

# UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

**Přírodovědecká fakulta**

**Katedra anorganické chemie**



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**Biologicky aktivní komplexy vybraných kovů VIII.B skupiny**

Autor: Eva Máčalová

Studijní obor: Bioanorganická chemie

Typ studia: Prezenční

Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Termín odevzdání práce: 29. 4. 2016

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci jsem napsala samostatně pod odborným dohledem vedoucího bakalářské práce. Veškerou použitou literaturu jsem uvedla na konci práce. Jako autor dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob. Souhlasím s tím, aby moje práce byla přístupná v knihovně Katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne .....

.....

Eva Máčalová

Chtěla bych zde poděkovat doc. Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za odborné vedení a cenné připomínky při vypracovávání této bakalářské práce. Dále chci poděkovat kolektivu Katedry anorganické chemie, a to konkrétně paní Pavle Richterové za provedení elementární analýzy, RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. za provedení hmotnostní spektrometrie, Mgr. Aleně Klanicové, Ph.D. za změření infračervených spekter, PharmDr. Jánů Vančovi, Ph.D. za provedení ICP-MS experimentů a Mgr. Peteru Antalovi, Ph.D. za provedení NMR spektroskopie. Dále chci poděkovat vedoucímu Katedry anorganické chemie, Prof. RNDr. Zdeňku Trávníčkovi, Ph.D., za možnost vypracovat předloženou práci na půdě uvedené katedry. Taky děkuji projektům Studentské grantové soutěže na UP IGA\_PrF\_2016\_007 a IGA\_PrF\_2015\_019 za finanční podporu.

## Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Eva Máčalová

Název práce: Biologicky aktivní komplexy vybraných kovů VIII.B skupiny

Typ práce: Bakalářská

Pracoviště: Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Vedoucí práce: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2016

**Abstrakt:** Byla připravena série šesti polosendvičových organokovových iriditých komplexů obecného vzorce  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza})\text{Cl}]^{0/+}$  (**1–6**), kde  $\text{Cp}^x = 1,2,3,4,5$ -pentamethylcyklopentadienyl ( $\text{Cp}^*$ ; pro komplexy **1–3**) nebo 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienyl ( $\text{Cp}^{\text{ph}}$ ; **4–6**), a *naza* symbolizuje bidentátní (chelující) *C,N*-donorový deprotonovaný 1-fenyl-7-azaindol (*phaza*<sup>-</sup>; **1** a **4**), *C,N*-donorový deprotonovaný 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol (*thaza*<sup>-</sup>; **2** a **5**) a *N,N*-donorový 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*) obsažený ve struktuře iontových komplexů **3** a **6**. Kromě uvedených  $\text{Ir}^{\text{III}}$  komplexů byl připraven i jeden elektroneutrální  $\text{Rh}^{\text{III}}$  komplex o složení  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**7**). Připravené komplexní sloučeniny byly charakterizovány elementární analýzou (C, H, N), FT-IR a multinukleární NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>15</sup>N) spektroskopií a hmotnostní spektrometrií (ionizace elektrosprejem v pozitivním módu, ESI+). U komplexů **1–6** byla studována lipofilita metodou stanovení rozdělovacího koeficientu (*logP*) v systému voda/*n*-oktanol.

Klíčová slova: Ir(III) komplexy; Rh(III) komplexy; 7-azaindol; cyklopentadienyl; organokovové sloučeniny; syntéza; charakterizace.

Počet stran: 47

Jazyk: Čeština

## Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Eva Máčalová

Title: Biologically active complexes of selected transition metals of VIII.B group

Type of thesis: Bachelor

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc, Czech Republic

Supervisor: doc. Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

The year of presentation: 2016

**Abstract:** The series of six half-sandwich organometallic iridium(III) complexes of the general formula  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza})\text{Cl}]^{0/+}$  (**1–6**), in which  $\text{Cp}^x = 1,2,3,4,5$ -pentamethylcyclopentadienyl ( $\text{Cp}^*$ ; for complexes **1–3**), or 1-phenyl-2,3,4,5-tetramethylcyclopentadienyl ( $\text{Cp}^{\text{ph}}$ ; **4–6**), and *naza* symbolizes bidentate (chelating) *C,N*-donor deprotonated 1-phenyl-7-azaindole (*phaza*<sup>−</sup>; **1** and **4**), *C,N*-donor deprotonated 1-(thiophen-2-yl)-7-azaindole (*thaza*<sup>−</sup>; **2** and **5**) and *N,N*-donor 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindole (*pyaza*) contained in structure of ionic complexes **3** and **6**, were prepared. In addition to these  $\text{Ir}^{\text{III}}$  complexes, an electroneutral  $\text{Rh}^{\text{III}}$  complex of the formula  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^{\text{−}})\text{Cl}]$  (**7**) was also prepared. Complexes were characterized by elemental analysis (C, H, N), FT-IR and multinuclear NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N) spectroscopy and mass spectrometry (electrospray ionization in positive mode, ESI+). Hydrophobicity (lipophilicity) was studied for **1–6** by means of the water/*n*-octanol partition coefficient ( $\log P$ ).

Keywords: Ir(III) complexes; Rh(III) complexes; 7-azaindole; cyclopentadienyl; organometallic compounds; synthesis; characterization

Number of pages: 47

Language: Czech

## OBSAH

1. ÚVOD .....	7
2. TEORETICKÁ ČÁST .....	8
2.1. Biologicky aktivní komplexy přechodných kovů VIII.B skupiny PSP .....	8
2.2. Iridium .....	9
2.3. Biologicky aktivní komplexy iridia .....	11
2.3.1. Mechanismus účinku .....	17
2.4. Biologicky aktivní komplexy s deriváty 7-azaindolu .....	18
2.5. Deriváty 7-azaindolu jako bidentátní ligandy komplexů přechodných kovů.....	20
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	22
3.1. Použité chemikálie a přístroje .....	22
3.2. Příprava sloučenin .....	23
3.2.1. Příprava výchozích sloučenin .....	23
3.2.1.1. Příprava derivátů 7-azaindolu .....	23
3.2.1.2. Příprava 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethyl-2,4-cyklopentadienu (HCp <sup>ph</sup> ) ....	25
3.2.1.3. Příprava výchozích Ir <sup>III</sup> a Rh <sup>III</sup> dimerů .....	25
3.2.2. Příprava Ir <sup>III</sup> komplexů (1–6) .....	26
3.2.3. Příprava Rh <sup>III</sup> komplexu (7) .....	30
3.3. Studium hydrofobicity (log <i>P</i> ) .....	31
4. VÝSLEDKY A DISKUZE .....	32
5. ZÁVĚR .....	42
6. POUŽITÁ LITERATURA .....	43

## 1. ÚVOD

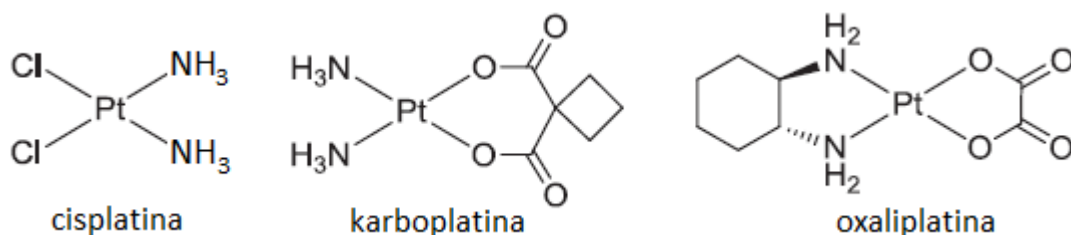
Objev antineoplastických účinků cisplatiny v 60. letech 20. století způsobil značné zvýšení zájmu o protinádorová léčiva na bázi platiny a jiných přechodných prvků. Cisplatina je v současné době nejpoužívanějším léčivem proti rakovině, nicméně její aplikace způsobuje řadu nežádoucích účinků, navíc některé nádory jsou vůči ní přirozeně rezistentní nebo rezistenci získávají po léčbě tímto léčivem. Z těchto důvodů vědci i po více než půl století stále hledají nové látky obsahující i jiný centrální atom než je platina, u kterých by byly nežádoucí účinky minimalizovány a které by byly účinné proti širší škále rakovinných buněk. Mezi jinými byla slibná protinádorová aktivita pozorována také u komplexů obsahujících iridium. První komplexy iridia byly v souvislosti s protinádorovou aktivitou zkoumány již krátce po objevu cisplatiny. Nejprve byla pozornost věnována čtvercovým  $\text{Ir}^{\text{I}}$  sloučeninám, nicméně později se vědci zaměřili na stabilnější  $\text{Ir}^{\text{III}}$  sloučeniny, především pak na polosendvičové komplexy. Tyto komplexy se od cisplatiny liší svým mechanismem účinku, což má za následek odlišnou biologickou aktivitu spojenou s účinkem na širší spektrum nádorových buněk a selektivní aktivitu vůči nádorovým buňkám ve srovnání s buňkami nenádorovými (zdravými). Mezi významné biologicky aktivní polosendvičové  $\text{Ir}^{\text{III}}$  komplexy patří například komplexy obsahující cyklopentadienylové a bidentátně vázané *C,N*- nebo *N,N*-donorové ligandy. Komplexy tohoto typu jsou také předmětem předložené bakalářské práce.

Cílem této bakalářské práce bylo seznámit se s jednotlivými literárními zdroji a chemickými databázemi a vypracovat literární rešerši týkající se protinádorově aktivních koordinačních sloučenin iridia a koordinačních sloučenin s vybranými bidentátními deriváty 7-azaindolu. Dalším cílem bylo pokusit se připravit sérii potenciálně protinádorově aktivních polosendvičových organokovových cyklopentadienylových iriditých komplexů s bidentátními deriváty 7-azaindolu (např. 1-fenyl-7-azaindol) a tyto připravené sloučeniny charakterizovat vhodnými analytickými metodami (např. elementární analýza, FT-IR a NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie).

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Biologicky aktivní komplexy přechodných kovů VIII.B skupiny PSP

Sloučeniny platiny představují třídu chemoterapeutik, která jsou v dnešní době široce používána jako protinádorová léčiva. Zájem o tyto látky se značně zvýšil po roce 1960, kdy Prof. B. Rosenberg objevil, že inhibují dělení bakteriálních buněk [1]. První uvedený lék proti rakovině na bázi platiny byl *cis*-diammin-dichloroplatinatý komplex, který byl pojmenován jako cisplatina (Obr. 1). Tento komplex byl poprvé syntetizován již v roce 1845 jako Peyronův chlorid [2]. Cisplatina se používá k léčbě nádorů vaječníků, močového měchýře, plic, hlavy a krku. Nicméně léčbu cisplatinou doprovází několik nevýhod. Některé nádory mají přirozenou rezistenci vůči cisplatině, jiné nádory rezistenci vůči cisplatině získají po počáteční léčbě. Nevýhodou taky je, že cisplatina má omezenou rozpustnost ve vodném roztoku, a proto je podávána intravenózně. Velkým problémem jsou vedlejší účinky vyvolané aplikací cisplatin, jako jsou nefrotoxicita (poškození ledvin), neurotoxicita (poškození nervové soustavy), trombocytopenie (snížení počtu trombocytů), ototoxicita (poruchy sluchu), nevolnost a zvracení. Tato omezení vedla k hledání účinnějších a/nebo méně toxických protinádorových látek na bázi platiny. Dalšími celosvětově klinicky používanými protinádorovými léčivy na bázi platiny jsou karboplatina a oxaliplatina (Obr. 1). Karboplatina je méně toxická a snadněji se podává než cisplatina, ale nepůsobí proti nádorům rezistentním vůči cisplatině (tzv. křížová rezistence) a je myelosupresivní (potlačení funkce kostní dřeně). Naproti tomu oxaliplatina působí i proti rezistentním nádorům, není nefrotoxická, ototoxická ani myelosupresivní, avšak je neurotoxická [3].

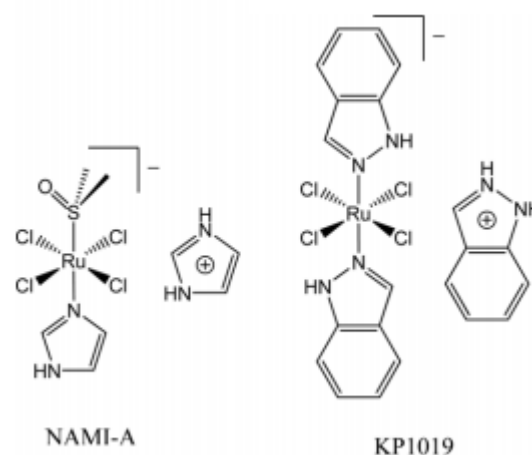


Obrázek 1: Strukturní vzorce cisplatin, karboplatiny a oxaliplatin (převzato a upraveno z [4])

Výše zmíněné nevýhody léčiv na bázi platiny neustále vedou k vývoji léčiv odvozených od jiných přechodných kovů. Významnými představiteli protinádorově aktivních



komplexů jsou látky na bázi ruthenia. Mezi ně patří především *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(DMSO)(Im)][ImH] (DMSO = dimethyl sulfoxid, Im = imidazol) a *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(In)<sub>2</sub>][InH] (In = indazol) komplexy, které byly pojmenovány jako NAMI-A a KP1019 (Obr. 2). Oba komplexy vykazují slibnou antimetastatickou a protinádorovou aktivitu [5]. Na rozdíl od komplexů na bázi ruthenia, které v posledních dvou desetiletích přilákaly obrovskou pozornost jako perspektivní protinádorové látky, byly komplexy na bázi iridia, patřícího do vedlejší skupiny PSP, až do nedávné doby mnohem méně prozkoumány. Avšak v poslední době nabývají komplexy iridia stále většího významu a farmakologické perspektivy, a to zejména kvůli jejich vysoké rozpustnosti ve vodě, relativně dobré dostupnosti a především vysoké a selektivní protinádorové aktivitě vůči širokému spektru nádorových linií [6].



Obrázek 2: Strukturální vzorce NAMI-A a KP1019 (převzato z [5])

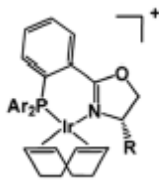
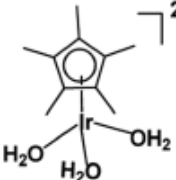
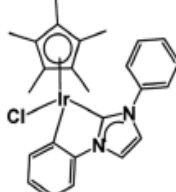
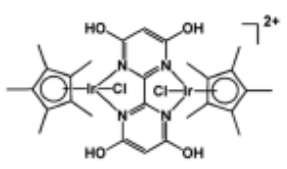
## 2.2. Iridium

Iridium je přechodný prvek řadící se do VIII. B skupiny periodické soustavy prvků. Patří společně s osmiem a platinou mezi těžké platinové kovy, což jsou kovy s nejvyšší hustotou v rámci PSP (22,65 g/cm<sup>3</sup> pro Ir). Elektronová konfigurace iridia je [54Xe] 4f<sup>14</sup> 5d<sup>7</sup> 6s<sup>2</sup>, má relativní atomovou hmotnost 129,2 a jeho protonové číslo je 77. Iridium je stříbrobílý, velmi tvrdý a křehký ušlechtilý kov, zřetelně krystalický. Po osmiu má ze všech platinových kovů nejvyšší teplotu tání (2454 °C). Iridium se nerozpouští v žádné z běžných kyselin, ani v lučavce královské. Naproti tomu na něj působí kyselina chlorovodíková za přítomnosti kyslíku při zahřívání na 125 °C v uzavřené trubici. Žihá-li se práškové iridium na vzduchu nebo v proudu kyslíku do temně červeného žáru, přeměňuje se v oxid iridičitý (IrO<sub>2</sub>). Poměrně snadno působí na iridium v červeném žáru chlor, zvláště je-li Ir ve směsi s chloridem sodným (takto reaguje také s bromem a jodem). Za vysoké teploty prudce reaguje s fluorem na IrF<sub>6</sub>. Roztavený alkalický hydroxid na iridium neúčinkuje [7].

Iridium má dva stabilní oxidační stavy, a to +III a +IV, běžné jsou také některé sloučeniny v oxidačním stavu +I. Vyšších oxidačních stavů (+V a +VI) dosahuje jen výjimečně v binárních sloučeninách (např.  $\text{IrF}_6$ ) a komplexech s fluorem. Další oxidační stavy (+II, 0 a -I) jsou méně běžné a jsou jen omezeně stálé v některých koordinačních sloučeninách. Z oxidů je u iridia znám již zmíněný  $\text{IrO}_2$  a  $\text{Ir}_2\text{O}_3$ , který lze získat tavením  $\text{K}_2[\text{IrCl}_6]$  s  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Sloučeniny s oxidačním stavem +I vznikají u iridia spontánně redukcí  $\text{K}_2[\text{IrCl}_6]$  v přítomnosti  $\pi$ -akceptorových ligandů (CO,  $\text{PR}_3$ , atd.). Nejvýznamnější je čtvercový žlutý Vaskův komplex  $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$ . Oxidační stav 0 je znám v karbonylech, kde je stabilizován vazbou kov-kov (např.  $[\text{Ir}_4(\text{CO})_{12}]$ ). Nejvýznamnější iriditě diamagnetické komplexy jsou hexaanionoiriditany  $\text{M}^I_3[\text{IrX}_6]$  ( $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{CN}^-, \text{SCN}^-, \text{atd.}$ ). Koordinační sloučeniny v oxidačním stavu +IV s aniontem  $[\text{IrX}_6]^{2-}$  ( $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ ) jsou poměrně stálé a připravují se ve vodném roztoku reakcí suspenze  $\text{IrO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  v kyselině chlorovodíkové s chloridy alkalických kovů. Výchozí látkou pro přípravu řady komplexů iridia je  $\text{Na}_2[\text{IrCl}_6]$ . Iridičité komplexy jsou oktaedrické a paramagnetické s jedním nepárovým elektronem [7–9].

