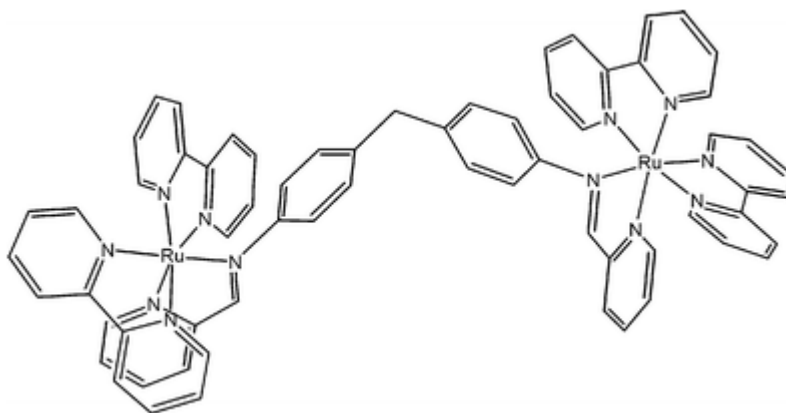
Obr. 24. Strukturní vzorec $[(\eta^6\text{-p-cymen})_2\text{Ru}_2\text{N}(\text{Cl})_2]$ a $[(\eta^6\text{-p-cymen})_2\text{Ru}_2\text{Q}(\text{Cl})_2]$ (s čerchovaným aromatickým cyklem) [51]

Vijayan a kol. publikovali v roce 2016 studii, ve které uvádí syntézy tří dvojjaderných komplexů ruthenia obsahující deriváty thiosemikarbazonu (Obr. 21., 22. a 23.). Kovová centra komplexů jsou zde spojena sulfidickým můstkem. Obecný vzorec těchto látek je $[\text{Ru}_2\text{L}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-S})_2]$, kde L = jednotlivé deriváty thiosemikarbazonu. Všechny tři nové komplexy vykazovaly větší cytotoxicitu proti protinádorovým buněčným liniím MCF-7 (rakovina prsu), A549 (rakovina plic), HepG2 (rakovina jater) než proti buněčné linii Vero (zdravé buňky). V porovnání s cisplatinou je cytotoxicita prvního a třetího komplexu mírně vyšší, druhý komplex vykazuje výrazně vyšší cytotoxicitu. Bylo prokázáno, že komplexy interagují s BSA proteinem. Z dalších provedených testů vyplývá, že všechny tři komplexy indukují apoptózu rakovinných buněk jater [50].

Dalšími komplexy s biologickou aktivitou jsou $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-pcym})_2\text{N}(\text{Cl})_2]$, kde N = naphthazarin (můstkový ligand) a $[\text{Ru}_2(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Q}(\text{Cl})_2]$, kde Q = quinizarin (Obr. 24.). Tyto komplexy vykazují větší afinitu k DNA, kterou pak drasticky modifikují. Způsob interakce s DNA je pravděpodobně následující. Nejprve probíhá substituce chloro ligandu za aqua ligand. Poté se jeden z atomů Ru váže na jeden guanin přes N7 a následně druhý atom Ru na jiný guanin taktéž přes N7. Takže oba substituované aqua ligandy jsou nahrazeny dvěma guaniny stejné molekuly DNA, které jsou na kovové centrum vázány kovalentní vazbou, což značně deformuje strukturu DNA. K tomu platí, že komplex obsahující jako můstek quinizarin, tedy o jeden aromatický kruh v ligandu navíc je pevnější a deformuje DNA více než komplex s naphthazarinem, který je pružnější. U obou komplexů byla zjišťována cytotoxicita v nádorových buňkách MCF-7 (lidský karcinom prsu), A2780 (lidský karcinom vaječnicků) a A2780cis (lidský karcinom vaječnicků rezistentní na cisplatinu). Bylo zjištěno, že komplex s naphthazarinem má cytotoxicitu na nízké úrovni, ale zato vykazuje nižší faktor rezistence než cisplatinu a nejvyšší faktor selektivity. Komplex s quinizarinem má lepší hodnoty cytotoxicity než první komplex, a rezistenci i selektivitu na podobné úrovni [51].

Další skupinou dvojjaderných komplexů ruthenia jsou sloučeniny s obecným vzorcem $[\text{Ru}_2(\text{LL})_4\text{L}^1]\text{PF}_6$, kde LL = 2,2'-bipyridin nebo 1,10-fenantrolin a L^1 = bis(pyridyliminový) můstkový ligand obsahující difenylmethan. Konkrétně $[\text{Ru}_2(\text{bpy})_4\text{L}^1]^{4+}$ (Obr. 25.) a $[\text{Ru}_2(\text{phen})_4\text{L}^1]^{4+}$. Tyto dva komplexy byly testovány proti buněčným liniím HBL100 (lidský karcinom prsu) a SKOV-3 (karcinom vaječnicků). Bylo zjištěno, že tyto komplexy způsobují

jen velmi malou inhibici proliferace buněk, která je spojená s malou rozpustností těchto látek [52].



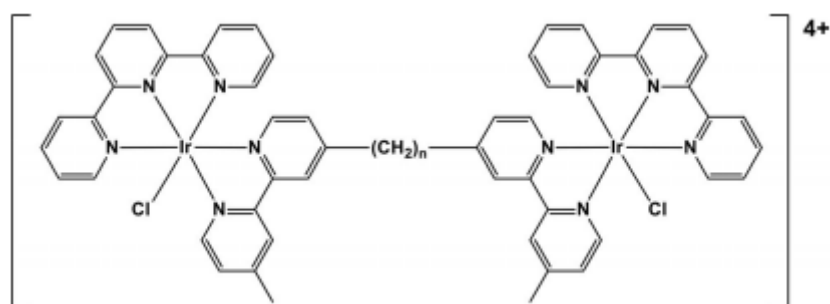
Obr. 25. Strukturální vzorec $[\text{Ru}_2(\text{bpy})_4\text{L}^1](\text{PF}_6)_4$ [52]

Dalšími homometalickými dvojjadernými komplexy ruthenia, u kterých byla studována struktura, popřípadě jejich biologické vlastnosti jsou $[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2]^{2+}$, kde dpq = 2,3-bis(2-pyridyl)quinoxalin. V případě této sloučeniny však nebyly prozatím zkoumány její biologické vlastnosti [36]. A $[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-aren})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$, kde aren = indan, benzen, *p*-cymen či hexamethylbenzene a dpp = 2,3-bis(2pyridyl)pyrazin. Bylo zjištěno, že komplex obsahující jako aren indan podléhá hydrolyze a vzniklé aqua adukty jsou schopny se vázat na plasmidovou DNA a mohou tvořit křížové vazby na malé vzdálenosti. V molekule DNA se tyto látky přednostně váží na guanin a při ozáření dochází ke ztrátě arenu, přičemž vzniká reaktivní meziproduct, který je schopen zvýšit zesíťování DNA. Tato fotoaktivace probíhá nejnárodněji u komplexu obsahující indan [53].

2.4.1.2 Homometalické dvojjaderné komplexy iridia

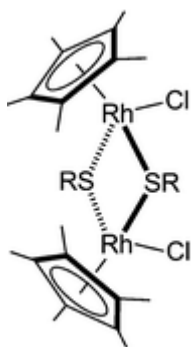
V roce 2015 Pandrala a kol. syntetizovali a popsali sérii dvojjaderných komplexů iridia $[\text{Ir}(\mu\text{-bb}_n)(\text{tpy})_2\text{Cl}_2]$ (Obr. 26.), kde $\text{bb}_n = \text{bis}[4(4'\text{-methyl-2,2'}\text{bipyridyl})\text{-1},n\text{-alkan}$ ($n = 7, 10, 12, 14, 16$) a tpy = 2,2':6',2''-terpyridin. Tyto komplexy byly podrobeny zkoušce na jejich protinádorovou aktivitu proti buněčné linii rakoviny prsu MDA-MB-231 a nemetastatické linii MCF-7. Protirakovinnou aktivitu vykazovaly komplexy, ve kterých $n = 7, 12$ a 16. Bylo zjištěno, že stejně jako u komplexů ruthenia i zde je biologická aktivita závislá na délce řetězce můstkového ligandu. Čím je můstek delší, tím je protirakovinná aktivita vyšší. Komplex $[\text{Ir}(\mu\text{-bb}_{12})(\text{tpy})_2\text{Cl}_2]$ je proti buněčným liniím MCF-7 a MDA-MB-231

čtyřikrát aktivnější než cisplatina. Komplex $[\text{Ir}(\mu\text{-bb}_{16})(\text{tpy})_2\text{Cl}_2]$ prokazoval dobré protinádorové vlastnosti proti buněčné linii MDA-MB-231 a relativní inertnost proti MCF-7. To může být způsobeno tím, že buňky MDA-MB-231 jsou více invazivní. Komplex $[\text{Ir}(\mu\text{-bb}_{16})(\text{tpy})_2\text{Cl}_2]$ byl syntetizován ve formě tří geometrických izomerů, přičemž *trans,trans*-izomer vykazoval jednoznačně vyšší protinádorovou aktivitu než zbylé dva. To je pravděpodobně zapříčiněno jeho vyšší lipofilitou [54].

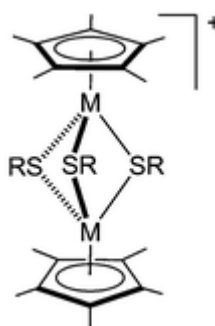


Obr. 26. Strukturální vzorec $[\text{Ir}(\mu\text{-bb}_n)(\text{tpy})_2\text{Cl}_2]$, kde $n = 7, 12, 16$ [54]

Další skupinou připravených dvoujaderných komplexů iridia jsou takové sloučeniny, v nichž jsou přítomny dva nebo tři thiolátové můstkové ligandy. Obecný vzorec komplexu se dvěma můstky je $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\mu\text{-SR})_2\text{Cl}_2]$ (Obr. 27.), kde $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ nebo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$. Obecný vzorec komplexu se třemi můstky je $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\mu\text{-SR})_3]^+$ (Obr. 28.), kde $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ nebo $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-tBu}$.



Obr. 27. Strukturální vzorec $[(\text{C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ir}_2(\mu\text{-SR})_2\text{Cl}_2]$, kde $\text{Rh} = \text{Ir}$ [55]

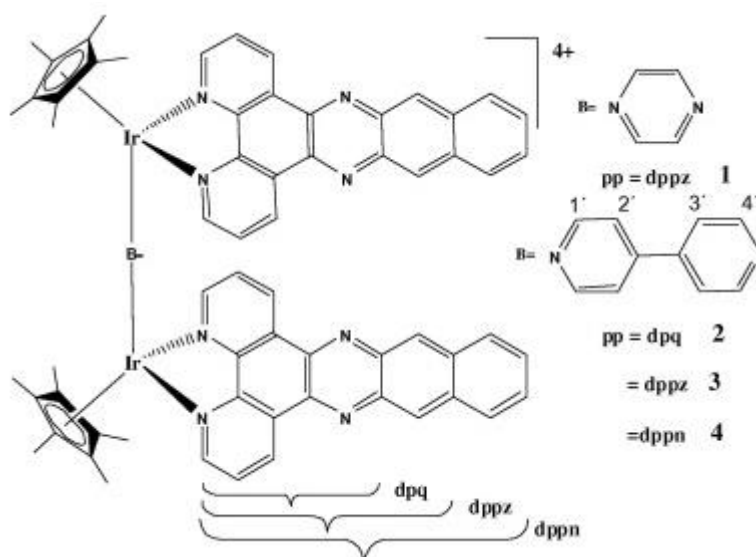


Obr. 28. Strukturální vzorec $[(\text{C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ir}_2(\mu\text{-SR})_3]^+$ [55]

Byla zjišťována biologická aktivita připravených látek proti buněčným liniím rakoviny vaječníků A2780 a A2780cis (rezistentní na cisplatinu) a proti buněčné linii rakoviny ledvin

HEK293. Všechny připravené komplexy vykazují alespoň srovnatelnou či vyšší protinádorovou aktivitu jako cisplatina. Platí, že neutrální komplexy, tedy komplexy obsahující dva thiolátové můstky jsou aktivnější než jejich kationtové analogy [55].

K homonukleárním dvojjaderným komplexům iridia se řadí také komplexy typu $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\text{pp})_2(\mu\text{-p})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$, kde jako pp může vystupovat dipyridophenazin (dppz), (dpq) dipyridoquinoxalin a (dppn) benzodipyridophenazin a můstkový ligand p může být (pyz) pyrazin a (4,4'bp) 4,4'bipyridin (Obr. 29.). Byla zjišťována protinádorová aktivita komplexů $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\text{dppz})_2(\mu\text{-pyz})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$, $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\text{dpq})_2(\mu\text{-4,4'bp})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ a $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\text{dppn})_2(\mu\text{-4,4'bp})](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ proti MCF-7 (karcinomu prsu) a HT-29 (karcinomu tlustého střeva). Bylo prokázáno, že všechny tři komplexy se akumulují v buňkách HT-29 mnohem více než jejich jednojaderné analogy. To je pravděpodobně díky zvýšenému lipofilnímu charakteru připravených sloučenin, což je způsobeno přítomností můstkových ligandů. Co se týče cytotoxicity, tak ta je nižší než u jednojaderných komplexů [56].

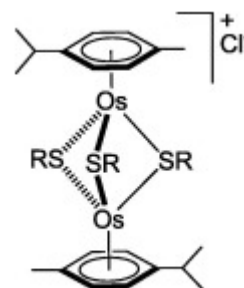


Obr. 29. přehled možných komplexů s obecným vzorcem $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Ir}_2(\text{pp})_2(\mu\text{-p})]$ [56]

Dalším popsáním homometalickým dvojjaderným komplexem iridia je $[\text{Ir}_2(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2(\mu\text{-dpp})\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$. Jde o neplanární sloučeninu, u které doposud nebyly charakterizovány žádné biologické vlastnosti [42].

2.4.1.3 Homometalické dvojjaderné komplexy osmia

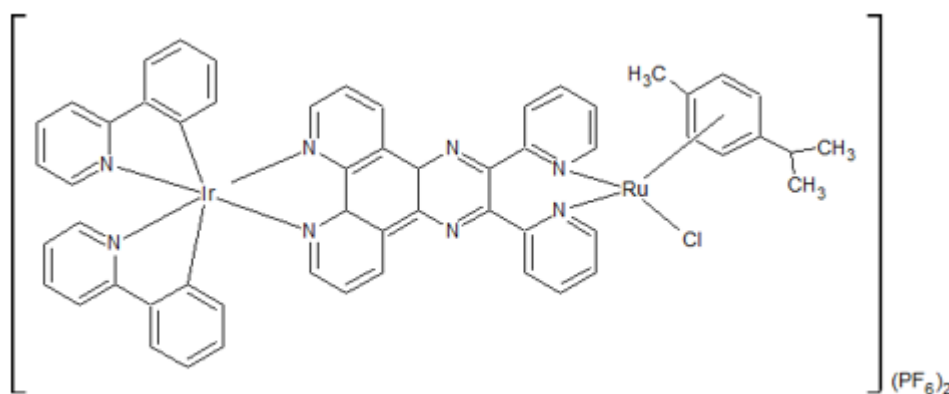
Homometalických dvojjaderných komplexů osmia nebylo doposud nasyntetizováno velké množství. V roce 2014 připravili Gupta a kol. sérii komplexů s obecným vzorcem $[\text{Os}_2(\eta^6\text{-pcym})_2(\mu\text{-SR})_3]^+$ (Obr. 30.), kde jako R mohou vystupovat C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-Me}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-OMe}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-Pri}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-But}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ a $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-But}$. Biologická aktivita byla hodnocena proti nádorovým buněčným liniím A2780 (ovariální), A549 (plicní), B16F10 (melanom), Hela (děložního čípku) a proti nenádorovým buněčným liniím HEK293, CRL115 (buněk embryonálních ledvin) a CRL2120 (normálních fibroblastů). Sloučeniny vykazovaly vysokou cytotoxicitu vůči všem testovaným jak rakovinným, tak nerakovinným buněčným liniím [57].



