

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Polosendvičové Os(II) komplexy obsahující ve své
struktuře chelátující ligandy na bázi thiadiazolu
funkcionalizovaných indometacinem**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor: Eliška Moldříková
Studijní obor: Chemie a biologie pro vzdělávání
Typ studia: Prezenční
Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Olomouc 2022

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

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

V Olomouci dne

.....

Eliška Moldříková

Poděkování

Chtěla bych moc poděkovat doc. Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za odborné vedení i cenné připomínky při vypracování mé bakalářské práce a také za pomoc s interpretací a zpracováním získaných výsledků. Dále chci poděkovat zaměstnancům a kolegům studentům z katedry anorganické chemie, a to konkrétně paní Pavle Richterové za provedení elementární analýzy, Mgr. Lukáši Masarykovi za vedení při syntetické části práce a za provedení NMR a FT-IR spektroskopie i hmotnostní spektrometrie a Ing. Ivanu Nemcovi, Ph.D. za provedení monokrystalové rentgenové strukturní analýzy a výpočet krystalových struktur. V neposlední řadě bych ráda poděkovala Mgr. Pavlu Zoufalému a Mgr. Petru Halašovi za poskytnutí některých organických sloučenin pro syntézu koordinačních sloučenin.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Eliška Moldřiková
Název práce: Polosendvičové Os(II) komplexy obsahující ve své struktuře chelátující ligandy na bázi thiadiazolu funkcionalizovaných indometacinem
Typ práce: Bakalářská
Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2022

Abstrakt:

Bakalářská práce spadá do oblasti bioanorganické chemie, konkrétně se zabývá syntézou a studiem polosendvičových koordinačních sloučenin. Této problematice je věnována podstatná část teoretické části. V navazující experimentální části jsou popsány syntézy a výsledky vybraných metod fyzikálně-chemické charakterizace koordinačních sloučenin (elementární analýza, nukleární magnetická resonance (NMR), hmotnostní spektrometrie, infračervená spektroskopie a monokrystalová rentgenová strukturní analýza). Konkrétně, jak je dáno názvem práce, byly studovány polosendvičové osemnaté komplexy se třemi deriváty 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazolu, z nichž dva nesly biologicky aktivní substituent indometacin. Vzhledem k tomu, že hlavní cíle práce byly poměrně záhy naplněny, byly učiněny pokusy o přípravu podobných koordinačních sloučenin s jinými centrálními atomy (tj. iridium a ruthenium), tyto ale nevedly k požadovaným produktům. Z toho důvodu byly do práce zahrnuty další deriváty 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazolu, od nichž už byly připraveny a studovány pouze komplexy iriditě.

Klíčová slova: syntéza, osmium, iridium, polosendvičové komplexy, protinádorové komplexy
Počet stran: 54
Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Eliška Moldříková
Title: Half-sandwich Os(II) complexes containing chelating thiadiazole-based indomethacin-functionalized ligands
Type of thesis: Bachelor
Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc, Czech Republic
Supervisor: Assoc. Prof. Pavel Štarha, PhD
The year of presentation: 2022

Abstract:

The bachelor thesis belongs to the field of bioinorganic chemistry. Specifically, it deals with the synthesis and characterization of half-sandwich coordination compounds. This area of bioinorganic chemistry is also described in the theoretical part of the thesis. In the experimental part of the thesis, all the syntheses are described together with the results of analytical techniques used for the characterization of the prepared complexes (i.e. elemental analysis, nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectrometry, infrared spectroscopy and single-crystal X-ray analysis. In particular, in connection with the title of the thesis, half-sandwich Os(II) complexes with three different 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives were studied, and two of them were biofunctionalized by the biologically active substituent - indomethacin. Because the main objectives of the thesis were fulfilled very soon, other syntheses with different platinum metals (i.e. iridium and ruthenium) were performed, but no products were obtained. That is why other 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives were involved to the investigation - only Ir(III) complexes were prepared with these derivatives.

Keywords: synthesis, osmium, iridium, half-sandwich complexes, anticancer complex
Number of pages: 54
Language: Czech

Obsah

1	Úvod a cíle BP	7
2	Teoretická část	8
	2.1 Chemoterapeutika na bázi platiny	8
	2.2 Komplexy ruthenia jako chemoterapeutika	11
	2.3 Polosendvičové komplexy osmia s N,N-donorovými ligandy	13
	2.4 Thiadiazoly	15
	2.5 Polosendvičové komplexy s ligandy na bázi thiadiazolu	17
	2.6 Multicílové polosendvičové komplexy	19
	2.7 Komplexy obsahující amidovou vazbu	21
	2.8 Komplexy obsahující indometacin	23
3	Experimentální část	26
	3.1 Přístroje a chemikálie	26
	3.2 Syntéza 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-aminu (L1)	26
	3.3 Syntéza Os(II) komplexů	27
	3.4 Další syntézy	30
	3.4.1 Syntézy Ir(III) komplexů s deriváty thiadiazolu	30
	3.4.2 Syntézy Ir(III) komplexů s deriváty oxadiazolu	32
	3.5 Monokrystalová rentgenová strukturní analýza	33
4	Výsledky a diskuze	35
	4.1 Os komplexy	35
	4.2 Ir komplexy	43
5	Závěr	47
6	Literatura	48

1 Úvod a cíle BP

Primárním předmětem medicínální chemie je vývoj nových biologicky aktivních sloučenin, které by se používaly jako léčiva nebo diagnostika různých onemocnění a poruch. Proces vývoje léčiv zahrnuje několik kroků, jako je návrh (design), syntéza, studium biologické aktivity, určení vhodného způsobu podávání, testování pro zjištění reakcí těla na léčivo a hodnocení bezpečnosti [1]. Léčiva můžeme definovat jako chemické látky používající se přímo pro léčbu nebo prevenci chorob lidí, zvířat i rostlin. Každé léčivo zasahuje do biologických procesů probíhajících v těle, z toho vyplývá, že při jejich podání může dojít jak k pozitivním, tak i negativním účinkům. Oproti běžnějším lékům na organické bázi se v medicíně hojně používají také léčiva na bázi kovů, a to zejména přechodných prvků, protože nabízejí výhody, do kterých můžeme zahrnout širokou škálu koordinačních čísel, geometrií a oxidačních stavů, rozmanitou strukturu a možnost vhodné úpravy termodynamiky a kinetiky výměnou a substitucí ligandů [2-3]. Léčiva jsou tedy většinou založena na komplexech kovů neboli koordinačních sloučeninách, kdy jsou na centrální atom (kov) koordinovány atomové skupiny, molekuly nebo ionty, které označujeme jako ligandy [4-5]. Nejstarší zprávy o terapeutickém použití koordinačních sloučenin pochází z 16. století (pokusy o léčbu rakoviny a leukémie), ovšem až v 2. polovině 20. století byla zjištěna protinádorová aktivita prvního a dodnes celosvětově používaného komplexu, a to *cis*-diammin-dichloroplatinatého komplexu, známého jako cisplatina [4]. Kvůli nežádoucím účinkům cisplatiny a rezistenci některých typů nádorů je v dlouhodobém zájmu bioanorganických a medicínálních chemiků nalézt nová léčiva na bázi koordinačních sloučenin jak platiny, tak i jiných přechodných kovů jako je např. zlato, ruthenium, osmium, iridium a titan, které by potenciálně cisplatinu mohly nahradit [6].

Mezi základní cíle této bakalářské práce patří:

1. Vypracování literární rešerše na dané téma.
2. Příprava polosendvičových Os(II) komplexů s ligandy na bázi 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazolu, včetně derivátů funkcionalizovaných klinicky používaným léčivem indometacinem.
3. Charakterizace připravených sloučenin vhodnými dostupnými analytickými metodami.
4. Interpretace získaných výsledků.

2 Teoretická část

2.1 Chemoterapeutika na bázi platiny

Na celém světě patří rakovina mezi hlavní příčiny úmrtí lidí, a to i přes významné pokroky v diagnostice a léčbě [7-8]. Při tomto onemocnění dochází k nekontrolovatelnému růstu jedné nebo více buněk, v jehož důsledku vzniká buď pevná hmota nazývaná nádor, nebo rakovina související s krví či kostní dření [9]. Účinná léčba rakoviny může být provedena radioterapií, chirurgickým zákrokem či chemoterapií [8]. Cílem chemoterapie je selektivní destrukce nádorových buněk nebo přinejmenším omezení bujení, díky použití léku s nízkou molekulovou hmotností [9]. Mezi nejpoužívanější skupinu protinádorových léčiv v klinické praxi patří chemoterapeutika na bázi platiny [10].

Jedním z důležitých milníků v oblasti bioanorganické chemie je rok 1978, kdy úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil terapeutické použití cisplatiny (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]) (**obr. 1**), jejíž protinádorová aktivita byla pozorovaná již v roce 1965 Barnettem Rosenbergem [11-12]. Společně s cisplatinou náleží v současné době karboplatina a oxaliplatina k celosvětově nejpoužívanějším chemoterapeutikům na bázi platiny na léčbu širokého spektra nádorových onemocnění [13]. Potřebnou koncentraci Pt-komplexů k inhibici poloviny nádorových buněk můžeme vyjádřit pomocí hodnoty IC₅₀ (**tab. 1**) [14]. Cisplatina je účinná proti nádorům zárodečných buněk, sarkomům, karcinomům i lymfomům, její konkrétní použití při léčbě rakoviny je úspěšné u nádorů vaječníků, varlat, plic, močového měchýře, hlavy a krku [15]. Nicméně, jak je dobře známé, cisplatina má velké množství nežádoucích účinků, kterými jsou např. nefrotoxicita (snížená funkce a poškození ledvin), neurotoxicita (poškození nervového systému), ototoxicita (ztráta sluchu) a myelosuprese (snížení aktivity kostní dřeně) [13]. Kromě toho může nádor přirozeně mít nebo si po chemoterapii vytvořit odolnost (rezistenci) vůči danému léčivu (např. cisplatině), jenž může probíhat třemi mechanismy: snížením příjmu anebo zvýšením odlivu léčiva, deaktivací a degradací intracelulárními thioley, vylepšením opravy nebo tolerance DNA.

Karboplatina (**obr. 1**), [Pt(NH₃)₂(CBDC-*O,O'*)], kde CBDC je cyklobutan-1,1-dikarboxylát, byla v 80. letech zavedena do klinické praxe jako analog cisplatiny druhé generace. Systematicky je tato koordinační sloučenina pojmenovává jako diammin(1,1-cyklobutandikarboxylato)platnatý komplex, jenž se v porovnání s cisplatinou projevuje menší neurotoxicitou, nefrotoxicitou a ototoxicitou [16-20]. Karboplatina se používá k léčbě nádorů, jenž lze léčit i cisplatinou, jedná se například o nádor zárodečných buněk, vaječníku, rakovinu močového měchýře, buněčného karcinomu plic, karcinomu hlavy i krku a o mezoteliom, ovšem

byla zaznamenána protinádorová aktivita i proti rezistentní akutní leukemii [21]. V chemoterapeutické léčbě se dnes u některých typů nádorů upřednostňuje použití karboplatiny před cisplatinou, a to hlavně z důvodu její nižší toxicity, ale i menším nákladům, další výhodou tohoto analogu spočívá ve snížení gastrointestinálních účinků, v důsledku toho se stává ambulantní podání snadnější a také mizí požadavek na hydrataci [13,21].

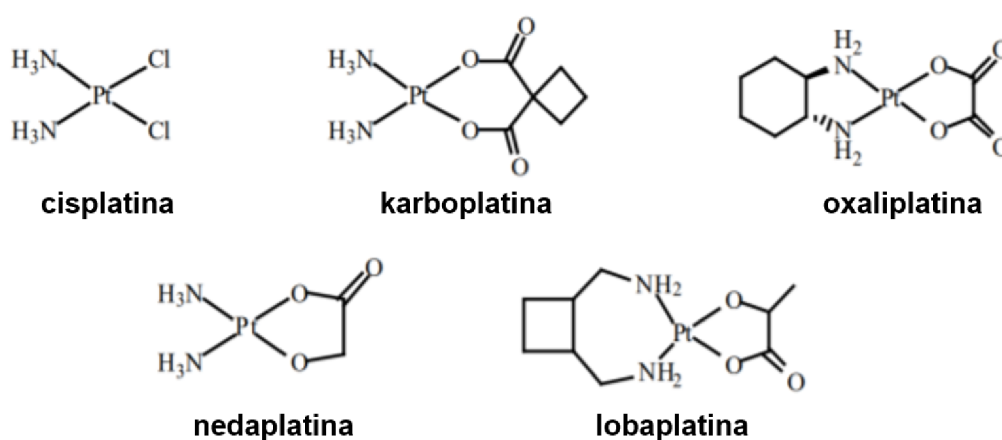
Derivát třetí generace, jenž byl v klinické praxi poprvé použit roku 1996, se jmenuje oxaliplatina (**obr. 1**), [Pt(DACH)(ox)], kde DACH představuje *R,R*-diamino-1,2-cyklohexan a ox = oxalát, celým názvem se tedy jedná o *1R,2R*-diamincyklohexan-oxalatoplatnatý komplex [13,22-24]. Léčivo se v chemoterapii převážně používá v kombinaci s 5-flourouracilem nebo leukovorinem, kromě toho je méně reaktivní s DNA než cisplatinou [25-26]. Oxaliplatina se využívá především na léčbu pokročilého kolorektálního karcinomu, jenž je často rezistentní na cisplatinu, kromě toho má oproti cisplatině méně intenzivnější nežádoucí účinky, které se taktéž projevují nevolností, zvracením, nefrotoxicitou a myelosupresí [25,27,28].

Tabulka 1. Hodnoty IC_{50} komplexů cisplatin, karboplatiny a oxaliplatin proti vybraným nádorovým buňkám po 48 h inkubace [29].

	<i>CISPLATINA</i>	<i>KARBOPLATINA</i>	<i>OXALIPLATINA</i>
Colo320^A	40.1 ± 15.2	>200	7.9 ± 3.0
Colo741^B	10.0 ± 3.6	89.2 ± 4.3	9.1 ± 3.9
H1299^C	20.9 ± 7.2	>200	118.9 ± 4.6
5RP7^D	12.2 ± 10.8	68.7 ± 8.8	9.3 ± 1.8
CHO^E	6.0 ± 6.9	168.1 ± 3.6	26.7 ± 5.8
^A Buňky rakoviny tlustého střeva			
^B Buňky rakoviny tlustého střeva			
^c Lidské buňky rakoviny plic			
^D Krysí transformované buňky rakoviny fibroblastů			
^E Normální buňky vaječníků čínského křečka			

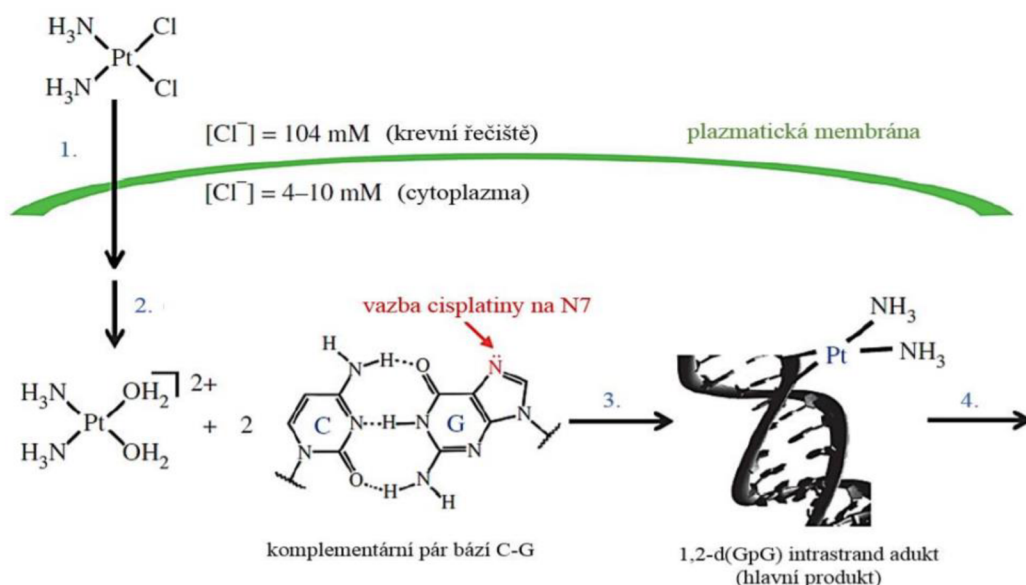
Mezi další známý protinádorový lék třetí generace platiny patří lobaplatina (1,2-diammin-methyl-cyklobutan-laktatoplatnatý komplex) (**obr. 1**), která byla schválena pouze v Číně na léčbu chronické myeloidní leukémie, metastatického karcinomu prsu a malobuněčného karcinomu plic [30-31]. Vyznačuje se vyšší rozpustností i stabilitou ve vodě, vyšším protinádorovým účinkem, menšími nežádoucími účinky a menší křížovou rezistencí (rezistence na jedno léčivo současně vede k odolnosti i na jiné, strukturně podobné léčivo) [32-33].

Nedaplatina (*cis*-diammin-glykolatoplatnatý komplex) (**obr.1**) představuje další analog cisplatiny, jenž vznikl v Japonsku roku 1983, pouze zde je i schválen k léčbě solidních nádorů jícnu, vaječníků, děložního hrdla, močového měchýře, plic, hlavy a krku [34-35]. V několika *in vitro* studiích bylo dokázáno, že je 10x více rozpustná než cisplatina, ovšem existují překážky v celosvětovém schválení tohoto léčiva a k nim patří schopnost rakovinných buněk stát se vůči tomuto léčivu rezistentní a potenciální riziko nefrotoxicity při terapeutické dávce bez hydratace [13,36,37]. Nedaplatina není v játrech metabolizována, a tak si svou vysokou koncentraci udržuje i v pleurální tekutině, díky tomuto může neustále zabíjet nádorové buňky [35].



Obrázek 1. Přehled klinicky používaných komplexů platiny [38]

Předpokládaný mechanismus účinku výše zmíněných klinicky používaných komplexů platiny je založen na hydrolytické náhradě tzv. odstupující skupiny za molekuly vody (příp. OH⁻ ligandy) [39]. V cisplatině se jedná o odstupující chloro ligandy (**obr. 2**) a v karboplatině (a dalších Pt-léčivech) o cyklobutan-1,1'-dikarboxylátovou (resp. obecně dikarboxylátovou) skupinu [40]. Hlavním cytotoxickým cílem pozitivně nabitých mono nebo diaqua komplexů je DNA, kde dochází k vytvoření DNA aduktů vázaných kovalentně především na N7 atom purinových nukleobází, přednostně guaninu. Takový mechanismus je označován jako křížová vazba DNA a prolíná se s buněčným dělením i replikací [15,39,41,42]. Následkem poškození DNA se začínají spouštět opravné mechanismy zahrnující nejprve zpomalení progresu buňky v G1 a S fázi, dále dochází k aktivaci kontrolního bodu lokalizovaného v G2 fázi buněčného cyklu, a pokud se zde růst zastaví, tak se buňka dostává do procesu apoptózy (programované buněčné smrti) [15,41,43,44].



Obrázek 2. Mechanismus účinku cisplatinu, který se skládá z těchto 4 kroků: buněčné vychytávání (1.), solvatace vody/aktivace (2.) vazba na DNA (3.), buněčná náprava poškozené DNA, která vede k apoptóze buňky (4.) [45,46].