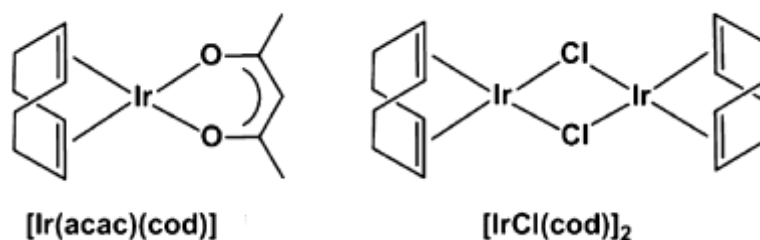
Iridium objevil r. 1804 Tennant (současně s osmiem). Svým názvem (dle řecké bohyně Iris = duha) má upomínat na mnohobarevnost svých sloučenin. Iridium se vyskytuje vždy ryzí, někdy ve slitině s platinou, jindy s osmiem. Slitiny iridia s osmiem („osmiridium“) jsou obsaženy v různém množství ve všech platinových rudách, kde jsou většinou velmi jemně rozptýleny, někdy však také v hrubších zrnkách. Malá množství iridia jsou dále v některých přirozených výskytech zlata [7]. Technický význam iridia a jeho sloučenin je malý a je omezen malým rozšířením tohoto prvku v přírodě. V elementární formě nebo ve slitinách s dalšími platinovými kovy slouží jako mechanicky i chemicky vysoce rezistentní materiál [8]. Významná je jeho katalytická funkce. Byly připraveny katalyzátory na bázi iridia vhodné pro aplikaci v průmyslu (např. pro n-alkanovou metatezi).  $[\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2]^-$  se používá jako katalyzátor při karboxylaci methanolu na kyselinu octovou. Příklady některých organokovových Ir katalyzátorů a jejich použití jsou vypsány v Tabulce 1 [10].

Tabulka 1: Vybrané organokovové katalyzátory na bázi irida (převzato z [10])

 <p>Hydrogenace</p>	 <p>Oxidace vody</p>	 <p>Oxidace vody</p>	 <p>Ukládání vodíku</p>
--	---	--	--

### 2.3. Biologicky aktivní komplexy iridia

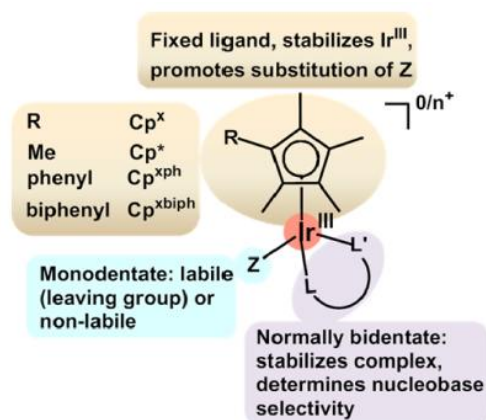
Jak již bylo uvedeno výše, klinický úspěch a nevýhody (vedlejší účinky) protinádorových léčiv na bázi platiny stimulovaly výzkum protinádorových sloučenin jiných přechodných kovů s odlišným mechanismem účinku, redukující vedlejší účinky konvenčních léčiv a účinné proti širší škále nádorů [11]. Komplexy iridia byly nejprve zkoumány pro jejich protinádorovou aktivitu krátce po objevení cisplatiny. Do konce minulého století byla pozornost zaměřena na  $5d^8$   $\text{Ir}^I$  sloučeniny s čtvercovou geometrií (tedy podobné cisplatině), jako jsou  $[\text{Ir}(\text{acac})(\text{cod})]$  a  $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$  (acac = acetylacetonát; cod = 1,5-cyklooktadienyl) (Obr. 3). Komplex  $[\text{Ir}(\text{acac})(\text{cod})]$  je u myši 100% účinný vůči nádorovým buňkám *Ehrlich ascites* a také inhibuje růst podkožního Lewisova plicního karcinomu. Komplex  $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$  vykazuje antimetastatickou aktivitu u Lewisova plicního karcinomu, ale neinhibuje primární nádor [12,13].



Obrázek 3: Příklady  $\text{Ir}^I$  protinádorově aktivních sloučenin  $[\text{Ir}(\text{acac})(\text{cod})]$  a  $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ ; acac = acetylacetonát; cod = 1,5-cyklooktadienyl (převzato a upraveno z [10])

$\text{Ir}^{III}$  je často považováno za jeden z nejvíce inertních nízkospinových  $d^6$  kovových iontů. Nicméně, inertnost a stabilita mohou být vhodné vlastnosti pro nová léčiva, protože umožňují danému komplexu dosáhnout jeho cílového místa bez změny složení. Navíc,  $\text{Ir}^{III}$  komplexy jsou stabilnější než  $\text{Ir}^I$  komplexy a nabývají vyšší koordinační číslo (6 vs. 4), které může poskytnout rozsáhlou strukturní rozmanitost za použití široké škály ligandů. Na rozdíl od  $\text{Ru}^{II}$  nebo  $\text{Os}^{II}$  komplexů jsou  $\text{Ir}^{III}$  komplexy relativně nestabilní s areny (benzenovými deriváty) jako ligandy, naopak jsou vhodné cyklopentadienylové ligandy, zejména 1,2,3,4,5-pentamethylcyklopentadienyl ( $\text{Cp}^*$ ), které jsou bohaté na elektrony [14].

U řady polosendvičových organokovových Ir<sup>III</sup> cyklopentadienylových komplexů typu [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>x</sup>)(L,L')Z]<sup>0/n+</sup> (kde Cp<sup>x</sup> = Cp\*, Cp<sup>ph</sup> (1-fenyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienyl) nebo Cp<sup>biph</sup> (1-bifenyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienyl), L,L' = bidentátní ligand s dusíkem, kyslíkem, anebo uhlíkem jako donorovým atomem (např. N,N-, N,O-, O,O- nebo C,N-chelátový ligand), Z = Cl nebo pyridin (py)) byla studována jejich *in vitro* protinádorová aktivita [15–17]. Obecný strukturní vzorec těchto pseudo-oktaedrických komplexů je znázorněna na obrázku 4. Cp<sup>x</sup> ligand a chelátový ligand L,L' poskytují stabilitu komplexu, zatímco monodentátní ligand Z představuje labilní místo pro substituční reakce [10].



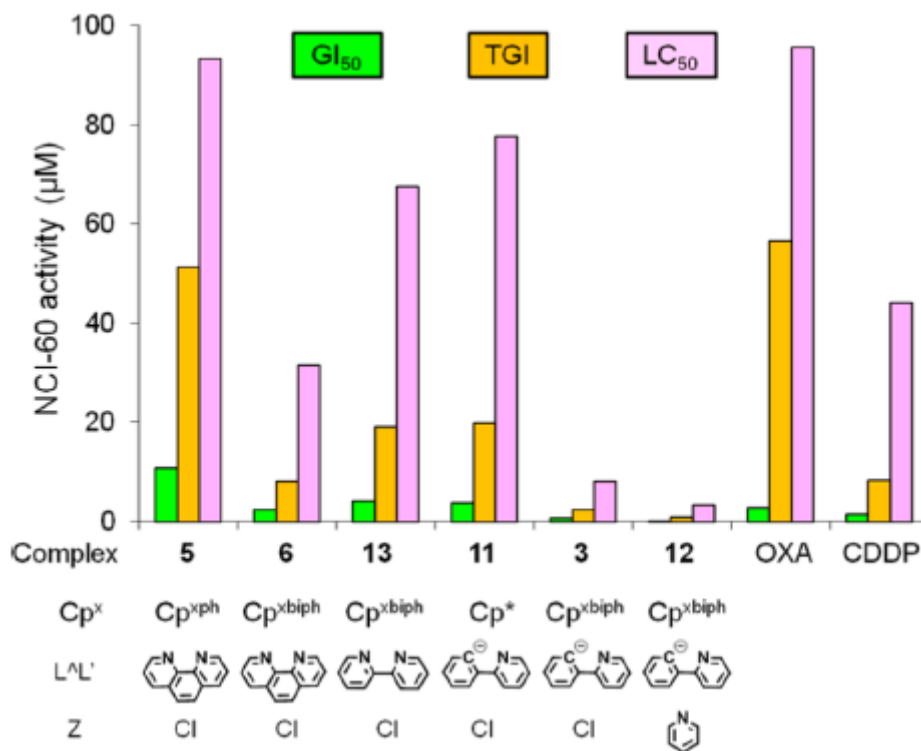
Obrázek 4: Obecný strukturní vzorec protinádorových polosendvičových Ir<sup>III</sup> cyklopentadienylových komplexů s popisem významu jednotlivých komponent (převzato z [10])

Mezi tyto látky patří 11 komplexů s různými N,O- a N,N-chelátovými ligandy, konkrétně s 1,10-fenantrolinem (phen), 2,2'-bipyridinem (bpy), ethylen-1,2-diaminem (en) a pikolinátem (pico). U těchto látek bylo zjištěno, že Cp\* komplexy a Cp<sup>ph</sup> komplex s pikolinátem byly neaktivní vůči A2780 lidským nádorovým buňkám karcinomu vaječníků s hodnotami IC<sub>50</sub> > 100 μM. Ostatní komplexy byly vůči zmíněné aktivní, přičemž komplexy obsahující Cp<sup>biph</sup> s 1,10-fenantrolinem a 2,2'-bipyridinem vykazují submikromolární cytotoxicitu s IC<sub>50</sub> = 0,7 a 0,6 μM, a jsou dvakrát aktivnější než cisplatin [15].

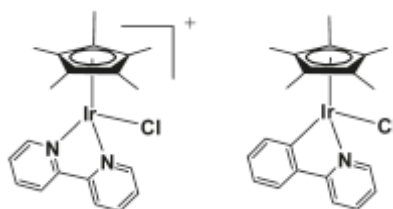
Na základě výše uvedených výsledků a výsledků publikovaných v navazujících pracích bylo zjištěno, že protinádorovou aktivitu těchto látek lze výrazně navýšit substitucí nebo změnou v nich obsažených ligandů. Konkrétně, 1/ substituce Cp\* kruhu přidáním fenylové nebo bifenylové skupiny (v pořadí Cp<sup>biph</sup> > Cp<sup>ph</sup> > Cp\* vede ke zvýšení hydrofobního charakteru a k interkalaci do DNA), 2/ nahrazením neutrálního N,N-donorového ligandu záporně nabitým C,N-analogem (opět vede ke zvýšení hydrofobního charakteru a vyšší buněčné akumulaci) a 3/ změnou odstupujícího Cl<sup>-</sup> na N-donorový ligand, jako je pyridin (py). Navíc dochází ke zvýšení buněčné akumulace a vzniká pevnější vazba iridia na DNA. Záměnou chloridu za pyridin došlo ke zvýšené tvorbě reaktivních forem kyslíku (tzv.

ROS) v léčených rakovinných buňkách. Bylo potvrzeno, že tyto Ir<sup>III</sup> komplexy mohou mít srovnatelnou, nebo dokonce vyšší účinnost než oxaliplatina (OXA) a cisplatina (CDDP) (Tab. 2) [10,17,18].

Tabulka 2: Protinádorová aktivita Ir<sup>III</sup> sloučenin, oxaliplatiny a cisplatiny získaná měřením NCI-60 (60 různých lidských nádorových buněčných linií) (převzato z [10]); NCI = National Cancer Institute

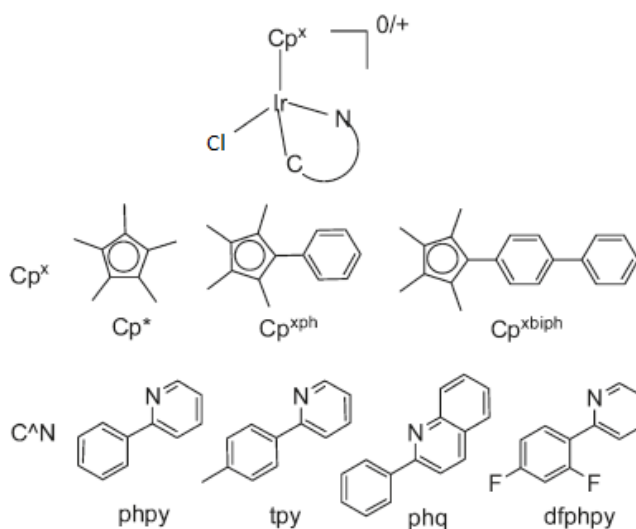


Pro příklad lze uvést dvojici komplexů, u které vedla výměna *N,N*-chelátového ligandu 2,2'-bipyridinu (bpy) v neaktivním Ir<sup>III</sup> komplexu [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>\*</sup>)(bpy)Cl] (IC<sub>50</sub> > 100 µM; Obr. 5) za *C,N*-donorový ligand 2-fenylpyridin (phpy) k vysoce protinádorově aktivnímu komplexu [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>\*</sup>)(phpy)Cl] (IC<sub>50</sub> = 10,8 µM; Obr. 5) [16].



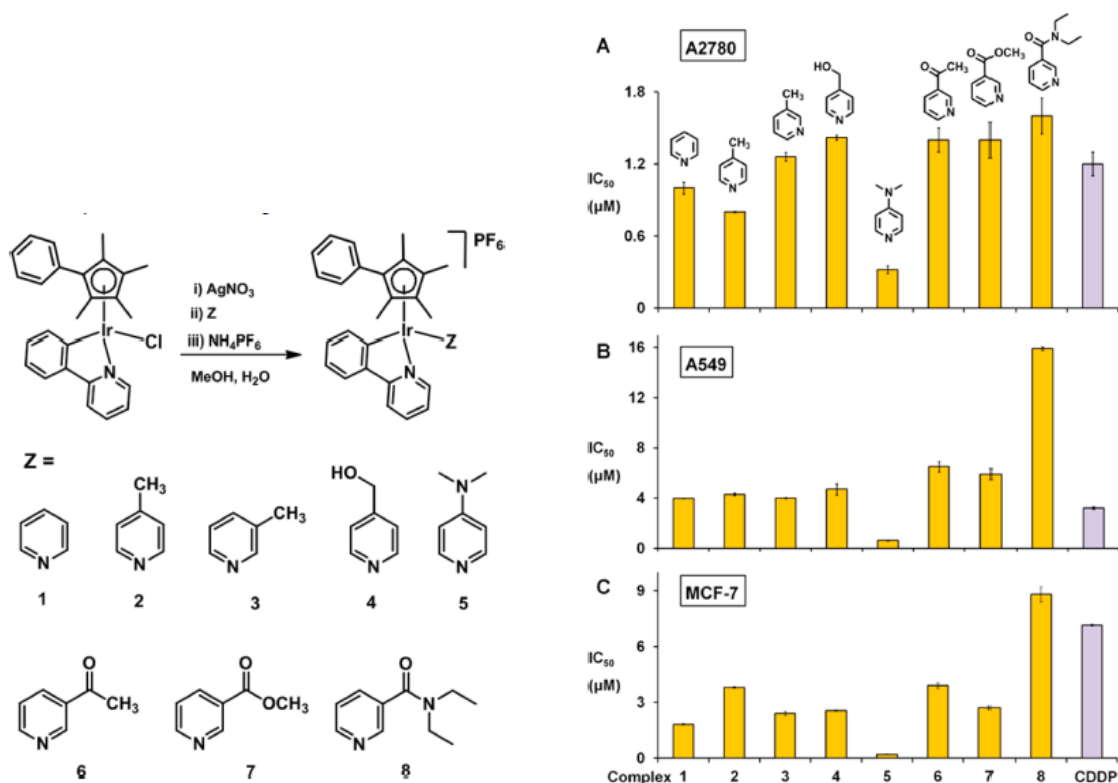
Obrázek 5: Strukturální vzorce komplexů [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>\*</sup>)(bpy)Cl] a [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>\*</sup>)(phpy)Cl]; bpy = 2,2'-bipyridin, phpy = 2-fenylpyridin (převzato z [16])

V další práci stejné výzkumné skupiny bylo popsáno pět polosendvičových komplexů typu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{C},\text{N})\text{Cl}]$  (Obr. 6), kde  $\text{Cp}^x = \text{Cp}^*$ ,  $\text{Cp}^{\text{ph}}$  nebo  $\text{Cp}^{\text{biph}}$  a  $\text{C},\text{N}$ -chelátové ligandy jsou 2-(*p*-tolyl)-pyridin (tpy), 2-fenyl-quinolin (phq), 2-(2,4-difluorofenyl)pyridin (dfphpy) nebo 2-fenylpyridin (phpy), u nichž se testovala cytotoxická aktivita vůči A2780 buňkám. Zajímavým zjištěním opět bylo to, že aktivita phpy komplexů narůstala od nejméně aktivního  $\text{Cp}^*$  komplexu ( $\text{IC}_{50} = 10,78 \mu\text{M}$ ) přes  $\text{Cp}^{\text{ph}}$  komplex ( $\text{IC}_{50} = 2,14 \mu\text{M}$ ) až po a  $\text{Cp}^{\text{biph}}$  komplex s hodnotou  $\text{IC}_{50} = 0,7 \mu\text{M}$  a aktivitou dokonce dvakrát vyšší než u cisplatiny. Obecně tedy lze konstatovat, že cytotoxicita klesá v řadě  $\text{Cp}^x$  následovně:  $\text{Cp}^{\text{biph}} > \text{Cp}^{\text{ph}} > \text{Cp}^*$  [15,17].