Obr. 30. Strukturální vzorec $[\text{Os}_2(\eta^6\text{-pcym})_2(\mu\text{-SR})_3]^+$ [57]

2.4.2 Heterometalické dvojjaderné komplexy

Doposud nebylo syntetizováno mnoho dvojjaderných komplexů, ve kterých by byla jakákoliv kombinace ruthenia, iridia či osmia jakožto kovových center. Jediným takovým komplexem je $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\mu\text{-phpy})(\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl})]\text{PF}_6$, kde $\text{phpy} = 2,3\text{-di}(\text{pyridin-2-yl})\text{pyrazino}[2,3\text{-f}][1,10]\text{phenantrolin}$ a $\text{ppy} = \text{polypyridyl}$ (Obr. 31.).

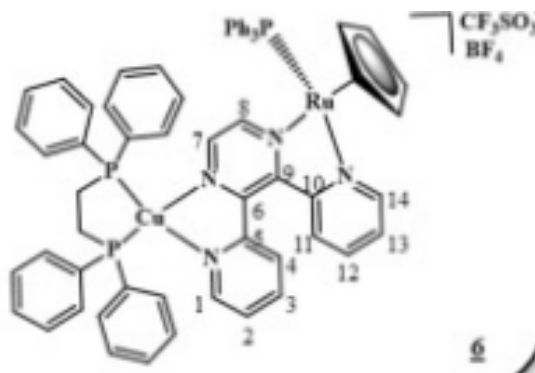


Obr. 31. Strukturální vzorec $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\mu\text{-phpy})(\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl})]\text{PF}_6$ [58]

Protinádorová aktivita tohoto komplexu byla testována proti rakovinným buněčným liniím MCF-7, PC3, SKOV a Ishikawa. Výsledky prokázaly vysokou cytotoxicitu (vyšší než

cisplatina) vůči všem testovaným rakovinným buněčným liniím. Proti MCF-7 rezistentní na cisplatinu vykazuje tato sloučenina dvakrát vyšší cytotoxicitu než proti ostatním zkoumaným rakovinným liniím. Bylo zjištěno, že připravený komplex způsobuje buněčnou smrt v G1 fázi buněčného cyklu a to sice neapoptickým způsobem. Při analýze MCF-7 buněk ošetřených touto látkou byla zjištěna tvorba kyselých vakuol a také fakt, že nedochází ke změně protein Atg7. Díky tomu je možné říci, že připravený dvojjaderný komplex ruthenia a iridia způsobuje v MCF-7 buňkách Atg7 nezávislou autofágii [58].

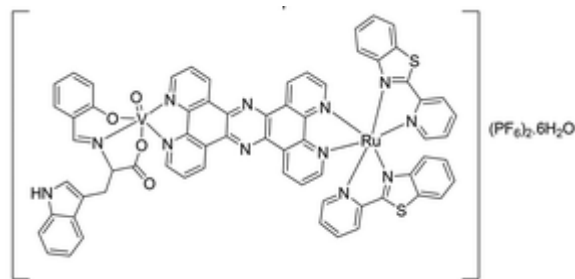
Co se týká heteronukleárních dvojjaderných komplexů, ve kterých je alespoň jeden z centrálních kovů ruthenium, iridium nebo osmium a druhý je jiný kovový prvek, tak těch je již syntetizováno více. Jedním z takových komplexů je $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-dpp})\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PPh}_3)]^{2+}$ (Obr. 32.), kde je jako můstkový ligand použit 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazin. Cytotoxicita tohoto komplexu byla zjišťována proti rakovinným buněčným liniím A2780 (rakovina vaječníků) a MCF-7 (karcinomu prsu). Bylo prokázáno, že tato sloučenina vykazuje vysokou cytotoxicitu proti oběma testovaným rakovinným buněčným liniím. Následně byla cytotoxicita zkoumána proti A2780cis (rezistentní na cisplatinu), kde bylo zjištěno, že připravený komplex je ještě více cytotoxický než v předešlých buněčných liniích. Také byla zjišťována selektivita daného komplexu proti nenádorové buněčné linii HEK293 (embryonální buňky ledvin), kde bylo prokázáno, že i pro tyto buňky je nová látka cytotoxická, tzn. že komplex není selektivní pro nádorové buňky [59].



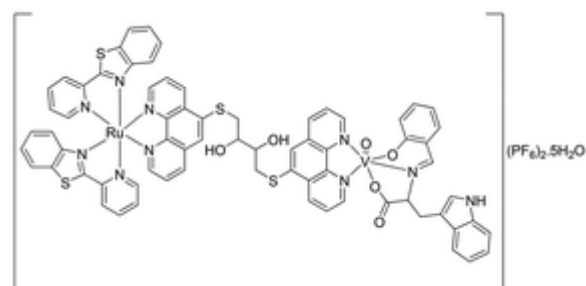
Obr. 32. Strukturální vzorec $[\text{Cu}(\text{dppe})(\mu\text{-dpp})\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{PPh}_3)](\text{CF}_3\text{SO}_3)(\text{BF}_4)$ [59]

Holder a kol. syntetizovaly další dva heterojaderné komplexy. A to sice $[\text{Ru}(\text{pbt})_2(\text{tpphz})\text{VO}(\text{sal-L-trypt})](\text{PF}_6)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Obr. 33.) a $[\text{Ru}(\text{pbt})_2(\text{phen}_2\text{DTT})\text{VO}(\text{sal-L-trypt})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Obr. 34.), kde pbt = 2-(2'-pyridyl)benzothiazol, tpphz = tetrapyrido[3,2-a:2',3'-c:3'',2''-h:2''',3'''-j]phenazin, sal-L-trypt = N-salicyliden-L-tryptophanat, phen₂DTT

= 1,4-bis(1,10-phenantrolin-5-ylsulfanyl)butan-2,3-diol. Cytotoxicita připravených komplexů byla testována proti buněčným liniím A431 a HFF. Obě sloučeniny vykazovaly větší toxicitu pro melanomové buňky než pro nekarzinogenní fibroblastové buňky, takže přednostně dochází k apoptóze rakovinných buněk [60].

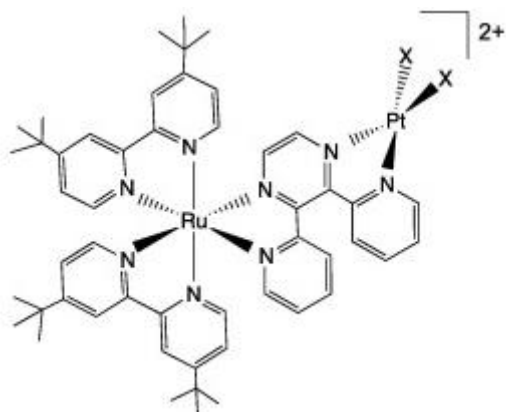


Obr. 33. Strukturální vzorec $[\text{Ru}(\text{pbt})_2(\text{tpphz})\text{VO}(\text{sal-L-trypt})](\text{PF}_6)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [60]

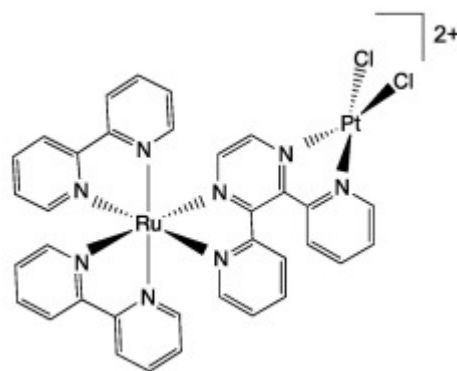


Obr. 34. Strukturální vzorec $[\text{Ru}(\text{pbt})_2(\text{phen}_2\text{DTT})\text{VO}(\text{sal-L-trypt})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ [60]

V roce 2017 byla syntetizována série komplexů, kde jako kovová centra vystupují ruthenium a platina. Byly popsány komplexy dvojího typu, a to $[\text{Ru}(\text{tBu}_2\text{bpy})_2(\mu\text{-dpp})\text{PtX}_2]^{2+}$ (Obr. 35.), kde $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ nebo I a $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\mu\text{-dpp})\text{PtCl}_2]^{2+}$ (Obr. 36.). Tyto komplexy byly podrobeny testům na cytotoxicity proti buněčné linii HeLa (lidského karcinomu děložního čípku). Všechny připravené komplexy jsou ve tmě netoxické, kdežto na světle vykazují cytotoxicitu proti dané buněčné linii srovnatelnou s cisplatinou. Nejmenší cytotoxicitu prokazoval komplex $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\mu\text{-dpp})\text{PtCl}_2]^{2+}$. Zbylé tři komplexy vykazovaly sestupnou míru toxicity od komplexu obsahujícího Br (nejvyšší cytotoxicita), přes komplex s I až po komplex s Cl [61].

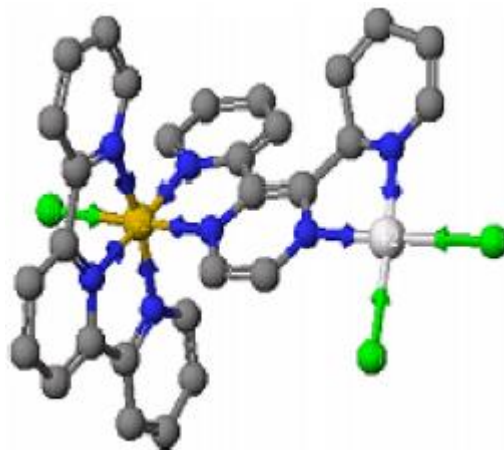


Obr. 35. Strukturální vzorec $[\text{Ru}(\text{tBu}_2\text{bpy})_2(\mu\text{-dpp})\text{PtX}_2]^{2+}$ [61]



Obr. 36. Strukturální vzorec $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\mu\text{-dpp})\text{PtCl}_2]^{2+}$ [61]

Dalším zajímavým komplexem patřícím do této skupiny je $[(\text{tpy})\text{RuCl}(\text{dpp})\text{PtCl}_2](\text{PF}_6)_2$ (Obr. 37.), kde $\text{tpy} = 2,2':6',2''$ -terpyridin a $\text{dpp} = 2,3$ -di(pyridin-2-yl)pyrazin. Testováním aktivity připravené látky *in vivo* na *E. coli* bylo zjištěno, že tento komplex je schopný rychle se vázat kovalentní vazbou na plasmidovou DNA, což zajišťuje *cis*- PtCl_2 skupina. Díky této vazbě dochází k inhibici růstu buněk, která je pravděpodobně způsobena inhibicí replikace a/nebo transkripce DNA. Ovšem ve srovnání s cisplatinou dochází k inhibici buněčného růstu připraveným komplexem až při mnohem vyšších koncentracích, takže tato sloučenina je méně účinná než cisplatina. Tento fakt je možný zdůvodnit několika způsoby. Je možné, že je to způsobeno rozdílnou rychlostí buněčné akumulace obou komplexů nebo tím, že adukt vytvořený na DNA komplexem $[(\text{tpy})\text{RuCl}(\text{dpp})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ je



Obr. 37. 3D struktura $[(\text{tpy})\text{RuCl}(\text{dpp})\text{PtCl}_2]^{2+}$ [42]

méně účinný při inhibici replikace nebo transkripce než adukty, které s DNA tvoří cisplatina. A v neposlední řadě není možné vyloučit, že *cis*- PtCl_2 skupina

$[(\text{tpy})\text{RuCl}(\text{dpp})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$ komplexu reaguje i s jinými biologickými molekulami, jako je RNA či enzymy obsahující síru (glutathionin, methalothionin) [42].

V roce 2009 byla zkoumána série komplexů $[(\text{TL})\text{RuCl}(\mu\text{-dpp})\text{PtCl}_2]\text{PF}_6$, kde $\text{TL} = \text{tpy}(2,2':6',2''$ -terpyridin), MePhtpy (4'-(4-methylfenyl)-2,2',6',2''-terpyridin) nebo ${}^t\text{Bu}_3\text{tpy}$ (4,4',4''-tri-tert-butyl-2,2',6',2''-terpyridin) a $\text{dpp} = 2,3$ -bis(2-pyridyl)pyrazin. Tyto komplexy obsahují částici *cis*- PtCl_2 , která je schopná se kovalentně vázat na DNA, jak již bylo uvedeno výše. Bylo zjištěno, že komplexy obsahující objemnější ${}^t\text{Bu}_3\text{tpy}$ ligand znesnadňují vazbu látky na DNA, a tak vykazují nižší cytotoxicitu. Naopak komplex s MePhtpy se na DNA váže velmi dobře. Přítomnost methylové skupiny podporuje a zlepšuje vazbu komplexu na DNA [62].

Dalším heteronukleárním dvojjaderným komplexem, který vykazuje dobrou cytotoxicitu je $[(\text{Ph}_2\text{phen})_2\text{Ru}(\mu\text{-dpp})\text{PtCl}_2]^{2+}$, kde $\text{Ph}_2\text{phen} = 4,7$ -difenyl-1,10-fenantrolin a $\text{dpp} = 2,3$ -bis(2-pyridyl)pyrazin. Tento komplex byl podroben testům *in vitro* s purifikovanou plasmidovou DNA, a také proti MGF98 (model lidského glioblastomu). Bylo prokázáno, že

sloučenina vykazuje nižší cytotoxicitu ve tmě, ale při ozáření modrým světlem je její cytotoxická aktivita mnohem vyšší než cisplatinu. Ve srovnání s cisplatinou je u této látky také prokázána vyšší propustnost přes buněčné membrány. Bylo zjištěno, že stejně jako u předchozích komplexů se částice *cis*-PtCl₂ kovalentně váže na DNA převážně přes purinové báze, ale také na proteinové zbytky (methionin, cystein a histidin). Vazba na DNA způsobuje v buňkách oxidační stres, který vede až k buněčné smrti. Lze tedy říci, že tato sloučenina vykazuje synergické efekty dvou kovových center, které mají za následek buněčnou smrt [63].

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Přístroje a chemikálie

Byly použity chemikálie trihydrát chloridu ruthenitého ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 35-40%), trihydrát chloridu iriditého ($\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 99%), hydratovaný chlorid osmitý ($\text{OsCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), α -terpinen (1-isopropyl-4methyl-1,3-cyklohexadien, 90%), 2,2'-pyridil ($\text{C}_{12}\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 97%), ethylen-1,2-diamin ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\geq 99\%$), palladium (Pd/C 50%), hexafluorofosforečnan amonný (NH_4PF_6 , 99,5%), tetrafenylboritan sodný (NaBPh_4 , $\geq 99,5\%$), pentamethylcyklopentadien ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, 94%) a o-phenyldiamin ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$, 98%), a rozpouštědla methanol (CH_3OH , p.a.), diethyl ether ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$, Et₂O, p.a.), ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, p.a.), dichlormethan (CH_2Cl_2 , g.r.), n-hexan (C_6H_{14} , p.a.), dimethylsulfoxid ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, DMSO, 99,9%), které byly zakoupeny od komerčních zdrojů.