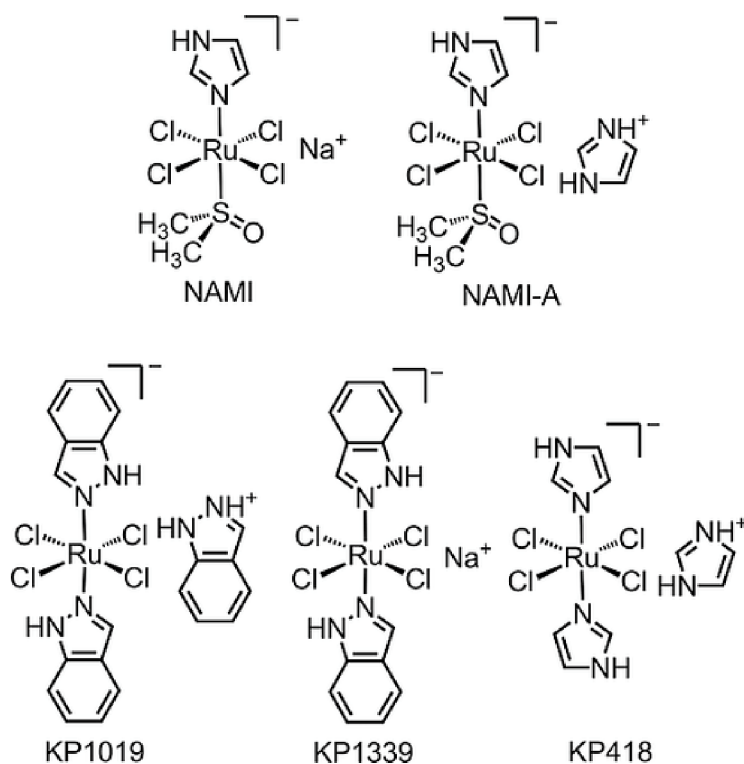
2.2 Komplexy ruthenia jako chemoterapeutika

Vzhledem k nežádoucím účinkům, cytotoxicitě a problémům s rezistencí chemoterapeutik na bázi platiny se vědci pokouší najít vhodnější alternativy z pohledu bezpečnější a účinnější terapie, jež se skládají z jiných přechodných kovů [47-49]. Jednu z nejslibnějších skupin nově vyvinutých látek pro léčbu rakoviny reprezentují organokovové polosendvičové Ru(II) komplexy, obvykle tvořící „piano-stool“ (klavírní stoličky) geometrii s η^6 -koordinovaným arenem (např. *p*-cymenem (pcym) nebo benzenem), chelatačními (XY) a monodentátními (Z; typicky chloro ligand) ligandy, obecný vzorec tedy je $[\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})(\text{XY})\text{Z}]^{0/+}$ [50]. Koordinační sloučeniny ruthenia jsou vhodné pro použití v medicíně díky jejich vlastnostem, mezi které patří vysoká rozpustnost ve vodě, vysoká tolerance vody, aktivita vůči buňkám rezistentním vůči cisplatině, nízká rychlost výměny ligandů (tj. kinetická stabilita) ve vodě a napodobování železa ve vazbě na některé biologické molekuly [48,51].

První léčivo na bázi ruthenia, které úspěšně prošlo první fází klinických zkoušek, je sloučenina NAMI-A $\text{ImH}[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})]$ (**obr. 3**) vykazující protirakovinné účinky proti sekundárním metastazujícím nádorům, ovšem proti primárním nádorům tyto účinky nevykazuje [48,52-54]. Roku 1992 vycházely první články popisující protirakovinné vlastnosti na předchůdci NAMI-A, kterým je jeho sodná sůl $\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})]$, známa

pod názvem NAMI (**obr. 3**), ovšem NAMI-A vykazuje oproti NAMI lepší stabilitu v pevném stavu a zároveň dosáhl 2. fáze klinických studií na lidech [55-58].

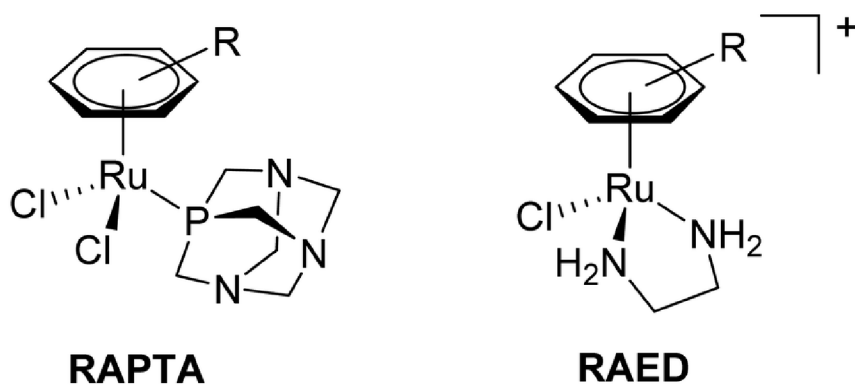
Slibné protinádorové vlastnosti vykazují i komplexy Kepplerova typu (z Vídně), jejichž obecný vzorec je (HL)[*trans*-RuCl₄L₂], kde L = N-heterocyklický ligand v *trans*-konformaci [52,59]. Keppler a kol. první publikovali článek o protinádorové aktivitě komplexu s imidazolem (později označen jako KP418) a jeho testování proti leukémii (P388) a melanomu (B16) probíhalo na myších [60]. Dobře ve vodě rozpustný KP418 (**obr. 3**) je předchůdcem komplexu, který byl jako druhý testován na lidech, jedná se o indazolium[*trans*-RuCl₄(1*H*-indazol)₂] (KP1019), jehož aktivita byla zaznamenána proti primárnímu kolorektálnímu nádoru rezistentnímu na cisplatinu [48,52,60,61]. Z důvodu nízké rozpustnosti KP1019 (**obr. 3**) ve vodě, byla připravena jeho sodná sůl KP1339 (též IT-139) (**obr. 3**), ta v 1. fázi klinického testování stabilizovala 10 pacientů z 38 testovaných, kdy úspěšnost byla zaznamenána u typů nádorových onemocnění s malými možnostmi léčby, mezi které se například řadí metastazovaný neuroendokrinní nádor nebo rakovina tlustého střeva [62-63]. Výše zmíněné sloučeniny se liší intracelulární distribucí, KP1019 se z cca 75 % nacházel v cytoplazmě a KP1339 byl z cca 90 % lokalizován v jádře, toto zjištění zpochybňuje rozšířenou teorii, podle níž je hlavním cílem léků na bázi ruthenia DNA [64].



Obrázek 3. Vybrané protinádorově aktivní komplexy ruthenia.

K neméně důležitým komplexům ruthenia se řadí i organokovové sloučeniny obsahující Ru v oxidačním stavu +II, stabilizované pomocí η^6 -arenové skupiny, která může působit jako σ -, π -donor/ π -akceptor [65-66]. Série RAED [Ru(η^6 -aren)(en)Cl]⁺ (en = ethylen-1,2-diamin) (**obr. 4**) publikovaná v roce 2001 je jednou z podskupin, jejíž cytotoxicita se projevuje na řadě rakovinných buněčných linií, včetně těch, které jsou rezistentní na cisplatinu [65]. Ve studiích *in vivo* bylo zjištěno, že pokud je ligandem bifenyl, tak RAED komplex vykazuje aktivitu proti MCa karcinomu prsu, avšak nedochází k snížení růstů pouze primárního nádoru, ale i plicní metastázy.

Druhou důležitou podskupinou, studovanou taktéž na protinádorovou aktivitu, představují RAPTA komplexy [Ru(η^6 -aren)Cl₂(PTA)] (**obr. 4**), jejichž typický ligand 1,3,5-triaza-7-fosfadamantan, obvykle označovaný jako PTA, způsobuje dobrou rozpustnost, díky své amfifilní povaze [67-68]. Interakce s DNA je možná, ale limitujícím faktorem je pH, kdy například RAPTA-C [Ru(η^6 -pcym)Cl₂(PTA)] při pH větším než 7 nezpůsobil žádné poškození DNA, ale při pH menším než 7 vyvolal rozsáhlé poškození DNA. Cílem působení platinových léčiv, jak je uvedeno výše, je především DNA, avšak chemoterapeutika typu RAPTA mohou mít vliv na více cílů, to souvisí s výhodami, mezi níž náleží laditelné farmakologické vlastnosti, protinádorová aktivita, odlišný metabolismus a vývoj rezistence [69].



Obrázek 4. Struktura RAPTA a READ komplexů [70]

2.3 Polosendvičové komplexy osmia s N,N-donorovými ligandy

Mezi analogy již zmíněných komplexů ruthenia patří polosendvičové komplexy osmia, jejichž podobnost spočívá v typické geometrii klavírní stolice s η^6 -arenovým ligandem, ovšem i přes tuto strukturní podobnost se tyto osemnaté komplexy od ruthenatých komplexů liší jak chemicky, tak i biologicky [71]. Odlišnosti osemnatých komplexů souvisí s jejich preferencí

k vyšším oxidačním stavům, pomalejší kinetickou výměnou ligandů, silnější π -zpětnou donací ligandů z nižších oxidačních stavů a silnější spin-orbitální vazbou [72]. Přestože jsou komplexy osmia na rozdíl od komplexů ruthenia méně prozkoumány jako protirakovinná léčiva, tak jsou považovány za vhodnou alternativu, zejména díky kinetické inertnosti a stabilitě za fyziologických podmínek [72-73]. Reaktivita polosendvičových arenových Os(II) komplexů silně závisí na ostatních ligandech v komplexu, které mohou hrát jak sterické, tak elektrické role. Charakteristicky stabilní komplexy Os(II) tvoří bidentátní N-donorové chelátory, jako je např. bipyridin [74]. Bylo zjištěno, že i když komplexy $[\text{Os}(\eta^6\text{-aren})(\text{en})\text{Cl}]^+$, obsahující en jako N,N-chelátor, poměrně rychle hydrolyzují, tak tato hydrolyza lze zpomalit zavedením π -akceptorových pyridinů jako N-donorů, a proto lze dosáhnout velké reaktivity i zvýšení kyselosti vodných aduktů. Komplexy $[\text{Os}(\eta^6\text{-bip})(\text{en})\text{Cl}]\text{PF}_6/\text{BF}_4$ a $[\text{Os}(\eta^6\text{-tha})(\text{en})\text{Cl}]\text{BF}_4$ se vyznačují stejnou cytotoxicitou na lidské buňky A549 rakoviny plic a A2780 rakoviny vaječnicků jako karboplatina; bip = bifenyl, tha = tetrahydroanthracen. Sadler a kol. uvedli řadu Os(II) komplexů s obecným vzorcem $[\text{Os}(\eta^6\text{-aren})(\text{XY})\text{Z}]^+$, kde XY = deriváty azopyridinu, Z = Cl nebo I, aren = pcy nebo bifenyl [72]. Bidentátní azopyridinový (azpy) ligand působí jako σ -donor a silný π -akceptor, to znamená, že dochází k silnému zpětnému darování elektronů z kovového centra do azpy, tento fakt má výrazný vliv na celkovou reaktivitu komplexu. Samy o sobě nejsou azopyridinové ligandy toxické vůči rakovinným buňkám vaječnicku A2780 až do 100 μM koncentrace, jejich polosendvičové Os(II) komplexy však mají výraznou protinádorovou aktivitu proti lidským buněčným liniím rakoviny vaječnicků, prsu, prostaty, plic, tlustého střeva a močového měchýře. Nejméně desetkrát vyšší protirakovinnou účinnost ve srovnání s cisplatinou proti všem testovaným rakovinným buněčným liniím prokázal komplex $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{azpy-NMe}_2)\text{I}]\text{PF}_6$ (FY026), u kterého studie *in vivo* ukázaly, že zpozdil růst xenoimplantátů lidské rakoviny tlustého střeva HCT-116 u myši a zároveň nebyly pozorovány žádné známky toxicity mimo cíl. Přejít z azopyridinu na iminopyridinové N,N-chelátory vedl ke stejně účinným komplexům Os(II), přestože tyto komplexy podléhají hydrolyze halogenido ligandů a následně se vážou na nukleobáze guaninu. Zajímavé je, že jodo komplexy jsou *in vitro* aktivnější než chloro komplexy a také u nich nebyla zjištěna žádná zkřížená rezistence s cisplatinou nebo oxaliplatinou.

Už nějakou dobu se zkoumá protirakovinná aktivita komplexů osmia v oxidačních stavech +II a +III, terapeutický potenciál vysokovalentních Os(IV) sloučenin byl popsán teprve nedávno, poté co byla zjištěna silná *in vitro* i *in vivo* protirakovinná aktivita komplexů založených na trojném vazbě mezi dusíkem a Os(IV) [72]. Os(VI) nitrido sloučeniny s bidentátními lipofilními N,N-chelatačními ligandy, jako je 1,10-fenantrolin, 3,4,7,8-

tetramethyl-1,10-fenantrolin nebo 4,7-difenyl-1,10-fenantrolin, vykazovaly skvělou aktivitu *in vitro* proti panelu lidských rakovinných buněčných linií, konkrétně se selektivita projevila na linii A2780 rakoviny vaječníku a také na buněčných liniích rezistentních na cisplatinu.

2.4 Thiadiazoly

Z lékařského hlediska patří thiadiazoly mezi důležitá terapeutika využívaná jak pro léčbu jednoduchých infekcí, tak i život ohrožujících onemocnění, ke kterým se řadí i rakovina [75]. Jedná se o pětičlenné heterocyklické sloučeniny, jež ve své kruhové struktuře obsahují dva atomy dusíky a jeden atom síry [75-76]. Takové heterocyklické sloučeniny existují ve čtyřech izomerních formách tj. 1,2,3-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol a 1,3,4-thiadiazol, přičemž všechny se nachází v přírodě (obr. 5) [76-77].



Obrázek 5. Izomery thiadiazolu

Velký farmakologický zájem se odvíjí od jejich vysoké reaktivity a přítomnosti toxoforické skupiny N-C-S, dobré terapeutické vlastnosti zahrnují schopnost procházet přes buněčné membrány a pravděpodobně se díky přítomnosti atomu síry dobře rozpouští v tucích (jsou lipofilní) [78-79]. Projev biologické aktivity thiadiazolů je velmi rozmanitý, může se jednat o antibakteriální, antifungální, leishmanicidní, herbicidní, antituberkulózní, protirakovinné, antihelmintické, antikonvulzivní, analgetické, protizánětlivé, antipyretické, kardiotonické a diuretické účinky [80]. Protirakovinné účinky působí na velkou škálu typů rakovin (tab. 2), úspěšnost lze pozorovat jak na *in vitro*, tak i *in vivo* modelech [78].

Tabulka 2. Přehled aktivity derivátů thiadiazolu u vybraných typů rakovin.

DERIVÁTY:	PŘÍKLADY TYPŮ RAKOVIN
DERIVÁTY 1,2,3-THIADIAZOLU	<ul style="list-style-type: none">• Rakovina prsu T47D, MDA-MB-231 a MCF-7• Rakovina prostaty DU-145 a LNCaP• Rakovina tlustého střeva HCT-116 and HT-29• Promyelocytická leukémie HL-60• Rakovina slinivky Panc-1 cells• Hepatokarcinom Huh-7 cells• Rakovina žaludku SGC-7901
DERIVÁTY 1,2,4-THIADIAZOLU	<ul style="list-style-type: none">• Rakovina prsu MCF-7• Myeloidní leukémie HL-60 a U937• Melanom SK-MEL-1
DERIVÁTY 1,2,5-THIADIAZOLU	<ul style="list-style-type: none">• Rakovina močového měchýře T24 and MBT2• Melanom• Rakovina vaječníků• Rakovina tlustého střeva• Nemalobuněčný karcinom plic• Rakovina prsu• Rakovina ledvin
DERIVÁTY 1,3,4-THIADIAZOLU	<ul style="list-style-type: none">• Rakovina plic• Rakovina cervikálního jícnu• Rakovina ledvin• Rakovina tlustého střeva

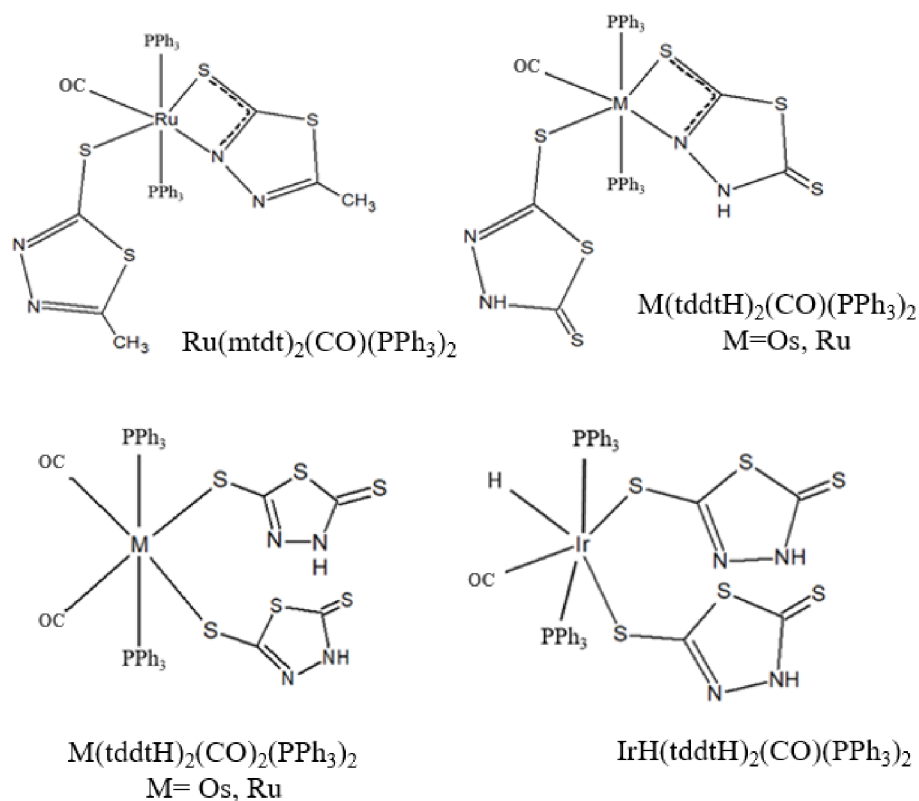
Thiadiazoly lze použít jako ligandy, díky přítomnosti donorových atomů dusíku a síry v pětičlenném kruhu mají chelatační schopnost, jež je velmi ovlivněna připojenými substituenty [81]. Sama o sobě nevykazuje tato skupina silnou koordinační schopnost, ovšem spolu se substituenty majícími dobré koordinační vlastnosti např. pyridyl-, thio-, atd. mohou tvořit řadu komplexů.