Obrázek 6: Strukturální vzorec  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{C},\text{N})\text{Cl}]$  komplexů a v nich obsažených ligandů;  $\text{Cp}^x = \text{Cp}^*$ ,  $\text{Cp}^{\text{ph}}$  nebo  $\text{Cp}^{\text{biph}}$  a  $\text{C},\text{N}$ = 2-(*p*-tolyl)-pyridin (tpy), 2-fenyl-quinolin (phq), 2-(2,4-difluorofenyl)pyridin (dfphpy) nebo 2-fenylpyridin (phpy) (převzato z [17])

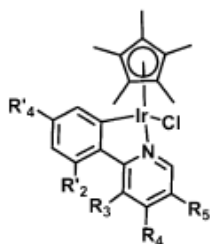
U série komplexů typu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phpy})\text{Z}]\text{PF}_6$  obsahujících pyridin nebo jeho deriváty (Z) místo chloro ligandu (Obr. 7) se testovala jejich cytotoxicita vůči různým lidským nádorovým buněčným liniím (např. A2780 (rakovina vaječníků), A549 (rakovina plic) nebo MCF-7 (rakovina prsu)). Bylo zjištěno, že donory elektronů (např.  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) navázané na pyridinu zvyšují cytotoxickou aktivitu. Naopak skupiny, které jsou akceptory elektronů (např.  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ), cytotoxickou aktivitu snižují. Nejvyšší protinádorovou aktivitu vykazoval komplex s monodentátním ligandem 4-dimethylaminopyridinem, jehož hodnota  $\text{IC}_{50} = 0,2 \mu\text{M}$  byla u MCF-7 buněk asi 36x nižší než u cisplatiny. U tohoto komplexu byla taky prokázána vysoká protinádorová aktivita proti rakovině tlustého střeva, rakovině CNS a leukémii. Orientační hodnoty  $\text{IC}_{50}$  jednotlivých komplexů jsou na obrázku 7 [19].



Obrázek 7: Syntéza komplexů typu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phpy})\text{Z}]\text{PF}_6$  (vlevo) a hodnoty  $\text{IC}_{50}$  těchto komplexů a cisplatiny vůči A2780, A549 a MCF-7 rakovinným buňkám (vpravo) (převzato z [19])

Další práce byla zaměřena na studium substituce phpy na výslednou protinádorovou aktivitu vůči A2780, HCT-116 (rakovina tlustého střeva), MCF-7 a A549 nádorovým buňkám. Testovalo se patnáct  $\text{Ir}^{\text{III}}$  polosendvičových komplexů typu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*) (2\text{-}(\text{R}'\text{-feny})\text{-R-pyridin})\text{Cl}]$ , ve kterých jsou na různých pozicích 2-fenylpyridinu navázány buď elektronové donory ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_3$ ) nebo skupiny elektrony přitahující ( $-\text{F}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ) (Obr. 8). Hodnoty  $\text{IC}_{50}$  byly v buněčné linii A2780 v rozmezí 1,18–60  $\mu\text{M}$ , je tedy zřejmé, že přítomné substituenty na chelátovém ligandu mají významný vliv na protinádorovou aktivitu komplexů. V tomto případě nejvyšší protinádorovou aktivitu vykazoval komplex, který má na fenylovém kruhu navázanou methylovou skupinu, která může zvyšovat hydrofobicitu a tím i aktivitu komplexu. Naopak hydroxymethylová skupina aktivitu snižuje. Nezáleží ale pouze na tom, která skupina je na chelátovém ligandu navázána, ale taky na poloze substituentu. Tento rozdíl je viditelný například u komplexů, kde je substituentem fluor. Zatímco komplexy, u nichž je atom fluoru navázaný na fenylovém kruhu, mají hodnoty  $\text{IC}_{50} = 4,5$  a  $2,7 \mu\text{M}$ , komplexy obsahující atom fluoru na pyridinovém kruhu jsou výrazně méně cytotoxické ( $\text{IC}_{50} > 50 \mu\text{M}$ ). Zajímavou také je hodnota  $\text{IC}_{50} = 3,7 \mu\text{M}$

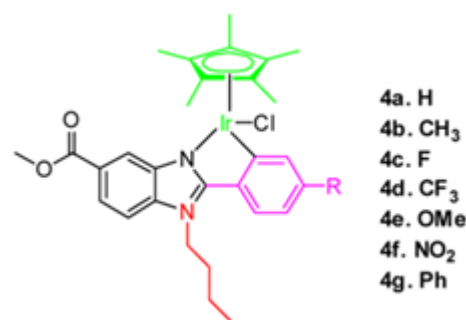
komplexu obsahujícího methylovou skupinu navázanou na pyridinovém kruhu vůči HCT-116 rakovinným buňkám přirozeně rezistentním vůči cisplatině [20].



Complex	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	H	F	H	H	H
2	F	H	H	H	H
3	H	H	F	H	H
4	H	H	H	H	F
5	CHO	H	H	H	H
6	H	H	H	H	CHO
7	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H
8	H	H	H	NO <sub>2</sub>	H
9	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H
10	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	H
11	OH	H	H	H	H
12	H	H	H	H	OH
13	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
14	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H
15	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>

Obrázek 8: Složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(2\text{-(R}'\text{-fenylyl)-R-pyridin})\text{Cl}]$  komplexů a jejich obecný strukturální vzorec (převzato z [20])

Z dalších protinádorových polosendvičových  $\text{Ir}^{\text{III}}$  cyklopentadienylových komplexů lze zmínit komplexy s *C,N*-donorovými ligandy typu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{C,N})\text{Cl}]$  (Obr. 9), kde *C,N* = methyl-1-butyl-2-arylbenzimidazolkarboxylát s různými substituenty na fenylovém kruhu (–H, –CH<sub>3</sub>, –F, –CF<sub>3</sub>, –OMe, –NO<sub>2</sub> a Ph), z nichž většina vykazovala vyšší protinádorovou aktivitu než cisplatina [21]. Taky byly připraveny polosendvičové fosfanové komplexy  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{PTA})\text{Cl}_2]$  a  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{PTA})_2\text{Cl}]$  (PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfatricyklo[3.3.1.1]dekan), které však nebyly, na rozdíl od Ru *p*-cymen analogů, cytotoxické vůči A2780 buňkám ( $\text{IC}_{50} > 300 \mu\text{M}$ ) [22].



Obrázek 9: Obecný strukturální vzorec komplexů typu  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{C,N})\text{Cl}]$ ; *C,N* = methyl-1-butyl-2-arylbenzimidazolkarboxylát (převzato a upraveno z [21])



### 2.3.1. Mechanismus účinku

Hydrolýza M–Cl vazby bývá považována za aktivační krok mechanismu účinku protinádorových látek na bázi koordinačních sloučenin přechodných kovů [23,24]. Na druhou stranu, Ir<sup>III</sup> komplexy byly dlouhou dobu považovány za vysoce inertní sloučeniny. Například životnost molekuly vody v komplexu [Ir(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> je asi 300 let [25]. Sloučenina *trans*-[IrCl<sub>4</sub>(DMSO)(Im)](ImH), Ir analog NAMI-A, je inertní vůči hydrolýze a postrádá biologickou aktivitu [26]. Avšak polosendvičové Ir<sup>III</sup> cyklopentadienylové chloro komplexy hydrolyzují ve vodném roztoku rychle, během několika minut. Důvodem pravděpodobně jsou elektrony methylových skupin na Cp<sup>x</sup> kruhu, které zvyšují elektronovou hustotu na centrálním atomu, což vede ke snadnějšímu odštěpení chloro ligandu, resp. k rychlé hydrolýze. Tvoří se tak aqua komplexy s vazbou Ir–OH<sub>2</sub>, které jsou reaktivnější než chloro komplexy a ochotně reagují s nukleobázemi (guanin, adenin). Na základě současných poznatků tedy lze konstatovat, že Ir<sup>III</sup> komplexy nejsou vždy inertní a Ir–Cl vazby mohou být labilní [10,15,17].

U Ir<sup>III</sup> komplexů typu [(Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>x</sup>)(L,L')Cl)]<sup>+0</sup> (Cp<sup>x</sup> = Cp<sup>biph</sup> nebo Cp<sup>ph</sup>, L,L' = phen, bpy, phpy, *N,N'*-dimethylfenylazopyridin) byla studována hydrolýza a výsledky prokázaly, že Cp<sup>biph</sup> komplexy hydrolyzovaly rychle ve srovnání s Cp<sup>ph</sup> komplexem, který hydrolýze nepodléhal, avšak vykazoval vyšší *in vitro* cytotoxickou aktivitu proti A2780 buňkám (Tab. 3). Na základě těchto výsledků se zdá, že aktivita nemusí záviset na hydrolýze, jak je známé např. pro platnaté dichloro komplexy (cisplatina a její deriváty), a že DNA buď nemusí být primárním cílem, nebo se na ni váže jiným způsobem než cisplatina a jiné hydrolyzovatelné komplexy [27].

Tabulka 3: Hodnoty IC<sub>50</sub> pro [(Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>x</sup>)(L,L')Cl)]<sup>+0</sup> komplexy a cisplatinu vůči A2780 buňkám; Cp<sup>x</sup> = Cp<sup>biph</sup> nebo Cp<sup>ph</sup>, L,L' = phen, bpy, phpy, *N,N'*-dimethylfenylazopyridin (převzato z [27])

complex	A2780 IC <sub>50</sub> (μM)
(1) [Ir( $\eta^5$ -Cp <sup>biph</sup> )(phen)Cl]PF <sub>6</sub>	0.72 ± 0.01 <sup>12</sup>
(2) [Ir( $\eta^5$ -Cp <sup>biph</sup> )(bpy)Cl]PF <sub>6</sub>	0.57 ± 0.09 <sup>12</sup>
(3) [Ir( $\eta^5$ -Cp <sup>biph</sup> )(ppy)Cl]	0.70 ± 0.04 <sup>13</sup>
(4) [Ir( $\eta^5$ -Cp <sup>ph</sup> )(NMe <sub>2</sub> -azpy)Cl]PF <sub>6</sub>	0.40 ± 0.03
cisplatin	1.20 ± 0.20

Cytotoxická aktivita Ir<sup>III</sup> komplexů závisí na jejich hydrofobicitě a interkalačních schopnostech (vmezení do DNA) jejich ligandů [28]. Komplexy, které obsahují Cp<sup>biph</sup> nebo

Cp<sup>ph</sup> ligand, reagují s DNA navázáním iridia na nukleobázi a zároveň interkalací fenylových skupin zmíněných Cp<sup>x</sup> ligandů, což je odlišný mechanismus účinku než u cisplatin [17]. Od cisplatin se taky liší tím, že zatímco cisplatin v buněčném cyklu blokuje S fázi (replikace DNA), komplexy iridia blokují G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fázi (syntéza RNA a syntéza proteinů). Apoptóza je také vyvolána narušením funkce mitochondrií a tvorbou reaktivních forem kyslíku (např. peroxid vodíku, hydroxylový radikál, superoxid), které při nekontrolovatelné a nadměrné tvorbě vyvolávají a zvyšují oxidační stres. Reaktivní formy kyslíku vznikají zejména v mitochondriích a za normálních podmínek hrají významnou roli v komunikaci mezi buňkami. Rakovinné buňky obecně produkují více reaktivních forem kyslíku než buňky zdravé. Snížením hladiny glutationu, mezi jehož účinky patří i antioxidační aktivita a ochrana buněk před reaktivními formami kyslíku, pomocí netoxického množství L-buthionin sulfoximinu jsou buňky k oxidačnímu stresu mnohem náchylnější. Bylo také prokázáno, že Ir<sup>III</sup> komplexy katalyzují přenos hydridu z NADH (redukováná forma nikotinamid-adenin-dinukleotidu) na kyslík, čímž dochází k tvorbě reaktivních forem kyslíku, jako je H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ir<sup>III</sup> komplexy tedy terapeuticky působí vůči nádorovým buňkám dvěma mechanismy účinku, a to poškozením DNA a dysfunkcí mitochondrií, což pravděpodobně vede k tomu, že získaná rezistence nevzniká tak snadno, jako u cisplatin, která působí pouze jedním mechanismem účinku [27,29,30]. Významná je i akumulace Ir<sup>III</sup> komplexů v buňkách, která je počátkem mechanismu účinku. Při snížené buněčné akumulaci dochází ke zvýšení hladiny glutationu a ke zvýšené opravě DNA [18].

Z výše uvedeného je tedy patrné, že mnohé polosendvičové Ir<sup>III</sup> komplexy jsou vysoce protinádorově aktivní látky, které na cílové nádorové buňky působí odlišným mechanismem účinku od konvenčních léčiv na bázi platiny (např. cisplatin), což je jedním ze základních předpokladů pro budoucí klinické studium a možné farmakologické využití v onkologické praxi.

#### **2.4. Biologicky aktivní komplexy s deriváty 7-azaindolu**

7-azaindol (aza) je jako ligand znám především u komplexů platiny. Například u *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(aza)(NH<sub>3</sub>)] a *trans*-[PtCl<sub>2</sub>(aza)(NH<sub>3</sub>)] komplexů byla testována cytotoxická aktivita vůči A2780 rakovinným buňkám vaječníku, nicméně ve srovnání s cisplatinou byla jejich aktivita nižší [31]. U komplexů *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(aza)<sub>2</sub>], [Pt(ox)(aza)<sub>2</sub>] a *cis*-[PtI<sub>2</sub>(aza)<sub>2</sub>] (ox =

oxalátový dianion) nebyla pozorována proti Yoshida sarkomu, osteosarkomu, ADJ/PC6A nádoru a P388 lymfatické leukémii krysy [32], ani v následné studii výzkumného týmu Katedry anorganické chemie PřF UP v Olomouci, kde byly testovány na lidských MCF7 buňkách rakoviny prsu a HOS buňkách osteosarkomu [33]. Naopak například komplex [Pt(DMBA)(aza)(DMSO)] (DMBA = *N,N*-dimethylbenzylamin), testovaný v rámci série několika jedno- a dvoujaderných komplexů, vykazuje submikromolární cytotoxicitu proti A2780 nádorovým buňkám [34].

Ve srovnání s komplexy s aza vykazovaly komplexy s deriváty 7-azaindolu, jako jsou *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3Claza)<sub>2</sub>], *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3Iaza)<sub>2</sub>] a *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(5Braza)<sub>2</sub>] (3Claza = 3-chloro-7-azaindol, 3Iaza = 3-jodo-7-azaindol a 5Braza = 5-bromo-7-azaindol; Obr. 10) významně vyšší *in vitro* cytotoxickou aktivitu proti MCF7, HOS a LNCaP buňkám karcinomu prostaty, A549 buňkám karcinomu plic, HeLa karcinomu děložního čípku, G-361 linii maligního melanomu, A2780 a její variantě rezistentní vůči cisplatině (A2780R) (Obr. 10) [35, 36].

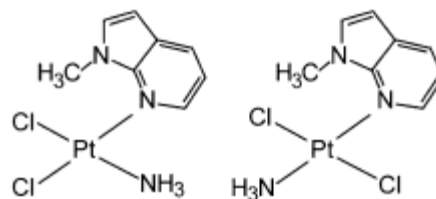


R<sub>3</sub> = Cl for 1, I for 2 and H for 3; R<sub>5</sub> = H for 1, H for 2 and Br for 3

Cell line	1	2	3	Cisplatin
A549	7.2±2.3 *	10.3±4.3 *	4.9±1.7 *	25.8±7.1
HeLa	4.5±2.9 *	5.0±1.9	4.3±1.8 *	10.0±2.6
G-361	2.0±0.6 *	3.0±1.7	0.6±0.2 *	3.4±0.1
A2780	2.6±0.4 *	2.4±0.7 *	1.8±0.7 *	12.0±0.8
A2780R	2.7±0.7 *	2.8±0.8 *	2.1±0.8 *	27.0±4.6
MCF7	3.4±0.3 *	8.0±0.9	2.0±0.2 *	19.6±4.3
HOS	3.8±0.1 *	3.9±0.2 *	2.5±0.1 *	34.2±6.4
LNCaP	3.3±0.7	3.8±1.3	1.5±0.4	3.8±1.5

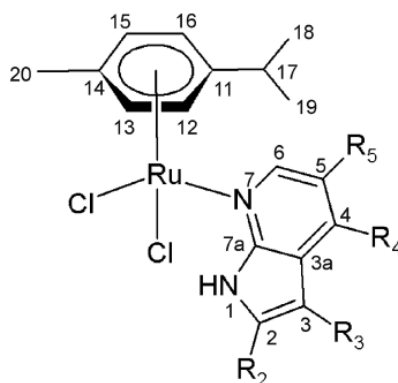
Obrázek 10: Obecný strukturální vzorec komplexů *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3Claza)<sub>2</sub>], *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(3Iaza)<sub>2</sub>] a *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(5Braza)<sub>2</sub>] (vlevo) a hodnoty IC<sub>50</sub> těchto komplexů a cisplatiny (vpravo); 3Claza = 3-chloro-7-azaindol, 3Iaza = 3-jodo-7-azaindol a 5Braza = 5-bromo-7-azaindol (převzato z [36])

Byly také studovány asymetrické ammin-dichloroplatnaté komplexy s *N*1-methyl-7-azaindolem (Obr. 11), a jiné typy platnatých komplexů, jako jsou oxalato nebo cyklobutan-1,1-dikarboxylato komplexy, které byly méně aktivní, než jejich dichlorido analogy [37–43]. U všech výše uvedených platnatých komplexů je 7-azaindol a jeho deriváty na centrální atom vázaný monodentátně přes *N*7 atom pyridinového cyklu.



Obrázek 11: Strukturální vzorce asymetrických platnatých komplexů s deriváty 7-azaindolu (převzato z [37])

Kromě platinových komplexů byly připraveny i  $\text{Ru}^{\text{II}}$  komplexy s monodentátně vázanými deriváty 7-azaindolu obecného vzorce  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{naza})\text{Cl}_2]$  ( $p\text{-cym} = p\text{-cymen}$ ) (Obr. 12). Tyto komplexy byly testovány proti A2780 nádorovým buňkám, nicméně bylo zjištěno, že jsou neaktivní. Tato neaktivita je přisuzována jejich nestabilitě ve vodu obsahujících rozpouštědlech, kdy dochází k jejich rozložení na neaktivní výchozí sloučeniny [44]. Obdobné bylo zjištěno také pro organokovové  $\text{Ir}^{\text{III}}$  komplexy (nepublikované výsledky).