Elementární analýza byla provedena na elementárním analyzátoru Flash 2000 CHNS (Thermo Scientific). NMR spektroskopie byla provedena na spektrometrech Varian 400 a JEOL JNM-ECA600II při 300 K. Rozpouštědlem byl DMSO-*d*₆ (Sigma-Aldrich) a spektra byla kalibrována vůči residuálním signálům použitého rozpouštědla. Hmotnostní spektra byla zaznamenána v pozitivním (ESI+) ionizačním módu na komplexech rozpuštěných v methanolu na přístroji LCQ Fleet (Thermo Scientific). Infračervená spektroskopie byla provedena ATR technikou na spektrometru Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet) ve střední infračervené oblasti (400–4000 cm^{-1}). SEM/EDS experimenty byly provedeny skenovacím elektronovým mikroskopem Tescan VEGA 3 LM (SEM) vybaveným energiově-disperzním spektrometrem (EDS) Bruker XFlash 6|10. Měření bylo prováděno umístěním vzorku na držáku z hliníku s oboustrannou lepicí páskou.

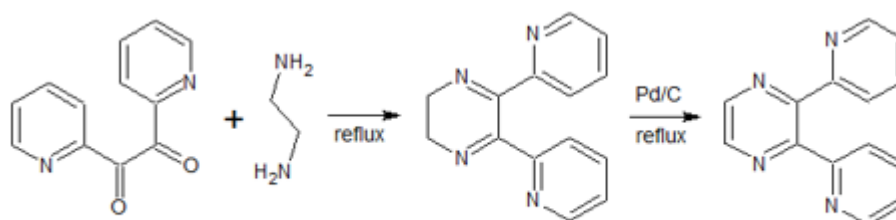
3.2 Syntéza

Syntéza organických sloučenin

Syntéza 2,3-di(pyridin-2-yl)pyrazinu (dpp)

2,2'-pyridil (2 mmol) byl rozsuspendován v malém množství MeOH, následně byla suspenze zahřívána, aby došlo k úplnému rozpuštění 2,2'-pyridilu za vzniku roztoku. Poté byl přidán ethylen-1,2-diamin (2 mmol). Reakční směs byla po dobu jedné hodiny vařena pod refluxem. Po hodině byla provedena zkouška TLC chromatografií, která prokázala přítomnost

meziprojektu 2,3-di(pyridin-2-yl)-5,6-dihydropyrazinu. K reakční směsi byl přidán nadbytek Pd/C (0,1 mmol). Zlatý roztok okamžitě zčernal (způsobeno uhlíkem). Reakční směs byla 24 hodin refluxována, poté byla provedena zkouška přítomnosti produktu TLC chromatografií. Reakční směs byla odfiltrována přes filtrační papír (pro odstranění nečistot). Filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Žlutý produkt byl promyt Et₂O, zfiltrován přes fritu, promyt MeOH, znovu Et₂O a sušen pod vakuem [23].

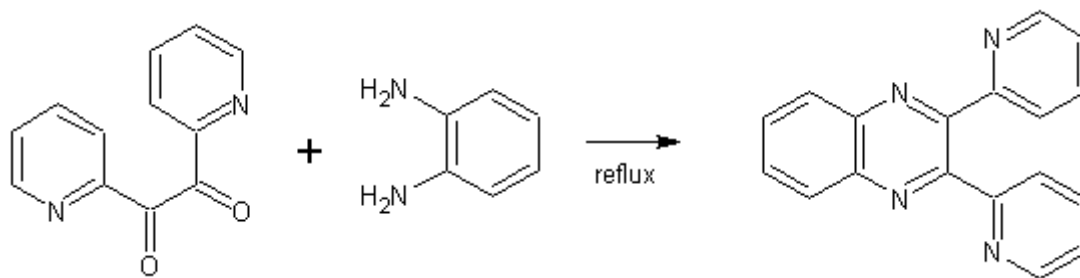


Schema. 1. Příprava 2,3-di(pyridin-2-yl)pyrazinu

Anal. Vyp. pro C₁₄H₁₀N₄ (M_r = 234,26): C, 71,8; H, 4,3; N, 23,9 %; nalezeno: C, 71,8; H, 4,3; N, 24,0 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 8,79 (s, 2H, C–H_{pyrazin}), 8,25 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H, C–H_{pyridin}), 7,89 (m, 4H, C–H_{pyridin}), 7,31 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H, C–H_{pyridin}). ¹³H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 156,8, 151,9, 148,1, 142,8, 136,8, 123,8, 123,2. FTIR (ATR, cm⁻¹): 494w, 538w, 566m, 618m, 662w, 723m, 744s, 777s, 786s, 829w, 853m, 898w, 989m, 1030s, 1051m, 1085s, 1104s, 1143m, 1177m, 1236m, 1316m, 1388vs, 1431s, 1479s, 1563vs, 1583vs, 1613w, 1654m, 1727w, 1801m, 1874m, 1903w, 1948m, 1980m, 2009m, 2040w, 2102w, 2148w, 2172m, 2215m, 223m, 2287m, 2322m, 2472m, 2652m, 2952m, 3001m, 3046m, 3063m, 3285w.

Syntéza 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxalínu (dpq)

2,2'-pyridil (2 mmol) byl rozsuspendován v malém množství EtOH, následně byla suspenze zahřívána, aby došlo k jeho úplnému rozpuštění. Poté byl přidán o-phenyldiamin (2 mmol) a směs byla po dobu jedné hodiny refluxována. Po hodině byla provedena zkouška přítomnosti produktu TLC chromatografií. Produkt byl zahuštěn, odfiltrován přes fritu, promyt EtOH a Et₂O a následně sušen v exsikátoru [24].



Schema. 2. Příprava 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxalínu

Anal. Vyp. pro $C_{18}H_{12}N_4$ ($M_r = 284,32$): C, 76,0; H, 4,3; N, 19,7 %; nalezeno: C, 75,6; H, 4,2; N, 19,8 %. 1H NMR (DMSO- d_6 , 25 °C, ppm): 8,24 (m, 4H), 7,97 (m, 6H), 7,36 (m, 2H). FTIR (ATR, cm^{-1}): 423m, 484, 545s, 577m, 594m, 613w, 627w, 706m, 743vs, 758vs, 789vs, 808w, 822m, 875w, 896m, 960m, 984m, 995s, 1047m, 1075vs, 1089m, 1140m, 1234m, 1261m, 1281s, 1328m, 1350vs, 1394m, 1430s, 1455m, 1470s, 1478s, 1556s, 1588vs, 2920w, 3007m, 3058m, 3092w.

Syntéza dimerů

Syntéza Ru - dimeru

V mikrovlnné vialce byl rozpuštěn $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (4 mmol) v malém množství CH_3OH a následně byl přidán α -terpinen (11,7 mmol). Připravený roztok byl vložen do mikrovlnného reakčního systému (140 °C, 3 min). Vznikl rezavě oranžový roztok, který byl ochlazen a zfiltrován přes fritu. Produkt $[Ru(\mu-Cl)(\eta^6-pcym)Cl]_2$ byla promyta malým množstvím CH_3OH a Et_2O a sušena v exsikátoru.

Syntéza Ir - dimeru

V mikrovlnné vialce byl rozpuštěn $IrCl_3 \cdot 3H_2O$ (1,5 mmol) v malém množství CH_3OH a následně byl přidán pentamethylcyklopentadien (4,3 mmol). Připravený roztok byl vložen do mikrovlnného reakčního systému (140 °C, 3 min). Vznikl oranžový roztok, který byl ochlazen a zfiltrován přes fritu. Oranžová sraženina komplexu $[Ir(\mu-Cl)(\eta^5-Cp^*)Cl]_2$ byla promyta malým množstvím CH_3OH a Et_2O a sušena v exsikátoru.

Syntéza Os - dimeru

V mikrovlnné vialce byl rozpuštěn $OsCl_3 \cdot nH_2O$ (2,36 mmol) v malém množství CH_3OH a následně byl přidán α -terpinen (5,8 mmol). Připravený roztok byl vložen do mikrovlnného reakčního systému (140 °C, 3 min). Vznikl tmavý roztok, který byl ochlazen a

zfiltrován přes fritu. Získaný komplex $[\text{Os}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}]_2$ byl promyt malým množstvím CH_3OH a Et_2O a vysušen v exsikátoru.

Syntéza jednojaderných a dvojjaderných homometalických komplexů

V mikrovlnné vialce byl opatrně rozpuštěn ligand (dpp nebo dpq; 0,2 mmol) v minimálním množství MeOH (cca 3 ml). Poté byl k roztoku přisypán dimer kovu (Ru, Ir nebo Os; 0,1 mmol pro jednojaderné komplexy nebo 0,2 mmol pro dvojjaderné komplexy), vloženo míchadlo a vialka s reakční směsí byla vložena do mikrovlnného reakčního systému (při $100\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 3 minut). Vzniklý roztok byl přefiltrován přes papír (pro odstranění nečistot) a k filtrátu byl přidán nadbytek NH_4PF_6 (1 mmol). Následně byl roztok míchán na magnetické míchačce po dobu 1 hod. Vzniklý produkt **1–12** (tabulka 2, schéma 3) ve formě sraženiny charakteristické barvy byl přefiltrován přes fritu, lehce promyt MeOH , Et_2O a sušen v exsikátoru za sníženého tlaku.

Tabulka 2: Přehled připravených komplexů **1–12**

Označení	Ligand	Kov	Množství dimeru kovu [mmol]	Barva sraženiny	Produkt
1	dpp	Ru	0,1	sytě žlutá - okrová	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpp})\text{Cl}]\text{PF}_6$
2	dpp	Ru	0,2	světle hnědá	$[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$
3	dpq	Ru	0,1	rezavá	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]\text{PF}_6$
4	dpq	Ru	0,2	hnědo oranžová	$[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$
5	dpp	Ir	0,1	oranžová	$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}]\text{PF}_6$
6	dpp	Ir	0,2	oranžová	$[\text{Ir}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$
7	dpq	Ir	0,1	cihlově oranžová	$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpq})\text{Cl}]\text{PF}_6$
8	dpq	Ir	0,2	zelená	$[\text{Ir}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$
9	dpp	Os	0,1	fialová	$[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpp})\text{Cl}]\text{PF}_6$
10	dpp	Os	0,2	vínová	$[\text{Os}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$
11	dpq	Os	0,1	hnědo fialová	$[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]\text{PF}_6$
12	dpq	Os	0,2	tmavě fialová	$[\text{Os}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$

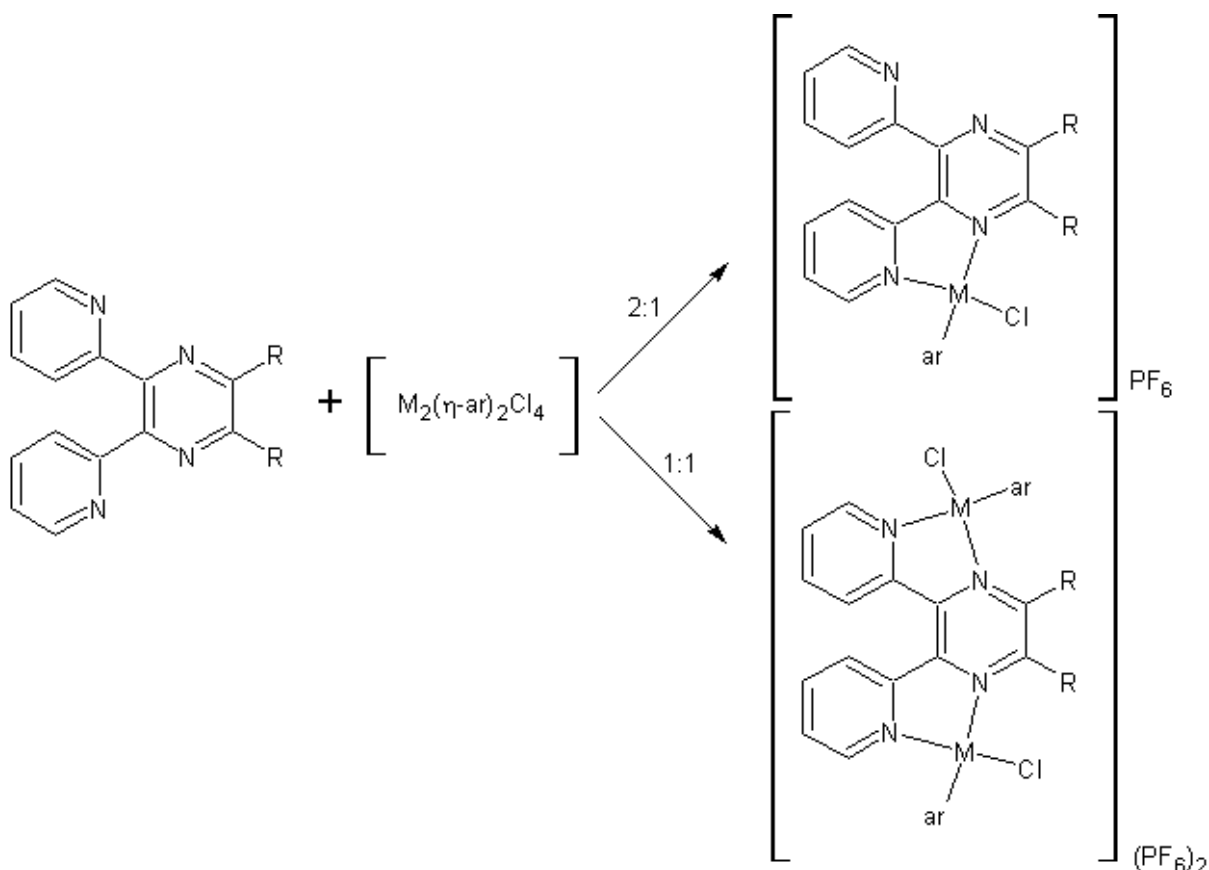


Schéma. 3. Příprava jednojaderných a dvojjaderných homometalických komplexů **1–12**; M = Ru, Os nebo Ir, ar = pcy_m pro Ru a Os nebo Cp* pro Ir.

1[Ru(η^6 -pcym)(dpp)Cl]PF₆

Anal. Vyp. pro C₂₄H₂₄N₄RuClPF₆ (M_r = 650,0): C, 44,4; H, 3,7; N, 8,6 %; nalezeno: C, 43,9; H, 3,4; N, 8,4 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,69 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,62 (sep, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,00 (dd, *J* = 6,9, 2,3 Hz, 6H). ¹³H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 156,2, 154,6, 154,2, 152,8, 149,7, 148,6, 148,2, 145,2, 138,8, 138,7, 127,7, 127,2, 126,0, 125,0, 105,2, 104,6, 87,3, 86,9, 85,2, 85,0, 30,5, 21,7, 18,4. ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 505,0 (vyp. 505,1 pro [Ru(*pcym*)(dpp)Cl]⁺; 100 %), 469,1 (vyp. 469,1 pro {[Ru(*pcym*)(dpp)]-H}⁺; 80 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 442w, 486w, 556m, 599w, 619w, 664w, 751m, 765m, 787m, 838vs, 905w, 991w, 1027w, 1041w, 1064w, 1098w, 1129w, 1163m, 1198w, 1245w, 1270w, 1298w, 1321w, 1370w, 1404m, 1443w, 1474m,

1502w, 1520w, 1534w, 1555w, 1581w, 1585w, 1600w, 2880w, 2935w, 2966w, 3083w, 3117w, 3643w, 3729w, 3795w, 3815w, 3847w.