K nejvýznamnějším sloučeninám obsahujícím thiadiazol patří acetazolamid, první nertuřové diuretikum používané v klinické léčbě, které se dnes využívá např. při léčbě glaukomu (= zelený zákal), obstrukční spánkové apnoe, epilepsii, akutní horské nemoci a mnoha dalších nemocech [70,81,82]. Jedná se o derivát sulfonamidu, jenž je považován za inhibitor karboanhydrázy, právě tyto inhibitory pravděpodobně hrají roli v boji proti

rakovině [70]. Podávání samostatného acetazolamidu vede ke snížení růstu nádoru, k zpomalení vývoje nádoru dochází v kombinaci s jinými chemoterapeutiky. Mezi vysoce aktivní inhibitory karboanhydrázy náleží polosendvičové komplexy ruthenia a technecia arylsulfonamidových, arylsulfamidových a arylsulfamatových sloučenin, díky této skutečnosti moduluji extracelulární pH rakovinných buněk bez vykazování silného cytotoxického účinku. Acetazolamid jako multidonor může ve spojení s kovovým centrem generovat koordinační izomery, může být koordinovaný jako neutrální N-monodentátní, monoaniontový N,N-bidentátní nebo dianiontový N,N-bidentátní ligand. Tak pestré možnosti koordinace souvisí se selektivními syntetickými cestami, jež mohou zahrnovat začlenění ligandů typických pro RAPTA komplexy jako jsou PTA nebo protonované PTA ligandy.

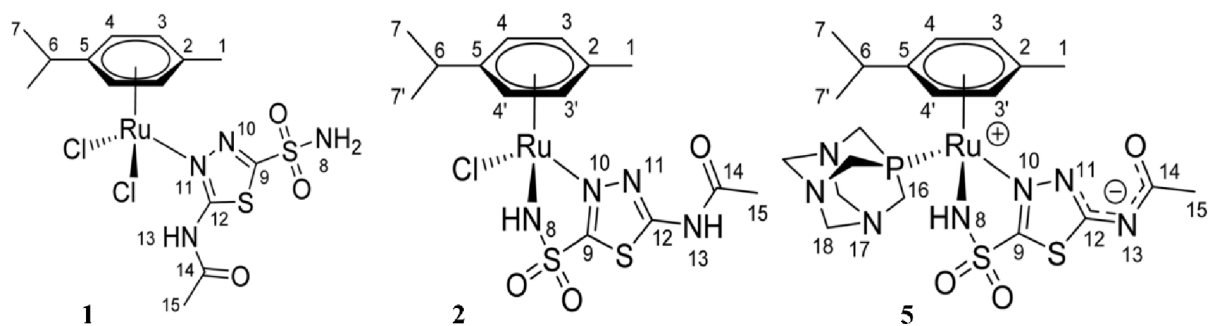
2.5 Polosendvičové komplexy s ligandy na bázi thiadiazolu

Jak již bylo výše zmíněno, existují čtyři deriváty thiadiazolu, ovšem tato kapitola se bude týkat pouze polosendvičových komplexů s 1,3,4-thiadiazolem, a to z důvodu, že v rámci této práce byl tento derivát použit na syntézu výsledných polosendvičových komplexů. Doposud existuje pouze jedna práce zabývající se polosendvičovými komplexy Os(II) a Ir(III) s využitím 1,3,4-thiadiazolu, konkrétně se jedná o práci B. G. Olbyho a S. D. Robinsona z roku 1984, která se ale nezaměřuje na biologickou aktivitu [83]. Cíl jejich práce spočíval v syntéze 1,3,4-thiadiazol-2,5-dithiolato derivátů platinových kovů s dostatečnou rozpustností v organických rozpouštědlech, a to proto, aby bylo možné provést NMR studii a růst vhodných krystalů pro rentgenovou studii. Připravili komplexy $[\text{Ru}(\text{mtdt})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{M}(\text{tddtH})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{M}(\text{tddtH})_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$, kde M = Ru nebo Os, a jediný doposud připravený polosendvičový komplex iridia $[\text{IrH}(\text{tddtH})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$; mtdt = 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol, tddtH = 1,3,4-thiadiazol-2,5-dithiol (**obr. 6**).



Obrázek 6. Komplexy připravené B. G. Olbym a S. D. Robinsonem

Už jen z menší ceny ruthenia je pochopitelné, že na jeho polosendvičové komplexy s 1,3,4-thiadiazolem bylo provedeno více studií. Biancalana a kol. provedli syntézu šesti polosendvičových komplexů Ru(II) s acetazolamidem, pouze však u dvou (komplex **2** a **5** na **obr. 7**) z nich byla testována cytotoxicita vůči lidskému ovariálnímu karcinomu A2780 i A2780cisR a lidským embryonálním ledvinovým buňkám HEK-293, oba zkoumané komplexy ale nebyly aktivní proti všem testovaným buněčným liniím [70]. Další studie Seršena a kol. navazuje na již zmíněnou práci [70], kdy syntetizují stejné organoruthenate komplexy **1** a **2** (**obr. 7**) jako Biancalana a kol., ale s mírně odlišnými postupy [84].



Obrázek 7. Komplexy Ru(II) s deriváty 1,3,4-thiadiazolu.

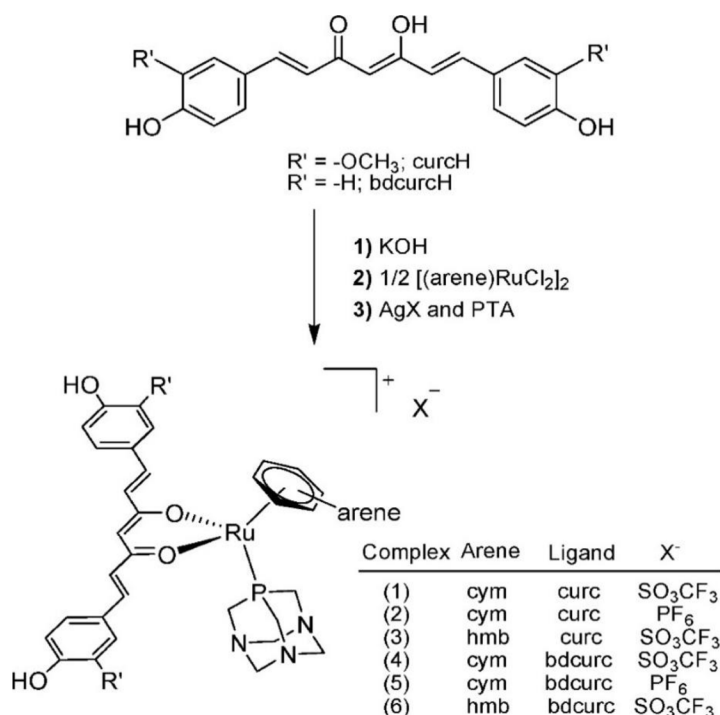
Syntéza komplexu **1** byla provedena podobným způsobem v obou pracích, vycházeli tedy z sulfonamidového ligandu a dimeru $[\text{Ru}(\eta^6\text{-pcym})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, ovšem výtěžek reakce byl zvýšen na 90 %, toho dosáhli sedmihodinovým refluxováním reakce, zatímco Biancalana a kol. dosáhli 70% výtěžku provedením reakce při pokojové teplotě po dobu 3 dnů [70,84]. Příprava komplexu **2** byla velmi odlišná, stručně řečeno Biancalana a kol. přidali bázi NaOH k výchozí reakční směsi, kterou nechali zreagovat s organoruthenatým derivátem, ale Seršen a kol. jako první získali deprotonizovaný acetazolamidový komplex bez použití silné báze. Seršen a kol. také teoreticky zpochybňují negativní cytotoxické účinky komplexů **1** a **2**, protože experimenty nebyly provedeny v hypoxii, ale v normoxii, za které nedochází k tak nadměrné expresi karboanhydráz IX/XII, a tedy i následným protinádorovým účinkům [84].

2.6 Multicílové polosendvičové komplexy

Od objevení cisplatiny jako protinádorového léčiva se bioanorganickým chemikům povedlo překonat různé negativní účinky mnoha chemoterapeutik na bázi platiny, ale i komplexů přechodných kovů [85]. Komplexy označované jako multi-cílové (z angl. multi-targeted, multi-action nebo multimodal) se v dnešní době považují za nejslibnější, skládají se z účinných látek na bázi kovů koordinovaných bioaktivním ligandem/ligandy nebo funkcionalizovaných biologicky aktivními substituenty. Tato protirakovinná metaloléčiva mají bioaktivní ligandy/substituenty, jež jsou inspirovány přírodou, mezi takové ligandy patří deriváty kurkuminu, 8-hydroxychinolin, chinolony, chlorambucil, nesteroidní protizánětlivé léky, kyselina etakrynová a flavonoly [86]. Protirakovinné komplexy s bioaktivními ligandy výhledově poskytují zvýšený terapeutický účinek, potenciální podávání nižších dávek a snížení toxicity při samostatném i kombinovaném podávání [85]. Do polosendvičových komplexů s obecným vzorcem $[\text{M}(\text{ar})(\text{L}^{\wedge}\text{L})(\text{X})]^{+0}$ je možno navázat bioaktivní ligand různými způsoby, podle toho, jestli se jedná o monodentátní bioaktivní ligand (X), bidentátní bioaktivní ligand ($\text{L}^{\wedge}\text{L}$), neaktivní ligand ($\text{L}^{\wedge}\text{L}$ nebo X) nebo aromatický kruh (ar) nesoucí bioaktivní substituent.

Pettinari a kol. vyvinuli řadu arenových Ru(II) RAPTA komplexů, které obsahují ligandy na bázi kurkuminu (curcH = kurkumin, bdcurcH = bisdemethoxykurkumin) a PTA (1,3,5-triaza-7-fosfaadamantan) [87]. Kurkumin lze charakterizovat jako nízkomolekulární polyfenol, jenž je hlavní bioaktivní extrahovanou složkou oddenku kurkumy (*Curcuma longa*), tato rostlina se pěstuje v Asii, zejména v Číně a Indii [87-88]. Kurkumin má široké spektrum léčivých účinků jako např. protizánětlivé, antioxidační, protinádorové, antimetastatické i antiangiogenní, ovšem jeho klinická aplikace je omezena špatnou rozpustností ve vodě, nízkou absorpcí a biologickou dostupností, vysokou rychlostí metabolismu a citlivostí na světlo

[⁸⁸]. Konkrétně ve studii z roku 2014 připravili 6 komplexů, a to pouze v jediném kroku (**obr. 8**), kdy dochází k substituci chloro ligandu za PTA, díky aplikaci soli stříbra, tj. AgX [⁸⁷].



Obrázek 8. Syntéza RAPTA komplexů **1-6** s ligandem na bázi kurkuminu.

Cytotoxicita těchto komplexů proti buňkám lidského ovariálního karcinomu A2780, variantě A2780cisR (se získanou rezistencí na cisplatinu) i proti nenádorovým buňkám lidské embryonální ledviny (HEK293) byla hodnocena *in vitro* a porovnána s cisplatinou [⁸⁷]. Všech šest komplexů inhibovalo růst nádorových buněčných linií při nízkých mikromolárních koncentracích, byly účinnější než cisplatina i samotný kurkumin a navíc vykazovaly selektivitu vůči nádorovým buněčným liniím (A2780 a A2780cisR) oproti nenádorové buněčné linii HEK293.

Vhodným bioaktivním ligandem pro protirakovinná metaloléčiva není pouze kurkumin, ale již výše zmíněné ligandy, mezi které patří i flavonoly. Flavonoly (3-hydroxyflavony) náleží do skupiny sekundárních metabolitů flavonoidů, které se vyznačují zajímavými biologickými vlastnostmi, jako je antioxidační, protizánětlivá, estrogenní, antimikrobiální a antikarcinogenní aktivita [^{86,89,90}]. Polosendvičové Ru(II) komplexy nesoucí flavonolové ligandy prokázaly prostřednictvím multi-target způsobu účinku protirakovinnou aktivitu vůči nádorovým buňkám, dochází tedy k interakci s DNA a inhibici topoizomerázy II α [⁸⁶].

Koncept, jenž zavedl v 80. letech 20. století Evansen, představuje další možný přístup v designu protirakovinných metaloléciv, kdy se využívají tzv. privilegované struktury, dnes se jedná o zaměření na substruktury objevující se v bioaktivních molekulách, přírodních sloučeninách a léčivech [91]. Mezi tyto privilegované struktury patří dusík, jenž je součástí heterocyklu chinolinu, především jeho deriváty 8-hydroxychinolinu se používají v širokém spektru aplikací jako léčiva, a i jejich bioaktivní vlastnosti jsou znamenité, patří mezi ně např. protirakovinné, antifungální, antileishmanické, antischistosomální, antioxidační, antibakteriální, neuroprotektivní a anti-HIV účinky. Navíc se tyto sloučeniny chovají jako inhibitory na železe závislých enzymů a působí jako chelátory pro kovové ionty v biologickém prostředí.

Za farmakologicky perspektivní skupinu můžeme považovat polosendvičové komplexy $[\text{Os}(\eta^6\text{-ar})(\text{L}^{\wedge}\text{L})\text{X}]^{0/+}$, kde ar = aren jako je např. pcy, $\text{L}^{\wedge}\text{L}$ = bidentátní ligand a X = halogenidový ligand, jejich mechanismus není stále zcela objasněn, ale je zřejmé, že se liší od platinových léčiv a jejich účinky jsou četné [92]. Protirakovinná účinnost komplexů toho typu může být zlepšena nahrazením halogenidového ligandu bioaktivním ligandem, tedy např. různými organickými inhibitory enzymů. Na katedře anorganické chemie Univerzity Palackého v Olomouci proběhla studie, která se zaměřila na Os(II) komplexy s monodentátním O-donorovým bioaktivním ligandem - valproátovým monoaniontem (VP). Kyselina valproová (VPA) je v současné době schválena na léčbu záchvatů a bipolárních poruch, avšak je zkoumána jako potenciální protinádorová látka působící prostřednictvím inhibice histondeacetylázy (HDAC). Povedlo se zde poprvé dokázat vyšší *in vitro* cytotoxicitu polosendvičových Os(II) komplexů s uvolnitelnými bioaktivními ligandy z rodiny inhibitorů HDAC, než vykazují tyto komplexy s chloro ligandy.

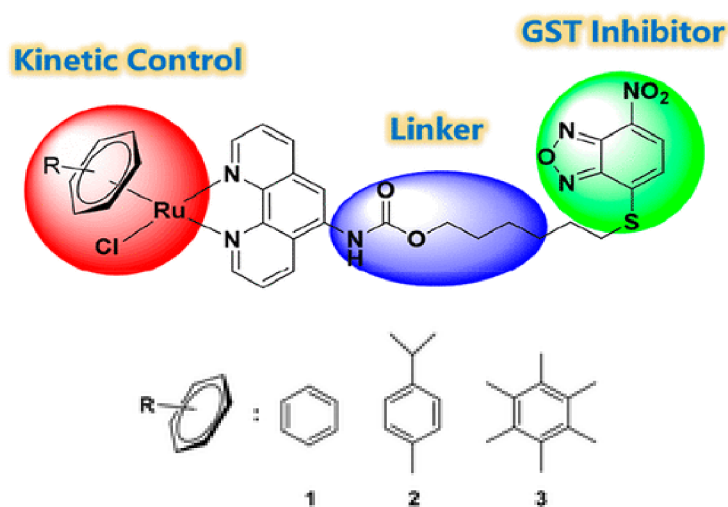
Angonigi a spol. provedli syntézu čtyř komplexů osmia zahrnující derivát kyseliny ethakrynové (inhibitor glutathion S-transferáz (GST)) [85]. Už v minulosti se potvrdilo, že monokarboxylová ethakrynová kyselina zesiluje cytotoxický účinek několika chemoterapeutických látek, a to včetně cisplatinu [85,92]. V porovnání s komplexy ruthenia vykazovaly Os komplexy lepší stabilitu v roztocích dmso/voda a dmso/voda/NaCl [85].

2.7 Komplexy obsahující amidovou vazbu

Zájem vědců o peptidy při diagnostice a terapii nádorů podnítil fakt, že exprese receptorů pro regulační peptidy je v nádorových buňkách mnohem vyšší než ve zdravých buňkách, proto se navázání cytotoxického léčiva na peptidovou část považuje za slibný přístup k léčbě rakoviny [93]. Tyto biokonjugáty mají potenciál překonat špatnou nádorovou selektivitu mnoha

cytotoxických organických sloučenin, zároveň také snižují toxicitu ve zdravých tkáních [93-94]. Barragán a kol. popsali konjugaci dichloridoplatnatého komplexu a také tří polosendvičových organokovových komplexů ruthenia a osmia na analog dikarbaoktreotidu, který je silný agonista neuroendokrinního hormonu somatostatinu přirozeně se vázajícího na receptory [93]. Během této studie došli k několika obecným závěrům: 1) Je důležité používat kovové komplexy s vysokou cytotoxickou aktivitou, aby se vyvinuly peptidové konjugáty s aktivními biologickými vlastnostmi, protože při konjugaci s peptidovou sekvencí vždy nastane významná ztráta cytotoxické aktivity skupiny kovového komplexu. 2) Peptid má pozitivní vliv na internalizaci rutheniového komplexu.

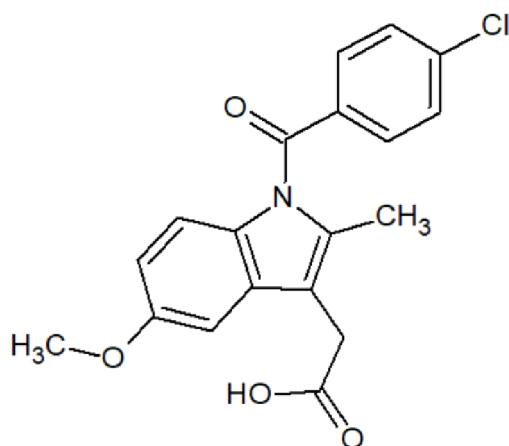
Syntetizované komplexy Os(II) v rámci této bakalářské práce sice obsahují peptidovou vazbu, ta se ale nachází mezi 1,3,4-thiadiazolem a indometacinem. Jedná se o zcela unikátní strukturu polosendvičových komplexů s uvolnitelnou čistě peptidovou neboli amidovou vazbou. Existuje pouze jedna práce, která je založena na podobném principu. Han a kol. navrhli a syntetizovali, zavedením 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanolu (NBDHEX) do organokovového komplexu Ru(II), tři Ru(II) GST inhibitor konjugáty (**obr. 9**) [95]. Cytotoxicita byla zkoumána na komplexech i ligandu, a to proti MCF-7 (rakovina prsu), A549 (nemalobuněčný karcinom plic) a normální jaterní buněčné linii LO2. Komplex **3** vykazoval významnou cytotoxickou aktivitu na testované buněčné linii, zejména na buněčnou linii A549 a zároveň byla také sledována vysoká selektivita. Buněčná akumulace komplexů v buňkách A549 naznačuje, že terapeutickým cílem by mohly být mitochondrie, dále bylo zjištěno, že se buněčná akumulace zvyšuje s přibývajícimi hodinami.



Obrázek 9. Složení komplexů syntetizovaných Hanem a kol.

2.8 Komplexy obsahující indometacin

Indometacin představuje nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID), které můžeme chemicky charakterizovat jako derivát kyseliny indolactové [96]. Celým chemickým názvem se jedná o kyselinu 1-(*p*-chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-octovou (**obr. 10**), jež se vyznačuje analgetickými, antipyretickými a protizánětlivými účinky, jejíž aktivita, stejně tak jako u všech NSAID, je způsobena neselektivní inhibicí enzymu cyklooxygenázy, tedy klíčového enzymu v biosyntéze prostaglandidů [96-98]. Pokud se jedná o chemické vlastnosti indometacinu, tak je nerozpustný v alkoholu a prakticky i ve vodě, má hodnotu pKa 4,5 a je stabilní v neutrálním nebo mírně kyselém prostředí [96].