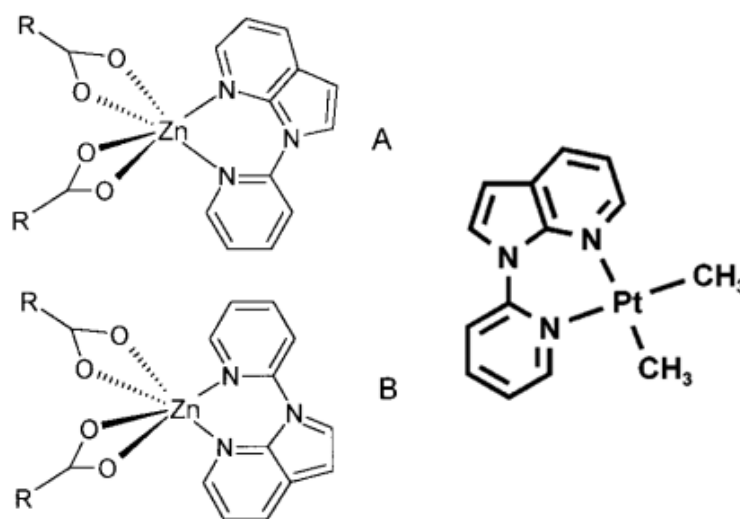
Obrázek 12: Strukturální vzorec komplexů  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{naza})\text{Cl}_2]$ ;  $p\text{-cym} = p\text{-cymen}$  (převzato z [44])

## 2.5. Deriváty 7-azaindolu jako bidentátní ligandy komplexů přechodných kovů

S ohledem na výše uvedená zjištění, že organokovové  $\text{Ir}^{\text{III}}$  komplexy vykazují výraznou protinádorovou aktivitu, pokud obsahují bidentátní *N,N*- nebo *C,N*-donorový ligand, a naopak v kombinaci s monodentátně vázanými *N*-donorovými ligandy jsou to látky

v roztoku nestabilní a tedy farmakologicky neperspektivní, byly na základě literární rešerše vybrány tři *N*1-substituované deriváty 7-azaindolu vhodné pro přípravu komplexů protinádorově perspektivních polosendvičových Ir<sup>III</sup> komplexů obecného složení [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>x</sup>)(*naza*)Cl]<sup>0/+</sup>. Konkrétně se jedná o 1-fenyl-7-azaindol (*phaza*), 1-(tiofen-2-yl)-7-azaindol (*thaza*) a 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*), které byly vybrány jako potenciální *N,N*-(*pyaza*), *C,N*- (*phaza*) resp. *S,N*-donorové (*thaza*) bidentátní ligandy lišící se kombinací donorových atomů.

Ačkoli příprava a charakterizace uvedených derivátů 7-azaindolu byly v literatuře popsány [45–47], z pohledu koordinační chemie je známo pouze několik komplexů obsahujících *pyaza* jako bidentátní *N,N*-donorový ligand koordinačních sloučenin mědi, platiny a zinku [46,48,49]. Konkrétně se jedná o komplexy o složení [Cu(*pyaza*)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]BPh<sub>4</sub>, [Pt(*pyaza*)(Me)<sub>2</sub>], [Pt(*pyaza*)(Ph)<sub>2</sub>], [Zn(*pyaza*)(ac)<sub>2</sub>] a [Zn(*pyaza*)(mba)<sub>2</sub>] (Me = methyl, Ph = fenyl, ac = acetát a mba = 2-methylbutyrát; Obr. 13). Do dnešní doby tedy nejsou známy žádné komplexy s *phaza* a *thaza*, které lze v tomto smyslu z pohledu koordinační chemie považovat za nové ligandy.



Obrázek 13: Strukturální vzorce komplexů [Zn(*pyaza*)(R)<sub>2</sub>] a [Pt(*pyaza*)(Me)<sub>2</sub>]; *pyaza* = 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol, Me = methyl a R = -CH<sub>3</sub> (pro acetato), -(CH<sub>3</sub>)CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (pro 2-methylbutyrát) (převzato z [46, 49])

### 3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

#### 3.1. Použité chemikálie a přístroje

Použité chemikálie 7-azaindol (98%), brombenzen (99%), 2-bromthiofen (98%), 2-brompyridin (99%), chlorid lithný (99%), uhličitan draselný ( $\geq 99\%$ ), jodid měďný ( $\geq 95\%$ ), chlorid amonný ( $\geq 99,5\%$ ), hydratovaný chlorid iriditý ( $\text{IrCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) (99%), 1,2,3,4,5-pentamethyl-1,3-cyklopentadien (95%), 2,3,4,5-tetramethyl-2-cyklopentenon (95%), fenylmagnezium bromid (3,0 M v diethyletheru), octan sodný ( $\geq 99\%$ ), síran hořečnatý ( $\geq 99,5\%$ ), hexafluorofosforečnan amonný ( $\geq 98\%$ ) a kyselina chlorovodíková, a rozpouštědla *N,N*-dimethylformamid (DMF), methanol, ethylester kyseliny octové, cyklohexan, *n*-hexan, diethylether a tetrahydrofuran (THF) byly zakoupeny z komerčních zdrojů (Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fischer Scientific), a byly použity bez dalších úprav, s výjimkou THF, který byl před syntézami vysušen molekulovým sítem (4 Å).

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

Hmotnostní spektrometrie roztoků studovaných látek v methanolu byla provedena přístrojem LCQ Fleet (Thermo Scientific) technikou ionizace elektrosprejem v pozitivním (ESI+) módu. Všechna hmotnostní spektra byla interpretována pomocí programu QualBrowser (verze 2.0.7, Thermo Fischer Scientific).

$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie a  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gs-COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gs-HMQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gs-HMBC a  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gs-HMBC 2D NMR experimenty byly provedeny na přístroji JOEL JNM-ECA 600II při 600,00 MHz ( $^1\text{H}$ ), 150,86 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) a 60,80 MHz ( $^{15}\text{N}$ ); gs = gradient selected, COSY = correlation spectroscopy, HMQC = heteronuclear multiple quantum coherence, HMBC = heteronuclear multiple bond coherence. Vzorky pro NMR experimenty byly rozpuštěny v  $\text{DMSO-}d_6$  a analyzovány při teplotě 300 K. Štěpení signálu v  $^1\text{H}$  NMR spektrech je definované jako s = singlet, d = dublet, t = triplet, br = široký signál, m = multiplet. Koordinační posuny byly spočítány jako  $\Delta\delta = \delta_{\text{komplex}} - \delta_{\text{ligand}}$ .

Infračervená spektra byla změřena na přístroji Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet) v rozsahu vlnočtů 400–4000  $\text{cm}^{-1}$  za použití techniky ART.

Simultánní termogravimetrie (TG) a diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena na TG/DSC termickém analyzátoru STA449 F1 (Netzsch) v teplotním rozsahu od laboratorní teploty do 800 °C s teplotním gradientem 5 °C/min. Analýza probíhala v dynamické oxidativní atmosféře (vzduchu/helium; 60/40 ml/min).

## **3.2. Příprava sloučenin**

### **3.2.1. Příprava výchozích sloučenin**

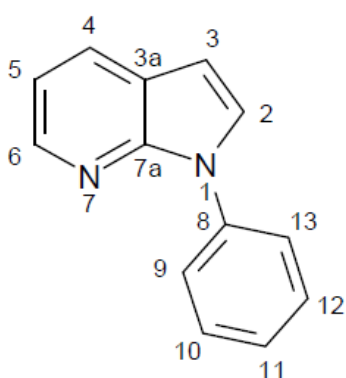
#### 3.2.1.1. Příprava derivátů 7-azaindolu

Všechny tři použité deriváty 7-azaindolu (*naza*), jmenovitě 1-fenyl-7-azaindol (*phaza*), 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol (*thaza*) a 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*) byly připraveny analogickým syntetickým postupem. Směs 7-azaindolu (5 mmol; 591 mg), LiCl (5 mmol; 212 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mmol; 2,07 g), CuI (0,5 mmol; 95 mg) a příslušného organického bromderivátu (5,5 mmol; 578 µl brombenzenu (pro *phaza*), 540 µl 2-bromthiofenu (pro *thaza*) resp. 524 µl 2-brompyridinu (pro *pyaza*)) reagovala ve 2 ml DMF v mikrovlnném syntetizátoru po dobu 60 min při teplotě 250 °C. Po vychladnutí byl k reakční směsi přidán nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) a po filtraci byl filtrát 3× extrahován do 20 ml ethylacetátu. Vzniklý ethylacetátový roztok byl vysušen MgSO<sub>4</sub>, přefiltrován a odpařen na vakuové odparce. Vzniklá olejovitá kapalina byla pročištěna sloupcovou chromatografií (silikagelem 60–200 µm, 60 Å) se směsí *n*-hexan : ethylacetát (3 : 1, v/v) použitou jako mobilní fáze. Příslušené frakce (TLC kontrola) byly odpařeny na vakuové odparce. Finálním produktem je žlutohnědá olejovitá kapalina (*phaza*), zelená olejovitá kapalina (*thaza*) a bílá krystalická látka (*pyaza*). Výtěžnost reakce byla 31 % (*phaza*), 19 % (*thaza*) a 37 % (*pyaza*).

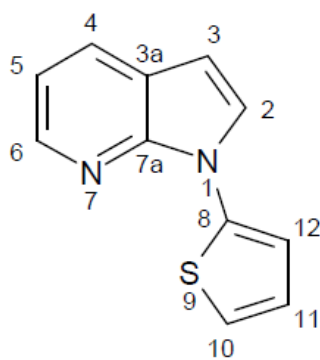
**1-fenyl-7-azaindol (*phaza*):** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ = 8,28 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz, C6H), 8,05 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, C4H), 7,91 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz, C2H), 7,87 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, C9H, C13H), 7,51 (m, 2H, C10H, C12H), 7,32 (m, 1H, C11H), 7,18 (dd, 1H, *J* = 7,6, 4,8 Hz, C5H), 6,69 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz, C3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ = 146,9 (C7a), 143,2 (C6), 138,1 (C8), 129,2 (C4), 129,1 (C10,12), 128,4 (C2), 125,9 (C11), 123,2 (C9,13), 121,3 (C3a), 116,8 (C5), 101,8 (C3) ppm. <sup>15</sup>N NMR (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ = 266,2 (N7), 146,1 (N1) ppm.

**1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol (*thaza*):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 8,34 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz, C6H), 8,08 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz, C4H), 8,00 (d, 1H,  $J$  = 4,1 Hz, C2H), 7,40 (d, 1H,  $J$  = 3,4 Hz, C10H), 7,31 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz, C12H), 7,20 (m, 1H, C5H), 7,04 (t, 1H,  $J$  = 4,5 Hz, C11H), 6,72 (d, 1H,  $J$  = 4,1 Hz, C3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 146,7 (C7a), 143,9 (C6), 139,6 (C8), 129,9 (C4), 128,9 (C2), 125,8 (C11), 121,4 (C12), 121,0 (C3a), 117,6 (C5), 116,5 (C10), 101,2 (C3) ppm.  $^{15}\text{N}$  NMR (60 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 267,5 (N7), 144,4 (N1) ppm.

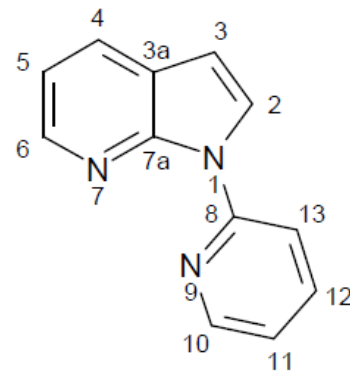
**1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 8,89 (m, 1H, C10H), 8,51 (m, 1H, C13H), 8,39 (m, 2H, C2H, C6H), 8,09 (m, 1H, C4H), 8,00 (m, 1H, C11H), 7,29 (m, 1H, C12H), 7,25 (m, 1H, C5H), 6,75 (m, 1H, C3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 150,0 (C8), 148,4 (C13), 146,8 (C7a), 143,2 (C6), 138,7 (C11), 129,5 (C4), 126,1 (C2), 122,8 (C3a), 120,8 (C12), 117,4 (C5), 115,1 (C10), 102,9 (C3) ppm.  $^{15}\text{N}$  NMR (60 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 282,2 (N9), 267,2 (N7), 156,2 (N1) ppm.



1-fenyl-7-azaindol



1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol



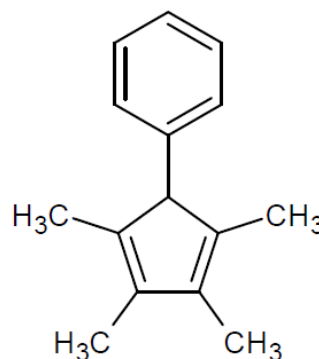
1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol

Obrázek 14: Strukturální vzorce připravených derivátů 7-azaindolu včetně číslování atomů



### 3.2.1.2. Příprava 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethyl-2,4-cyklopentadienu (HCp<sup>ph</sup>)

Byl smíchán roztok 2,18 ml (15,2 mmol) 2,3,4,5-tetramethyl-2-cyklopentenonu ve 20 ml THF s 6,4 ml (19,1 mmol) fenylmagnezium bromidu. Tato směs byla zahřívána po 3 hodiny při teplotě 70 °C pod zpětným chladičem, čímž z nažloutlého roztoku vznikl roztok červený. Poté byl roztok ochlazen na 0 °C a bylo přidáno 20 ml 1 M HCl, čímž se zbarvení roztoku změnilo na žluté. Po 1 hodině míchání za pokojové teploty byl roztok 3× promyt vodou (30 ml). Získaná žlutá organická vrstva byla vysušena MgSO<sub>4</sub> a následně pročištěna sloupcovou chromatografií (silikagel 60–200 μm, 60 Å; ethylacetát : *n*-hexan 1 : 10, v/v). Příslušené frakce (TLC kontrola) byly odpařeny na vakuové odparce. Produktem je žlutá olejovitá kapalina. Výťažnost reakce, která byla provedena několikrát, byla 39 %.

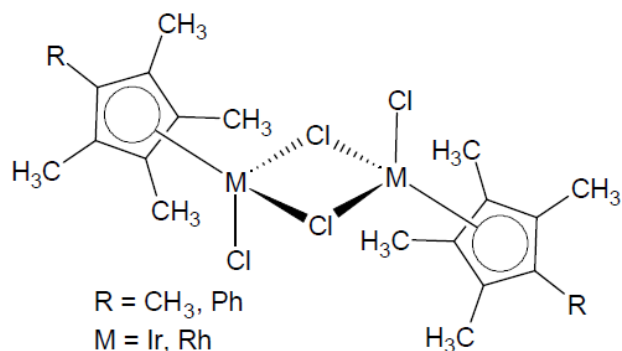


Obrázek 15: Strukturální vzorec 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethyl-2,4-cyklopentadienu

### 3.2.1.3. Příprava výchozích Ir<sup>III</sup> a Rh<sup>III</sup> dimerů

[Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp\*)Cl]<sub>2</sub> a [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)Cl]<sub>2</sub> byly připraveny rozpuštěním IrCl<sub>3</sub>·*n*H<sub>2</sub>O (1,38 mmol; 0,5 g pro Cp\*-dimer; 1,77 mmol; 0,64 g pro Cp<sup>ph</sup>-dimer) v 10 ml methanolu. Poté byl přidán příslušný derivát cyklopentadienu (4,23 mmol; 0,67 ml 1,2,3,4,5-pentamethyl-1,3-cyklopentadienu pro Cp\*-dimer; 3,25 mmol; 0,64 ml 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethyl-2,4-cyklopentadienu pro Cp<sup>ph</sup>-dimer). Tato směs reagovala v mikrovlnném syntetizátoru při 140 °C po dobu 3 minut. Vzniklá oranžovo-červená krystalická látka byla odsána na fritě a promyta methanolem a diethyletherem. Výťažnost reakce byla 62 % (pro [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp\*)Cl]<sub>2</sub>) a 37 % (pro [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)Cl]<sub>2</sub>).

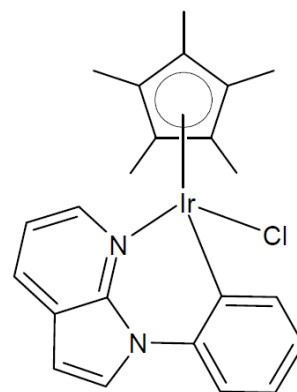
[Rh( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp\*)Cl]<sub>2</sub> byl připraven stejným postupem jako Ir analog reakcí RhCl<sub>3</sub>·*n*H<sub>2</sub>O (2,39 mmol; 0,5 g) a 1,2,3,4,5-pentamethyl-1,3-cyklopentadienu (2,84 mmol; 0,45 ml) v 10 ml methanolu. Produktem je hnědá krystalická látka. Výťažnost reakce byla 37 %.



Obrázek 16: Obecný strukturní vzorec výchozích dimerů  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  (R = CH<sub>3</sub> a M = Ir),  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^{\text{Ph}})\text{Cl}]_2$  (R = Ph a M = Ir) a  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  (R = CH<sub>3</sub> a M = Rh)

### 3.2.2. Příprava Ir<sup>III</sup> komplexů (1–6)

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**1**): 1-fenyl-7-azaindol (0,55 mmol; 107 mg) byl rozpuštěn ve 2 ml methanolu. Do roztoku byl přidán  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  (0,25 mmol; 200 mg) a bezvodý octan sodný (1 mmol; 82 mg). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Vyloučená žlutá látka byla odizolována filtrací za sníženého tlaku přes sklokeramickou fritu a promyta methanolem a diethyletherem. Výtěžnost reakce, která byla provedena opakovaně, se pohybovala okolo 90 %. Rozpuštěním cca 15 mg komplexu **1** v 5 ml methanolu a následným volným odpařováním tohoto roztoku po dobu 3 dnů byly připraveny krystalky vhodné pro monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzu.