2 [Ru₂(μ-dpp)(η⁶-pcym)₂Cl₂](PF₆)₂

Anal. Vyp. pro C₃₄H₃₈N₄Ru₂Cl₂P₂F₁₂ (M_r = 1065,7): C, 38,3; H, 3,6; N, 5,3 %; nalezeno: C, 38,0; H, 3,3; N, 5,1 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,54 (m, 4H), 8,53 (bs, 2H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 6,24 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 6,17 (bs, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,14 (m, 12H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 920,7 (vyp. 921,0 pro {[Ru₂(pcym)₂(dpp)Cl₂]+PF₆}⁺; 15 %), 806,7 (vyp. 807,1 pro {[Ru₂(pcym)₂(dpp)Cl₂+OCH₃}⁺; 5 %), 505,0 (vyp. 505,1 pro [Ru(pcym)(dpp)Cl]⁺; 100 %), 469,1 (vyp. 469,1 pro {[Ru(pcym)(dpp)]-H}⁺; 20 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 443m, 484m, 554s, 604m, 663m, 676m, 746m, 778s, 838vs, 878m, 916w, 1027w, 1057w, 1090w, 1116w, 1138w, 1163w, 1201w, 1245w, 1278w, 1297w, 1326w, 1389m, 1415m, 1417w, 1472m, 1507w, 1541w, 1567w, 1599w, 1620w, 2874w, 2930w, 2966w, 3082w, 3643w, 3664w.

3 [Ru(η⁶-pcym)(dpq)Cl]PF₆

Anal. Vyp. pro C₂₈H₂₆N₄RuClPF₆ (M_r = 700,0): C, 48,0; H, 3,7; N, 8,0 %; nalezeno: C, 48,1; H, 4,0; N, 8,0 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,22 (m, 4H), 7,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 555,1 (vyp. 555,1 pro [Ru(pcym)(dpq)Cl]⁺; 100 %), 519,1 (vyp. 519,1 pro {[Ru(pcym)(dpq)]-H}⁺; 20 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 449w, 475w, 521m, 554s, 610w, 624w, 641w, 710w, 750s, 770s, 831vs, 877w, 997w, 1045w, 1062w, 1085w, 1121w, 1146w, 1168w, 1216w, 1260w, 1294w, 1325w, 1356m, 1385w, 1468m, 1552w, 1579w, 1597w, 1978w, 2032w, 2068w, 2161w, 2177w, 2193w, 2878w, 2935w, 2972w, 3077w, 3576w, 3638w, 3662w, 3683w, 3788w, 3809w, 3829w, 3846w, 3862w, 3878w, 3894w, 3911w.

4 [Ru₂(μ-dpq)(η⁶-pcym)₂Cl₂](PF₆)₂

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,57 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,82 (m, 2H), 8,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,39 (dd, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 2H), 8,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 4H), 7,99 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,10 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 970,6 (vyp. 971,0 pro { [Ru₂(pcym)₂(dpq)Cl₂]+PF₆ }⁺; 30 %), 555,1 (vyp. 555,1 pro [Ru(pcym)(dpq)Cl]⁺; 100 %), 519,1 (vyp. 519,1 pro { [Ru(pcym)(dpp)]-H }⁺; >5 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 447m, 470m, 523m, 553s, 296m, 635m, 675m, 694m, 747s, 762s, 774s, 798vs, 838vs, 878m, 901w, 1034w, 1057m, 1086w, 1127w, 1151w, 1167w, 1222m, 1262w, 1299w, 1332w, 1363m, 1392w, 1470m, 1496w, 1558w, 1595w, 2874w, 2932w, 2969w, 3071w.

5 [Ir(η⁵-Cp^{*})(dpp)Cl]PF₆

Anal. Vyp. pro C₂₄H₂₅N₄IrClPF₆ (M_r = 742,1): C, 38,8; H, 3,4; N, 7,6 %; nalezeno: C, 37,4; H, 3,2; N, 6,9 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,68 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 15H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 597,1 (vyp. 597,1 pro [Ir(Cp^{*})(dpp)Cl]⁺; 100 %), 561,1 (vyp. 561,2 pro { [Ir(Cp^{*})(dpp)]-H }⁺; 40 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 454m, 483m, 557s, 597m, 625m, 650m, 666m, 737s, 750s, 765s, 785s, 801s, 841vs, 876m, 902w, 999m, 1027m, 1067w, 1101w, 1125w, 1165m, 1242w, 1267w, 1298w, 1384,08m, 1403m, 1451m, 1471m, 1523w, 1554w, 1589w, 1653w, 2923w, 2969w, 3105w, 3258w, 3365w, 3544w.

6 [Ir₂(μ-dpp)(η⁵-Cp^{*})₂Cl₂](PF₆)₂

Anal. Vyp. pro C₃₄H₄₀N₄Ir₂Cl₂P₂F₁₂ (M_r = 1250,0): C, 32,7; H, 3,2; N, 4,5 %; nalezeno: C, 33,2; H, 3,0; N, 4,1 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,14 (s, 2H), 9,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,71 (s, 30H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 1104,8 (vyp. 1105,2 pro { [Ir₂(Cp^{*})₂(dpp)Cl₂]+PF₆ }⁺; 5 %), 990,8 (vyp. 991,2 pro { [Ir₂(Cp^{*})₂(dpp)Cl₂]+OCH₃ }⁺; 10 %), 597,1 (vyp. 597,1 pro [Ir(Cp^{*})(dpp)Cl]⁺; 100 %), 561,1 (vyp. 561,2 pro { [Ir(Cp^{*})(dpp)]-H }⁺; 20 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 457w, 484w, 547m, 556m, 604w, 619w, 653w, 739m, 770s, 795m, 842vs, 901w, 1030m, 1074w, 1109w, 1137w, 1168w, 1245w, 1297w, 1388m, 1413m, 1454m, 1473m,

1568w, 1601w, 2920w, 2966w, 3046w, 3126w, 3419w, 3642w, 3684w, 3847w, 3863w, 3897w.

7 [Ir(η^5 -Cp*)(dpq)Cl]PF₆

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,10 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,22 (m, 5H), 8,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,56 (s, 15H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 647,2 (vyp. 647,2 pro [Ir(Cp*)(dpq)Cl]⁺; 100 %), 611,3 (vyp. 611,2 pro {[Ir(Cp*)(dpq)]-H}⁺; >5 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 453w, 484w, 557s, 606w, 652w, 681w, 748m, 777s, 810s, 839vs, 970w, 1027w, 1060w, 1129w, 1181w, 1257w, 1293w, 1328w, 1387w, 1415m, 1451w, 1473m, 1600w, 1610w, 2872w, 2928w, 2959w, 3047w, 3092w, 3394w, 3644w.

8 [Ir₂(μ-dpq)(η^5 -Cp*)₂Cl₂](PF₆)₂

ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 1154,7 (vyp. 1155,2 pro {[Ir₂(Cp*)₂(dpq)Cl₂]+PF₆}; 50 %), 647,2 (vyp. 647,2 pro [Ir(Cp*)(dpq)Cl]⁺; 100 %), 611,3 (vyp. 611,2 pro {[Ir(Cp*)(dpq)]-H}⁺; >5 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 452s, 521s, 545s, 557s, 585m, 618m, 641m, 659m, 693s, 742vs, 770s, 792s, 841vs, 900m, 1028s, 1081m, 1130m, 1148m, 1167m, 1222m, 1268m, 1300m, 1367m, 1385m, 1406m, 1428m, 1465m, 1494m, 1562w, 1596m, 1627w, 2923w, 2969w, 3093w, 3423w, 3642w.

9 [Os(η^6 -pcym)(dpp)Cl]PF₆

Anal. Vyp. pro C₄₈H₄₄N₄OsCl (M_r = 913,4): C, 63,1; H, 4,9; N, 6,1 %; nalezeno: C, 63,5; H, 4,9; N, 5,7 %. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,49 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 595,2 (vyp. 595,1 pro [Os(pcym)(dpp)Cl]⁺; 100 %), 559,2 (vyp. 559,3 pro {[Os(pcym)(dpp)]-H}⁺; >5 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 443m, 467m, 484m, 508m, 576m, 610s, 665m, 706vs, 736vs, 772w, 801w, 826w, 842w, 876w, 915w, 968w, 1027m, 1066m, 1088w, 1132m, 1151m, 1178w, 1242m, 1263m, 1293m, 1372m, 1397m, 1421s, 1469m, 1577w, 1596w, 1978w, 2165w, 2194w, 2227w, 2258w, 2869w, 2922w, 2964m, 3051m,

10 $[\text{Os}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$

Anal. Vyp. pro $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{Os}_2\text{Cl}_2\text{P}_2\text{F}_{12}$ ($M_r = 1244,0$): C, 32,8; H, 3,1; N, 4,5 %; nalezeno: C, 32,4; H, 2,7; N, 4,2 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 25 °C, ppm): 9,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 9,35 (s, 2H), 8,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,92 (m, 4H), 6,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 6,39 (m, 4H), 6,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,10 (m, 12H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 1099,1 (vyp. 1099,1 pro $\{[\text{Os}_2(\text{pcym})_2(\text{dpp})\text{Cl}_2]+\text{PF}_6\}^+$; 80 %), 985,2 (vyp. 985,2 pro $\{[\text{Os}_2(\text{pcym})_2(\text{dpp})\text{Cl}_2]+\text{OCH}_3\}^+$; 100 %), 595,3 (vyp. 595,1 pro $[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpp})\text{Cl}]^+$; 70 %), 559,2 (vyp. 559,3 pro $\{[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpp})\text{-H}]^+\}$; >5 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 443w, 468w, 485w, 607s, 665m, 670s, 708s, 734s, 750m, 776w, 802w, 825w, 843w, 878w, 1011vs, 1067w, 1131m, 1151m, 1180w, 1265m, 1293m, 1321m, 1400s, 1421vs, 1473vs, 1576m, 1597m, 1644w, 1661w, 1709w, 1726w, 1764w, 1819w, 1884m, 1958m, 1982m, 2022m, 2063m, 2164m, 2181m, 2830vs, 2941vs, 2966vs, 3053vs, 3337vs.

11 $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]\text{PF}_6$

Anal. Vyp. pro $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{OsClB}$ ($M_r = 963,4$): C, 64,8; H, 4,8; N, 5,8 %; nalezeno: C, 65,1; H, 4,8; N, 5,3 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 25 °C, ppm): 9,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,19 (m, 4H), 7,91 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 645,2 (vyp. 645,1 pro $[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]^+$; 100 %), 609,3 (vyp. 609,2 pro $\{[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpq})\text{-H}]^+\}$; >5 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 457m, 522m, 556s, 612m, 625m, 644m, 661m, 693m, 709m, 751s, 769s, 834vs, 875m, 895w, 911w, 924w, 952w, 965w, 997w, 1044w, 1068w, 1086w, 1121w, 1146w, 1169w, 1214w, 1257w, 1279w, 1294w, 1324w, 1356m, 1386w, 1434w, 1468m, 1486w, 1516w, 1531w, 1556w, 1579w, 1602w, 2879w, 2935w, 2974w, 3080w.

12 $[\text{Os}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$

Anal. Vyp. pro $\text{C}_{86}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{Os}_2\text{Cl}_2\text{B}_2$ ($M_r = 1642,6$): C, 62,9; H, 4,9; N, 3,4%; nalezeno: C, 62,4; H, 4,9; N, 3,4%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 25 °C, ppm): 9,49 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 8,71 (m, 2H), 8,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,32 (dd, $J = 6,7, 3,5$ Hz, 2H), 8,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,99 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 5,92$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 6,34 (d, $J = 5,9$ Hz,

2H), 6,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 1148,9 (vyp. 1149,2 pro $\{[\text{Os}_2(\text{pcym})_2(\text{dpq})\text{Cl}_2] + \text{PF}_6\}^+$; 40 %), 645,2 (vyp. 645,1 pro $[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]^+$; 100 %), 609,3 (vyp. 609,2 pro $\{[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpq})\text{-H}]^+\}$; >5 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 452m, 521m, 543m, 558s, 602w, 640m, 668m, 690m, 736s, 762s, 839vs, 877m, 904w, 925w, 1037w, 1056w, 1085w, 1130w, 1151w, 1221w, 1238w, 1258w, 1300w, 1327w, 1362m, 1392w, 1425w, 1467m, 1529w, 1560w, 1598w, 2875w, 2932w, 2970w, 3074w, 3642w, 3663w.

Syntéza dvojjaderných heterometalických komplexů

Jednojaderný komplex (0,1 mmol) byl rozpuštěn v MeOH a ke vzniklému roztoku byl přisypán dimer kovu (Ru, Ir, Os; 0,05 mmol), jak je specifikováno v tabulce 3 a schématu 4. Reakční směs byla po dobu jedné hodiny míchána na magnetické míchačce, následně byla rozdělena na dva díly. K prvnímu dílu byl přidán nadbytek NH_4PF_6 (1 mmol) a k druhému nadbytek NaBPh_4 (1 mmol). Oba roztoky byly dále po dobu jedné hodiny míchány. Vzniklé produkty ve formě sraženin charakteristické barvy byly přefiltrovány přes fritu, lehce promyt MeOH, Et_2O a sušen pod vakuem.