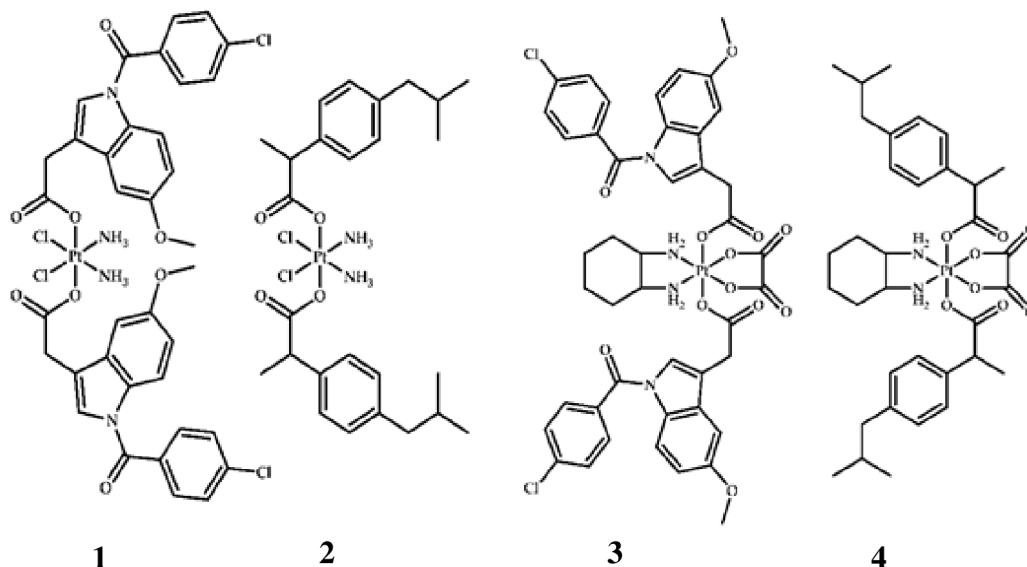


Obrázek 10. *Strukturální vzorec indometacinu.*

Na rezistenci cisplatinu se podílí cyklooxygenázy (COX), konkrétně izoforma cyklooxygenáza-2 (COX-2), ovšem tuto rezistenci lze překonat využitím nesteroidních léčiv (NSAID), které jsou již dnes považovány za vhodný doplněk současných chemoterapeutických režimů, a to nejen z hlediska protizánětlivých a analgetických účinků, ale i schopnosti rychle snižovat rychlost metastázy a vyvolávat imunitní odpovědi [97,99]. Pokud jsou NSAID koordinovány na cisplatinu, vznikají komplexy, kdy oxidační číslo platiny je +II nebo +IV [98]. Sloučeniny Pt(IV) mají zvýšenou lipofilitu (poskytují axiální ligandy), mohou být podávány orálně a vykazují vyšší stabilitu než cisplatinu a její Pt(II) analogy [96]. Neumann a kol. navrhli dvě Pt(IV) proléčiva na bázi cisplatinu, jež v axiální poloze obsahovala dvě koordinované molekuly indometacinu nebo ibuprofenu [98]. Pokud se zaměříme na inhibiční aktivitu komplexů, tak se proléčivo s indometacinem (komplex **1** na **obr. 11.**) prokázalo jako silnější

COX-2 inhibitor, zatímco Pt(IV) komplex s ibuprofenem (komplex **2** na **obr. 11.**) neprokázal žádnou podstatnou inhibiční aktivitu vůči jakékoliv izoformě COX.

Není překvapivé, že u obou zkoumaných proléčiv byla prokázána větší antiproliferativní aktivita než u cisplatiny, ale Pt(IV) proléčivo s ibuprofenem mělo extrémně vysokou aktivitu vůči buňkám MDA-MB-231 (triple-negativní buněčná linie nádoru prsu rezistentní vůči cisplatině), také bylo 400x toxičtější než cisplatina. Neumann a kol. navrhli další dvě proléčiva opět s indometacinem a ibuprofenem jako axiálními ligandy, ale tentokrát na bázi oxaliplatiny [98]. Opět nebyla zjištěna žádná inhibiční aktivita proti cyklooxygenáze u komplexu s ibuprofenem (komplex **4** na **obr. 11**), zatímco u komplexu s indometacinem (komplex **3** na **obr. 11**), stejně jako u jeho analogu, byla prokázána inhibiční aktivita proti cyklooxygenáze (izoformě COX-1). Pokud se zaměříme na cytotoxicitu, tak jsou obě proléčiva na bázi oxaliplatiny méně účinná než ta na bázi cisplatiny s axiálním ibuprofenem. K redukci těchto čtyř Pt(IV) sloučenin s dvojitým účinkem dochází v přítomnosti redoxně aktivních biomolekul, mezi které patří glutathion a askorbát. Tento Pt(IV) konjugát může působit jako proléčivo, protože při redukci dochází k intracelulárnímu štěpení vazby mezi cisplatinou a NSAID, kdy vznikají dva ekvivalenty NSAID a jeden ekvivalent cisplatiny [96]. Během intracelulární redukce Pt(IV) proléčiva se tedy přímo uvolňuje léčivo (cisplatina) bez jakékoliv derivatizace, což umožňuje připojení NSAID přes karboxylovou skupinu.



Obrázek 11. *Série Pt(IV) proléčiv s bioaktivními axiálními ligandy indometacinem (1, 3) nebo ibuprofenem (2, 4).*

Protinádorovou účinnost Pt(IV) komplexů lze ještě více zvýšit, a to když se postupnou konjugací axiálních ligandů získá nesymetrické Pt(IV) proléčivo, díky kterému lze připravit proléčivo Pt(IV) s trojím účinkem, kdy všechny bioaktivní části po uvolnění mohou projevit své vlastnosti [98]. Hu a kol. navrhli proléčivo na bázi cisplatinu s nesteroidním protizánětlivým léčivem indometacinem a vitamínem H (biotinem), jenž bylo syntetizováno reakcí oxoplatiny s (benzotriazol-1-yl) -*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluorborátem (TBTU) aktivovaným indometacinem, následně tento komplex zreagoval s TBTU aktivovaným biotinem za vzniku konečného proléčiva. Komplex vykazoval menší aktivitu na všechny maligní buňky oproti cisplatině, maximální cytotoxicita byla zaznamenána vůči buněčné linii SGC7901/CDDP (rakovina žaludku rezistentní na cisplatinu), také cytotoxicita vůči normálním buňkám byla 5x menší, než je tomu u cisplatinu, a z toho vyplývá, že selektivita tohoto proléčiva pro rakovinné buňky je významná. U proléčiva byla zaznamenána vyšší intercelulární akumulace platiny v rozličných rakovinných buňkách, než je tomu u cisplatinu, zároveň hladina absorpce platiny v normální buněčné linii u proléčiva byla dvakrát nižší než pro rakovinné buňky. Schopnost inhibovat COX byla studována *in vitro* pomocí enzymové imunoanalýzy, přičemž se prokázala inhibice izoformy COX-1 i COX-2. Je pozoruhodné, že volný indometacin vykazuje vyšší inhibici COX-1 než zkoumané proléčivo, ale v rámci inhibice COX-2 je trend opačný. Předpokládá se, že se indometacin z proléčiva zcela neuvolňuje.

Păunescu a kol připravili sérii šestnácti organokovových komplexů Ru(II) a Os(II) modifikovaných NSAID, konkrétně indometacinem a diklofenakem [100]. Zvolený přístup představuje slibnou strategii pro tvorbu cytotoxických sloučenin selektivních pro rakovinné buňky, které postrádají problém zkřížené rezistence při léčbě cisplatinou. Důležitý je relativní poměr mezi kovovým fragmentem a bioaktivní organickou lékovou částí léčiva, jenž silně ovlivňuje výslednou biologickou aktivitu. Bisfunkcionalizované sloučeniny byly selektivnější a cytotoxičtější proti buněčné linii A2780cisR (karcinom vaječníku rezistentní na cisplatinu) a zároveň se vyznačovaly vyšší cytotoxicitou a selektivitou oproti cisplatině.

3 Experimentální část

3.1 Přístroje a chemikálie

Byly použity chemikálie hydratovaný chlorid osmitý ($\text{OsCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), hydratovaný chlorid iriditý ($\text{IrCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), α -terpinen (1-isopropyl-4methyl-1,3-cyklohexadien, 90%), pentamethylcyklopentadien (HCp^* , 99,5%), $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\mu\text{-I})_2]$, 2-pyridinkarbonitril ($\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2$), thiosemikarbazid, kyselina trifluoroctová (TFA), indometacin ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$), karbonyldiimidazol (CDI), amoniak (25% roztok ve vodě), fosfátový pufr (PBS), dusičnan stříbrný (AgNO_3), chlorid draselný (KCl), Lawessonovo činidlo (trimethylamin, oxalyl chlorid), hexafluorofosforečnan amonný (NH_4PF_6 , 99,5%), 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.), chloroform (CHCl_3), N,N-dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, DMSO, 99,9%), aceton ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) a deuterovaná rozpouštědla pro NMR experimenty (DMSO-*d*₆, D₂O) které byly zakoupeny od komerčních zdrojů. Některé organické sloučeniny, použité jako ligandy připravovaných komplexů, byly poskytnuty kolegy z katedry anorganické chemie PŘF UP v Olomouci.

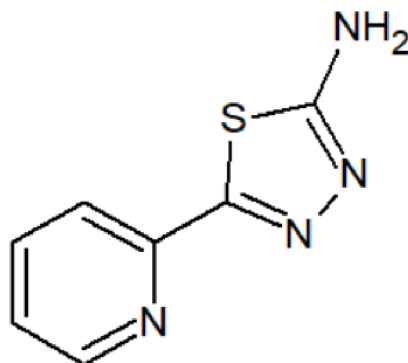
Elementární analýza byla provedena na elementárním analyzátoru Flash 2000 CHNS (Thermo Scientific). NMR spektroskopie byla provedena na spektrometrech Varian 400 při 300 K. Rozpouštědlem byl DMSO-*d*₆ nebo D₂O (Sigma-Aldrich) a spektra byla kalibrována vůči residuálním signálům použitého rozpouštědla. 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}).

3.2 Syntéza 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-aminu (L1)

2-pyridinkarbonitril (10 mmol) byl smíchán s thiosemikarbazidem (11 mmol) v 20 ml TFA. Reakce byla refluxována po dobu 6 h, poté bylo přidáno 50 ml destilované vody a upraveno pH vodným roztokem amoniaku na 8. Vznikla žlutá sraženina, která byla odfiltrována, promyta vodou a sušena v exikátoru za sníženého tlaku (**obr. 12**).

5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin (L1; žlutá pevná látka). Výtěžek 56 %. Anal. Vypočteno pro $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$ ($M_r = 178,2$): C, 47,2, H, 3,4, N, 31,4; nalezeno: C, 47,3, H, 3,6, N, 31,1%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 8,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H, C9–H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, C12–H), 7,87 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, C11–H), 7,49 (s, 2H, N6–H), 7,38 (m, 1H, C10–H). ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 170,1 (C5), 158,4 (C7), 149,6 (C9–H), 137,4 (C11–H),

124,3 (C10–H), 119,0 (C12–H). IR (ATR, ν , cm^{-1}): 3249, 3040, 2949, 2759, 2687, 1639, 1617, 1583, 1561, 1506, 1489, 1447, 1431, 1334, 1304, 1274, 1247, 1126, 1066, 1008, 779, 740, 713, 619, 575, 507, 451, 403.



Obrázek 12. 5-(Pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-amin (**L1**)

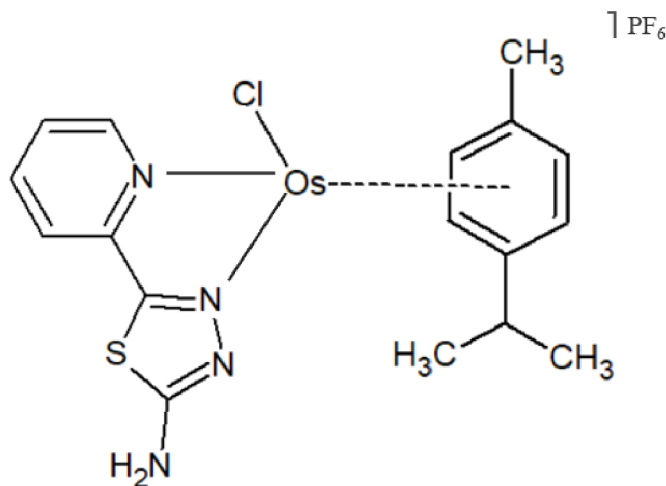
3.3 Syntéza Os(II) komplexů

Syntéza $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L1})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Os1**)

Komplex **Os1** (**obr. 13**) byl připraven reakcí $[\text{Os}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}]_2$ (0,10 mmol) s **L1** (0,10 mmol), v MeOH (5 ml) při pokojové teplotě za stálého míchání po dobu 24 hodin. Během míchání docházelo k změně hnědé suspenze na červený roztok $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L1})\text{Cl}]\text{Cl}$. K roztoku byl následně přidán přebytek NH_4PF_6 (0,50 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 5 min při pokojové teplotě, poté byla směs zfiltrována a objem rozpouštědla se snižoval do té doby, než se nevysrážel červený produkt – komplex **Os1**. Výsledný komplex **Os1** byl promyt MeOH (1x 0.5 ml) i EtOH (3x 1.0 ml) a poté vysušen v exikátoru za sníženého tlaku.

$[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L1})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Os1**; červená pevná látka). Výtěžek 36 %. Anal. Vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{ClF}_6\text{OsPS}$ ($M_r = 683,1$): C, 29,9, H, 2,9, N, 8,2; nalezeno: C, 29,9, H, 2,9, N, 8,2; nalezeno: C, 29,7, H, 2,8, N, 7,9%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, ppm): δ 9,43 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C9–H), 8,31 (m, 1H, C11–H), 8,21 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, C12–H), 7,76 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, C10–H), 6,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, C34–H), 6,44 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, C34–H), 6,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C33–H), 6,08 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, C33–H), 2,66 (m, 1H, C37–H), 2,39 (s, 3H, C36–H), 1,12 (m, 6H, C38–H). ^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_6$, ppm): δ 9,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, C9–H), 8,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, C11–H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, C12–H), 7,50 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H, C10–H), 6,24 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, C33–H), 6,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, C33–H), 5,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, C34–H), 5,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, C34–H), 2,41 (m, $J = 6,8$ Hz, 1H, C37–H), 2,13 (s, 3H, C36–

H), 0,87 (m, 6H, C38–H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 503,1 (vyp. 503,1; 26%; {[Os(pcyM)(L1)]–H}⁺), 539,0 (vyp. 539,1; 100%; [Os(pcyM)(L1)Cl]⁺). IR (ATR, ν , cm⁻¹): 375, 555, 741, 773, 826, 1035, 1035, 1163, 1315, 1413, 1474, 1513, 1606, 2869, 2965, 3058, 3120, 3362, 3443, 3626.



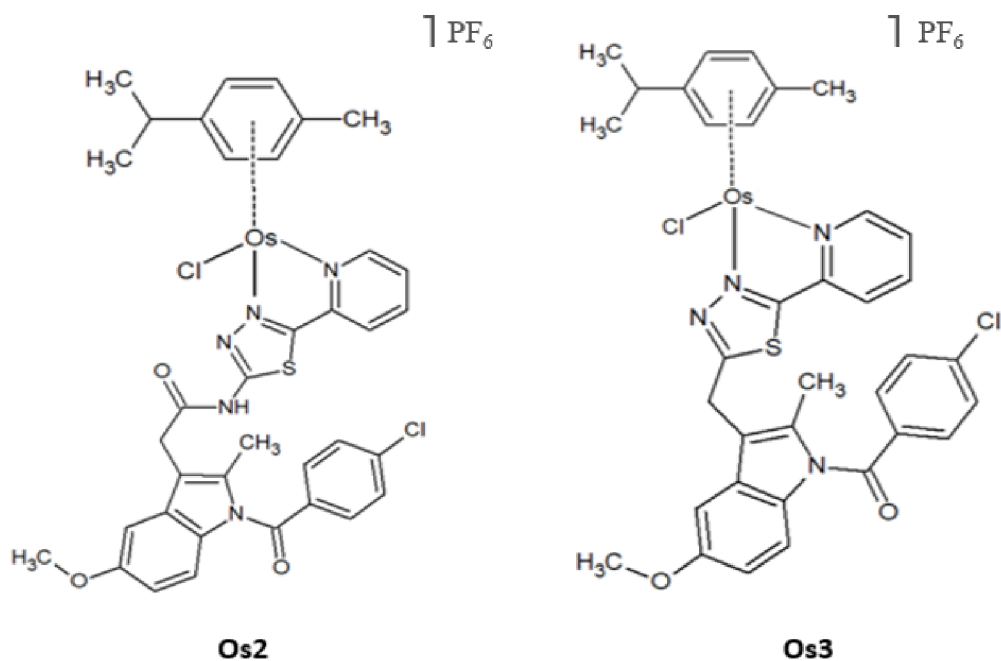
Obrázek 13. [Os(η^6 -pcyM)(L1)Cl]PF₆ (**Os1**)

Syntéza [Os(η^6 -pcyM)(L2)Cl]PF₆ (**Os2**) a [Os(η^6 -pcyM)(L3)Cl]PF₆ (**Os3**)

Komplexy **Os2** a **Os3** (obr. 14) byly připraveny stejným způsobem jako **Os1**, pouze s tím rozdílem, že s výchozím Os(II) dimerem reagovaly ligandy L2 a L3.

[Os(η^6 -pcyM)(L2)Cl]PF₆ (**Os2**; červená pevná látka). Výtěžek 79 %. Anal. Vypočteno pro C₃₆H₃₄N₅Cl₂F₆O₃OsPS ($M_r = 1022,8$): C, 42,3, H, 3,4, N, 6,8; nalezeno: C, 42,7, H, 3,4, N, 6,7%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 13,95 (s, 1H, N6–H), 9,48 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C9–H), 8,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, C12–H), 8,23 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, C11–H), 7,67 (m, 5H, C10–H, C28,29–H), 7,16 (s, 1H, C23–H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, C21–H), 6,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, C20–H), 6,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C34–H), 6,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C34–H), 6,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C33–H), 6,06 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, C33–H), 4,06 (s, 2H, C15–H), 3,73 (s, 3H, C31–H), 2,56 (sep, $J = 6,8$ Hz, 1H, C37–H), 2,28 (s, 3H, C36–H), 2,19 (s, 3H, C25–H), 1,01–0,96 (m, 6H, C38–H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 878,1 (vyp. 878,1; 100%; [Os(pcyM)(L2)Cl]⁺). IR (ATR, ν , cm⁻¹): 398, 482, 555, 753, 772, 832, 1012, 1033, 1064, 1088, 1144, 1221, 1317, 1354, 1476, 1522, 1606, 1680, 2832, 2871, 2963, 3072, 3319, 3625.