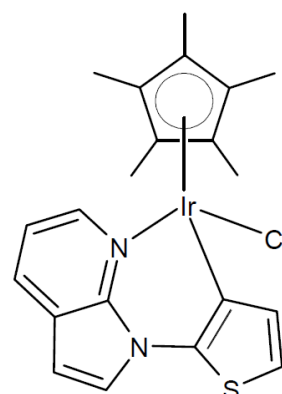
Obrázek 17: Strukturní vzorec  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**1**)

*Anal.* vypočteno pro IrC<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 49,67; H, 4,35; N, 5,04 %; nalezeno: C, 49,66; H, 4,48; N, 4,91 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ = 8,54 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz), 8,46 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,34 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 1,37 (s, 15H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ = 150,7, 142,1, 136,2, 133,5, 128,5, 126,8, 126,6, 124,9, 124,5, 120,3, 116,7, 104,8, 96,5, 87,8, 8,3 ppm. <sup>15</sup>N NMR (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K): δ = 161,0, 141,9 ppm. ESI+ MS (MeOH): 521,2 (vyp. 521,2; 100 %;  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)]^+$ ). FTIR (ν<sub>ATR</sub>/cm<sup>-1</sup>): 457w, 505w, 537w, 594m, 627w, 648w, 714s, 736vs, 763w, 796s, 876w, 918m,

958m, 1027vs, 1077m, 1119m, 1153m, 1226s, 1247vs, 1286vs, 1307s, 1349s, 1377s, 1432vs, 1452vs, 1474s, 1512vs, 1571m, 1594m, 2854s, 2912vs, 2969s, 3050s, 3122m.

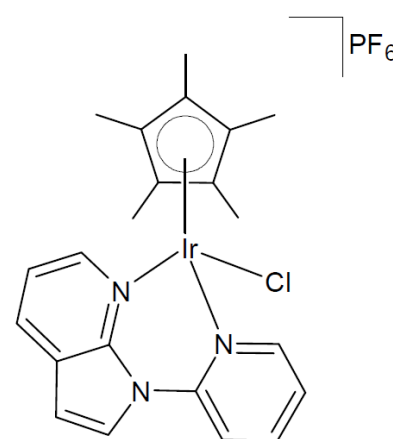
**[Ir( $\eta^5$ -Cp\*)(thaza<sup>-</sup>)Cl] (2):** Komplex byl připraven stejným postupem jako komplex **1** reakcí 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindolu (0,25 mmol; 50 mg) a [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp\*)Cl]<sub>2</sub> (0,1 mmol; 80 mg) ve 2 ml methanolu. Reakce probíhala 90 minut a její výtěžnost byla 90 %.

*Anal.* vypočteno pro IrC<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>SCl: C, 44,87; H, 3,94; N, 4,98 %; nalezeno: C, 44,62; H, 3,76; N, 4,82 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8,52 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,42 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 8,10 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 1,32 (s, 15H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 150,7, 138,9, 135,7, 133,8, 129,0, 128,5, 123,2, 120,0, 119,1, 111,8, 103,8, 96,0, 8,3 ppm. <sup>15</sup>N NMR (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 156,7, 143,6 ppm. ESI+ MS (MeOH): 527,2 (vyp. 527,1; 100 %; [Ir( $\eta^5$ -Cp\*)(thaza<sup>-</sup>)]<sup>+</sup>). FTIR ( $\nu_{ATR}/\text{cm}^{-1}$ ): 416w, 454w, 480w, 501w, 541w, 586m, 602m, 635w, 672m, 694s, 727vs, 765w, 798s, 861s, 906w, 983m, 1027s, 1071m, 1124s, 1167m, 1221s, 1265vs, 1300s, 1345vs, 1378s, 1413vs, 1441vs, 1478s, 1498m, 1518vs, 1550w, 1581m, 1596m, 2909s, 2953s, 2980m, 3043s, 3074vs.



Obrázek 18: Strukturální vzorec [Ir( $\eta^5$ -Cp\*)(thaza<sup>-</sup>)Cl] (2)

**[Ir( $\eta^5$ -Cp\*)(pyaza)Cl]PF<sub>6</sub> (3):** 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (0,25 mmol; 50 mg) byl rozpuštěn ve 2 ml methanolu. Do roztoku byl přidán [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp\*)Cl]<sub>2</sub> (0,1 mmol; 80 mg). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Následně byl ke vzniklému žlutému roztoku přidán NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (0,5 mmol; 82 mg). Žlutý produkt byl odfiltrován a promyt methanolem a diethyletherem. Výtěžnost opakovaně prováděné reakce byla cca 95 %. Volným odpařováním roztoku 10 mg komplexu **3** v 5 ml methanolu vznikly přes noc krystalky vhodné pro monokrystalovou rentgenovou strukturální analýzu.

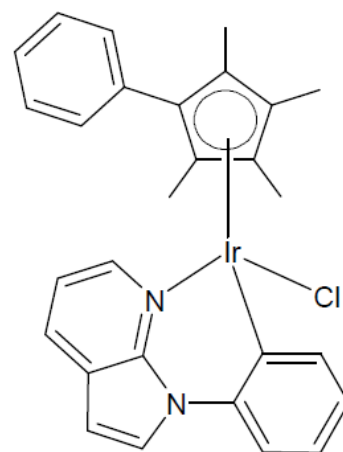


Obrázek 19: Strukturální vzorec [Ir( $\eta^5$ -Cp\*)(pyaza)Cl]PF<sub>6</sub> (3)

*Anal.* vypočteno pro  $\text{IrC}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClPF}_6$ : C, 37,58; H, 3,44; N, 5,98 %; nalezeno: C, 37,42; H, 3,36; N, 6,07 %.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 8,72 (d, 1H,  $J$  = 5,5 Hz), 8,57 (d, 1H,  $J$  = 4,6 Hz), 8,47 (d, 1H,  $J$  = 5,5 Hz), 8,38 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 8,28 (m, 1H), 8,12 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 7,59 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,18 (d, 1H,  $J$  = 4,6 Hz), 1,32 (s, 15H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 154,8, 148,2, 147,2, 144,0, 142,4, 133,6, 128,6, 124,4, 123,6, 122,2, 115,5, 108,2, 88,5, 7,9 ppm.  $^{15}\text{N}$  NMR (60 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 188,4, 173,0, 154,3 ppm. ESI+ MS (MeOH): 558,0 (vyp. 558,1; 50 %;  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{pyaza})\text{Cl}]^+$ ), 522,2 (vyp. 522,2; 100 %;  $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{-H}\}^+$ ). FTIR ( $\nu_{\text{ATR}}/\text{cm}^{-1}$ ): 448m, 461m, 500m, 526m, 554s, 593m, 604m, 621m, 637m, 649w, 718s, 731s, 770vs, 799vs, 825vs, 882w, 921w, 964w, 1031m, 1061w, 1084w, 1107w, 1128m, 1172m, 1207m, 1250s, 1326s, 1371s, 1386m, 1431s, 1461s, 1525m, 1571w, 1600s, 2973w, 2989w, 3064w, 3092m, 3131w.

**$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (4):** Komplex byl připraven stejným postupem jako komplex **1** reakcí 1-fenyl-7-azaindolu (0,25 mmol; 50 mg),  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})\text{Cl}]_2$  (0,1 mmol; 92,1 mg) a bezvodého octanu sodného (0,5 mmol; 41 mg) ve 2 ml methanolu. Reakce probíhala přes noc, produktem byla žlutá látka pevného skupenství a výtěžnost byla 32 %.

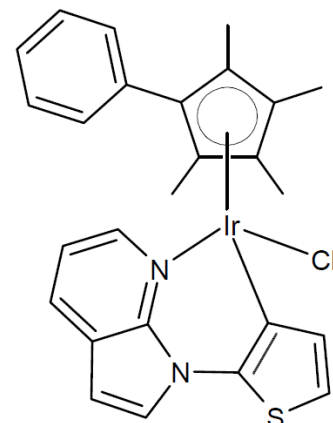
*Anal.* vypočteno pro  $\text{IrC}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Cl}$ : C, 54,40; H, 4,24; N, 4,53 % nalezeno: C, 54,25; H, 4,23; N, 4,47 %.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 8,41 (d, 1H,  $J$  = 3,7 Hz), 8,40 (d, 1H,  $J$  = 4,6 Hz), 8,10 (d, 1H,  $J$  = 7,3 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 7,27 (m, 5H), 7,14 (dd, 1H,  $J$  = 8,3, 5,5 Hz), 6,91 (t, 1H,  $J$  = 8,3 Hz), 6,82 (d, 1H,  $J$  = 3,7 Hz), 6,79 (t, 1H,  $J$  = 6,5 Hz), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,20 (s, 3H) ppm.  $^{15}\text{N}$  NMR (60 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta$  = 161,7, 134,3 ppm. ESI+ MS (MeOH): 583,2 (vyp. 583,2; 100 %;  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phaza}^-)]^+$ ). FTIR ( $\nu_{\text{ATR}}/\text{cm}^{-1}$ ): 460m, 506m, 536m, 563w, 584m, 600m, 627m, 647m, 665m, 699vs, 730vs, 751vs, 793s, 848w, 873w, 916m, 938w, 962m, 985m, 1004m, 1030s, 1078m, 1100m, 1128m, 1148m, 1171m, 1209s, 1228vs, 1248vs, 1288vs, 1312s, 1351s, 1376s, 1433vs, 1458vs, 1476s, 1516s, 1575m, 1599m, 2857m, 2907s, 2955s, 2975s, 3041s, 3058s, 3077m, 3112m.



Obrázek 20: Strukturální vzorec  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**4**)

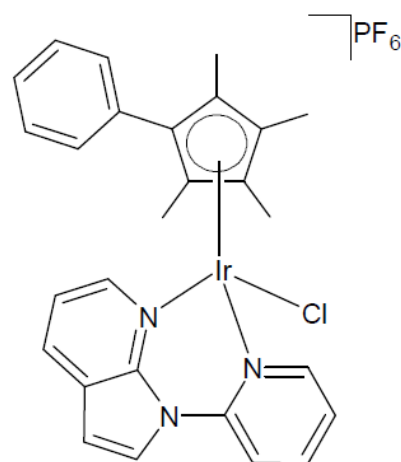
**[Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)(thaza<sup>-</sup>)Cl] (5):** Komplex byl připraven stejným postupem jako komplex **2** reakcí 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindolu (0,35 mmol; 70 mg) a [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)Cl]<sub>2</sub> (0,1 mmol; 92,1 mg) ve 2 ml methanolu. Reakce probíhala 3 hodiny, výtěžek žlutého produktu pevného skupenství byl 62 %.

*Anal.* vypočteno pro IrC<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SCl: C, 50,03; H, 3,88; N, 4,49 %; nalezeno: C, 49,60; H, 3,83; N, 4,12 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8,47 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,33 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,97 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,38 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 151,3, 139,0, 136,4, 134,5, 130,0-128,8, 123,9, 120,0, 111,6, 105,4, 103,0, 98,6, 93,7, 89,0, 10,5, 10,2, 9,3, 9,1 ppm. <sup>15</sup>N NMR (60 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 154,4, 142,0 ppm. ESI+ MS (MeOH): 589,2 (vyp. 589,1; 100 %; [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)(thaza<sup>-</sup>)Cl]<sup>+</sup>). FTIR ( $\nu_{ATR}/\text{cm}^{-1}$ ): 416w, 453w, 478w, 502m, 518w, 564w, 583m, 601m, 634w, 650w, 689s, 703vs, 722vs, 740m, 762s, 808s, 857s, 882w, 898w, 913m, 987m, 1027m, 1079m, 1101m, 1126s, 1169m, 1183m, 1221vs, 1264vs, 1299m, 1345s, 1376s, 1416vs, 1443vs, 1476s, 1504s, 1522vs, 1551w, 1596m, 2852m, 2917s, 2973s, 3012m, 3042vs, 3065m, 3135m.



Obrázek 21: Strukturální vzorec [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)(thaza<sup>-</sup>)Cl] (5)

**[Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)(pyaza)Cl]PF<sub>6</sub> (6):** Komplex byl připraven ve 2 ml methanolu, obdobně jako Cp\* analog **3**, reakcí 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindolu (0,35 mmol; 70 mg) a [Ir( $\mu$ -Cl)( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)Cl]<sub>2</sub> (0,1 mmol; 92,1 mg) s následným přidáním NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (0,5 mmol; 82 mg). Výtěžek činil 87 %. Zhruba 15 mg komplexu **6** bylo rozpuštěno v 5 ml methanolu a stáním a pomalým odpařováním tohoto roztoku po dobu cca 3 týdnů byly připraveny krystalky vhodné pro monokrystalovou rentgenovou strukturální analýzu.



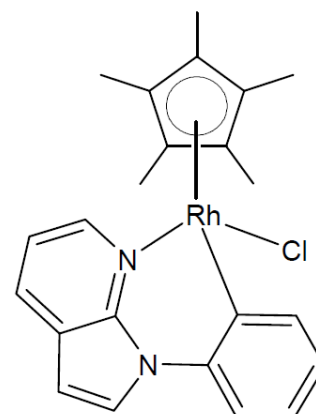
Obrázek 22: Strukturální vzorec [Ir( $\eta^5$ -Cp<sup>ph</sup>)(pyaza)Cl]PF<sub>6</sub> (6)

*Anal.* vypočteno pro IrC<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>ClPF<sub>6</sub>: C, 42,38; H, 3,42; N, 5,49 %; nalezeno: C, 42,03; H, 3,05; N, 5,11 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 K):  $\delta$  = 8,72 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,59 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 8,39 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 8,36 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 8,27 (t, 1H, *J*

= 7,3 Hz), 8,12 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 7,03 (m, 7H), 7,19 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,23 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta = 154,8$ , 148,2, 147,2, 144,0, 142,4, 133,6, 129,4-128,6, 124,4, 123,6, 122,2, 115,5, 108,2, 97,1, 96,6, 87,1, 81,3, 9,1, 9,0, 8,1 ppm.  $^{15}\text{N}$  NMR (60 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta = 185,8$ , 169,7, 153,3 ppm. ESI+ MS (MeOH): 620,0 (vyp. 620,1; 85 %;  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pyaza})\text{Cl}]^+$ ), 584,2 (vyp. 584,2; 100 %;  $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{-H}\}^+$ ). FTIR ( $\nu_{\text{ATR}}/\text{cm}^{-1}$ ): 443w, 468w, 506w, 519w, 555s, 584w, 604w, 621w, 646w, 700m, 721m, 736m, 764s, 825vs, 876w, 902w, 917w, 989w, 1005w, 1026w, 1060w, 1084w, 1101w, 1125w, 1175m, 1202w, 1243m, 1326m, 1368m, 1384m, 1427s, 1438m, 1449m, 1466s, 1481m, 1503w, 1528w, 1552w, 1594m, 2837w, 2921w, 2967w, 3039w, 3062w, 3102w, 3131w, 3148w.

### 3.2.3. Příprava $\text{Rh}^{\text{III}}$ komplexu (7)

Komplex  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-\text{Cl})]$  (7) byl připraven stejným postupem jako Ir analog reakcí 1-fenyl-7-azaindolu (0,21 mmol; 40 mg),  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  (0,086 mmol; 64 mg) a bezvodého octanu sodného (0,41 mmol; 34 mg) ve 2 ml methanolu. Reakce probíhala 30 minut a její výtěžnost byla 52 %. Část výtěžku (cca 10 mg) byla rozpuštěna v methanolu (5 ml), ze kterého se po 48 h vyloučily krystalky vhodné pro monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzu.



Obrázek 23: Strukturní vzorec  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-\text{Cl})]$  (7)

*Anal.* vypočteno pro  $\text{RhC}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl}$ : C, 59,18; H, 5,18; N, 6,00 %; nalezeno: C, 58,90; H, 5,23; N, 5,77 %.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , 300 K):  $\delta = 8,49$  (d, 1H,  $J = 4,6$  Hz), 8,39 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 8,16 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 7,56 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz), 7,34 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,79 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 1,19 (s, 15H) ppm. ESI+ MS (MeOH): 431,1 (vyp. 431,1; 100 %;  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)]^+$ ). FTIR ( $\nu_{\text{ATR}}/\text{cm}^{-1}$ ): 461w, 510w, 535w, 595w, 625w, 643w, 710m, 727vs, 753vs, 800s, 873w, 912m, 936w, 952w, 1022s, 1042m, 1076w, 1100w, 1122w, 1152m, 1172m, 1208s, 1229vs, 1250vs, 1271w, 1289s, 1318s, 1353s, 1378s, 1432vs, 1458vs, 1474s, 1514s, 1569m, 1589m, 1599w, 2861m, 2909s, 2953m, 2978s, 3013m, 3044s, 3072w, 3105m, 3131m.

### **3.3. Studium hydrofobicity ( $\log P$ )**

Roztoky OSW (voda nasycená oktanolem) a WSO (oktanol nasycený vodou) byly připraveny 24 hodinovým intenzivním promícháváním (1000 rpm) směsí *n*-oktanolu a 100 mM roztoku NaCl ve vodě. Zásobní roztoky studovaných látek byly připraveny rozpuštěním 3  $\mu$ mol komplexů **1–6** ve 20 ml OSW. Nerozpuštěná část byla odstraněna pomocí centrifugy (10 min, 10000 rpm). Následně bylo od každého roztoku odpipetováno 5 ml do tří vialek označených pro jednotlivé komplexy písmeny A, B a C, a 3 ml do čtvrté vialky (D; [Ir]OSW<sub>b</sub>). Do vialek značených A, B a C bylo přidáno 5 ml WSO a tyto směsi byly 2 hodiny protřepávány při pokojové teplotě. Následně byla oddělena OSW vrstva (spodní vrstva; [Ir]OSW<sub>a</sub>). Koncentrace Ir byla stanovena metodou ICP-MS (Agilent ICP-MS spektrometr 7700 $\times$ ) pro vzorky před (tj. [Ir]OSW<sub>b</sub>) a po (tj. [Ir]OSW<sub>a</sub>) rozdělení. Hodnoty rozdělovacího koeficientu  $\log P$  byly vypočteny podle rovnice  $\log([Ir]WSO/[Ir]OSW_a)$ , kde  $[Ir]WSO = [Ir]OSW_b - [Ir]OSW_a$  [15].