Tabulka 3: Přehled připravených heterobimetalických komplexů **13–18**

Označení	Výchozí komplex	Dimer	Teplota [°C]	Barva	Produkt (ve formě PF_6^- a BPh_4^- solí)
13	1	Ir	lab.	oranžová	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2]^{2+}$
14	4	Ir	50	hnědá	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2]^{2+}$
15	3	Ru	50	vínová	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}_2]^{2+}$
16	6	Ru	50	vínová	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}_2]^{2+}$
17	3	Ir	50	hnědá	$[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2]^{2+}$
18	6	Ir	50	modrá	$[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2]^{2+}$

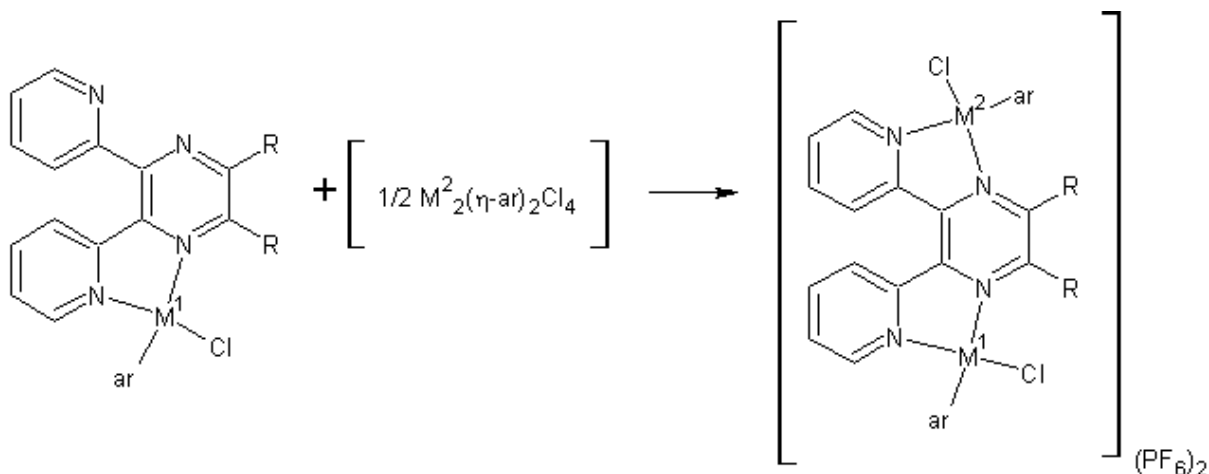


Schéma. 4. Příprava dvojjaderných heterometalických komplexů [Šinclová, 2018]

13 $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$

Anal. Vyp. pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{RuIrCl}_2\text{P}_2\text{F}_{12}$ ($M_r = 1157,8$): C, 35,3; H, 3,4; N, 4,8%; nalezeno: C, 35,0; H, 3,0; N, 4,4%. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 25 °C, ppm): 9,84 (bs), 9,65 (bs), 9,12 (bs), 8,20 (bs), 7,97 (s), 6,41 (bs), 6,27 (d, $J = 6,4$ Hz), 2,85 (bs), 2,18 (s), 1,75 (s), 1,18 (bs). ESI+ MS (MeOH , m/z): 1012,8 (vyp. 1013,1 pro $\{[\text{RuIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}_2]+\text{PF}_6\}^+$; 10 %), 898,9 (vyp. 899,1 pro $\{[\text{RuIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}_2]+\text{OCH}_3\}^+$; 10 %), 597,1 (vyp. 597,1 pro $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}]^+$; 100 %), 561,1 (vyp. 561,2 pro $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{dpp})]-\text{H}\}^+$; 10 %), 505,1 (vyp. 505,1 pro $[\text{Ru}(\text{pcym})(\text{dpp})\text{Cl}]^+$; 50 %), 469,1 (vyp. 469,1 pro $\{[\text{Ru}(\text{pcym})(\text{dpp})]-\text{H}\}^+$; 20 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 453w, 484w, 557m, 606w, 652w, 681w, 748m, 777m, 810s, 839vs, 878w, 970w, 1027w, 1060w, 1129w, 1181w, 1257w, 1293w, 1328w, 1387w, 1415m, 1451w, 1473w, 1600w, 1610w, 2872w, 2928w, 2959w, 3046w, 3092w, 3394w, 3644w.

14 $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$

Anal. Vyp. pro $\text{C}_{86}\text{H}_{81}\text{N}_4\text{RuIrCl}_2\text{B}_2$ ($M_r = 1556,4$): C, 66,4; H, 5,3; N, 3,6 %; nalezeno: C, 58,3; H, 4,8; N, 3,9 %. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 25 °C, ppm): 9,54 (m, 1H), 9,20 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,36 (m, 5H), 8,23 (m), 7,99 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,65 (m, 15H), 1,13 (m, 3H), 1,00 (m, 3H). ESI+ MS (MeOH , m/z): 1062,7 (vyp. 1063,1 pro $\{[\text{RuIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpq})\text{Cl}_2]+\text{PF}_6\}^+$; 60 %), 647,2 (vyp. 647,2 pro $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{dpq})\text{Cl}]^+$; 95 %), 611,1 (vyp. 611,2 pro $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{dpq})]-\text{H}\}^+$; >5 %), 555,2 (vyp. 555,1 pro $[\text{Ru}(\text{pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]^+$; 100 %), 519,2 (vyp. 519,1 pro $\{[\text{Ru}(\text{pcym})(\text{dpq})]-\text{H}\}^+$; 5 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 450m, 520s, 542s, 557s, 584m, 638m, 659m, 691s, 736s, 761s, 780s, 840vs, 919w, 1032m, 1058m, 1084m, 1130m, 1148m,

1168w, 1222m, 1270m, 1303m, 1330w, 1363m, 1388m, 1403m, 1427m, 1467m, 1492m, 1558w, 1596w, 1619w, 2868w, 2929w, 2977w, 3082w, 3595w, 3641w.

15 [Ru(η^6 -pcym)(μ -dpp)Os(η^6 -pcym)Cl₂](PF₆)₂

Anal. Vyp. pro C₈₂H₇₈N₄OsRuCl₂B₂ (M_r = 1503,4): C, 65,5; H, 5,2; N, 3,7%; nalezeno: C, 65,0; H, 4,9; N, 3,3%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,45 (m), 8,68 (bs), 8,55 (bs), 8,11 (m), 7,93 (m), 6,58 (d, *J* = 5,5 Hz), 6,42 (m), 6,36 (m), 6,25 (bs), 6,18 (m), 6,04 (d, *J* = 6,4 Hz), 2,67 (bs), 2,22 (m), 2,16 (s), 1,10 (m). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 1010,9 (vyp. 1011,1 pro {[RuOs(*pcym*)₂(dpp)Cl₂]+PF₆}⁺; 30 %), 897,1 (vyp. 897,1 pro {[RuOs(*pcym*)₂(dpp)Cl₂]+OCH₃}⁺; 50 %), 595,3 (vyp. 595,1 pro [Os(*pcym*)(dpp)Cl]⁺; 100 %), 505,2 (vyp. 505,1 pro [Ru(*pcym*)(dpp)Cl]⁺; 10 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 445w, 470w, 511w, 610s, 708vs, 736vs, 773m, 802w, 844m, 878w, 916w, 1029m, 1067m, 1089w, 1133m, 1152m, 1182m, 1266m, 1294w, 1322w, 1399m, 1422s, 1474s, 1578m, 1598m, 1615w, 2873m, 2928m, 2968s, 2982s, 2999s, 3054vs.

16 [Ru(η^6 -pcym)(μ -dpq)Os(η^6 -pcym)Cl₂](PF₆)₂

Anal. Vyp. pro C₈₆H₈₀N₄OsRuCl₂B₂ (M_r = 1553,4): C, 66,5; H, 5,2; N, 3,6%; nalezeno: C, 66,3; H, 5,1; N, 3,5%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,45 (m), 8,68 (bs), 8,55 (bs), 8,11 (m), 7,93 (m), 6,58 (d, *J* = 5,5 Hz), 6,42 (m), 6,36 (m), 6,25 (bs), 6,18 (m), 6,04 (d, *J* = 6,4 Hz), 2,67 (bs), 2,22 (m), 2,16 (s), 1,10 (m). ESI+ MS (MeOH, *m/z*): 1060,8 (vyp. 1061,1 pro {[RuOs(*pcym*)₂(dpq)Cl₂]+PF₆}⁺; 40 %), 645,3 (vyp. 645,1 pro [Os(*pcym*)(dpq)Cl]⁺; 100 %), 555,2 (vyp. 555,1 pro [Ru(*pcym*)(dpq)Cl]⁺; 10 %). FTIR (ATR, cm⁻¹): 449w, 470w, 525w, 565w, 581w, 611s, 639w, 707vs, 736vs, 770m, 797w, 844m, 878w, 913w, 964w, 998m, 1031m, 1058m, 1088m, 1113m, 1130m, 1148m, 1179m, 1219m, 1247s, 1266s, 1298m, 1325m, 1362s, 1425s, 1467vs, 1558m, 1579m, 1596m, 2729w, 2874m, 2929m, 2981s, 2998s, 3054vs.

17 [Os(η^6 -pcym)(μ -dpp)Ir(η^5 -Cp^{*})Cl₂](PF₆)₂

Anal. Vyp. pro C₈₂H₇₉N₄OsIrCl₂B₂ (M_r = 1503,4): C, 65,5; H, 5,2; N, 3,7%; nalezeno: C, 59,1; H, 4,8; N, 3,7%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 25 °C, ppm): 9,50 (bs), 9,35 (m), 8,69 (d, *J* = 7,8 Hz), 8,11 (m), 8,03 (s), 7,92 (m), 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz), 7,47 (m), 7,38 (m), 7,17–6,77 (m, BPh₄), 6,58 (d, *J* = 5,9 Hz), 6,41 (d, *J* = 5,9 Hz), 6,36 (bs), 6,17 (d, *J* = 5,9 Hz), 2,67 (bs), 2,22

(s), 1,75 (s), 1,71 (s), 1,10 (m). ESI+ MS (MeOH, m/z): 1102,9 (vyp. 1003,1 pro $\{[\text{OsIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}_2]+\text{PF}_6\}^+$; 40 %), 989,1 (vyp. 989,2 pro $\{[\text{OsIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}_2]+\text{OCH}_3\}^+$; 90 %), 595,3 (vyp. 595,1 pro $\{[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpp})\text{Cl}]+[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}]\}^+$ (1:0,05); 100 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 465w, 483w, 556m, 576m, 625m, 701vs, 734vs, 771m, 802m, 841s, 874m, 1025s, 1065m, 1111m, 1151m, 1177m, 1239s, 1291m, 1376s, 1419s, 1445s, 1466s, 1533w1551m, 1577m, 1594m, 1982w, 2021w, 2038w, 2062w, 2103w, 2148w, 2164m, 2200w, 2229w, 2255w, 2596w, 2866w, 2921m, 2962m, 3029w, 3050w,

18 $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$

Anal. Vyp. pro $\text{C}_{86}\text{H}_{81}\text{N}_4\text{OsIrCl}_2\text{B}_2$ ($M_r = 1553,4$): C, 66,5; H, 5,2; N, 3,6 %; nalezeno: C, 55,3; H, 4,5; N, 3,8 %. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 25 °C, ppm): 9,44 (d, $J = 5,5$ Hz), 8,68 (d, $J = 8,2$ Hz), 8,61 (d, $J = 4,7$ Hz), 8,36 (d, $J = 7,4$ Hz), 8,20 (m), 8,04 (s), 7,90 (t, $J = 7,6$ Hz), 7,71 (m), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz), 7,17–6,76 (m, BPh_4), 6,57 (d, $J = 5,9$ Hz), 6,44 (d, $J = 5,5$ Hz), 6,28 (m), 2,67 (bs), 2,38 (s), 1,63 (s), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz), 0,81 (d, $J = 7,0$ Hz). ESI+ MS (MeOH, m/z): 1152,9 (vyp. 1153,2 pro $\{[\text{OsIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpq})\text{Cl}_2]+\text{PF}_6\}^+$; 40 %), 1039,0 (vyp. 1039,2 pro $\{[\text{OsIr}(\text{pcym})(\text{Cp}^*)(\text{dpq})\text{Cl}_2]+\text{OCH}_3\}^+$; >5 %), 645,3 (vyp. 645,3 pro $\{[\text{Os}(\text{pcym})(\text{dpq})\text{Cl}]+[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{dpq})\text{Cl}]\}^+$ (1:0,1); 100 %). FTIR (ATR, cm^{-1}): 459w, 523w, 557m, 583w, 611m, 644w, 658w, 703vs, 736vs, 777s, 801m, 836vs, 919w, 956w, 995m, 1030s, 1059m, 1082m, 1108m, 1151s, 1201s, 1240s, 1270s, 1295m, 1327m, 1362s, 1380s, 1426s, 1450vs, 1466vs, 1562m, 1580m, 1596m, 1621w, 1884w, 1946w, 1989w, 2012w, 2029w, 2045w, 2065w, 2081w, 2111w, 2144w, 2163w, 2190w, 2216w, 2246w, 2286w, 2527m, 2732m, 2870m, 2921m, 2981s, 3053s, 3311w, 3581w, 3596w, 3622w, 3642w, 3664w, 3683w, 3847w.

4 VÝSLEDKY A DISKUZE

Cílem experimentální části předložené diplomové práce bylo pokusit se syntetizovat nové dvojjaderné homometalické a heterometalické komplexy ruthenia, iridia a osmia, a tyto komplexy charakterizovat relevantními analytickými metodami. Jako ligandy byly při těchto syntézách použity 2,3-di(pyridin-2-yl)pyrazin (dpp) a 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxalin (dpq).

Z literární rešerše vyplývá, že dvojjaderné komplexy s uvedenými ligandy byly doposud syntetizovány pouze tři, a to $[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**2**) [62], $[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**4**) [59] a $[\text{Ir}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**6**) [57], přičemž pouze u komplexu **2** byly zkoumány biologické vlastnosti, a to pouze na úrovni vazby na DNA. Jednojaderné komplexy, ve kterých jako ligand vystupuje dpp nebo dpq byly syntetizovány s rutheniem $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpp})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**1**) [59], $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**3**) [59] a s iridiem $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**5**) [58] a $[\text{Ir}(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**7**) [58].

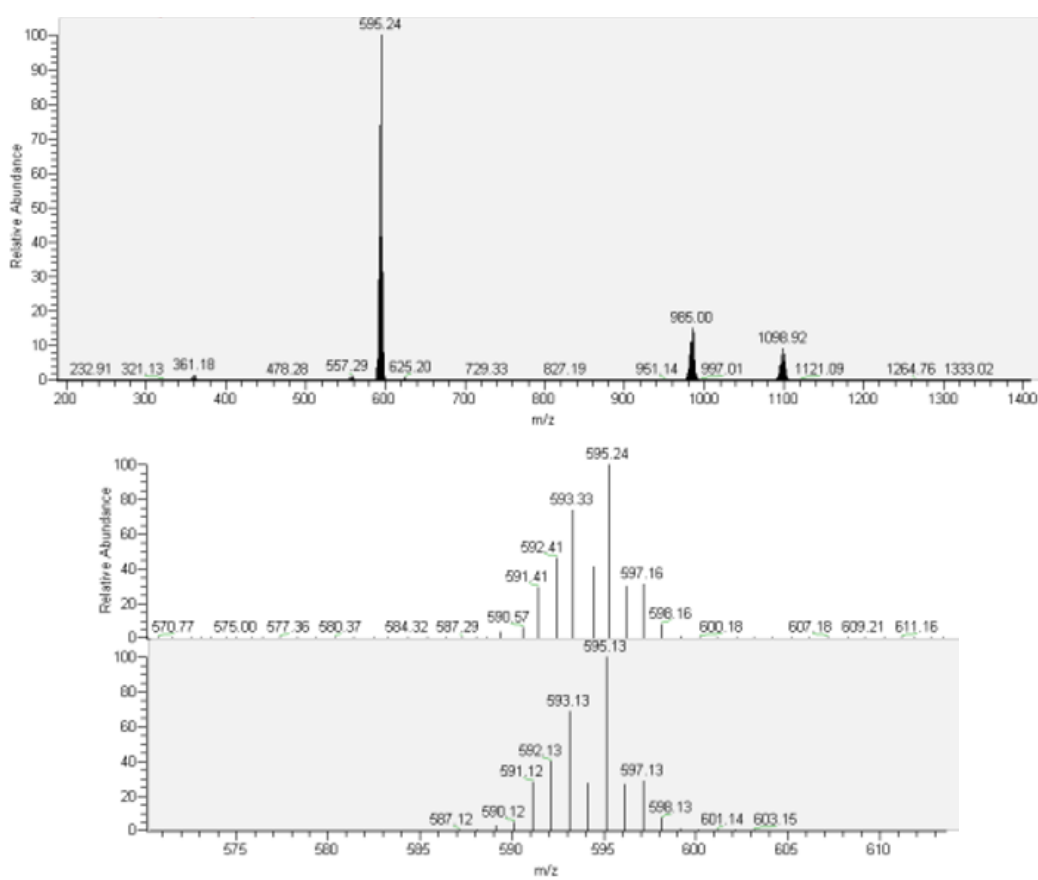
V rozsahu této práce byly syntetizovány výše uvedené jednojaderné komplexy **1**, **3**, **5** a **7** a dvojjaderné komplexy **2**, **4** a **6**, které již byly v literatuře popsány. Dále byly připraveny nové jednojaderné komplexní sloučeniny $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpp})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**9**) a $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**11**), dvojjaderné homometalické komplexy $[\text{Ir}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**8**), $[\text{Os}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**10**), $[\text{Os}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**12**) a především heterometalické dvojjaderné komplexy $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**13**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**14**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**15**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**16**), $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**17**) a $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**18**).