$[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L3})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Os3**; červená pevná látka). Výtěžek: 73 %. Anal. Vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{F}_6\text{O}_2\text{OsPS}$ (MW = 979.82): C, 42,9, H, 3,4, N, 5,7; nalezeno: C, 43,1, H, 3,4, N, 5,4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, C9–H), 8,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, C12–H), 8,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, C11–H), 7,79 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, C10–H), 7,70 (m, 4H, C28,29–H), 7,23 (s, 1H, C23–H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, C21–H), 6,78 (d, $J = 8,6$, 1H, C20–H), 6,40 (m, 2H, C34–H), 6,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, C33–H), 6,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, C33–H), 4,89 (m, 2H, C15–H), 3,72 (s, 3H, C31–H), 2,55 (sep, $J = 6,8$ Hz, 1H, C37–H), 2,41 (s, 3H, C25–H), 2,21 (s, 3H, C36–H), 0,95 (m, 6H, C38–H). ESI+ MS (MeOH, m/z): 835,1 (vyp. 835,2; 100%; $[\text{Os}(\text{pcym})(\text{L3})\text{Cl}]^+$). IR (ATR, ν , cm^{-1}): 378, 482, 555, 662, 688, 753, 831, 926, 1012, 1032, 1062, 1088, 1149, 1223, 1316, 1356, 1400, 1476, 1591, 1679, 2822, 2852, 2923, 2963, 3052, 3647.



Obrázek 14. $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L2})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Os2**) a $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L3})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Os3**)

3.4 Další syntézy

3.4.1 Syntézy Ir(III) komplexů s deriváty thiadiazolu

Syntéza chloro komplexů $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir1–Ir4**)

Komplexy **Ir1–Ir4** byly připraveny za použití $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$ a organických derivátů 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazolu (L4–L7; **obr. 15**). Komplex **Ir1** byl připraven reakcí $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$ (0,05 mmol) s 2-[5-(thiofen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridinem (L4; 0,05 mmol) v MeOH (5 ml) při pokojové teplotě za stálého míchání po dobu 24 h. Následně byl přidán nadbytek NH_4PF_6 (0,5 mmol) a opět se roztok nechal míchat při pokojové teplotě, ale pouze po dobu 10 min. Poté byl roztok zfiltrován, objem rozpouštědla byl snižován a nakonec došlo k vysrážení produktu pomocí diethyletheru.

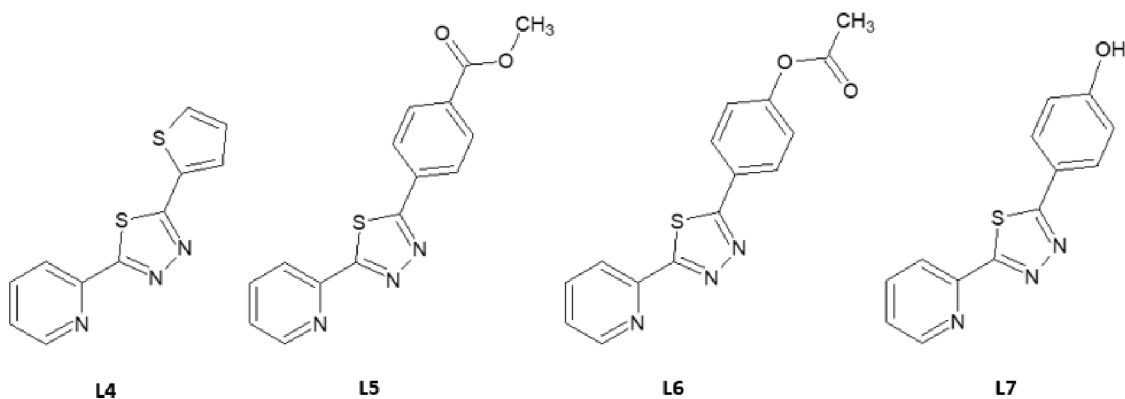
Obdobným postupem byly připraveny komplexy **Ir2–Ir4**, a to za použití methyl 4-[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzoátem (L5 pro **Ir2**), 4-[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]fenyl acetátem (L6 pro **Ir3**) resp. 4-[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]fenolem (L7 pro **Ir4**)

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L4})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir1**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{ClF}_6\text{IrPS}_2$; $M_r = 753,2$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 608,0 (vyp. 608,1; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L4})\text{Cl}]^+$), 572,2 (vyp. 572,1; 20%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L4})-\text{H}]^+\}$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L5})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir2**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClF}_6\text{IrO}_2\text{PS}$; $M_r = 805,2$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 660,2 (vyp. 660,1; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L5})\text{Cl}]^+$), 624,3 (vyp. 624,1; 20%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L5})-\text{H}]^+\}$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L6})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir3**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClF}_6\text{IrO}_2\text{PS}$; $M_r = 805,2$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 660,1 (vyp. 660,1; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L6})\text{Cl}]^+$), 624,3 (vyp. 624,1; 10%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L6})-\text{H}]^+\}$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L7})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir4**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClF}_6\text{IrOPS}$; $M_r = 763,2$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 618,0 (vyp. 618,1; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L7})\text{Cl}]^+$), 582,1 (vyp. 582,1; 90%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L7})-\text{H}]^+\}$).



Obrázek 15. 2-[5-(thiopen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]pyridin (L4 pro **Ir1** a **Ir5**), methyl 4-[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]benzoát (L5 pro **Ir2** a **Ir6**), 4-[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]fenyl acetát (L6 pro **Ir3** a **Ir7**) a 4-[5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]fenol (L7 pro **Ir4** a **Ir8**)

Syntéza $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir5–Ir8**)

Jodo komplexy **Ir5–Ir8** byly připraveny podobným způsobem jako chloro komplexy **Ir1–Ir4**, ale za použití $[\text{Ir}(\mu\text{-I})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{I}]_2$ (0,05 mmol) a organických derivátů L4–L7 (0,05 mmol) v methanolu (5 ml). Dále byl průběh syntézy těchto komplexů shodný s postupem příprava chloro komplexů Ir.

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L4})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir5**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{F}_6\text{IrPS}_2$; $M_r = 844,6$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 699,8 (vyp. 700,0; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L4})\text{I}]^+$), 572,2 (vyp. 572,1; 40%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L4})\text{I}]\text{-H}\}^+$).

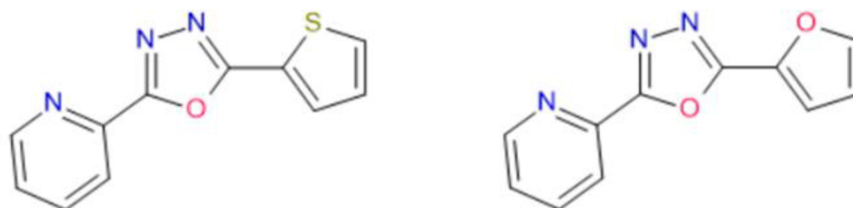
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L5})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir6**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{F}_6\text{IrO}_2\text{PS}$; $M_r = 896,6$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 752,0 (vyp. 752,0; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L5})\text{I}]^+$), 660,2 (vyp. 660,1; 50%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L5})\text{Cl}]^+$), 624,4 (vyp. 624,1; 20%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L5})\text{I}]\text{-H}\}^+$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L6})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir7**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{F}_6\text{IrO}_2\text{PS}$; $M_r = 896,6$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 751,9 (vyp. 752,0; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L6})\text{I}]^+$), 624,2 (vyp. 624,1; 20%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L6})\text{I}]\text{-H}\}^+$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L7})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir8**; oranžová pevná látka; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{F}_6\text{IrOPS}$; $M_r = 854,6$). ESI+ MS (MeOH, m/z): 709,8 (vyp. 710,0; 100%; $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L7})\text{I}]^+$), 582,2 (vyp. 582,1; 50%; $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L7})\text{I}]\text{-H}\}^+$).

3.4.2 Syntézy Ir(III) komplexů s deriváty oxadiazolu

Komplexy $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L8})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir9**), $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L9})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir10**) a $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L9})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir11**) byly připraveny za použití $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$ (pro **Ir9** a **Ir10**) resp. $[\text{Ir}(\mu\text{-I})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{I}]_2$ (pro **Ir11**), a organických derivátů 2-(pyridin-2-yl)-5-(thiofen-2-yl)-1,3,4-oxadiazolu (pro **Ir9**) a 2-(furan-2-yl)-5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol (pro **Ir10** a **Ir11**) (**obr. 16**). Postup syntézy a použitá látková množství výchozích látek i ligandů byly stejné jako v předchozích syntézách Ir(III) chloro a jodo komplexů (kap. 3.4.1).



Obrázek 16. 2-(pyridin-2-yl)-5-(thiofen-2-yl)-1,3,4-oxadiazol (L8 pro **Ir9**) a 2-(furan-2-yl)-5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol (L9 pro **Ir10** a **Ir11**)

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L8})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir9**; žlutá pevná látka). Výtěžek 84% pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClF}_6\text{IrN}_3\text{O}_2\text{P}$ ($M_r = 721,0$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, C8-H), 8,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, C11-H), 8,42 (t, $J = 7,8$, 1H, C10-H), 8,19 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, C13-H), 8,15 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, C15-H), 7,98 – 7,95 (m, 1H, C9-H), 7,44 – 7,41 (m, 1H, C14-H), 1,73 (s, 15H, $\eta^5\text{-Cp}^*$). ESI +MS (MeOH, m/z): 556,24 (vyp. 555,70, 12%, $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L1})\text{-H}]\}^+$), 592,13 (vyp. 592,15, 100%, $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L1})(\text{Cl})]\}^+$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L9})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Ir10**; žlutá pevná látka). Výtěžek 85% pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClF}_6\text{IrN}_3\text{OPS}$ ($M_r = 737,1$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, C8-H), 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, C11-H), 8,45 – 8,38 (m, 1H, C10-H), 8,26 (s, 1H, C13-H), 7,99 – 7,95 (m, 1H, C9-H), 7,74 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, C15-H), 6,97 – 6,94 (m, 1H, C14-H), 1,73 (s, 15H, $\eta^5\text{-Cp}^*$). ESI +MS (MeOH, m/z): 540,07 (vyp. 539,63, 12%, $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L2})\text{-H}]\}^+$), 576,05 (vyp. 576,08, 100%, $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L2})(\text{Cl})]\}^+$), 604,03 (vyp. 603,71, 12%, $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L2})\text{-H}]\}^+$).

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{L9})\text{I}]\text{PF}_6$ (**Ir11**); žlutá pevná látka; $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IF}_6\text{IrN}_3\text{OPS}$; $M_r = 828,6$).

3.5 Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Monokrystalová rentgenová strukturní analýza byla provedena pro komplexy **Ir2**, **Ir3**, **Ir6** a **Ir9–Ir11** na difraktometru Stoe StadiVari, vybaveného Pilatus3R 300 K HPAD detektorem a mikrofokusovaným Xenocs Genix3D Cu HF zdrojem (CuK α záření, $\lambda = 1,54186$ Å). Krystalová data a detaily provedených experimentů jsou uvedeny v **tab. 3**. Pro řešení struktur byl použit software APEX3 [101], SHELXS a SHELXTL [102]. Pro tvorbu obrázků molekulových struktur byl použit program Mercury [103].

Tabulka 3. Krystalová data a detaily experimentů monokrystalové rentgenové strukturní analýzy provedené pro komplexy **Ir2**, **Ir3**, **Ir6**, **Ir9–Ir11**

Komplex	Ir2	Ir3	Ir6
Empirický vzorec	C ₂₅ H ₂₆ ClF ₆ IrN ₃ O ₂ PS	C ₂₅ H ₂₆ ClF ₆ IrN ₃ O ₂ PS	C ₂₅ H ₂₆ IF ₆ IrN ₃ O ₂ PS
M _r	805,17	805,17	896,62
Teplota (K)	100	100	100
Krystalografická soustava	monoklinická	ortorombická	triklinická
Prostorová grupa	P2 ₁ /n	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P-1
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	8,0600(2); 14,5402(4); 23,3933(5)	8,1493(2); 14,3122(6); 23,6416(6)	10,6610(9); 15,8162(14); 16,9382(14)
α ; β ; γ (°)	90; 90,797(2); 90	90; 90; 90	87,764(7); 81,683(7); 87,536(7)
Velikost krystalu (mm)	0,05 × 0,05 × 0,04	0,11 × 0,09 × 0,02	0,12 × 0,09 × 0,01
Data/omezení/parametry	4825/0/367	5262/30/344	10526/0/734
Finální <i>R</i> index [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0556; <i>wR</i> ₂ = 0,1478	<i>R</i> ₁ = 0,0314; <i>wR</i> ₂ = 0,0740	<i>R</i> ₁ = 0,0464; <i>wR</i> ₂ = 0,1273
<i>R</i> index (všechna data)	<i>R</i> ₁ = 0,0656; <i>wR</i> ₂ = 0,1522	<i>R</i> ₁ = 0,0344; <i>wR</i> ₂ = 0,0753	<i>R</i> ₁ = 0,0595; <i>wR</i> ₂ = 0,1326
Nejvyšší nemodelované minimum a maximum (e Å ⁻³)	4,76/-1,44	1,02/-0,76	1,46/-3,38

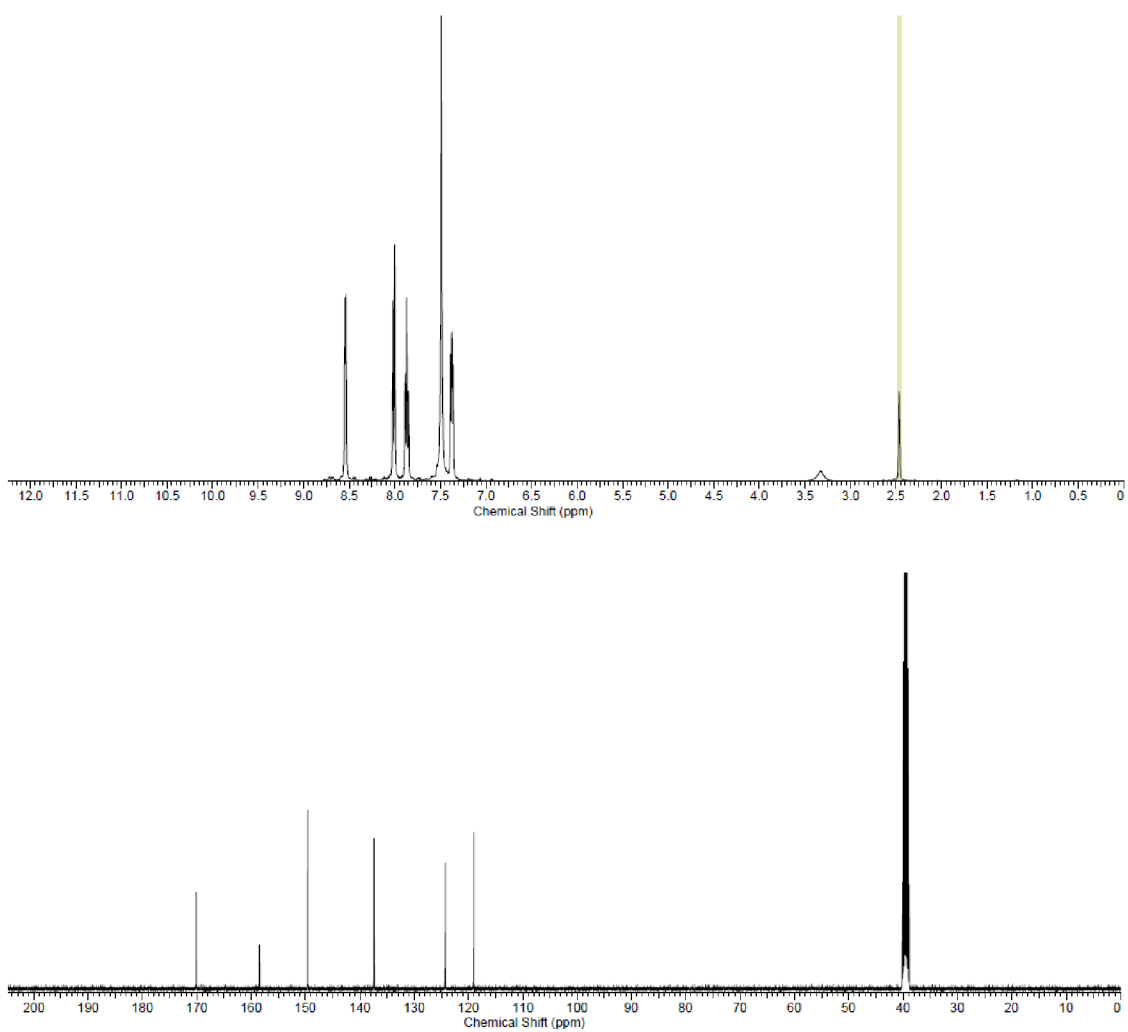
Komplex	Ir9	Ir10	Ir11
Empirický vzorec	C ₂₁ H ₂₂ ClF ₆ IrN ₃ O ₂ P	C ₂₁ H ₂₂ ClF ₆ IrN ₃ OPS	C ₂₁ H ₂₂ IF ₆ IrN ₃ OPS
M _r	721.03	737.09	828,54
Teplota (K)	100	100	100
Krystalografická soustava	monoklinická	ortorombická	triklinická
Prostorová grupa	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P-1
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	7.7289(2); 11.9503(4); 13.4490(4)	8.1625(2); 13.9639(3); 23.0722(4)	8.6166(2); 12.0034(2); 14.9461(3)
<i>α</i> ; <i>β</i> ; <i>γ</i> (°)	90; 102.814(2); 90	90; 90; 90	75.347(2); 88.477(2); 73.2190(10)
Velikost krystalu (mm)	0.11 × 0.08 × 0.04	0.21 × 0.03 × 0.02	0.16 × 0.08 × 0.06
Data/omezení/parametry	4207/102/314	5019/240/335	5844/66/331
Finální <i>R</i> index [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0261; <i>wR</i> ₂ = 0.0637	<i>R</i> ₁ = 0.0313; <i>wR</i> ₂ = 0.0756	<i>R</i> ₁ = 0.0168; <i>wR</i> ₂ = 0.0435
<i>R</i> index (všechna data)	<i>R</i> ₁ = 0.0277; <i>wR</i> ₂ = 0.0642	<i>R</i> ₁ = 0.0335; <i>wR</i> ₂ = 0.0772	<i>R</i> ₁ = 0.0183; <i>wR</i> ₂ = 0.0439
Nejvyšší nemodelované minimum a maximum (e Å ⁻³)	1.43/-0.65	0.85/-0.91	0.427/-1.09