#### 4. VÝSLEDKY A DISKUZE

Výše popsanými syntetickými postupy (viz Experimentální část) bylo připraveno šest Ir<sup>III</sup> komplexů obecného vzorce  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza})\text{Cl}]^{0/+}$  s cyklopentadienylovými deriváty (Cp<sup>x</sup>) a s deriváty 7-azaindolu (*naza*), konkrétně  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**1**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$  (**2**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**3**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**4**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$  (**5**) a  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**6**). Připravené látky jsou dobře rozpustné v chloroformu, acetonu, DMF a DMSO. V methanolu, ethanolu a vodě jsou omezeně rozpustné. Reakce vycházely z IrCl<sub>3</sub>·*n*H<sub>2</sub>O, ze kterého byly připraveny dimerní Ir<sup>III</sup> sloučeniny  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  a  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})\text{IrCl}]_2$  reakcí s deriváty cyklopentadienu (Cp\* a Cp<sup>ph</sup>) [50]. 1,2,3,4,5-pentamethyl-1,3-cyklopentadien (HCp\*) je komerčně dostupný, zatímco 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethyl-2,4-cyklopentadien (HCp<sup>ph</sup>; sekce 3.2.1.2., obrázek 15) se připravoval dle dříve popsaného postupu [51].

Při přípravě derivátů 7-azaindolu, kterými v této práci jsou 1-fenyl-7-azaindolu, 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol a 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol, se vycházelo z publikovaných postupů [45–47], avšak reakční čas byl významně zkrácen (např. z 24 hodin na 60 minut pro *phaza*) použitím mikrovlnného syntetizátoru (viz sekce 3.2.1.1.; obrázek 14). 1-fenyl-7-azaindol i 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol byly po vyčištění na chromatografické koloně a odpaření rozpouštědla získány ve formě olejovité kapaliny (žlutá – *phaza*; zelená – *thaza*), 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol se obdobnou přípravou vyloučil ve formě bílé krystalické látky. Tyto deriváty 7-azaindolu byly zvoleny proto, že potenciálně představují bidentátní *N,N*- (*pyaza*), *C,N*- (*phaza*) resp. *N,S*-donorové (*thaza*) ligandy. Komplexy s odlišnou kombinací donorových atomů se měly na základě poznatků uvedených v teoretické části lišit svou biologickou aktivitou. Z literárních údajů plyne, že komplexy s *C,N*-ligandy by měly být více biologicky aktivní než analogy s *N,N*-donorovými ligandy (viz sekce 2.3.; reference [10, 16]). Použití *N,S*-donorového ligandu (*thaza*) bylo motivováno faktem, že polosendvičové organokovové iridité cyklopentadienylové komplexy s takto se koordinujícím bidentátním ligandem doposud nebyly studovány pro svoji protinádorovou aktivitu.

Z připravených výchozích Ir<sup>III</sup> sloučenin byly konečné produkty připraveny reakcí s nadbytkem příslušných derivátů 7-azaindolu v minimálním množství methanolu. Rozpuštěním derivátu 7-azaindolu v methanolu vznikl čirý roztok, ze kterého vznikla přidáním v methanolu nerozpustné výchozí Ir<sup>III</sup> sloučeniny (dimeru) oranžová suspenze.

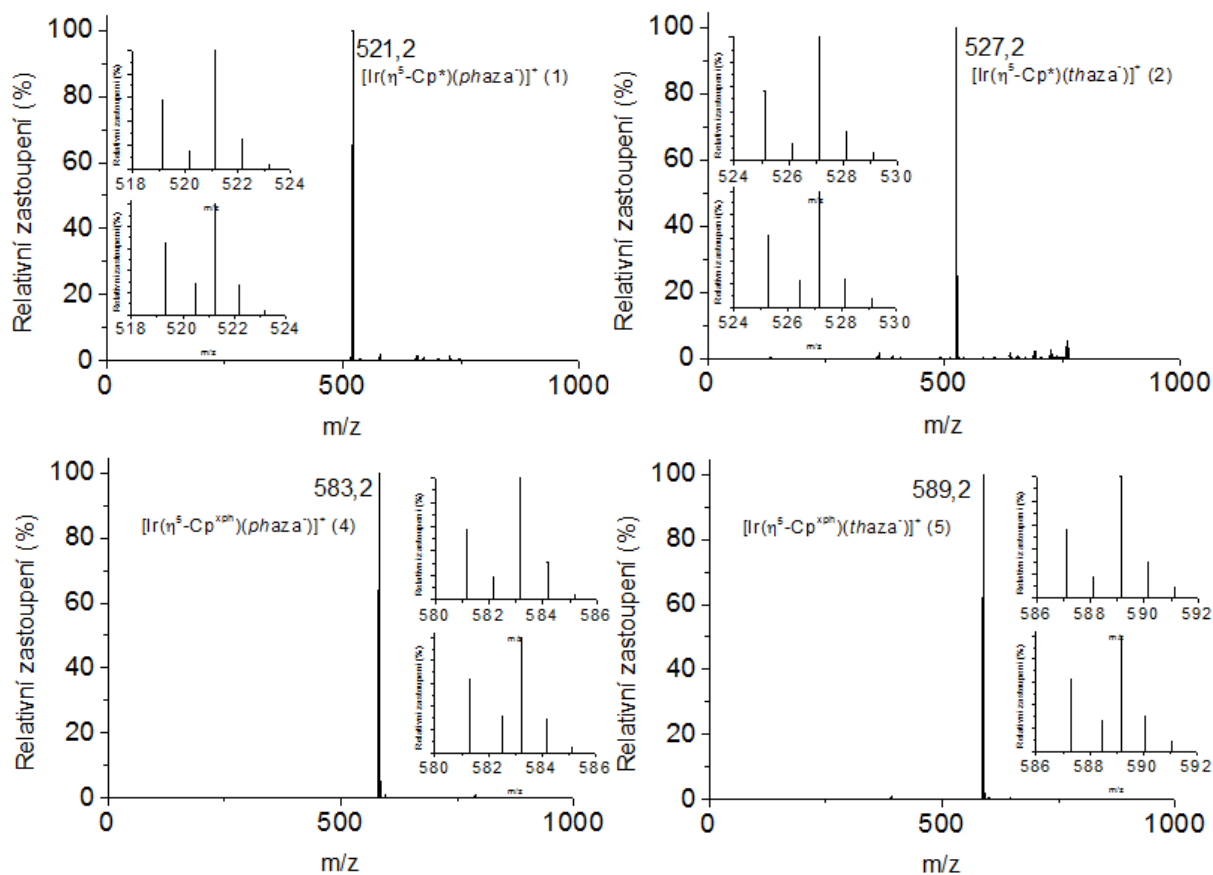


Reakcemi docházelo ke změně zbarvení reakční směsi až na konečnou žlutou danou zbarvením produktů (**1–6**). U komplexů **1**, **3** a **6** byla probíhající reakce patrná již během 1 minuty. U zbylých komplexů byl reakční čas delší a reakce byla pozorovatelná u komplexu **2** až v průběhu 30 minut a u komplexů **4** a **5** až po uplynutí 1 hodiny. Při izolaci komplexů **3** a **6**, které byly jakožto iontové velmi dobře rozpustné v methanolu, se k výsledným roztokům připravených chloridů obecného složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{Cl}$  přidal nadbytek  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ , čímž se snížila rozpustnost připravených iontových komplexů a vzniklé méně rozpustné  $\text{PF}_6^-$  soli se se snižováním objemu rozpouštědla z roztoku vyloučily jako žluté látky pevného skupenství (pozn.: pokud se  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  nepřidal,  $\text{Cl}^-$  soli komplexů **3** a **6** se vyloučily po odpaření rozpouštědla ve formě žlutého gelu). Po odfiltrování všech již vyloučených komplexů zůstaly filtráty žluté, přičemž dalším odpařením methanolu došlo k vyloučení dalšího podílu komplexů. Komplexy **1–6** měly žluté až světle žluté zbarvení.

Kromě  $\text{Ir}^{\text{III}}$  komplexů byl připraven jeden  $\text{Rh}^{\text{III}}$  komplex o složení  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**7**). Při jeho přípravě se vycházelo z  $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , ze kterého byla reakcí s 1,2,3,4,5-pentamethyl-1,3-cyklopentadienem ( $\text{HCp}^*$ ) připravena výchozí hnědá krystalická  $\text{Rh}^{\text{III}}$  sloučenina o složení  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$ . Konečný produkt byl poté připraven reakcí  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  dimeru s 1-fenyl-7-azaindolem v minimálním množství methanolu za přítomnosti bezvodého octanu sodného jako báze. Průběh reakce i izolace komplexu byly obdobné jako u  $\text{Ir}^{\text{III}}$  analogu (**1**), nicméně konečný produkt měl žlutooranžové zbarvení.

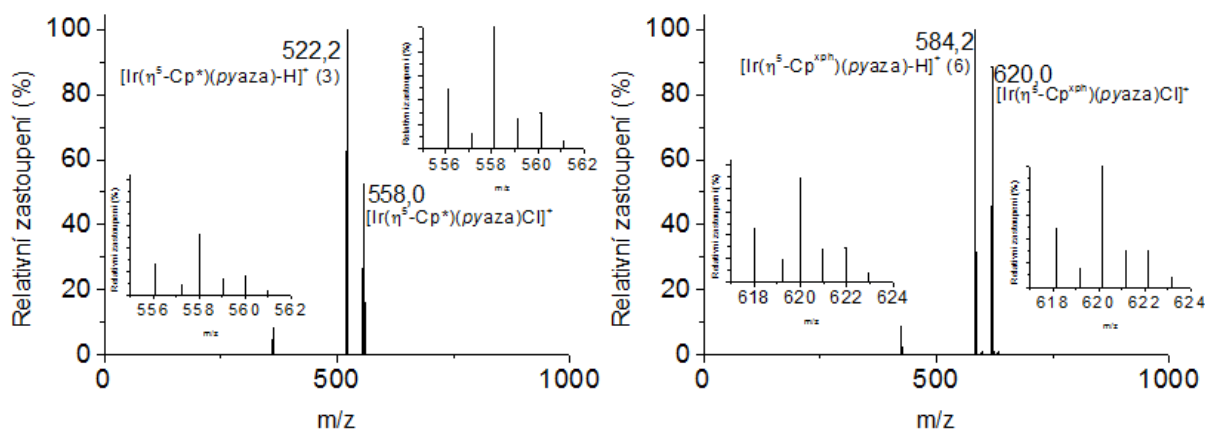
Všechny připravené sloučeniny byly studovány elementární analýzou, přičemž se odchylky vypočtených hodnot procentuálního zastoupení prvků C, H a N od experimentálně zjištěných hodnot neliší o více jak 0,5 % (viz Experimentální část).

Hmotnostní spektra elektroneutrálních komplexů  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza}^-)\text{Cl}]$  (**1**, **2**, **4** a **5**;  $\text{naza} = \text{phaza}^-$  (pro **1** a **4**) a  $\text{thaza}^-$  (pro **2** a **5**);  $\text{Cp}^x = \text{Cp}^*$  pro **1**, **2** a  $\text{Cp}^{\text{ph}}$  pro **4**, **5**) v kladném ionizačním módu (ESI+) obsahovala jeden dominantní pík (relativní intenzita 100 %), jehož hodnoty  $m/z$  i izotopová distribuce souhlasily s hodnotami vypočtenými pro částice odvozené od studovaných látek odštěpením chloru, tedy  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza}^-)]^+$  (Obr. 24).



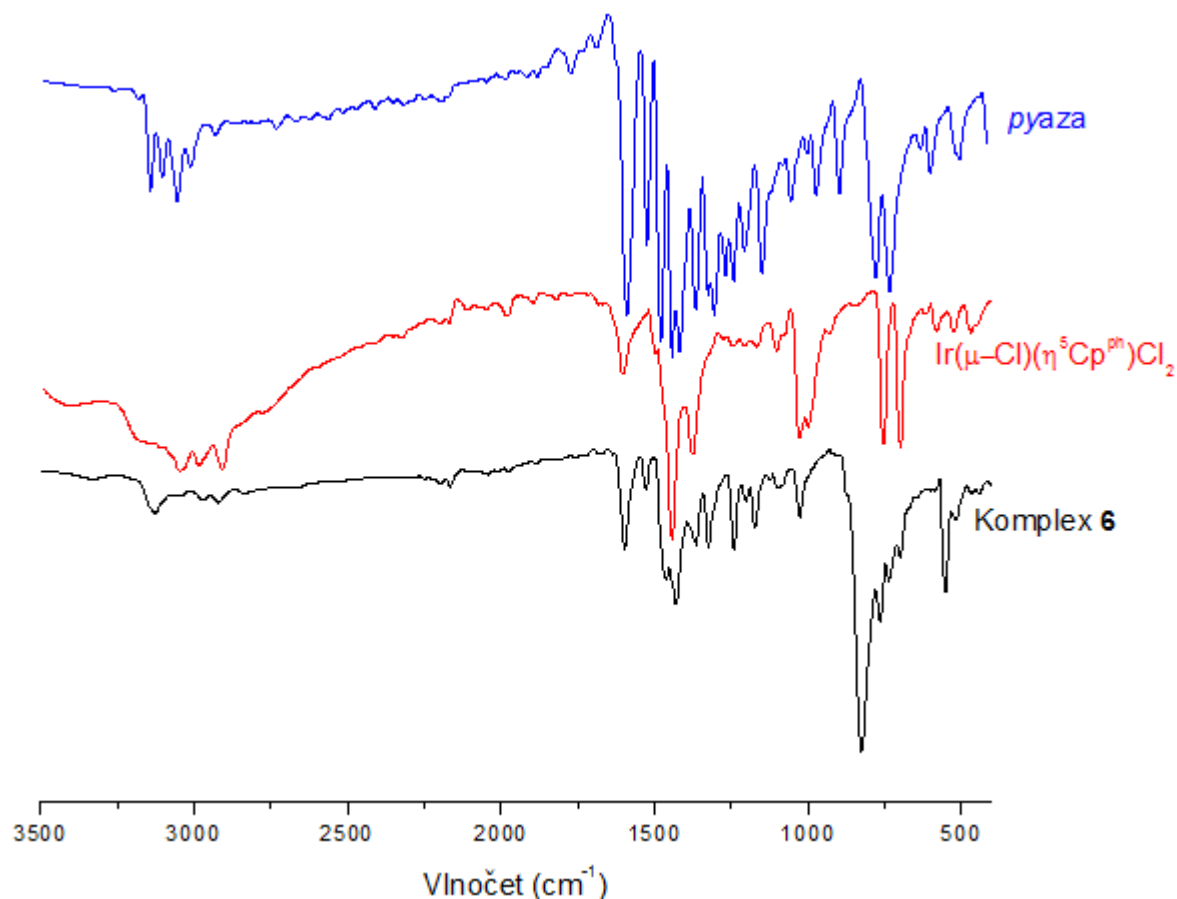
Obrázek 24: ESI+ hmotnostní spektra elektroneutrálních komplexů **1**, **2**, **4** a **5** rozpuštěných v methanolu (zastoupení izotopů: nahoře vypočtené, dole experimentální)

V ESI+ hmotnostních spektrech iontových komplexů **3** a **6** obecného vzorce  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  ( $\text{Cp}^x = \text{Cp}^*$  pro **3** a  $\text{Cp}^{\text{ph}}$  pro **6**) byly přítomné dva píky odpovídající částicím  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{pyaza})\text{Cl}]^+$  a  $\{[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{pyaza})\text{-H}]^+\}$  (Obr. 25). Hmotnostní spektrum elektroneutrálního komplexu  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**7**) v kladném ionizačním módu (ESI+) obsahovalo, stejně jako jeho Ir analog, jeden dominantní pík (relativní intenzita 100 %), pro který opět hodnota  $m/z$  a izotopové rozložení odpovídalo teoreticky vypočteným hodnotám pro částici  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)]^+$ , která vznikla z komplexu **7** odštěpením chloru vlivem použité ionizační techniky.