Byla syntetizována celá série komplexů pro ucelení informací, a také z toho důvodu, že u žádného z již dříve připravených komplexů nebyla zkoumána biologická aktivita (s výjimkou komplexu **2**), což bude předmětem dalších experimentů nad rámec předložené práce.

Připravené látky byly zkoumány metodou elementární analýzy, která poskytla možnost srovnání teoreticky vypočteného složení s reálně naměřeným. U komplexů **1**, **2**, **3**, **6**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**, **15** a **16** byla zjištěna odchylka experimentálních hodnot od teoretických rovna nebo menší než 0,5 %, což potvrzuje předpokládané složení sloučenin. U komplexů **4**, **7** a **8** nebyla elementární analýza zatím provedena. A konečně u komplexů **5**, **14**, **17** a **18** nebylo i přes několikanásobné přečištění rekrystalizací dosaženo požadovaných výsledků, tzn., že odchylka byla větší než 0,5 %. V případě komplexů **14**, **17** a **18** je to pravděpodobně

zapříčiněno přítomností BPh_4^- , který má podobnou rozpustnost jako samotné nové komplexy. I přes to, že elementární analýza těchto sloučenin neodpovídala, tak byly tyto sloučeniny podrobeny dalším analýzám, které prokázaly vznik těchto komplexů.

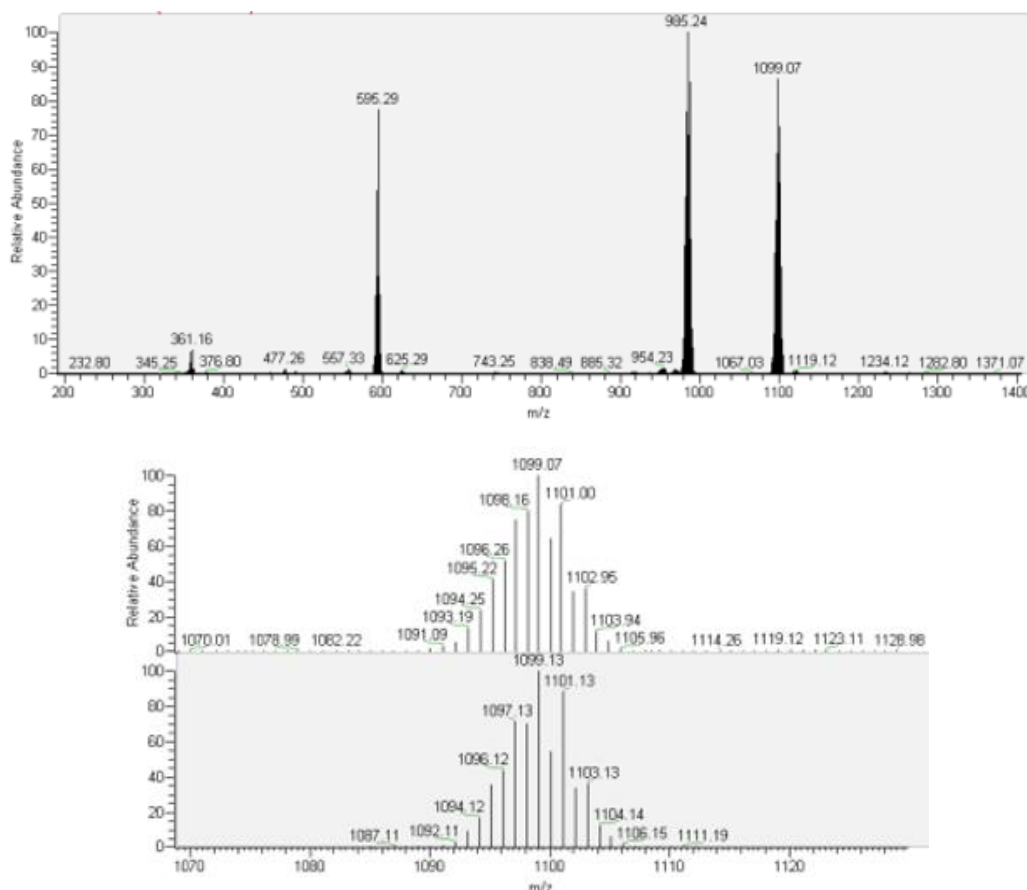
Přípravené látky byly analyzovány pomocí ESI+ hmotnostní spektrometrie jejich roztoků v MeOH (obr. 38). V hmotnostních spektrech všech jednojaderných komplexů byl detekován pík příslušného komplexního kationtu, který svojí hodnotou m/z a izotopovým rozložením odpovídá jednotlivým syntetizovaným částicím a dále píky náležící fragmentům těchto částic, které vznikly odštěpením chloro ligandu (společně s jedním protonem).



Obr. 38. ESI+ hmotnostní spektrum komplexu **9** (nahore) a porovnání teoretického a experimentálně naměřeného rozložení izotopů v komplexu **9**

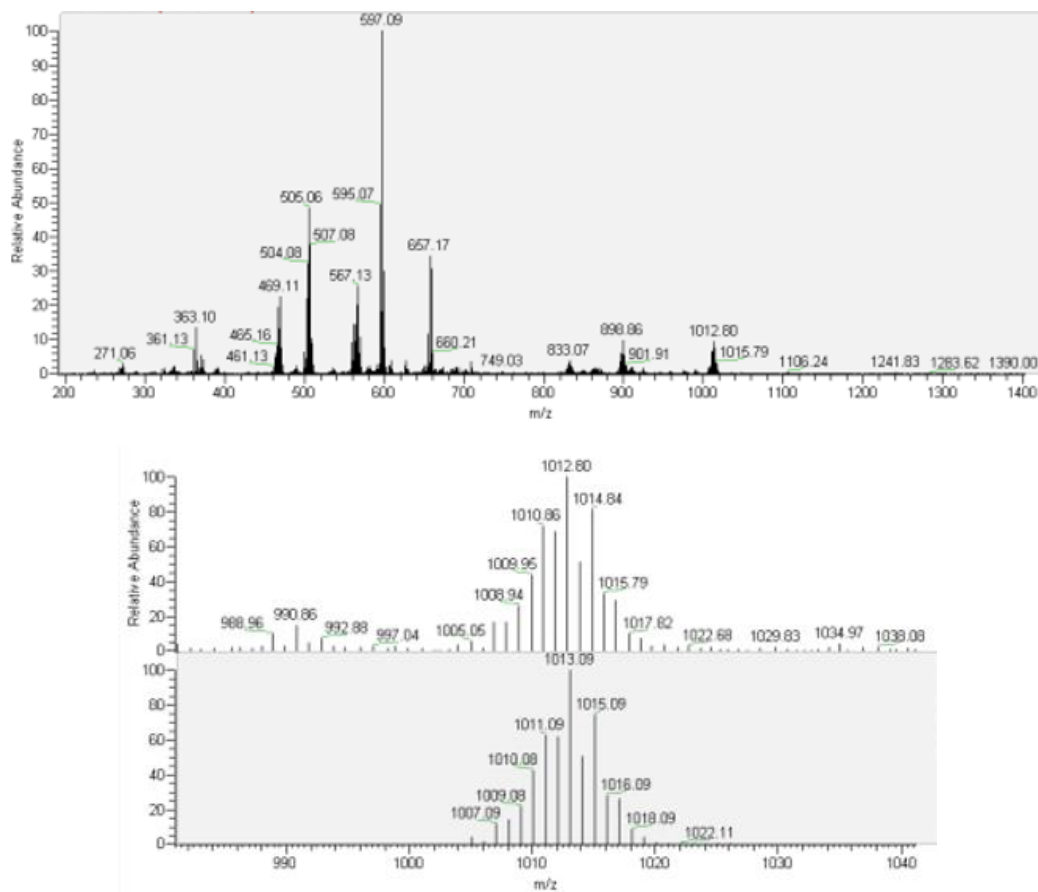
V hmotnostních spektrech všech připravených dvojjaderných homometalických komplexů byl detekován molekulový pík odpovídající aduktu dané částice s PF_6^- , pík náležící odpovídajícím jednojaderným komplexům a pík přiřazený aduktům jednojaderných komplexů

vzniklých odštěpením chloro ligandu (společně s jedním protonem). U komplexů **2**, **6** a **10** byl detekován pík přiřazený aduktu dané částice s molekulou rozpouštědla, tedy MeOH (obr. 39).



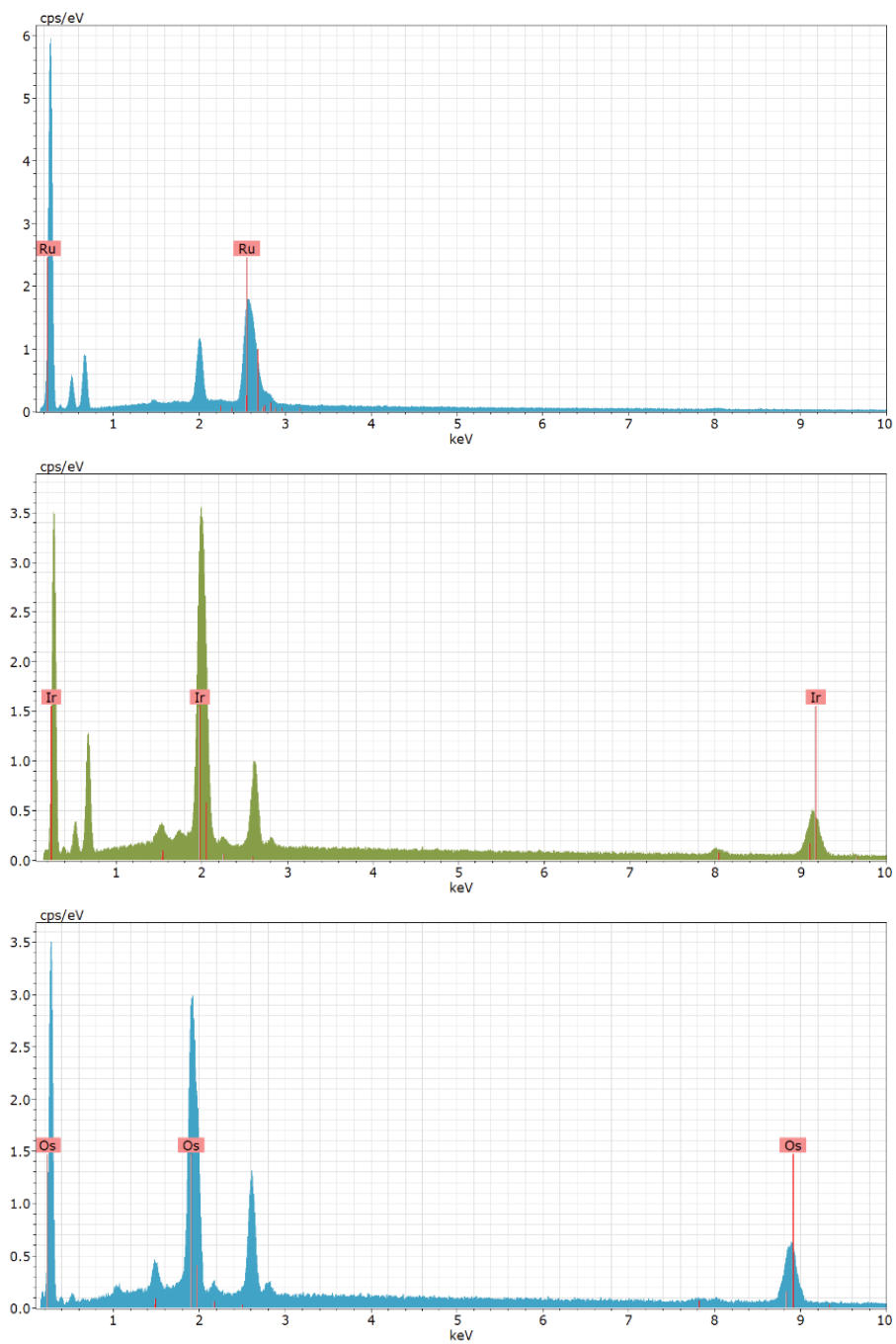
Obr. 39. ESI+ hmotnostní spektrum komplexu **10** (nahore) a porovnání teoretického a experimentálně naměřeného rozložení izotopů v komplexu **10**

V hmotnostních spektrech všech nových dvojjaderných heterometalických komplexů byl detekován pík odpovídající aduktu dané částice s PF_6^- , u komplexů **13**, **15**, **17** a **18** byl nalezen pík náležící aduktu dané částice s deprotonizovaným MeOH, a u komplexů **13**, **14**, **15** a **16** byly dále popsány píky, které lze přiřadit odpovídající jednojaderným komplexům obou obsažených kovů (obr. 40). V hmotnostních spektrech komplexů **13** a **14** byly detekovány píky náležící fragmentům obou jednojaderných komplexů vzniklých odštěpením chloro ligandu (společně s jedním protonem). A nakonec u Ir-Os komplexů **17** a **18** byly detekovány píky, které lze přiřadit kombinaci signálů fragmentů těchto komplexů, tedy jednojaderných komplexů osmia a iridia s dpp či dpq.