4 Výsledky a diskuze

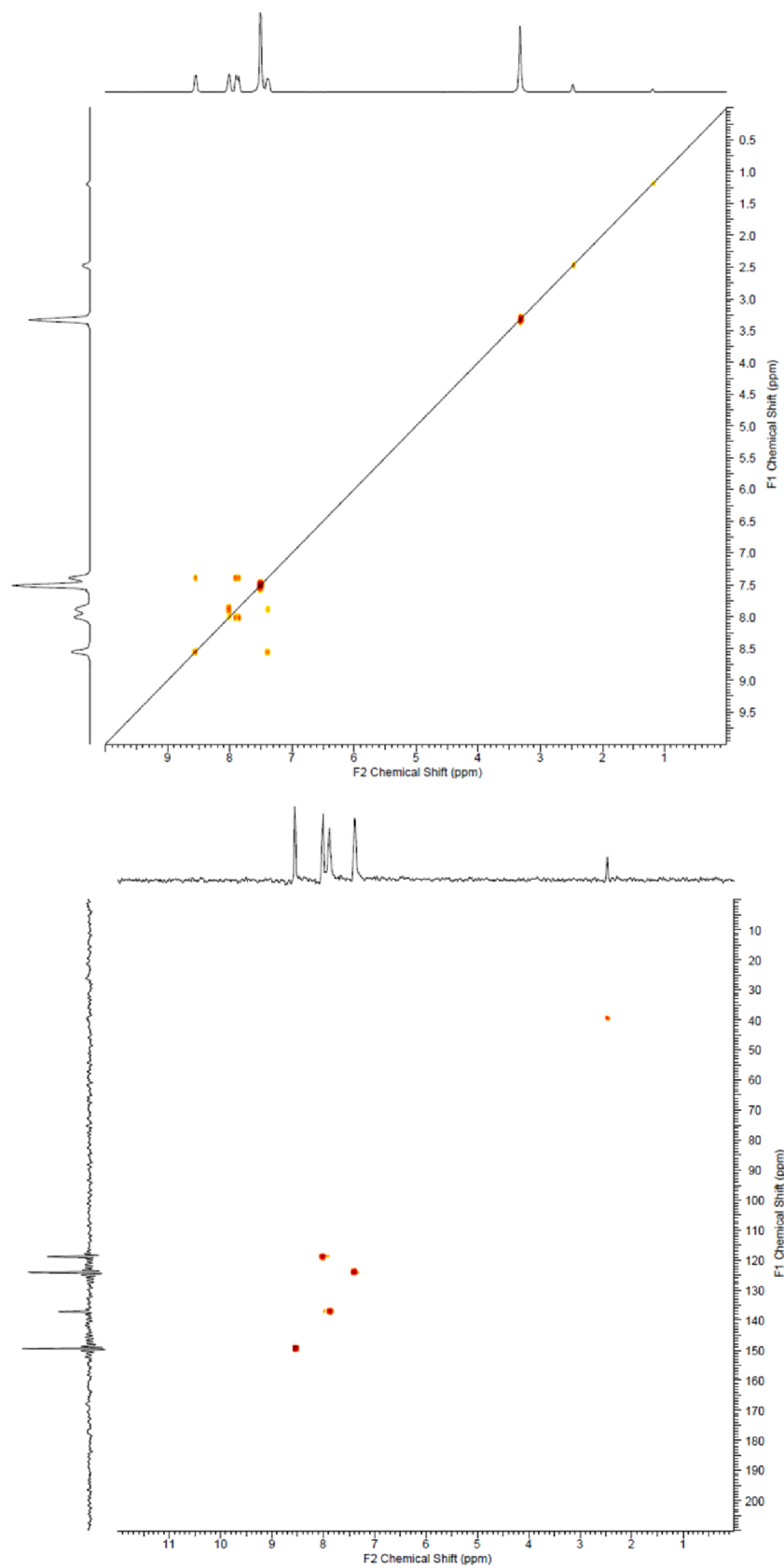
4.1 Os komplexy

Již v minulých studiích byly na katedře anorganické chemie Přírodovědecké fakulty v Olomouci zkoumány polosendvičové komplexy osmia, ruthenia, iridia a rhodia, které obsahovaly bioaktivní organický prvek vázaný buď přímo na kovové centrum nebo navázaný na bidentátní ligand esterovou vazbou. Komplexy vytvořené touto strategií se ve většině případů vyznačovaly nízkou stabilitou roztoků. Tento fakt vedl k návrhu látek obsahujících bioaktivní substituent vázaný přes amidovou vazbu v rámci multi-cílových neplatinoých polosendvičových komplexů. Jako bioaktivní substituent byl vybrán indometacin navázaný na doposud sporadicky studovaný bidentátní nosný ligand na bázi thiadiazolu (**Os2**). Pro lepší vyhodnocení účinnosti použitého designu komplexu **Os2** byly připraveny analogické komplexy se stabilním alifatickým linkerem mezi thiadiazolem a indometacinem (**Os3**) i bez indometacinu (**Os1**).

Příprava ligandu 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-aminu (L1) byla uskutečněna cyklizační reakcí 2-pyridinkarbonitrilu s thiosemikarbazidem v TFA. Pokročilé syntézy derivátů L2 a L3 byly provedeny zkušenějšími kolegy z katedry anorganické chemie. K těmto syntézám, které jsem neprováděla a ani je v experimentální části práce neuvádím, tedy pouze ve stručnosti. Karboxylová skupina indometacinu byla aktivována CDI, následující reakce s amidovým prekurzorem L1 poskytla ve středně vysokých až vysokých výtěžcích indometacinem funkcionalizovaný derivát L2, kde byl skrze amidovou vazbu konjugovaný indometacin k thiadiazolové skupině. Pomocí vodného roztoku amoniaku byla provedena konečná úprava pH za vytvoření rozpustné amonné soli nezreagovaného indometacinu a vysrážení samotného nerozpustného derivátu L2. Derivát L3, jenž byl připraven pro srovnávací účely, měl odlišný design - obsahuje alifatický linker. Derivát L1 byl identifikován pomocí ^1H NMR, ^{13}C NMR a 2D NMR experimentů (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC) (**obr. 17 a 18**). ^1H NMR spektrum L1 obsahovalo charakteristické rezonance C9-H a C12-H pyridinu při 8,54 ppm a 8,01 ppm.



Obrázek 17. ^1H (nahore) a ^{13}C (dole) NMR spektrum sloučeniny L1 (rozpuštěno v $\text{DMSO}-d_6$).

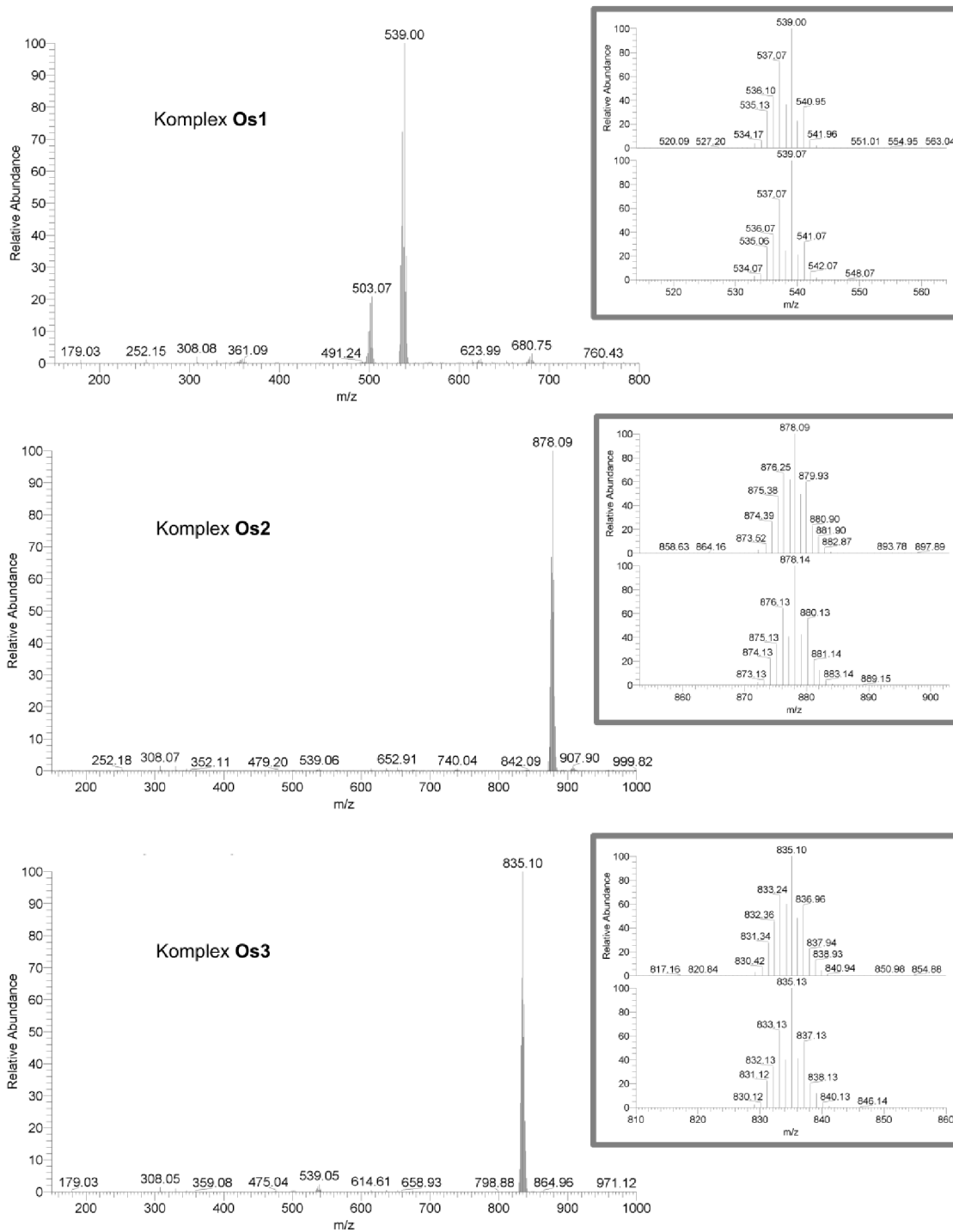


Obrázek 18. ^1H - ^1H COSY (nahore) a ^1H - ^{13}C HMQC (dole) spektra sloučeniny L¹ (rozpuštěno v DMSO-*d*₆).

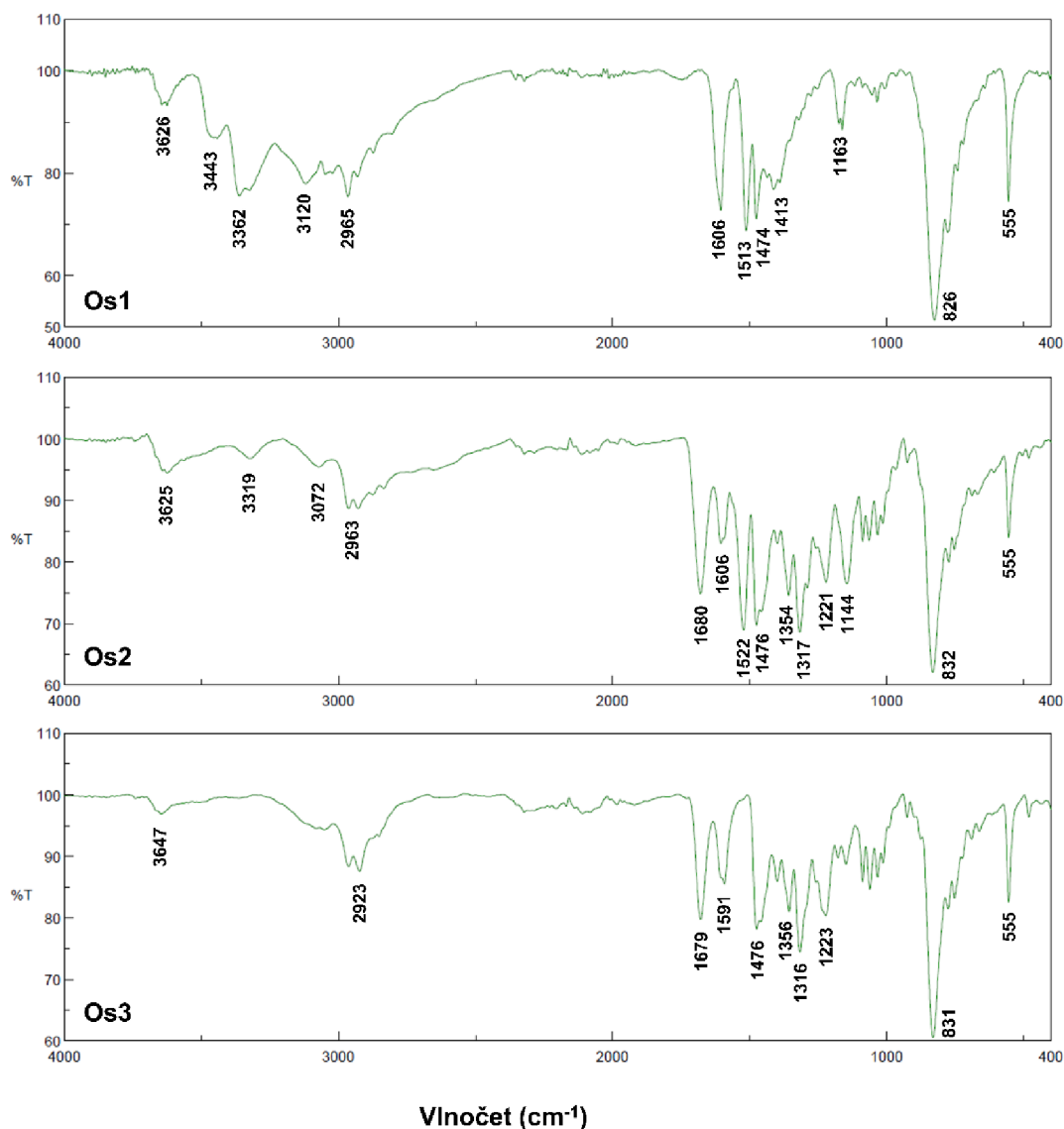
V literatuře bylo doposud popsáno jen několik málo Os a Ir komplexů obsahující deriváty 1,3,4-thiadiazolu (viz. Teoretická část, **kap. 2.5**), ovšem sloučeniny L1–L3 se doposud nepoužívaly jako ligandy v polosendvičových komplexech. Pouze L1 byl používán jako ligand strukturně odlišných komplexů Fe(II) a Ni(II) [¹⁰⁴]. V této bakalářské práci L1–L3 reagovaly s dvoujaderným meziproductem $[\text{Os}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}]_2$ za vzniku tří nových polosendvičových komplexů $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L})\text{Cl}]\text{PF}_6$ (**Os1–Os3**; **obr. 13 a 14**). Všechny tři komplexy **Os1–Os3** byly dobře rozpustné v DMF, DMSO, methanolu, ethanolu a acetonu, komplex **Os1** byl velmi dobře rozpustný ve vodě.

Komplexy byly charakterizovány ESI+ hmotnostní spektrometrií, FTIR a NMR spektroskopii a elementární analýzou (viz. Experimentální část). Hmotnostní spektra ESI+ komplexů **Os1–Os3** obsahovala píky (m/z , izotopová distribuce) přiřaditelné k částicím $[\text{Os}(\text{pcym})(\text{L})\text{Cl}]^+$, které potvrdily složení komplexních kationtů studovaných sloučenin (**obr. 19**). V hmotnostních spektrech byly detekovány i signály částic obecného vzorce $\{[\text{Os}(\text{pcym})(\text{L})\text{-H}]^+\}$, které vznikají z komplexních kationtů odštěpením chloro ligandu, a to společně s jedním protonem (pro zachování celkového náboje +1).

FTIR spektra komplexů **Os2** a **Os3** zahrnují pásy vibrace $\nu(\text{C}=\text{O})$ při cca 1680 cm^{-1} , byla tímto prokázána přítomnost indometacinového substituentu v těchto komplexech, protože tato vibrace nebyla detekována u **Os1**, který indometacin neobsahuje (**obr. 20**). Charakteristické pásy vibrací $\nu(\text{N-H})$ aminoskupin komplexů **Os1** a **Os2** byly pro tyto sloučeniny detekovány při cca 3400 cm^{-1} , ovšem u **Os3** (neobsahuje NH skupinu) nebyl v této oblasti zaznamenána žádný signál, a to z toho důvodu, že se jedná o komplex bez aminu. Chemický rozdíl mezi **Os2** a **Os3** se týká především přítomnosti amidové vazby v **Os2** a byl také spojen s detekcí charakteristické vibrace $\delta(\text{NH})$ u **Os2** při 1556 cm^{-1} . Pásy vibrací $\nu(\text{C-H})$ aromatických a alifatických C-H skupin byly sledovány v rozmezí 2800 cm^{-1} až 3100 cm^{-1} . Charakteristické píky thiadiazolového kruhu $\nu(\text{C}=\text{S})$ byly detekovány ve spektrech komplexů **Os1–Os3** při cca 1060 cm^{-1} . Vibracím PF_6^- aniontu obsaženého ve vnější koordinační sféře lze přiřadit pásy při cca 555 cm^{-1} a 830 cm^{-1} . Široké píky v oblasti $3625\text{--}3647\text{ cm}^{-1}$ neodpovídají použitým ligandům L1–L3, pravděpodobně je lze přiřadit vlhkosti. Přítomnost píky při $1591\text{--}1606\text{ cm}^{-1}$ je spojena s koordinací $\{\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})\text{Cl}\}$ motivu k L1–L3 v rámci studovaných komplexů. Např. u **Os1** se tento charakteristický pík $\nu(\text{CN})$ vibrace volného L1 (1639 cm^{-1}) výrazně posouvá v důsledku koordinace v rámci **Os1** (1606 cm^{-1}).

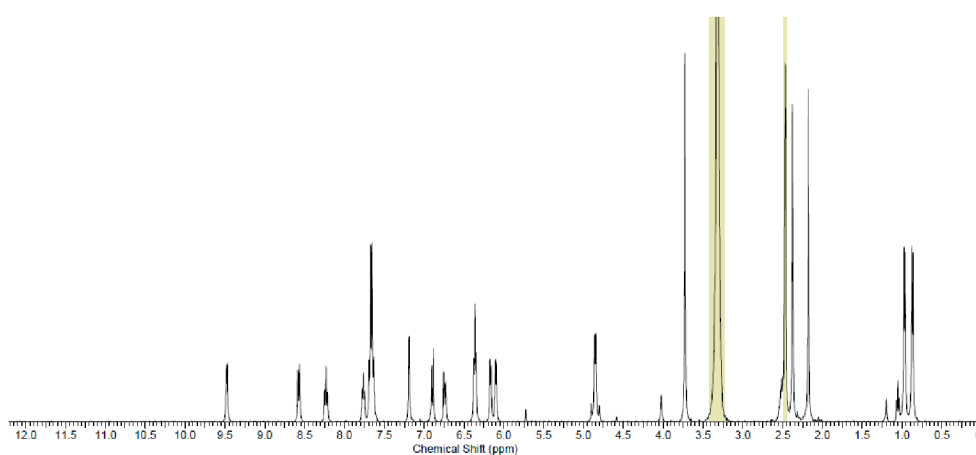
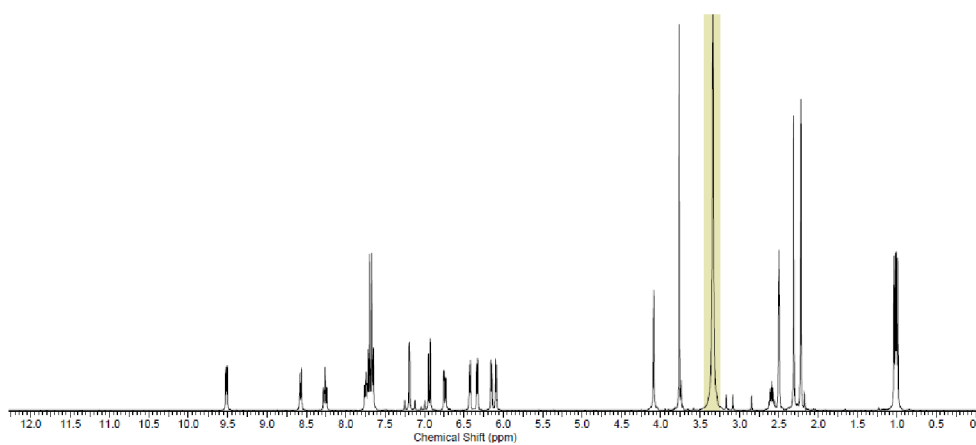
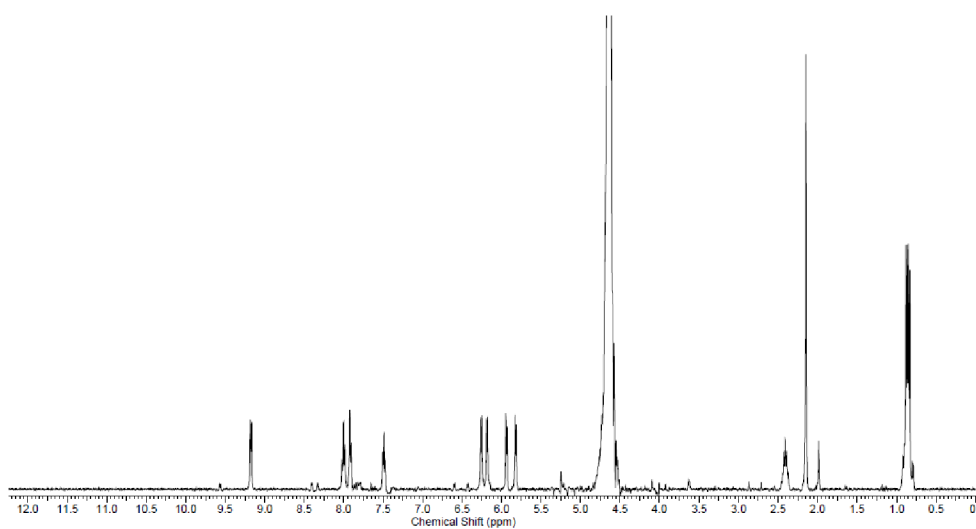


Obrázek 19: Hmotnostní spektra sloučenin **Os1** (nahore), **Os2** (uprostřed) a **Os3** (dole); měřeno v kladném ionizačním módu (ESI+) po rozpuštění v methanolu.