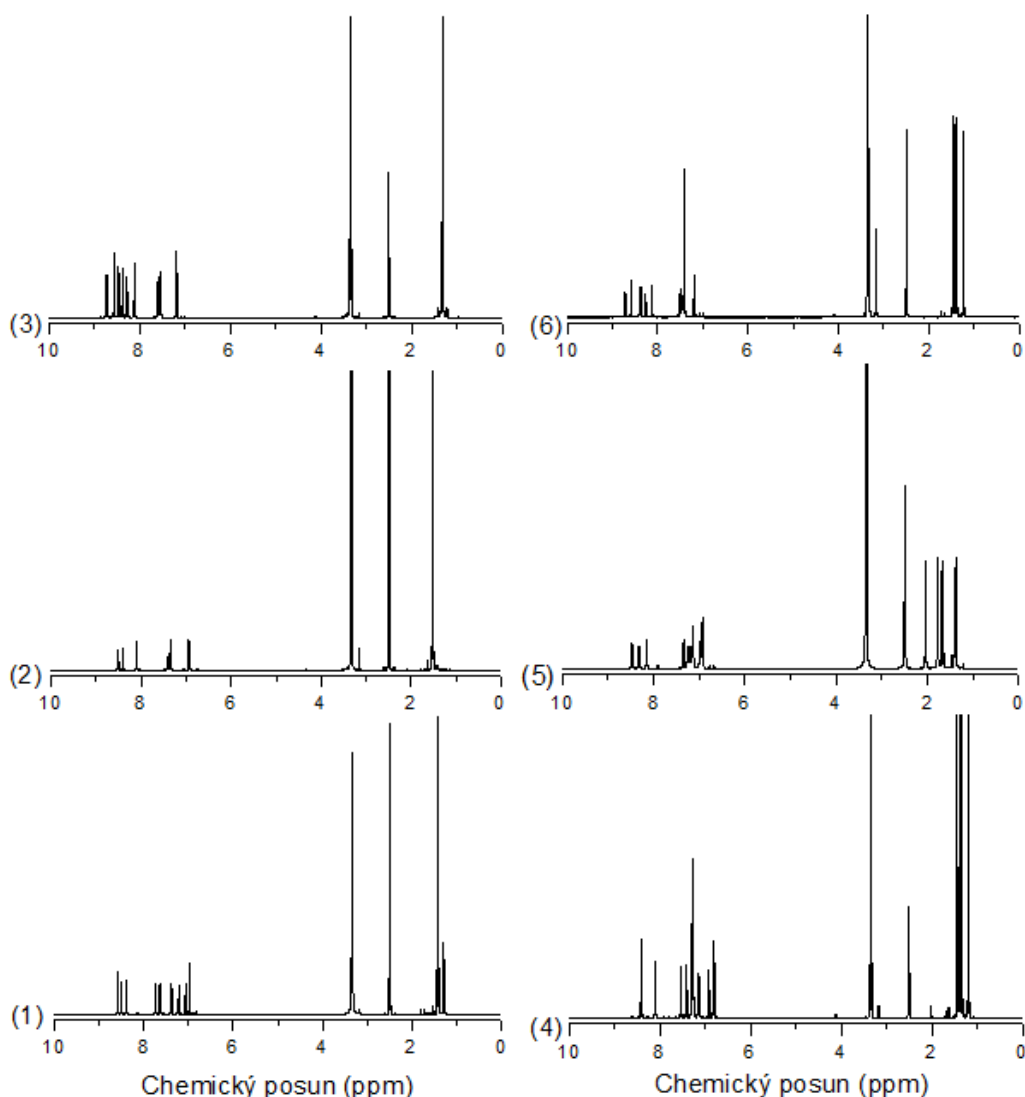
Obrázek 25: ESI+ hmotnostní spektra iontových komplexů **3** a **6** rozpuštěných v methanolu (zastoupení izotopů: vpravo vypočtené, vlevo experimentální)

Komplexy **1–7** byly charakterizovány pomocí infračervené spektroskopie (hodnoty jsou uvedeny v Experimentální části), která prokázala přítomnost jak derivátů 7-azaindolu (*naza*), tak i cyklopentadienylových derivátů ( $\text{Cp}^x$ ), jak plyne z porovnání spekter studovaných komplexů **1–7** se spektry výchozích látek, tedy  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})\text{Cl}]_2$ ,  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Cl}]_2$  a *naza* (Obr. 26). Charakteristické píky vibrací  $\text{Cp}^x$  se v FT-IR spektrech komplexů **1–3** a **7** nacházely např. při vlnočtech cca 2950, 1450 a 800  $\text{cm}^{-1}$  [52]. Spektra iontových komplexů **3** a **6** obsahovala pík (maximum při 825  $\text{cm}^{-1}$ ), který lze přiřadit vibraci vazby P–F použitého  $\text{PF}_6^-$  aniontu [53]. Dále lze konstatovat, že FT-IR spektra komplexů, která obsahují stejný *naza* ligand, tedy **1**, **4** a **7** (obsahují *phaza*<sup>-</sup>), **2** a **5** (obsahují *thaza*<sup>-</sup>) a **3** a **6** (obsahují *pyaza*), byla podobná a vzájemné rozdíly byly způsobeny koordinací odlišných cyklopentadienylových ligandů ( $\text{Cp}^*$  vs.  $\text{Cp}^{\text{ph}}$ )



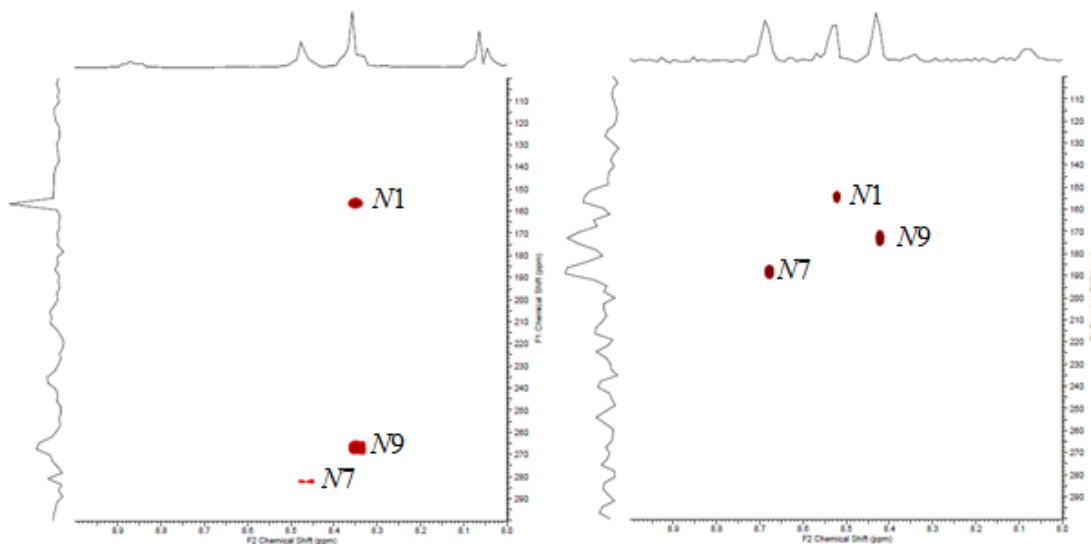
Obrázek 26: Porovnání FT-IR spekter výchozích látek  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})\text{Cl}]_2$  a *pyaza* s komplexem **6**

Pro charakterizaci připravených komplexů **1–7** byly použity  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie včetně 2D experimentů pro přiřazení jednotlivých signálů příslušným atomům studovaných látek (viz Experimentální část). Všechny atomy vodíku komplexů **3** a **6**, obsahujících elektroneutralní chelatující ligand *pyaza*, byly detekovány pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektroskopie. U elektroneutralních komplexů **1**, **2**, **4**, **5** a **7** byl v  $^1\text{H}$  NMR spektrech viditelný pokles celkové integrální intenzity aromatických vodíků použitých derivátů 7-azaindolu vůči alifatickým  $\text{Cp}^x$  vodíkům, a to z důvodu deprotonace uhlíku příslušných *N1*-substituentů použitých bidentátních derivátů 7-azaindolu (*phaza*<sup>−</sup> a *thaza*<sup>−</sup>), přes které se tyto ligandy v rámci uvedených komplexů koordinují na centrální atom (Obr. 27). Zajímavé je, že poloha  $\text{Cp}^*$  signálu (1,32 až 1,37 ppm pro **1–3**) neodpovídá polohám signálu podobných, v literatuře popsáných, organo-iriditých  $\text{Cp}^*$  komplexů (1,5 až 1,8 ppm) [15, 17].



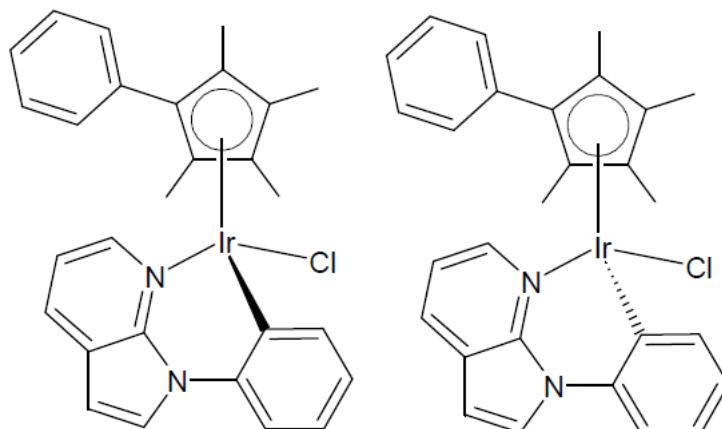
Obrázek 27:  $^1\text{H}$  NMR spektra komplexů **1** – **6**

Kromě vodíků byly v  $^{13}\text{C}$  NMR a  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gs-HMBC NMR spektrech komplexů **1**–**6** zjištěny taky všechny atomy uhlíku, mimo komplex **4** – z důvodu jeho časové nestability (tvorba diastereomerní formy), a dusíku. Porovnáním  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gs-HMBC spekter se spektry výchozích *naza* derivátů bylo zjištěno, že koordinační posuny ( $\Delta\delta = \delta_{\text{komplex}} - \delta_{\text{ligand}}$ ; ppm) *N1*, *N7* a *N9* u *pyaza* komplexů byly  $-1,9$ ,  $-94,2$  resp.  $-93,8$  ppm (**3**; Obr. 28), a  $-2,9$ ,  $-97,5$  resp.  $-96,4$  ppm (**6**), což prokazuje bidentátní koordinaci přes dusíky obou pyridinových cyklů tohoto ligandu v rámci komplexů **3** a **6**. U komplexů *s phaza*<sup>-</sup> a *thaza*<sup>-</sup> byly chemické posuny *N1* a *N7*  $-4,2$  resp.  $-105,2$  ppm (**1**),  $-0,8$  resp.  $-110,8$  ppm (**2**),  $-11,8$  resp.  $-104,5$  ppm (**4**), a  $-2,4$  resp.  $-113,1$  ppm (**5**), což prokazuje, že se uvedené *naza* ligandy koordinují přes dusík *N7*.

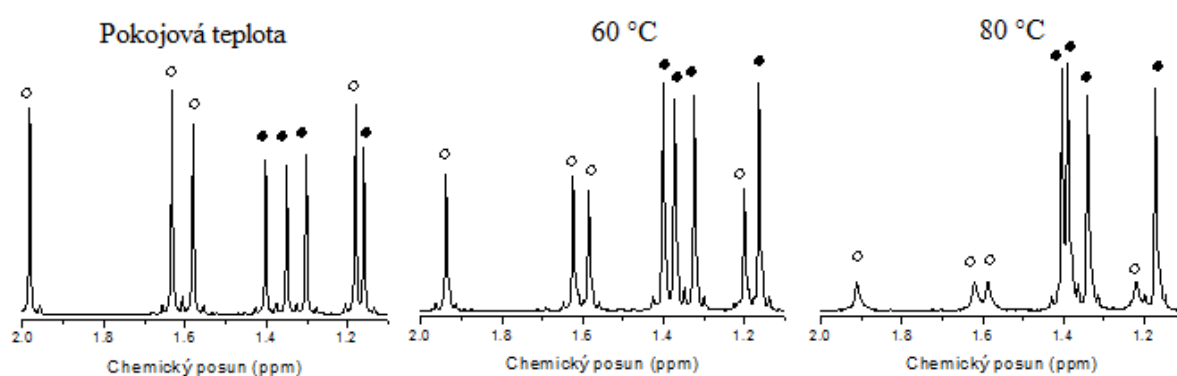


Obrázek 28:  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  gs-HMBC 2D NMR spektrum pro výchozí ligand 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*; vlevo) a komplex  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**3**; vpravo)

U komplexů poukazují výsledky NMR spektroskopie látek **1**, **4**, **5** a **7** na dvě diastereomerní formy (Obr. 29) [54, 55]. Například v případě komplexu **4** byl v  $^1\text{H}$  NMR spektru po 24 hodinovém stání při pokojové teplotě viditelný dvojnásobný počet signálů, a to s poměrem integrálních intenzit cca 1 : 1 mezi původními a nově vzniklými signály. Žádné další změny však nebyly v čase pozorovány ani po dvou týdnech stání. Na druhou stranu,  $^1\text{H}$  NMR spektra zaznamenaná pro komplex **4** při zvýšené teplotě obsahovala obě sady signálů, avšak s odlišným poměrem integrálních intenzit, konkrétně 1 : 1,6 (60 °C) a dokonce 1 : 3,5 (90 °C) (Obr. 30). Je také vhodné doplnit, že polohy signálů původních ani nově vzniklých neodpovídaly výchozím sloučeninám (tj. dimer a *naza*), jinak řečeno, pozorované změny NMR spekter nesouvisejí s rozkladem studovaných látek na výchozí sloučeniny.

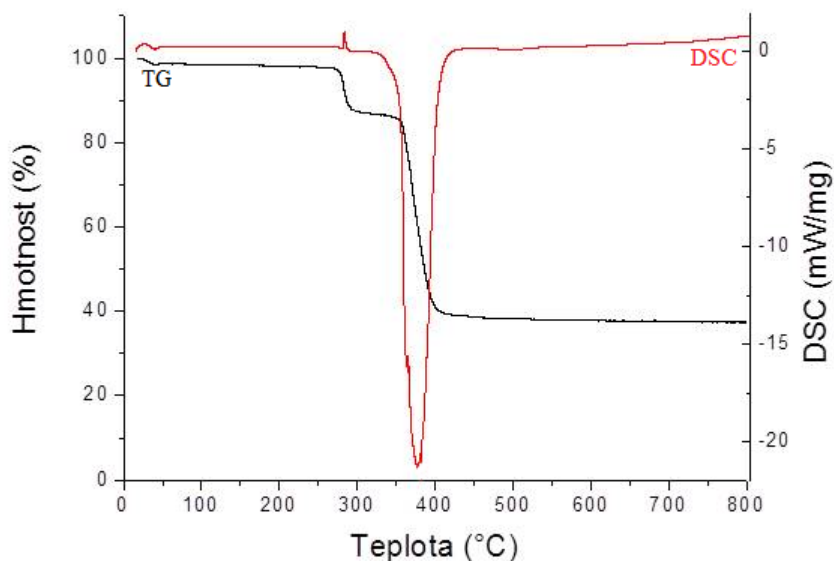


Obrázek 29: Strukturální vzorec možných diastereomerních forem komplexu 4



Obrázek 30:  $^1\text{H}$  NMR spektra pro komplex 4 s rostoucí teplotou (vlevo pokojová teplota, uprostřed 60 °C, vpravo 90 °C)

Simultánní TG/DSC termická analýza byla provedena pro komplex **3** a prokázala, že tato látka neobsahuje žádné krystalově vázané solváto molekuly. Termický rozklad začíná pozvolně při cca 260 °C a pokračuje bez termicky stabilních meziproductů až do 560 °C. Hmotnostní úbytek činí 59,7 %, což je ve výborné shodě s teoreticky vypočtenou hodnotou (59,7 %) pro rozklad komplexu **3** na  $\text{IrO}_2$ , jako předpokládaný finální produkt termického rozkladu (Obr. 31). Na DSC křivce je tento proces doprovázen endotermickým efektem (285 °C) a dvěma exotermickými efekty s minimy při 377 a 497 °C.



Obrázek 31: Výsledky simultánní TG/DSC termické analýzy komplexu **3**

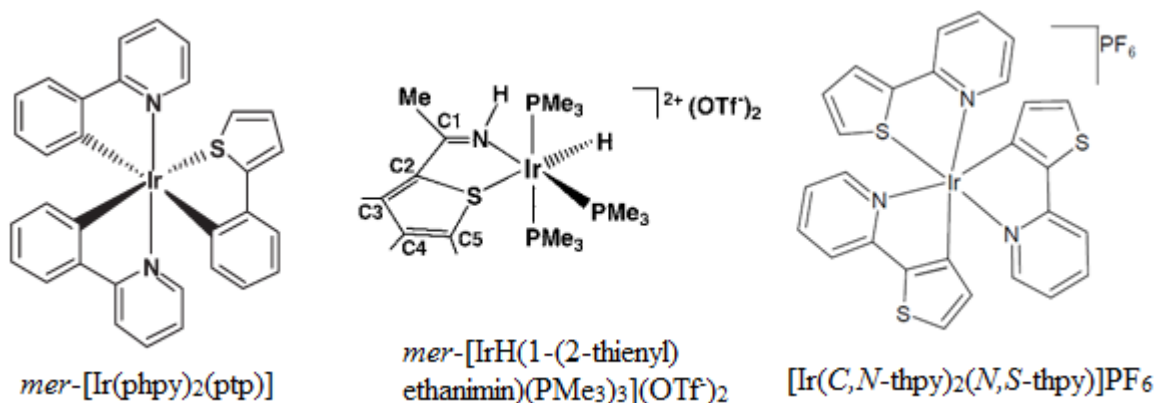
Stanovení hydrofobicity (lipofility) látek je velmi důležité, jelikož, jak je již zmíněno v teoretické části, souvisí s jejich biologickou aktivitou. Hodnoty  $\log P$  jsou pro komplexy **1–6** uvedeny v tabulce 4. Ukázalo se, že hydrofilní komplex **3** (jediný komplex s negativní hodnotou  $\log P$ ) se změnil na hydrofobní komplex **6** po prodloužení  $\text{Cp}^*$  kruhu zavedením fenylové skupiny na cyklopentadienylový ligand, což odpovídá skutečnostem uvedeným v teoretické části. Zajímavé ale je, že tento fakt neplatí pro elektroneutrální komplexy **1** a **2** obsahující  $\text{Cp}^*$ , které vykazují vyšší hydrofobicitu (lipofilitu) než jejich analogy **4** a **5** s  $\text{Cp}^{\text{ph}}$  ligandem.