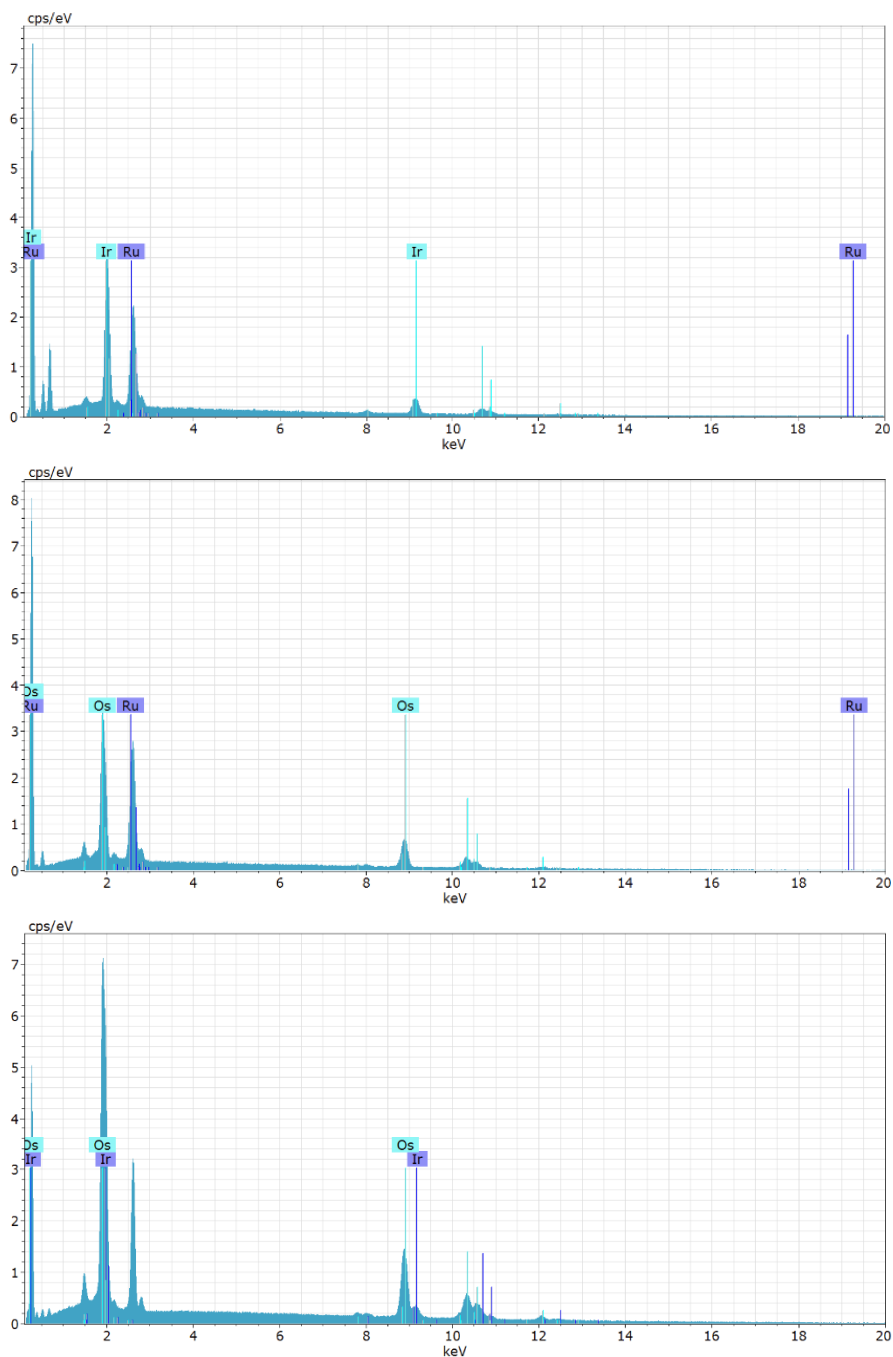


Obr. 40. ESI+ hmotnostní spektrum komplexu **13** (nahore) a porovnání teoretického a experimentálně naměřeného rozložení izotopů v komplexu **13**

Připravené látky **2**, **6**, **10**, **13**, **15** a **17**, tedy všechny dvojjaderné komplexy, kde jako můstkový ligand vystupuje dpp, byly dále podrobeny EDS analýze. V homometalických komplexech byl detekován signál daného kovu, a dále C, N, Cl (obr. 41). V případě sloučenin **2** a **6** také prvků P a F, protože na analýzu byla použita sloučenina ve formě PF_6^- soli, zatímco u komplexu **10** byla použita BPh_4^- sůl, takže ve výsledném spektru byl detekován další pík náležící B. Ve spektrech heterometalických komplexů byly detekovány signály obou obsažených kovů, a stejně jako u homometalických sloučenin byly i zde detekovány molekulové píky odpovídající C, N a Cl (obr. 42). U komplexu **13** byl popsán pík náležící P a F (PF_6^- sůl) a u komplexů **15** a **17** byly použity BPh_4^- soli, takže byl v jejich spektru zaznamenán pík, který odpovídá B.



Obr. 41. SEM/EDS spektra homometalických dvojjaderných komplexů. Shora **2, 6, 10**

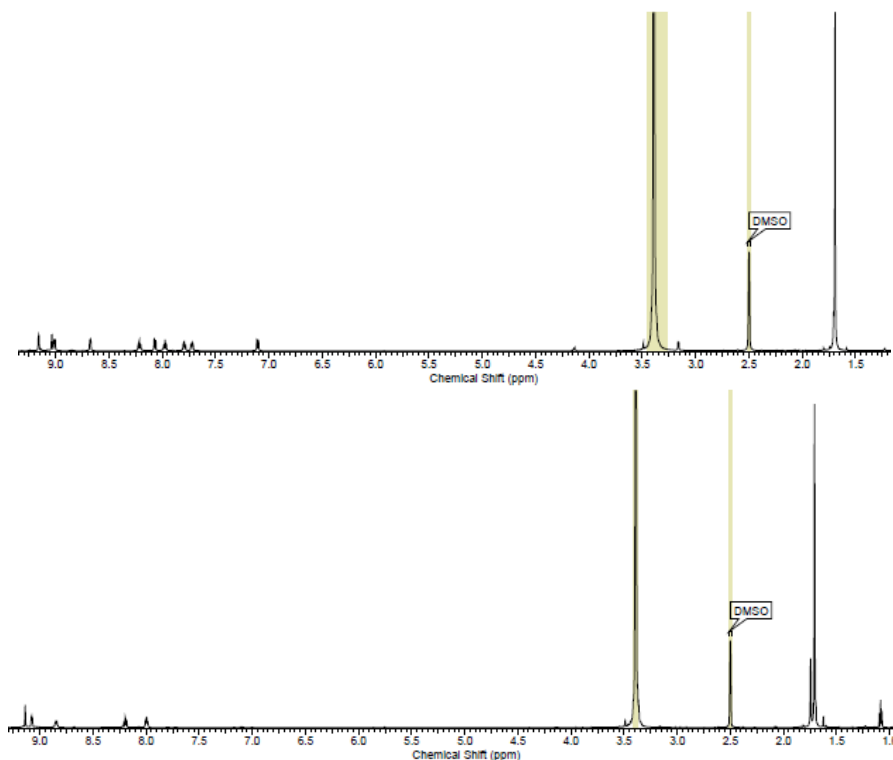


Obr. 42. SEM/EDS spektra heterometallických dvojjaderných komplexů. Shora **13, 15, 17**

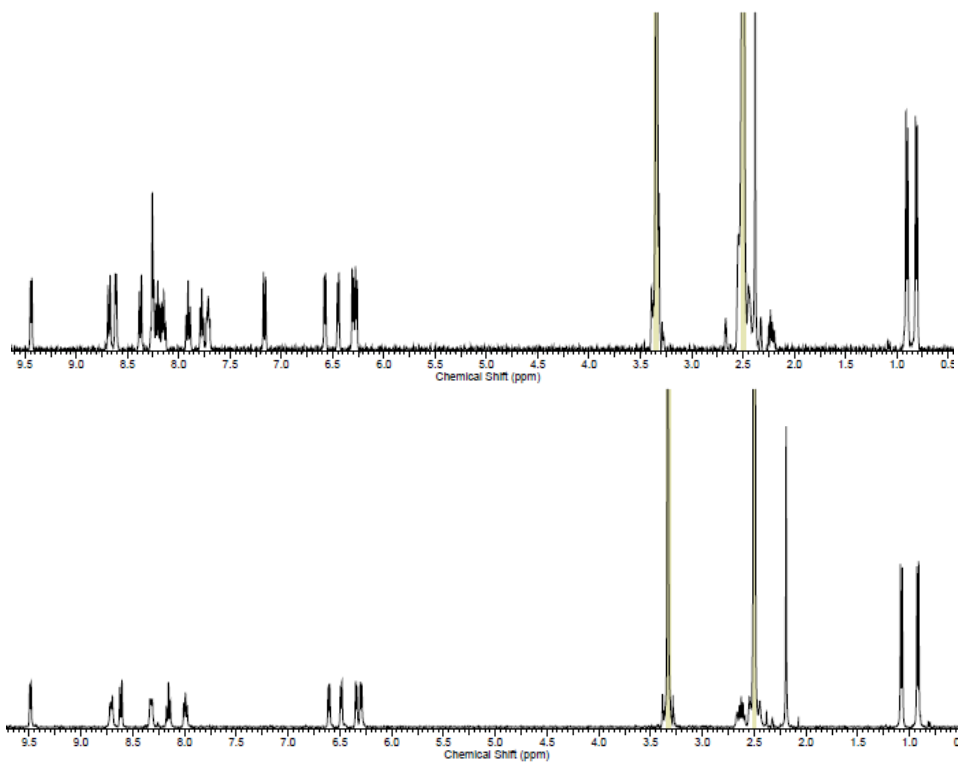
Nově syntetizované sloučeniny byly dále studovány metodou NMR spektroskopie. V NMR spektrech komplexů s můstkovým ligandem dpp byly detekovány 5 signály v rozmezí 7,25 až 8,85 ppm charakterizující právě tento ligand. Dpq ligand byl určen podle série signálů ležících v oblasti od 7,3 do 8,3 ppm. Jednojaderné komplexy vykazují dvojnásobné množství signálů, protože jde o nesymetrické sloučeniny, ve kterých jsou

centrální kovy koordinovány pouze do jednoho z dvou možných volných míst (obr. 43). Dvojjaderné komplexy vykazují poloviční množství signálů. Podle druhu centrálních kovů a dalších ligandů přítomných ve sloučeninách je možné v jednotlivých spektrech identifikovat píky dalších ligandů, tedy *p*-cymenu (pro Ru a Os komplexy) a pentamethylcyklopentadienu (pro Ir komplexy). Ligand *p*-cymen je charakteristický dvěma signály při cca 2,25 a 1,1 ppm, kdežto signál náležící pentamethylcyklopentadienu byl pozorován při hodnotě 1,7 ppm (obr. 43 a 44).

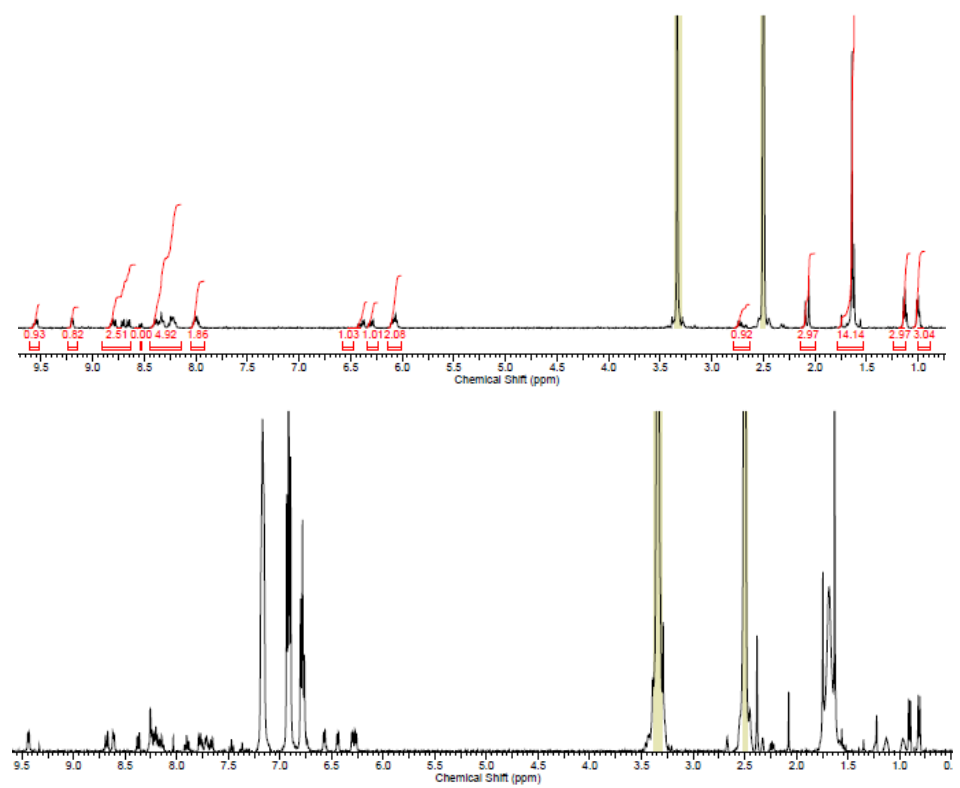
V ^1H NMR spektrech heterobimetalických komplexů byla touto metodou prokázána přítomnost použitých můstkových ligandů dpp a dpq, stejně jako arenových ligandů *p*-cym a Cp^* (obr. 45). Přesné přiřazení jednotlivých atomů prozatím nebylo provedeno, protože bude vyžadovat hlubší NMR studium přesahující rámec předložené diplomové práce.



Obr. 43. NMR spektrum komplexu **5** (nahore) a **6**



Obr. 44. NMR spektrum komplexu 11 (nahore) 12



Obr. 45. NMR spektrum komplexu 14 (nahore) 18

5 ZÁVĚR

V předložené diplomové práci byla vypracována literární rešerše na téma protinádorově perspektivní komplexy ruthenia, iridia a osmia. Bylo zjištěno, že doposud byly s používanými ligandy (2,3-di(pyridin-2-yl)pyrazin (dpp) a 2,3-di(pyridin-2-yl)quinoxalin) (dpq) a odpovídajícími přechodnými kovy syntetizovány čtyři jednojaderné komplexy a dvě dvojjaderné homometalické komplexní sloučeniny, které však prozatím nebyly podrobeny studiu *in vitro* cytotoxicity. V experimentální části je popsána syntéza již z literatury známých koordinačních sloučenin $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpp})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ [59] (**1**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ [59] (**3**), $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{dpp})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ [58] (**5**), $[\text{Ir}(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ [58] (**7**), $[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ [62] (**2**), $[\text{Ru}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ [59] (**4**) a $[\text{Ir}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ [57] (**6**) a dále nových jednojaderných komplexů $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpp})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**9**) a $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{dpq})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (**11**), nových dvojjaderných homometalických komplexů $[\text{Ir}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^5\text{-Cp}^*)_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**8**), $[\text{Os}_2(\mu\text{-dpp})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**10**), $[\text{Os}_2(\mu\text{-dpq})(\eta^6\text{-pcym})_2\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**12**) a především nových heterometalických dvojjaderných komplexních sloučenin $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**13**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**14**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**15**), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**16**), $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpp})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**17**) a $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-dpq})\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}_2](\text{PF}_6)_2$ (**18**). Ligandy, které byly v jednotlivých syntézách používány byly připraveny z 2,2'-pyridilu a ethylen-1,2-diaminu v případě dpp, v případě dpq byl přidáván o-fenyldiamin. Obě syntetické reakce byly prováděny pod refluxem. Jednojaderné a dvojjaderné homometalické sloučeniny byly syntetizovány v mikrovlnném reakčním systému, syntéza heterometalických komplexů byla prováděna při laboratorní teplotě nebo při mírně zvýšené teplotě (50 °C). Následná fyzikálně-chemická charakterizace série připravených koordinačních sloučenin, byla provedena adekvátními analytickými metodami jako je elementární analýza, hmotnostní a infračervená spektroskopie, NMR spektroskopie a dvojjaderné komplexy přemostěné dpp byly ještě podrobeny SEM/EDS analýze. Nově syntetizované protinádorově perspektivní látky mohou být dále zkoumány z pohledu biologické aktivity zejména na jejich *in vitro* cytotoxicitu vůči vybraným lidským nádorovým buněčným liniím.