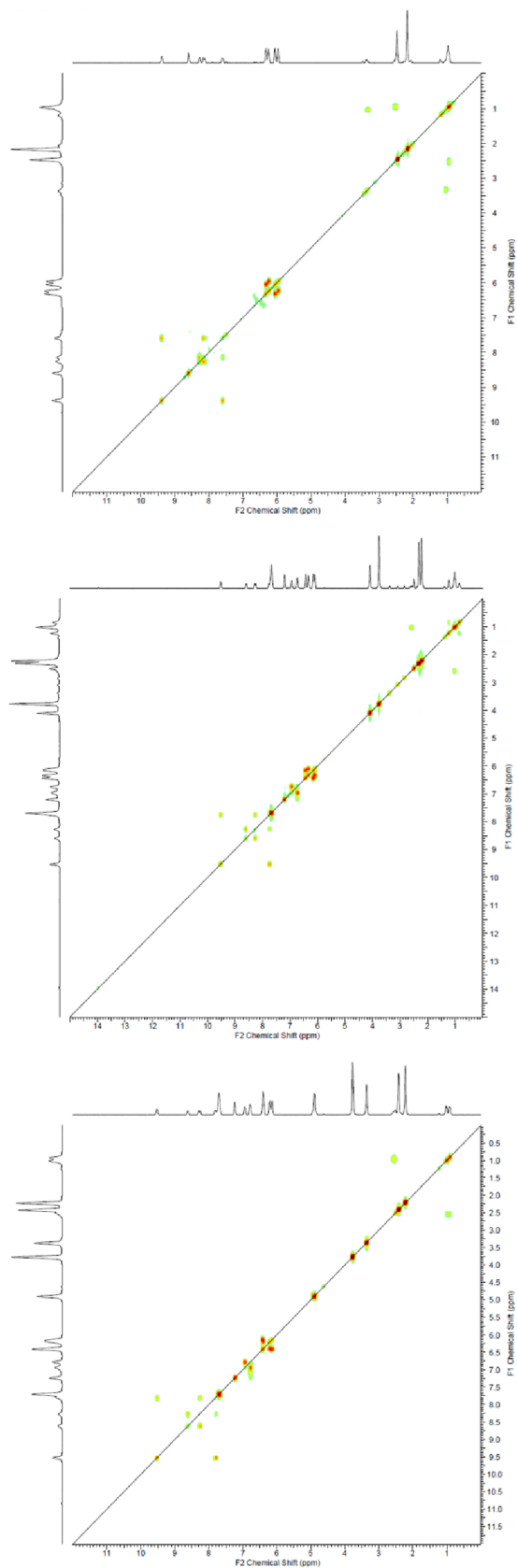


Obrázek 20. FT-IR spektra Os(II) komplexů **Os1** (nahore), **Os2** (uprostřed) a **Os3** (dole); měřeno ATR technikou.

Na ^1H NMR spektrech komplexů **Os1–Os3** (obr. 21 a 22) můžeme vidět signály C9–H a C12–H vodíkových atomů pyridinového kruhu, které jsou výrazně posunuty v důsledku koordinace ligandů L1–L3 ke kovovým centrům studovaných koordinačních sloučenin **Os1–Os3**. Například u skupiny C9–H byly pozorovány posuny 0,90 ppm, 0,85 ppm resp. 0,91 ppm pro **Os1–Os3**. Další výraznou změnou mezi spektry volného ligandu a komplexu, která stojí za zmínku, je posun signálu C15–H vodíkových atomů alifatického linkeru mezi thiadiazolovým kruhem a indometacinovým substituentem (u **Os2** o 0,10 ppm a u **Os3** o 0,30 ppm).



Obrázek 21. ^1H NMR spektra sloučenin **Os1** (nahore; v D_2O), **Os2** (uprostřed; v $\text{DMSO-}d_6$) a **Os3** (dole; v $\text{DMSO-}d_6$).



Obrázek 22. ^1H - ^1H COSY spektra sloučenin **Os1** (nahore), **Os2** (uprostřed) a **Os3** (dole); měřeno v $\text{DMSO-}d_6$.

Výsledky NMR spektroskopie nepřímo prokázaly složení komplexních kationtů sloučenin **Os1–Os3** i bidentátní koordinaci ligandů L1–L3 v rámci studovaných koordinačních sloučenin (**obr.21 a 22**). V ^1H NMR spektrech **Os1–Os3** komplexů byly detekovány charakteristické rezonance methylových skupin η^6 -koordinovaného *p*-cymenu při cca 2,15 (methyl) a 0,85 ppm (2-propyl).

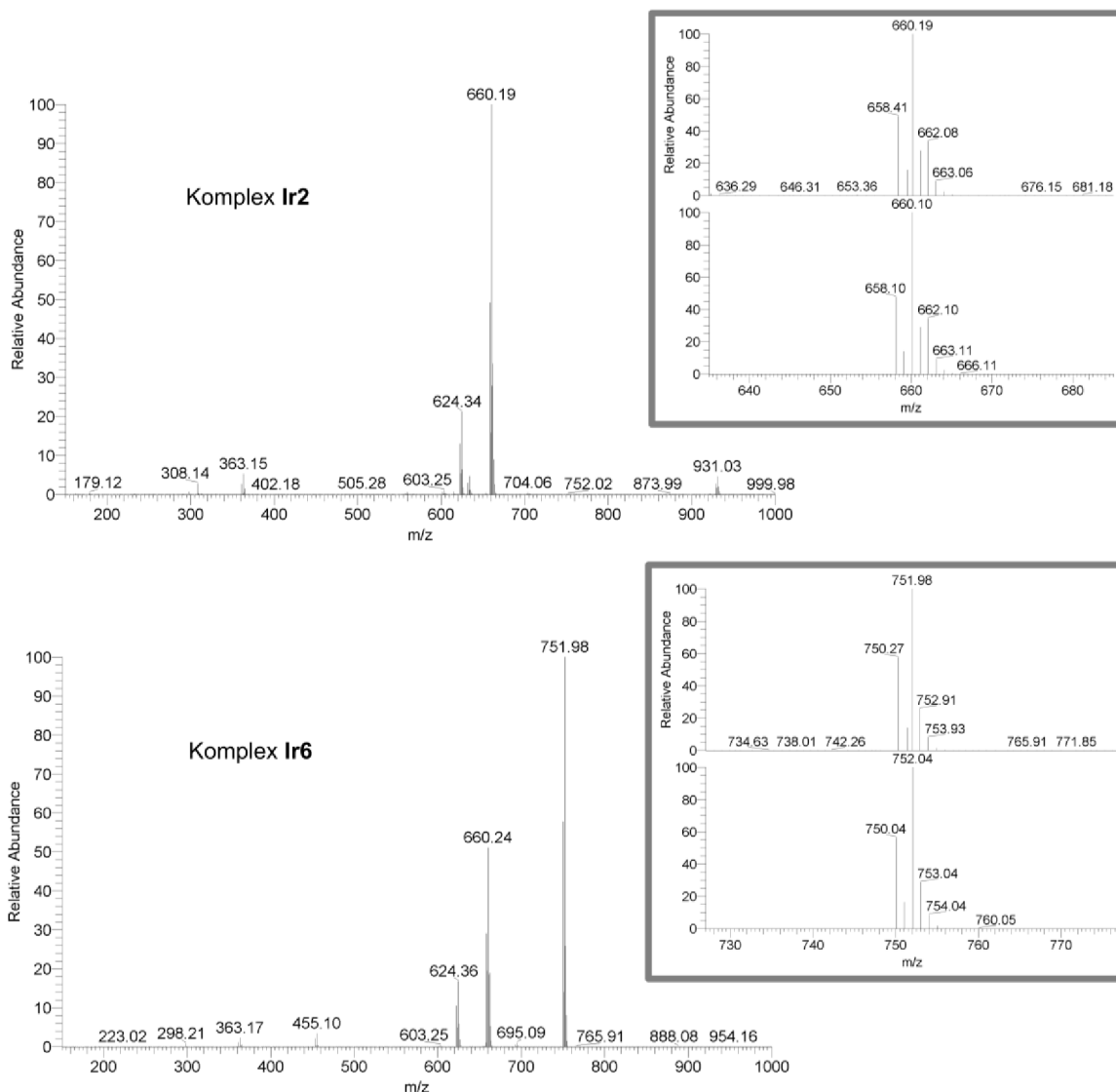
4.2 Ir komplexy

I když je tato práce zaměřena na polosendvičové komplexy osmia s deriváty L1–L3, byly provedeny i syntézy komplexů s rutheniem a iridiem se zmíněnými organickými sloučeninami L1–L3. Těmito syntézami ovšem nevznikaly komplexy iridia a ruthenia požadovaného složení. Proto jsme se rozhodli, že budou použity i jiné deriváty 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazolu, konkrétně byly vybrány sloučeniny L4–L7 (viz. výše na **obr. 15**). K nim pak byly postupně přidány ještě strukturně podobné deriváty L8 a L9 na bázi 1,3,4-oxadiazolu (**obr. 16**). Skelet těchto ligandů má podobný charakter jako u Os komplexů, protože jsou odvozeny od pyridin-substituovaných derivátů 1,3,4-thiadiazolu nebo 1,3,4-oxadiazolu. S těmito ligandy byly ovšem provedeny pouze syntézy iriditých komplexů **Ir1–Ir11** (viz. Experimentální část). Za zmínku také stojí, že deriváty L5 a L6 byly v nedávné době publikovány kolektivem autorů z olomoucké katedry anorganické chemie a jiných pracovišť jako ligandy cytotoxických Pt(II) dijodo komplexů [¹⁰⁵].

Sloučeniny **Ir1–Ir11** byly připraveny obdobnými syntézami jako Os(II) komplexy **Os1–Os3**. I v tomto případě byl jako klíčový meziprodukt použit dvoujaderný tetrachloro resp. tetrajodo komplex, tedy $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$ nebo $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{I}]_2$. Tyto meziprodukty reagovaly s příslušnými ligandy L4–L9. Výchozí látky byly rozpuštěny v methanolu a po dobu 24 h byly při pokojové teplotě stále míchány, po této době byl k reakční směsi přidán nadbytek NH_4PF_6 . Po dalších 10 min míchání byl roztok zfiltrován, objem rozpouštědla byl snížen a vysrážen diethyletherem. Je třeba zmínit, že všechny použité ligandy nebyly syntetizovány mnou, ale kolegy z katedry anorganické chemie.

Krystaly komplexů **Ir2, Ir3, Ir6 a Ir9–Ir11** vhodné pro monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzu se povedlo vytvořit stáním matečného louhu těchto sloučenin v lednici. Nicméně, tato část práce byla pouze rozpracována, a z tohoto důvodu je monokrystalová rentgenová strukturní analýza u některých látek jedinou prozatím provedenou analytickou technikou. U většiny z těchto Ir(III) komplexů byla provedena hmotnostní spektrometrie. Jiné analýzy se bohužel nepodařilo prozatím provést.

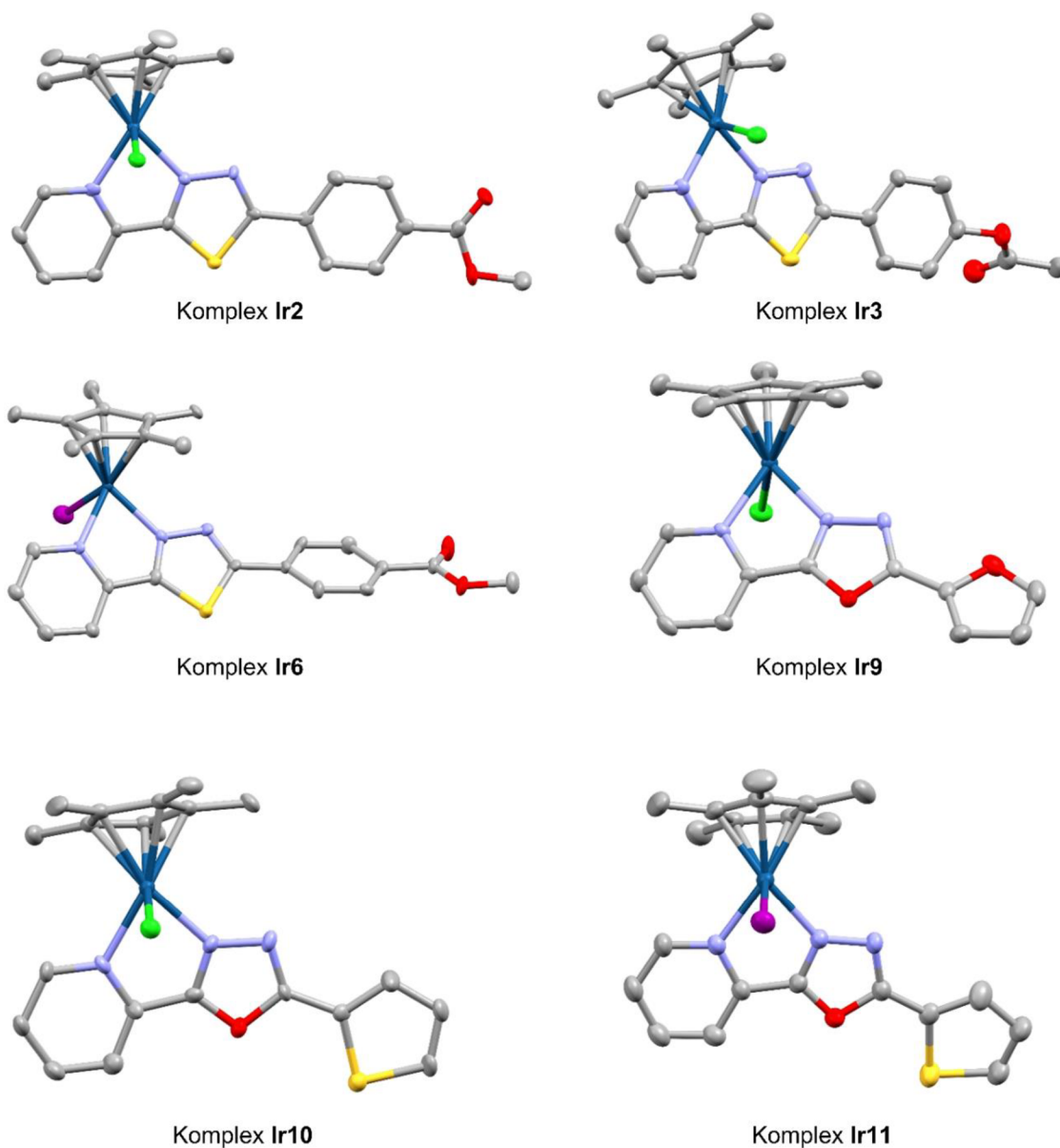
Hmotnostní spektra Ir(III) komplexů obsahovala signály (m/z , izotopová distribuce) přiřaditelné k částicím $[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L})\text{X}]^+$ a $\{[\text{Ir}(\text{Cp}^*)(\text{L})-\text{H}]^+\}$, přičemž X symbolizuje chloro nebo jodo ligand, podle studovaného typu komplexu (**obr. 23**). Přítomnost těchto charakteristických signálů pro podobné polosendvičové Ir(III) koordinační sloučeniny poukazuje na úspěšnou přípravu požadovaných komplexů s použitými deriváty thiadiazolu a oxadiazolu.



Obrázek 23. Vybraná hmotnostní spektra pro sloučeniny **Ir2** (chloro komplex) a **Ir6** (jodo komplex).

Sloučeniny **Ir2**, **Ir3**, **Ir6** a **Ir9–Ir11** byly charakterizovány monokrystalovou rentgenovou strukturální analýzou (**obr. 24**), pro niž jsou experimentální detaily uvedeny v **tab. 3**. Vybrané vazebné délky a úhly z okolí centrálního atomu jsou pak uvedeny v **tab. 4**. Komplexy **Ir2** a **Ir9** krystalizovaly v monoklinické soustavě, **Ir3** a **Ir10** v ortorombické, a **Ir6** a **Ir11** pak

v triklinické soustavě. Ve všech molekulových strukturách komplexních kationtů pozorujeme charakteristickou „piano stool“ geometrii, kterou tvoří η^5 -koordinovaný cyklopentadienylový kruh (stolička v rámci „piano stool“ geometrie) a tři nohy stoličky pak náleží bidentátnímu pyridin-substituovanému thiadiazolovému nebo oxadiazolovému derivátu (uzavírá pětičetný chelátový kruh) a monodentátnímu halogeno ligandu.



Obrázek 24. Molekulové struktury komplexních kationtů sloučenin **Ir2**, **Ir3**, **Ir6** a **Ir9–Ir11**; vodíkové atomy a PF_6^- anionty umístěné ve vnější koordinační sféře nejsou pro přehlednost zobrazeny.

Vazebné délky Ir–Cl vazeb (2,39–2,41 Å) náležící chloro komplexům jsou kratší v porovnání s Ir–I vazbami jodo sloučenin (>2,6 Å). U vazeb Ir–N nebyl pozorován významný rozdíl mezi chloro a jodo komplexy. Lze ovšem konstatovat, že Ir–N vazby mezi centrálním Ir(III) atomem a pyridinovým kruhem (značen jako N1) jsou delší v porovnání s Ir–N vazbami směřujícími k diazolovému kruhu (značen jako N2; **tab. 4**).

Tabulka 4. Vybrané vazebné délky a úhly v okolí centrálního Ir(III) atomu pro komplexní kationty sloučenin **Ir2, Ir3, Ir6 a Ir9-Ir11**.