Tabulka 4: Hodnoty  $\log P$  pro komplexy **1–6**

Komplex	$\log P \pm \text{SD}$
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$ ( <b>1</b> )	$0,69 \pm 0,01$
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$ ( <b>2</b> )	$1,09 \pm 0,02$
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ( <b>3</b> )	$-0,86 \pm 0,07$
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$ ( <b>4</b> )	$0,38 \pm 0,02$
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$ ( <b>5</b> )	$0,93 \pm 0,09$
$[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$ ( <b>6</b> )	$0,43 \pm 0,01$



Závěrem lze konstatovat, že z výsledků provedených analýz (především NMR spektroskopie) vyplývá, že *phaza* a *pyaza* se na centrální atom koordinují v duchu výše uvedených předpokladů, tedy jako *C,N*- resp. *N,N*-donorové ligandy, což je v případě *pyaza* podpořeno výsledky literární rešerše (viz sekce 2.5. a Obr. 13; [46,48,49]). Naproti tomu *thaza* se na centrální atom koordinuje přes dusík *N7* azaindolového cyklu a přes uhlík *C12* thiofenylového substituentu. Z literatury je známo, že v komplexech iridia se thiofenový (th) kruh koordinuje na centrální atom jak přes síru, tak také jako *C*-donorový ligand, jak bylo popsáno např. pro komplexy  $[\text{IrH}_2(\text{th})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ , *mer*- $[\text{Ir}(\text{phpy})_2(\text{ptp})]$  a *mer*- $[\text{IrH}(1-(2\text{-thienyl)ethanimin})(\text{PMe}_3)_3](\text{OTf})_2$ ; ptp = 2-fenylthiofen [56–58]. Zajímavým příkladem je komplex  $[\text{Ir}(\text{C},\text{N}\text{-thpy})_2(\text{N},\text{S}\text{-thpy})]\text{PF}_6$  (thpy = 2,2'-thienylpyridin), kde se thiofenový kruh uvedeného thpy ligandu koordinuje přes síru i přes uhlík (Obr. 32) [59]. V práci [60] je pak popsána změna koordinace thiofenyl-obsahujícího ligandu, který se v závislosti na pH koordinuje přes uhlík (neutrální a bazické pH), nebo přes síru (kyselé pH). Na základě zjištění, že se *thaza* v rámci komplexů  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$  (**2** a **5**) koordinuje jako *C,N*-ligand, byly provedeny syntézy v kyselém prostředí (přídavek kyseliny trifluormethansulfonové, HCl nebo kyseliny trifluoroctové), ve snaze získat komplex s *N,S*-koordinovaným ligandem, avšak změna koordinace nebyla u získaných produktů relevantními metodami (NMR) pozorována.



Obrázek 32: Strukturální vzorce komplexů *mer*- $[\text{Ir}(\text{phpy})_2(\text{ftp})]$ , *mer*- $[\text{IrH}(1-(2\text{-thienyl)ethanimin})(\text{PMe}_3)_3](\text{OTf})_2$  a  $[\text{Ir}(\text{C},\text{N}\text{-thpy})_2(\text{N},\text{S}\text{-thpy})]\text{PF}_6$ ; phpy = 2-fenylpyridin, ftp = 2-fenylthiofen, thpy = 2,2'-thienylpyridin (převzato z [57–59])

## 5. ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývala syntézou a charakterizací šesti Ir<sup>III</sup> komplexních sloučenin obecného vzorce  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza})\text{Cl}]^{0/+}$  (**1–6**). Konkrétně byly připraveny čtyři elektroneutrální komplexy o složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**1**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$  (**2**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**4**),  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{thaza}^-)\text{Cl}]$  (**5**) a dva iontové komplexy o složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**3**) a  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^{\text{ph}})(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  (**6**) z nichž komplexy **1–3** obsahují 1,2,3,4,5-pentamethylcyklopentadienylový ligand (Cp\*) a komplexy **4–6** obsahují 1-fenyl-2,3,4,5-tetramethylcyklopentadienylový ligand (Cp<sup>ph</sup>). Elektroneutrální komplexy obecného vzorce  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{naza}^-)\text{Cl}]$  mají ve své struktuře obsažené deprotonované ligandy 1-fenyl-7-azaindol (*phaza*<sup>-</sup>; komplexy **1** a **4**) nebo 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol (*thaza*<sup>-</sup>; komplexy **2** a **5**), zatímco iontové komplexy **3** a **6** obecného složení  $[\text{Ir}(\eta^5\text{-Cp}^x)(\text{pyaza})\text{Cl}]\text{PF}_6$  obsahují elektroneutrální 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*). Kromě Ir<sup>III</sup> komplexů byl připraven analogický Rh<sup>III</sup> komplex o složení  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-Cp}^*)(\text{phaza}^-)\text{Cl}]$  (**7**). Připravené látky byly charakterizovány elementární analýzou (C, H, N), FT-IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>15</sup>N NMR spektroskopii a ESI+ hmotnostní spektrometrií. Výsledky provedených analytických technik potvrzují předpokládané složení studovaných látek. Detailní NMR studium poskytlo informace o způsobu koordinaci použitých chelatujících derivátů 7-azaindolu, kterými v této práci jsou 1-fenyl-7-azaindol (*phaza*; **1**, **4** a **7**), 1-(thiofen-2-yl)-7-azaindol (*thaza*; **2** a **5**) a 1-(pyridin-2-yl)-7-azaindol (*pyaza*; **3** a **6**). Z vypočtených hodnot <sup>15</sup>N NMR koordinačních posunů lze usuzovat, že uvedené *naza* ligandy se na centrální atom koordinují přes atom dusíku *N7* v kombinaci s donorovým atomem *N1*-substituentu, kterým je uhlík (v případě elektroneutrálních komplexů **1**, **2**, **4**, **5** a **7** obsahujících deprotonovaný *phaza*<sup>-</sup> nebo *thaza*<sup>-</sup> jako *C,N*-donorový ligand), nebo dusík, jak bylo zjištěno pro iontové komplexy **3** a **6** s *pyaza* jako elektroneutrálním *N,N*-donorovým ligandem. V <sup>1</sup>H NMR spektrech komplexů **1**, **4**, **5** a **7** byly pozorovány signály dvou diastereomerních forem. U komplexů byla studována i lipofilita metodou stanovení rozdělovacího koeficientu (*logP*) v systému voda/*n*-oktanol. Tato metoda prokázala, že všechny komplexy, až na komplex **3**, jsou hydrofobní. U komplexů **1**, **3**, **6** a **7** se podařilo připravit monokrystaly pro monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzu. Studium připravených látek, především ucelené série Ir<sup>III</sup> komplexů (**1–6**), bude pokračovat biologickým testováním *in vitro* protinádorové aktivity vůči vybraným lidským nádorovým buněčným liniím. Za zmínku jistě stojí i fakt, že ačkoli již bylo připraveno několik komplexů obsahujících *pyaza*, do dnešní doby nejsou známy žádné komplexy s *thaza* a *phaza*, které tedy lze z pohledu koordinační chemie považovat za nové ligandy.

## 6. POUŽITÁ LITERATURA

1. ROSENBERG, B. a kol.: *Nature*, **1969**, 222, 385-386.
2. ROSENBERG, B. a kol.: *Nature*, **1965**, 205, 698.
3. GIELEN, M. a kol.: Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine. Hoboken, N.J.: Wiley, **2005**, 489-490.
4. LEUNG, C. a kol.: Bioactive iridium and rhodium complexes as therapeutic agents. *Coordination Chemistry Reviews*. **2013**, 257, 1764-1776.
5. BERGAMO, A. a kol.: Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. *Dalton Transactions*. **2011**, 40, 7817-7823.
6. BARRY, N. P. E. a kol.: Dicarba-closo-dodecarborane-containing half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium: biological relevance and synthetic strategies. *Chemical Society Reviews*. **2012**, 41, 3264-3279.
7. REMY, H.: Anorganická chemie: II. díl. 2. vyd. Praha: SNTL, **1972**, 346-349.
8. KLIKORKA, J. a kol.: Obecná a anorganická chemie. 2. vyd. Praha: SNTL, **1989**, 562-563.
9. KAMENÍČEK, J. a kol.: Anorganická chemie. 4. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, **2009**, 282-284.
10. LIU, Z. a kol.: Organoiridium Complexes: Anticancer Agents and Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1174-1175.
11. GASSER, G. a kol.: Organometallic Anticancer Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, 54, 3-25.
12. GIRALDI, T. a kol.: Antitumour action of rhodium (I) and iridium (I) complexes. *Chemico-Biological Interactions*. **1978**, 22, 231-238.
13. SAVA, G. a kol.: Coordination metal complexes of Rh(I), Ir(I) and Ru(II): recent advances on antimetastatic activity on solid mouse tumors. *Inorganica Chimica Acta*. **1987**, 137, 69-71.
14. CHIN, C. S. a kol.: Iridium(III) Complexes of  $\eta^6$ -Arenes with Olefinic and Cyclopropyl Substituents: Facile Conversion to  $\eta^3$ -henylallyl Complexes. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, 18, 402-405.
15. LIU, Z. a kol.: Organometallic Half-Sandwich Iridium Anticancer Complexes. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 3011-3026.
16. LIU, Z. a kol.: Contrasting Reactivity and Cancer Cell Cytotoxicity of Isoelectronic Organometallic Iridium(III) Complexes. *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 5777-5783.

17. LIU, Z. a kol.: Organometallic Iridium(III) Cyclopentadienyl Anticancer Complexes Containing C,N-Chelating Ligands. *Organometallics*, **2011**, *30*, 4702-4710.
18. NOVOHRADSKY, V. a kol.: Mechanism of cellular accumulation of an iridium(iii) pentamethylcyclopentadienyl anticancer complex containing a C,N-chelating ligand. *Metallomics*. **2014**, *6*, 682-690.
19. LIU, Z. a kol.: Potent Half-Sandwich Iridium(III) Anticancer Complexes Containing C  $\wedge$  N-Chelated and Pyridine Ligands. *Organometallics*. **2014**, *33*, 5324-5333.
20. MILLETT, A. J. a kol.: Contrasting Anticancer Activity of Half-Sandwich Iridium(III) Complexes Bearing Functionally Diverse 2-Phenylpyridine Ligands. *Organometallics*. **2015**, *34*, 2683-2694.
21. YELLOL, J. a kol.: Novel C,N-Cyclometalated Benzimidazole Ruthenium(II) and Iridium(III) Complexes as Antitumor and Antiangiogenic Agents: A Structure–Activity Relationship Study. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7310-7327.
22. CASINI, A. a kol.: Rationalization of the inhibition activity of structurally related organometallic compounds against the drug target cathepsin B by DFT. *Dalton Transactions*. **2010**, *39*, 5556-5563.
23. PIZARRO, A. M. a kol.: Topics in Organometallic Chemistry. *Medicinal organometallic chemistry*. **2010**, *32*, 21-56.
24. GRAF, N. a kol.: Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **2012**, *64*, 993-1004.
25. HELM, L. a kol.: Water Exchange on Metal Ions: Experiments and Simulations. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 151-181.
26. MESSORI, L. a kol.: Molecular structure, solution chemistry and biological properties of the novel [ImH][trans-IrCl<sub>4</sub>(Im)(DMSO)], (I) and of the orange form of [(DMSO)<sub>2</sub>H][trans-IrCl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>], (II), complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. **2003**, *95*, 37-46.
27. HEARN, J. M. a kol.: Organometallic Iridium(III) Anticancer Complexes with New Mechanisms of Action: NCI-60 Screening, Mitochondrial Targeting, and Apoptosis. *ACS Chemical Biology*. **2013**, *8*, 1335-1343.
28. LO, K. K. a kol.: Iridium(iii) complexes as therapeutic and bioimaging reagents for cellular applications. *RSC Advances*. **2012**, *2*, 12069-12083.
29. NOVOHRADSKY, V. a kol.: A dual-targeting, apoptosis-inducing organometallic half-sandwich iridium anticancer complex. *Metallomics*. **2014**, *6*, 1491-1501.
30. LIU, Z. a kol.: The Potent Oxidant Anticancer Activity of Organoiridium Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*. **2014**, *53*, 3941-3946.

31. NEW, E. J. a kol.: Fluorescent analogues of quinoline reveal amine ligand loss from cis and trans platinum(II) complexes in cancer cells. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1120-1125.
32. HARRISON, R. C. a kol.: In vivo properties of some new cis-platinum complexes containing 7-azaindole ligands. *Inorganica Chimica Acta.* **1984**, *92*, 43-46.
33. ŠTARHA, P. a kol.: Cisplatin and oxaliplatin derivatives involving 7-azaindole: Structural characterisations. *Polyhedron.* **2012**, *33*, 404-409.
34. RUIZ, J. a kol.: New 7-azaindole palladium and platinum complexes: crystal structures and theoretical calculations. In vitro anticancer activity of the platinum compounds. *Dalton Transactions.* **2010**, *39*, 3290-3301.
35. ŠTARHA, P. a kol.: How to modify 7-azaindole to form cytotoxic Pt(II) complexes: Highly in vitro anticancer effective cisplatin derivatives involving halogeno-substituted 7-azaindole. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *115*, 57-63.
36. ŠTARHA, P. a kol.: Pharmacological and Molecular Effects of Platinum(II) Complexes Involving 7-Azaindole Derivatives. *Plos One.* **2014**, *9*, 1-11.
37. PRACHAROVA, J. a kol.: Novel Antitumor Cisplatin and Transplatin Derivatives Containing 1-Methyl-7-Azaindole: Synthesis, Characterization, and Cellular Responses. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 847-859.
38. MUCHOVA, T. a kol.: Insight into the toxic effects of cis-dichloridoplatinum(II) complexes containing 7-azaindole halogeno derivatives in tumor cells. *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *18*, 579-589.
39. ŠTARHA, P. a kol.: Synthesis, Characterization and in Vitro Antitumor Activity of Platinum(II) Oxalato Complexes Involving 7-Azaindole Derivatives as Coligands. *Molecules.* **2014**, *19*, 10832-10844.
40. ŠTARHA, P. a kol.: Highly and Broad-Spectrum In Vitro Antitumor Active cis-Dichloridoplatinum(II) Complexes with 7-Azaindoles. *Plos One.* **2015**, *10*, 1-17.
41. TRÁVNÍČEK, Z. a kol.: Dichloride complexes of platinum and 7-azaindole halo derivatives and use of such complexes as medicaments in antitumor therapy. Patentový spis, CZ303417B6, **2012**.
42. TRÁVNÍČEK, Z. a kol.: Platinum diiodo complexes and their use in the preparation of medicaments for the treatment of tumor diseases. Patentový spis, CZ305374B6, **2015**.
43. TRÁVNÍČEK, Z. a kol.: Use of platinum dichloride complexes with halo derivatives of 7-azaindole for preparing a medicament for treating tumor diseases. Patentový spis, CZ303560B6, **2012**.

44. ŠTARHA, P. a kol.: Organometallic Half-Sandwich Dichloridoruthenium(II) Complexes with 7-Azaindoles: Synthesis, Characterization and Elucidation of Their Anticancer Inactivity against A2780 Cell Line. *Plos One*. **2015**, *10*, 1-19.
45. HONG, C. S. a kol.: N-Arylation of azaindoles in LiCl-mediated catalytic CuI reactions. *Tetrahedron Letters*. **2007**, *48*, 4831-4833.
46. WU, Q. a kol.: Blue-Luminescent/Electroluminescent Zn(II) Compounds of 7-Azaindole and N-(2-Pyridyl)-7-azaindole:  $Zn(7\text{-azaindole})_2(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $Zn(\text{NPA})(\text{CH}_3\text{COO})_2$ , and  $Zn(\text{NPA})((S)\text{-}(+)\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO})_2$  (NPA = N-(2-Pyridyl)-7-azaindole). *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5248-5254.
47. HONG, J. S. a kol.: (N-7-Azaindolylo)ligothiophenes: synthesis, characterization, and photophysical properties. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 8761-8769.
48. ZHAO, S. a kol.: Ambient-Temperature Metal-to-Ligand Charge-Transfer Phosphorescence Facilitated by Triarylboron: Bnpa and Its Metal Complexes. *Inorganic Chemistry*. **2007**, *46*, 10965-10967.
49. ZHAO, S. a kol.: Intramolecular C–H Activation Directed Self-Assembly of an Organoplatinum(II) Molecular Square. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3092-3093.
50. TÖNNEMANN, J. a kol.: Efficient and Rapid Synthesis of Chlorido-Bridged Half-Sandwich Complexes of Ruthenium, Rhodium and Iridium by Microwave Heating. *European Journal of Inorganic Chemistry*. **2013**, 4558-4562.
51. MORRIS, D. M. a kol.: Extending the range of pentasubstituted cyclopentadienyl compounds: The synthesis of a series of tetramethyl(alkyl or aryl)cyclopentadienes ( $\text{Cp}^*\text{R}$ ), their iridium complexes and their catalytic activity for asymmetric transfer hydrogenation. *Polyhedron*. **2014**, *84*, 120-135.
52. BENCZE, E. a kol.: Vibrational spectra and structure of the cyclopentadienyl- anion ( $\text{Cp}^-$ ), the pentamethylcyclopentadienyl- anion ( $\text{Cp}^*(^-)$ ) and of alkali metal cyclopentadienyls  $\text{CpM}$  and  $\text{Cp}^*\text{M}$  (M = Li, Na, K). *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 55-66.
53. GOVINDASWAMY, P. a kol.: Syntheses, spectral and structural studies of Schiff base complexes of h<sup>5</sup>-pentamethyl-cyclopentadienyl rhodium and iridium. *Polyhedron*. **2005**, *24*, 1710-1716.
54. SEVERIN, K. a kol.: Bioorganometallic Chemistry-Transition Metal Complexes with  $\alpha$ -Amino Acids and Peptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1634-1654.
55. GOROL, M. a kol.: ( $\eta^5$ -Pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) Complexes with  $\eta^2$ -N,O and  $\eta^2$ -P,S Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4840-4844.

56. SANCHEZ-DELGADO, R. A. a kol.: Simultaneous Coordination of Hydrides and  $\eta^1$ -S Thiophenes Made Possible at Iridium. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3766-3770.
57. REN, X. a kol.: Synthesis, Characterization, and Physical Properties of Cyclometalated Iridium(III) Complexes with 2-Phenylthiophene or 2-Phenylfuran Ligands. *Organometallics*. **2009**, *28*, 6079-6089.
58. BLEEKE, J. R., PUTPRASERT, Phawit; THANANATTHANACHON, Todsapon a RATH, Nigam P.: Synthesis and Characterization of Fused-Ring Iridapyrroles. *Organometallics*. **2008**, *27*, 5744-5747.
59. MCGEE, K. A. a MANN, Kent R.: Selective Low-Temperature Syntheses of Facial and Meridional Tris-cyclometalated Iridium(III) Complexes. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7800-7809.
60. MOORE, S. A. a kol.: Photophysical behaviour of cyclometalated iridium(iii) complexes with phosphino(terthiophene) ligands. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 12354-12363.