6 LITERATURA

- [1] Gielen M., Tiekink E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents*. Eley, 2005. ISBN 0-470-86403-6.
- [2] Alderden R. A., Hall M. D., Hambley T.W. *The discovery and Development of Cisplatin*. Journal of Chemical Education, 2006. 83, 5.
- [3] <https://www.scbt.com>
- [4] <http://agch.upol.cz/cs/vyzkum-index>
- [5] Web České onkologické společnosti ČLS JEP: *Chemoterapie neboli léčba cytostatiky*. 2009, dostupný z http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/f_chemo.php
- [6] Smerkova K., Vaculovic T., Vaculovicova M. *DNA interaction with platinum-based cytostatics revealed by DNA sequencing*. Analytical biochemistry, 2017, 539. 22-28.
- [7] Thirumaran R., Prendergast G. C., Gilman P. B. *Cytotoxic Chemotherapy in Clinical Treatment of Cancer*. Cancer Immunotherapy, 2007, 101-116.
- [8] Wheate N. J., Walker S., Craig G. E., Oun R. *The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trails*. Dalton Trans., 2010, 39, 8113-8127.
- [9] Kauffman G. B. *Discoverer of Cisplatin*. Platinum Metals Review, 2010, 54, 250.
- [10] Rosenberg B. *Cisplatin Chemistry and Biochemistry of Leading Anticancer Drug*. Indian J Psychiol Pharmacol, 2016, 60 (3), 298-299.
- [11] Rychvalská Z. *Komplexní sloučeniny platiny a léčba nádorových onemocnění*. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2013, 47, 35.
- [12] Schanz M., Hoferer A., Shi J., Alscher M. D., Kimmel M. *Urinary TIMP2-IGFBP7 for the prediction of platinum-induced acute renal injury*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 2017, 10, 175-181.
- [13] Song H. Y., Deng X. H., Hou X. F., Yuan G. Y., Zhu Z. D., Ren M. X. *Effect of ECRG2 in combination with cisplatin on the proliferation and apoptosis of EC9706 cells*. Experimental and therapeutic medicine, 2014, 8, 1484-1488.
- [14] Kinkead T., Flores C., Carboni A. A., Menon M. Seethalakshmi L. *Short Term Effects of cis-Platinum on Male Reproduction, Fertility and Pregnancy Outcome*. The Journal of Urology, 1992, 147, 201-206.
- [15] Le Bricon T., Gugins S., Cynober L., Baracos V. E. *Negative Impact of cancer Chemotherapy on Protein Metabolism in Healthy and Tumor-Bearing Rats*. Metabolism, 1995, 44, 10, 1340-1348.

- [16] Brissos R. F., Caubet A., Gamez P. *Possible DNA-Interacting Pathways for Metal-Based Compounds Exemplified with Copper Coordination Compounds*. Eur. J. Inorg. Chem., 2015, 2633-2645.
- [17] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c2538?lang=en®ion=CZ>
- [18] Almotairy A. R. Z., Gandin V., Morrison L., Marzano C., Montagner D., Erxleben A. *Antitumor platinum (IV) derivatives od carboplatin and the histone deacetylase inhibitor 4-phenylbutyric acid*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2017, 177, 1-7.
- [19] <http://www.sifdc.eu/download/pil/PI114985.doc>
- [20] Chen x., Wang J., Fu Z., Zhu B., Wang J., Guan S., Hua Z. *Curcumin activates DNA repair pathway in bone marrow to improve carboplatin-induced myelosuppression*. Scientific Reports, 2017, 7, 17724.
- [21] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/oxaliplatin397296182594311?lang=en®ion=CZ>
- [22] Schmitt L. I., Leo M., Kleinschnitz Ch., Hagenacker T. *Oxaliplatin Modulates the Characteristics of Voltage-gated Calcium Channels and Action Potentials in Small Dorsal Root Ganglion Neurons of Rats*. Molecular Neurobiology, 2018.10.1007, 12035-018-1029-5.
- [23] <http://www.affixscientific.com/biochemicals-4512>
- [24] Yamamoto N., Tamura T., Kurata T., Yamamoto N., Sekine I., Kunitoh H., Ohe Y., Saijo N. *A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer*. Cancer Chemother. Pharmacol., 2009, 65, 79-88.
- [25] Alberto M. E., Lucas M. F. A., Pavelka M., Russo N. *The second-generation Anticancer Drug Nedaplatin: A Theoretical Investigation on the Hydrolysis Mechanism*. J. Phys. Chem. B, 2009, 113 (43), 14473-14479.
- [26] Libera M., Formanek P., Schellkopf L., Trzebicka B., Dworak A., Stamm M. *Amphiphilic dendritic copolymers or tert-butyl-glycidylether and glycidol as a nanocontainer for an anticancer ruthenium complex*. Polymer Chemistry, 2014, 52, 3488-3497.
- [27] Richter M., Budzisz E. *Ruthenium complexes in cancer therapy*. Wiadomosci Chemiczne, 2010, 64 (5-6), 357-387.

- [28] Trondl R., Heffeter P., Kowol Ch. R., Jakupec M. A., Berger W., Keppler B. K. *NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application*. *Chemical Science*, 2014, 5, 2925-2932.
- [29] Alessio E. *Thirty years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective*. *European Journal of inorganic Chemistry*, 2016, 2017, 1549-1560.
- [30] Rademaker-Lakhai J. M., van den Bongard D., Pluim D., Beijnen J. H., Schellens J. H. M. *A phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a Novel Ruthenium Anticancer Agent*. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10.
- [31] Mandal P., Malviya N., Kundu B. K., Dhankhar S. S., Nagaraja C. M., Mukhopadhyay S. *RAPTA complexes containing N substituted Tetrazole scaffolds: Synthesis, characterization and Antiproliferative activity*. *Appl. Organometal Chem.*, 2018, 32.
- [32] Vargiu A. V., Robertazzi A., Magistrato A., Ruggerone P., Carloni P. *The hydrolysis Mechanism of the Anticancer Ruthenium Drugs NAMI-A and ICR Investigated by DFT-PCM Calculations*. *The journal of physical chemistry*, 2008, 112 (14), 4401-4409.
- [33] Messori L., Camarri M., Ferraro T., Gabbiani Ch., Franceschini D. *Promising in Vitro anti-Alzheimer Properties for a Ruthenium (III) Complex*. *ACS Med. Chem. Litt.*, 2013, 4 (3), 329-332.
- [34] Scolaro C., Bergamo A., Brescacin L., Delfino R., Cocchietto M., Laurenczy G., Geldbach T. J., Sava G., Dyson P. J. *In vitro and in vivo Evaluation of Ruthenium (II)-Arene PTA Complexes*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48 (12), 4161-4171.
- [35] Holtkamp H. U., Movassaghi S., Morrow S. J., Kubavik M., Hartinger Ch. G. *Metallonic study on the metabolism of RAPTA-C and cisplatin in cell culture medium and its impact on cell accumulation*. *Metallomics*, 2018, 10, 455-462.
- [36] Lalrempuia R., Kollipara M. R. *Reactivity studies of η^6 -arene ruthenium (II) dimers with polypyridyl ligands: isolation of mono, binuclear p-cymene ruthenium (II) complexes and bisterpyridine ruthenium (II) complexes*. *Polyhedron*, 2003, 22, 3155-3160
- [37] Liu Z., Romero-Canelón I., Habtemariam A., Clarkson G. J., Sadler P. J. *Potent Half-Sandwich iridium (III) Anticancer Complexes Containing C^N-Chelated and Pyridine Ligands*. *Organometallics*, 2014, 33 (19), 5324-5333.

- [38] Hearn J. M., Hughes G. M., Romero-Canelón I., Munro A. F., Rubio-Ruiz B., Liu Z., Carragher N. O., Sadler P. J. *Pharmaco.genomic investigations of organo-iridium anticancer complexes reveal novel mechanism of action*. *Metallomics*, 2018, 10, 93-107.
- [39] Pracharova J., Viguera G., Novohradsky V., Cutillas N., Janiak Ch., Kosthunova H., Kasparkova J., Ruiz J., Brabec V. *Exploring the Effect of Polypyridyl Ligands on the Anticancer Activity of Phosphorescent Iridium (III) Complexes: From Proteosynthesis Inhibitors to Photodynamic Therapy Agents*. *Chem. Eur. J.*, 2018, 24, 4607-4619.
- [40] Burgoyne A. R., Kaschula C. H., Packer M. I., Smith G. S. *Tripodal Half-Sandwich Rhodium and Iridium Complexes Containing Sulfonate and Pyridinyl Entities as Antitumor Agents*. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 5379-5386.
- [41] Govindaswamy P., Kollipara M. *Syntheses and characterization of η^5 -pentamethylcyclopentadienyl rhodium(III) and iridium(III) complexes containing polypyridyls*. *Journal of Coordination Chemistry*, 2005, 59 (6,15), 663-669.
- [42] Berger S., Scheiring T., Fiedler J., Kaim W. *Kopplung metallorganischer Reaktionszentren durch den nichtplanaren Brückenligand 2,3-Bis(2-pyridyl)pyrazin*. *Anorg. Allg. Chem.*, 2004, 630, 2409-2417.
- [43] Hanif M., Babak M. V., Hartinger Ch. G. *Development of anticancer agents: wizardry with osmium*. *Drug Discovery Today*, 2014, 19, 10, 1640-1648.
- [44] Buchel G. E., Stepanenko I. N., Hejl M., Jakupec M. A., Keppler B. K., Arion V. B. *En Route to Osmium Analogues of KP1019: Synthesis, Structures, Spectroscopic Properties and Antiproliferative Activity of Trans-[OsCl₄(Hazole)₂]*. *Inorg. Chem.*, 2011, 50, 7690-7697.
- [45] Ni W. X., Man W. L., Yiu S. M., Ho M., Cheung M. T. W., Ko Ch. Ch., Che Ch. M., Lam Y. W., Lau T. Ch. *Osmium (VI) nitrido complexes bearingazole heterocycles: a new class of antitumor agents*. *Chem. Sci.*, 2012, 3, 1582-1588.
- [46] Jung J. Y., Kempe D. K., Loh L. H. J., Shultz L. E., Powell G. L. *Microwave preparation of osmium clusters with anticancer activity; rapid synthesis of Os₆(CO)₁₈, Os₃(CO)₁₀ (acetonitrile)₂ and Os₂(μ -H)(μ -OH)(CO)₁₀*. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2014, 700, 219-222.
- [47] Fu Y., Romero M. J., Habtemariam A., Snowden M. E., Song L., Clarkson G. J., Qamar B., Pizarro A. M., Unwin O. R., Sadler P. J. *The Contrasting chemical reactivity of*

- potent isoelectronic iminopyridine and azopyridine osmium (II) arene anticancer complexes.* Chem. Sci., 2012, 3, 2485-2494.
- [48] Štarha P., Trávníček Z., Herchel R., Jewula P., Dvořák Z. *A potential method to improve the in vitro cytotoxicity of half-sandwich Os(II) complexes against A2780 cells.* Dalton trans., 2018, 47, 5714-5724.
- [49] Wang K., Gao E. *Recent Advances in multinuclear Complexes as Potential Anticancer and DNA Binding Agents.* Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2014, 14 147-169.
- [50] Vijayan P., Viswanathamurthi P., Sugumar P., Ponnuswamy M. M., Velmurugan K., Nandhakumar R., Balakumaran M. D., Kalaichelvan P. T. *Toward a new avenue in ruthenium-sulphur chemistry of binuclear μ -sulphido bridged (μ -S)₂ complexes having Ru₂S₂ core: Targeted dynthesis, crystal structure, biomolecules interaction in their in vitro anticancer activities.* Inorganica Chimica Acta, 2016, 453, 596-617.
- [51] Lozano H. J., Busto N., Espino G., Carbayo A. Leal J. M., Platts J. A., García B. *Interstrand DNA covalent binding of two dinuclear Ru (II) complexes. Influence of the extra ring of the bridging ligand on the DNA interaction ant cytotoxic activity.* Dalton Trans., 2017, 46, 3611-3622.
- [52] McDonnell U., Kerchoffs J. M. C. A., Castineiras R. P. M., Hicks M., R., Hotze A. C. G., Hannon M. J., Rodger A. *Synthesis and cytotoxicity of dinuclear complexes containing ruthenium (II) bipyridyl units linked by a bis(pyridylimine) ligands.* Dalton Trans., 2008, 667-675.
- [53] Magennis S. W., Habtemariam A., Novakova O., Henry J. B., Meier S., Parsons S., Oswald I. D. H., Brabec V., Sadler P. J. *Dual Triggering of DNA Binding and Fluorescence via Photoactivation of a Dinuclear Ruthenium(II) Arene Complex.* Inor. Chem., 2007, 46, 5059-5068.
- [54] Pandrala M., Sundaraneedi M. K., Ammit A. J., Woodward C. E., Wallace L., Keene F. R., Collins J. G. *Differential Anticancer Activities of the Geometri Isomers of Dinuclear Iridium (III) Complexes.* Eur. J. Inorg. Chem., 2015, 5694-5701.
- [55] Gupta G., Garci A., Murray B. S., Dyson P. J., Fabre G., Therrien B. *Synthesis, molecular structure, computational study and in vitro anticancer aktivty od dinuclear thiolato-bridged pentamethylcyclopentadienyl Ru (III) ant Ir (III) complexes.* Dalton Trans., 2013, 41, 15457-15463.

- [56] Nazif M. A., Bangert J. A., Ott I., Gust R., Stoll R., Sheldrick W. S. *Dinuclear organoiridium (III) mono- and bis- intercalators with rigid bridging ligand: Synthesis, cytotoxicity and DNA binding*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2009, 103, 14051414.
- [57] Gupta G., Nagesh N., Murray B. S., Dyson P. J., Therrien B. *Antiproliferative activities of trithiolato-bridged dinuclear arene osmium complexes*. Inorganica Chimica Acta, 2014, 423, 31-35.
- [58] Tripathy S. K., De U., Dehury N., Pal S., Kim H. S., Patra S. *Dinuclear [(p-cym)RuCl]₂(μ-phpy)]PF₆ and heterodinuclear [(ppy)₂Ir(μ-phpy)Ru(p-cym)Cl](PF₆)₂ complexes: synthesis, structure and anticancer activity*. Dalton Trans., 2014, 43, 14546-14549.
- [59] Lopes J., Alves D., Marais T. S., Costa P. J., Piedade M. F. M., Marques F., de Brito M. J. V., Garcia M. H. *New copper (I) and heteronuclear copper (I)-ruthenium (II) complexes: Synthesis, structural characterization and cytotoxicity*. Journal of Inorganic Biochemistry, 169, 68-78.
- [60] Holder A. A., Taylor O., Magnusen A. R., Moffett E. T., Meyer K., Hong Y., Ramsdale S. E., Gordon M., Stulbs J. *Preliminary anti-cancer photodynamic therapeutic in vitro studies with mixed-metal binuclear ruthenium (II)- vanadium (IV) complexes*. Dalton Trans., 2013, 42, 11881-11899.
- [61] Yano T., Hishida S., Nakai M., Makabayashi Y. *Anticancer activity of heterodinuclear ruthenium (II)-platinum (II) complexes as photochemotherapeutic agents*. Inorganica Chimica Acta, 2017, 454, 162-170.
- [62] Jain A., Wang J., Mashack E. R., Winkel B. S. J., Brewer K. J. *Multifunctional DNA Interactions of Ru-Pt Mixed Metal Supramolecular Complexes with Substituted Terpyridine Ligands*. Inorg. Chem., 2009, 48, 9077-9084.
- [63] Zhu. J., Rodríguez-Corrales J. A., Prussin R., Zhao Z., Dominijanni A., Hopkins S., L., Winkel B. S. J., Robertson J. L., Brewer K. J. *Exploring the activity of a polyazine bridged Ru(II)-Pt(II) supramolecule in F98 rat malignant glioma cells*. Chem. Commun., 2017, 53, 145.