	Ir2	Ir3	Ir6	Ir9	Ir10	Ir11
Vazebné délky (Å)						
Ir–Cl	2.402(3)	2.389(2)	–	2.3893(18)	2.405(2)	–
Ir–I	–	–	2.6421(10)	–	–	2.6802(2)
Ir–N1	2.107(10)	2.116(7)	2.105(9)	2.137(6)	2.147(7)	2,127(2)
Ir–N2	2.082(9)	2.079(7)	2.056(8)	2.079(6)	2.083(7)	2.093(2)
Ir–C16	2.144(12)	2.153(8)	2.201(9)	2.154(5)	2.171(8)	2.170(3)
Ir–C17	2.144(12)	2.192(8)	2.155(10)	2.150(7)	2.149(8)	2.160(3)
Ir–C18	2.174(12)	2.147(8)	2.166(10)	2.151(7)	2.166(9)	2.156(3)
Ir–C19	2.136(13)	2.172(8)	2.165(9)	2.168(7)	2.159(8)	2.190(3)
Ir–C20	2.176(13)	2.180(9)	2.177(9)	2.146(7)	2.157(9)	2.169(3)
Vazebné úhly (°)						
N1–Ir–N2	75.8(4)	76.1(3)	75.9(3)	75.1(2)	75.1(3)	75.45(9)
N1–Ir–Cl1	83.6(3)	83.6(2)	–	82.04(16)	83.16(19)	–
N1–Ir–I1	–	–	81.8(2)	–	–	86.14(6)
N2–Ir–Cl1	87.6(3)	84.9(2)	–	88.35(17)	87.8(2)	–
N2–Ir–I1	–	–	89.1(2)	–	–	88.91(6)

5 Závěr

Tématem této bakalářské práce byly osemnaté polosendvičové komplexy obsahující ve své struktuře chelátující ligandy na bázi thiadiazolu funkcionalizované indometacinem. V teoretické části jsem se zabývala chemoterapeutiky na bázi platinových kovů. Nejprve byly popsány nejpoužívanější protinádorové komplexy platiny, dále ruthenate polosendvičové komplexy a jim strukturně podobné osemnaté polosendvičové komplexy. Následně byly shrnuty práce týkající se polosendvičových komplexů obsahujících stejné deriváty jako námi vytvořené osemnaté komplexy, tedy konkrétně 1,3,4-thiadiazol a indometacin. Důležité zjištění představuje fakt, že doposud nebyla provedena práce týkající se polosendvičových protinádorově aktivních komplexů, v jejichž struktuře by se přímo nacházela peptidová vazba.

Experimentální část byla věnována především syntéze a charakterizaci osemnatých polosendvičových komplexů s obecným vzorcem $[\text{Os}(\eta^6\text{-pcym})(\text{L})\text{Cl}]\text{PF}_6$, ve kterých se nacházely tři deriváty 5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazolu. Jako bioaktivní substituent byl vybrán indometacin, jenž byl navázán na bidentátní nosný ligand na bázi thiadiazolu, takto vzniklý **Os2** komplex obsahoval tedy amidovou vazbu. Pro lepší vyhodnocení účinnosti použitého designu komplexu **Os2** byly připraveny analogické komplexy se stabilním alifatickým linkerem mezi thiadiazolem a indometacinem (**Os3**) i bez indometacinu (**Os1**). Všechny získané osemnaté komplexy **Os1-Os3** byly dobře rozpustné v DMF, DMSO, methanolu, ethanolu a acetonu, pouze však **Os1** byl dobře rozpustný ve vodě. Komplexy **Os1-Os3** byly charakterizovány ESI+ hmotnostní spektrometrií, FTIR a NMR spektroskopii a elementární analýzou.

Jelikož bylo stanovených cílů v rámci osemnatých komplexů dosaženo poměrně brzy, rozhodli jsme se, že se pokusíme vytvořit ruthenate i iridité komplexy se stejnými deriváty. Nepodařilo se nám ale získat požadované produkty, proto jsme se rozhodli pro syntézu iriditých komplexů s jinými ligandy, přičemž **Ir1-Ir4**, **Ir9** a **Ir10** jsou chloro komplexy, **Ir5-Ir8** a **Ir11** jsou jodo komplexy. Použité ligandy jsou odvozeny od pyridin-substituovaných derivátů 1,3,4-thiadiazolu nebo 1,3,4-oxadiazolu, proto má jejich skelet podobný charakter jako u Os komplexů. Krystaly pro monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzu se nám podařilo získat stáním matečného louhu z komplexů **Ir2**, **Ir3**, **Ir6** a **Ir9-Ir11**. Také byla u iriditých komplexů provedena hmotnostní spektrometrie. Další analýzy se u těchto komplexů nepodařilo před odevzdáním práce provést.

6 Literatura

1. G. Thomas, *Medicinal chemistry*. John Wiley & Sons Inc., USA, 2007, ISBN: 9780470025987.
2. S. H. van Rijt, P. J. Sadler, *Drug Discov. Today*. **2009**, 14(23-24), 1089-1097.
3. E. Boros, P. J. Dyson, G. Gasser, *Chem. Rev.* **2020**, 6(1), 41-60.
4. S. Rafique, M. Idrees, A. Nasim, H. Akbar, A. Athar, *Biotechnol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, 5(2), 38-45.
5. https://www.nazvoslovi.cz/studium/komplexni_slouceniny/ - Procvič si názvosloví [online].
6. A. A. Warra, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, 3(4), 951-958.
7. L. Rodat-Despoix, M. Chamlali, H. Ouadid-Ahidouch, *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer.* **2021**, 1876(2), 188627.
8. D. S. Shewach, R. D. Kuchta, *Chem. Rev.* **2009**, 109(7), 2859-2861.
9. S. Nussbaumer, P. Bonnabry, J. L. Veuthey, S. Fleury-Souverain, *Talanta*. **2011**, 85(5), 2265-2289.
10. P. Štarha, J. Hošek, Z. Trávníček, Z. Dvořák, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34(9), e5785.
11. P. Štarha, J. Hošek, J. Vančo, Z. Dvořák, P. Suchý Jr, I. Popa, G. Pražanová, Z. Trávníček, *PLoS One*. **2014**, 9(3), e90341.
12. F. M. Muggia, A. Bonetti, J. D. Hoeschele, M. Rozenzweig, S. B. Howell, *J. Clin. Oncol.* **2015**, 33(35), 4219-4226.
13. N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.* **2010**, 39(35), 8113-8127.
14. K. Bracht, C. Neumann, R. Grünert, P. J. Bednarski, *Arch. Pharm.* **2004**, 337(12), 668-671.
15. S. A. Aldossary, *Biomed. Pharmacol. J.* **2019**, 12(1), 7-15.
16. L. Kelland, *Nat. Rev. Cancer.* **2007**, 7(8), 573-584.
17. I. Hagarová, J. Kubová, M. Bujdoš, P. Matůš, *Chem. Listy.* **2011**, 105, 773-777.

18. M. Pavelka, M. F. A. Lucas, N. Russo, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*(36), 10108-10116.
19. A. J. Di Pasqua, J. Goodisman, J. C. Dabrowiak, *Inorganica Chim. Acta.* **2012**, *389*, 29-35.
20. A. J. Di Pasqua, J. Goodisman, D. J. Kerwood, B. B. Toms, R. L. Dubowy, J. C. Dabrowiak, *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*(1), 139-149.
21. J. Lokich, N. Anderson, *Ann. Oncol.* **1998**, *9*(1), 13-21.
22. R. Halko, M. Hutta, *Zdravotnické listy.* **2015**, 94-102.
23. L. Li, R. Liu, F. Xu, Y. Zu, Z. Liu, *Micron.* **2015**, *76*, 46-51.
24. B. D. Belviso, A. Galliani, A. Lasorsa, V. Mirabelli, R. Caliandro, F. Arnesano, G. Natile, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*(13), 6563-6573.
25. K. Y. Yoneda, C. E. Cross, *Elsevier Inc.* **2010**, 477-510.
26. A. M. Pizarro, N. P. E. Barry, P. J. Sadler, *Elsevier sci.* **2013**, 751-784.
27. L. Galluzzi, L. Senovilla, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, G. Kroemer, *Oncogene.* **2012**, *31*(15), 1869-1883.
28. D. Townsend, *Elsevier sci.* **2007**, 1-4.
29. C. Iesel, V. T. Yilmaz, F. Ari, E. Ulukaya, W. T. A. Harrison, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 386-394.
30. J. Yu, S. Li, J. Qi, Z. Chen, Y. Wu, J. Guo, K. Wang, X. Sun, J. Zheng, *Cell Death Dis.* **2019**, *10*(3), 1-20.
31. Q. Wu, S. K. Qin, F. M. Teng, C. J. Chen, R. Wang, *J. Hematol. Oncol.* **2010**, *3*(1), 1-7.
32. Z. Chen, G. Xu, D. Wu, S. Wu, L. Gong, Z. Li, G. Luo, J. Hu, J. Chen, X. Huang, C. Chen, Z. Jiang, X. Li, *Biochem. Pharmacol.* **2020**, *177*, 114023.
33. V. Nosková, M. Hajdúch, V. Mihál, K. Cwiertka, *Klinická Onkologie.* **2000**, *2*, 4-9.
34. M. Shimada, H. Itamochi, J. Kigawa, *Cancer Manag. Res.* **2013**, *5*, 67.
35. L. Z. Zhong, H. Y. Xu, Z. M. Zhao, G. M. Zhang, F. W. Lin, *OncoTargets Ther.* **2018**, *11*, 5509.

36. W. Cao, C. Xu, G. Lou, J. Jiang, S. Zhao, M. Geng, W. Xi, H. Li, Y. Jin, *Jpn. J. Clin. Oncol.* **2009**, *39(9)*, 582-587.
37. S. A. Fahmy, F. Ponte, M. K. Abd El-Rahman, N. Russo, E. Sicilia, T. Shoeib, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2018**, *193*, 528-536.
38. D. Gibson, *Dalton Trans.* **2016**, *45(33)*, 12983-12991.
39. P. Štarha, J. Vančo, Z. Trávníček, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *332*, 1-29.
40. R. S. Go, A. A. Adjei, *J. Clin. Oncol.* **1999**, *17(1)*, 409-409.
41. R. K. Mehmood, *Oncol. Rev.* **2014**, *8(2)*, 256.
42. A. Yimit, O. Adebali, A. Sancar, Y. Jiang, *Nat. Commun.* **2019**, *10(1)*, 1-11.
43. <http://www.genetika-biologie.cz/bunecna-smrt/> - Genetika-Biologie [online].
44. A. G. Quiroga, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11(21)*, 2613.
45. T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2016**, *116(5)*, 3436-3486.
46. Syková, Miriam. *Syntéza nových Pt komplexů obsahujících SnCl₃ ligand*. Pardubice, 2019, Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická.
47. K. Málíková, L. Masaryk, P. Štarha, *Inorganics.* **2021**, *9(4)*, 26.
48. E. S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *66(1)*, 1-9.
49. P. Štarha, Z. Trávníček, B. Drahoš, R. Herchel, Z. Dvořák, *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32(4)*, e4246.
50. P. Štarha, Z. Trávníček, R. Křikavová, Z. Dvořák, *Molecules.* **2016**, *21(12)*, 1725.
51. U. Das, B. Kar, S. Pete, P. Paira, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 11259-11290.
52. N. Cetinbas, M. I. Webb, J. A. Dubland, C. J. Walsby, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15(2)*, 131-145.
53. P. J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.* **2006**, *16*, 1929-1933.
54. G. Sava, R. Gagliardi, M. Cocchietto, K. Clerici, I. Capozzi, M. Marrella, E. Alessio, G. Mestroni, R. Milanino, *Pathol. Oncol. Res.* **1998**, *4(1)*, 30-36.
55. E. Alessio, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017(12)*, 1549-1560.

56. L. Messori, P. Orioli, D. Vullo, E. Alessio, E. Iengo, *FEBS J.* **2000**, *267(4)*, 1206-1213.
57. A. Bergamo, C. Gaiddon, J. H. M. Schellens, J. H. Beijnen, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *106(1)*, 90-99.
58. S. Yuan, S. Chen, H. Wu, H. Jiang, S. Zheng, Q. Zhang, Y. Liu, *Chem. Commun.* **2020**, *56(9)*, 1397-1400.
59. P. Mura, F. Piccioli, C. Gabbiani, M. Camalli, L. Messori, *Inorg. Chem.* **2005**, *44(14)*, 4897-4899.
60. E. Alessio, L. Messori, *Molecules.* **2019**, *24(10)*, 1995.
61. A. Levina, A. Mitra, P. A. Lay, *Metallomics.* **2009**, *1(6)*, 458-470.
62. P. K. Anuja, P. Paira, *New J. Chem.* **2021**, *45(25)*, 11317-11326.
63. B. Schoenhacker-Alte, T. Mohr, C. Pirker, K. Kryeziu, P. S. Kuhn, A. Buck, T. Hofmann, C. Gerner, G. Hermann, G. Koellensperger, B. K. Keppler, W. Berger, P. Heffeter, *Cancer Lett.* **2017**, *404*, 79-88.
64. P. Heffeter, K. Böck, B. Atil, M. A. R. Hoda, W. Körner, C. Bartel, U. Jungwirth, B. K. Keppler, M. Micksche, W. Berger, G. Koellensperger, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15(5)*, 737-748.
65. B. S. Murray, M. V. Babak, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *306*, 86-114.
66. S. M. Meier-Menches, C. Gerner, W. Berger, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47(3)*, 909-928.
67. A. Amin, M. A. Buratovich, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9(13)*, 1489.
68. K. J. Kilpin, S. M. Cammack, C. M. Clavel, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2013**, *42(6)*, 2008-2014.
69. A. A. Nazarov, S. M. Meier, O. Zava, Y. N. Nosova, E. R. Milaeva, C. G. Hartinger, P. J. Dyson, *Dalton Trans.* **2015**, *44(8)*, 3614-3623.
70. L. Biancalana, L. K. Batchelor, G. Ciancaleoni, S. Zacchini, G. Pampaloni, P. J. Dyson, F. Marchetti, *Dalton Trans.* **2018**, *47(28)*, 9367-9384.
71. P. Štarha, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *431*, 213690.
72. M. Hanif, M. V. Babak, C. G. Hartinger, *Drug Discov. Today.* **2014**, *19(10)*, 1640-1648.

73. J. Pracharova, V. Novohradsky H. Kostrhunova, P. Štarha, Z. Trávníček, J. Kasparikova, V. Brabec, *Dalton Trans.* **2018**, 47(35), 12197-12208.
74. A. F. Peacock, A. Habtemariam, S. A. Moggach, A. Prescimone, S. Parsons, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **2007**, 46(10), 4049-4059.
75. A. Semwal, B. Chaudhary, R. Singh, A. Bagchi, *Int. j. recent adv. pharm. sci.* **2013**, 3(1), 1-13.
76. H. Bhuva, D. Sahu, B. N. Shah, D. C. Modi, M. B. Patel, *Pharmacologyonline.* **2011**, 1, 528-543.
77. Y. Li, J. Geng, Y. Liu, S. Yu, G. Zhao, *ChemMedChem.* **2013**, 8(1), 27-41.
78. M. Szeliga, *Pharmacol Rep.* **2020**, 72(5), 1079-1100.
79. A. M. M. E. Omar, O. M. Aboulwafa, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1339.
80. B. A. Bhongade, S. Talath, R. A. Gadad, A. K. Gadad, *J. Saudi Chem. Soc.* **2016**, 20, S463-S475.
81. L. M. T. Frija, A. J. L. Pombeiro, M. N. Kopylovich, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 308, 32-55.
82. A. Černák, M. Černák, E. Vodrážková, *Via practica.* **2008**, 5, 314-318.
83. P. Mura, B. G. Olby, S. D. Robinson, *Inorg. Chim. Acta.* **1985**, 97(1), 45-52.
84. S. Seršen, K. Traven, J. Kljun, I. Turel, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, 34(1), 388-393.
85. P. Štarha, Z. Trávníček, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 395, 130-145.
86. S. Movassaghi, E. Leung, M. Hanif, B. Y. T. Lee, H. U. Holtkamp, J. K. Y. Tu, T. Söhnel, S. M. F. Jamieson, C. G. Hartinger, *Inorg. Chem.* **2018**, 57(14), 8521-8529.
87. R. Pettinari, F. Marchetti, F. Condello, C. Pettinari, G. Lupidi, R. Scopelliti, S. Mukhopadhyay, T. Riedel, P. J. Dyson, *Organometallics.* **2014**, 33(14), 3709-3715.
88. R. Pettinari, F. Condello, F. Marchetti, C. Pettinari, P. Smoleński, T. Riedel, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017(22), 2905-2910.

89. A. D. Roshal, A. V. Grigorovich, A. O. Doroshenko, V. G. Pivovarenko, A. P. Demchenko, *J. Photochem. Photobiol. A*. **1999**, *127(1-3)*, 89-100.
90. J. A. Vinson, Y. A. Dabbagh, M. M. Serry, J. Jang, *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43(11)*, 2800-2802.
91. M. Kubanik, H. Holtkamp, T. Söhnel, S. M. F. Jamieson, C. G. Hartinger, *Organometallics*. **2015**, *34(23)*, 5658-5668.
92. P. Štarha, Z. Trávníček, R. Herchel, P. Jewula, Z. Dvořák, *Dalton Trans.* **2018**, *47(16)*, 5714-5724.
93. F. Barragán, D. Carrion-Salip, I. Gómez-Pinto, A. González-Cantó, P. J. Sadler, R. de Llorens, V. Moreno, C. González, A. Massaguer, V. Marchán, *Bioconjugate Chem.* **2012**, *23(9)*, 1838-1855.
94. M. Maschke, J. Grohmann, C. Nierhaus, M. Lieb, N. Metzler-Nolte, *ChemBioChem*. **2015**, *16(9)*, 1333-1342.
95. T. Han, Y. Wu, W. Han, K. Yan, J. Zhao, Y. Sun, *Inorg. Chem.* **2021**, *60(17)*, 13051-13061.
96. S. Lucas, *Headache*. **2016**, *56(2)*, 436-446.
97. W. Neumann, B. C. Crews, L. J. Marnett, E. Hey-Hawkins, *ChemMedChem*. **2014**, *9(6)*, 1150-1153.
98. N. K. Abed, A. R. M. Albakaa, D. S. M. Ameen, Z. A. Jabbar, A. S. Younis, *Int. J. Drug Deliv. Technol.* **2020**, *10(1)*, 46-51.
99. D. Spector, O. Krasnovskaya, K. Pavlov, A. Erofeev, P. Gorelkin, E. Beloglazkina, A. Majouga, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22(8)*, 3817
100. E. Păunescu, S. McArthur, M. Soudani, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.* **2016**, *55(4)*, 1788-1808.
101. Bruker, *Madison*. **2015**.
102. G. M. Sheldrick, *Crystallogr. A*. **2015**, *C 71*, 3-8.
103. C. F. Macrae a kol. , *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466-470.
104. T. Huxel, S. Demeshko, J. Klingele, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641*, 1711.

105. L. Masaryk, P. Zoufalý, K. Słoczyńska, E. Zahradníková, D. Milde, P. Koczurkiewicz-Adamczyk, P. Štarha, *Inorg. Chim. Acta.* **2022**, 536, 120891.