

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie



Miroslav Vlček

Zlatné komplexy s doplňujícím ferrocenovým N-donorem

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: prof. RNDr. Petr Štěpnička, Ph.D., DSc.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12. 8. 2024

Poděkování:

Chtěl bych poděkovat svému školiteli prof. RNDr. Petru Štěpničkoví, Ph.D., DSc., který mi umožnil pracovat v rámci své výzkumné skupiny. Stejně tak musím vyjádřit upřímné poděkování všem kolegům z laboratoře, zejména pak Mgr. Davidovi Rezazgui, který mi velmi pomáhal ve všech směrech při mojí práci v laboratoři.

Název práce: Zlatné komplexy s doplňujícím ferrocenovým N-donorem

Autor: Miroslav Vlček

Katedra: Katedra anorganické chemie

Vedoucí bakalářské práce: prof. RNDr. Petr Štěpnička, Ph.D., DSc.

Abstrakt: Hlavním cílem této práce byla syntéza komplexu $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$, jeho charakterizace pomocí NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie a rentgenové difrakce. V práci je popsána syntéza komplexu včetně meziproductů, kterými byly 4-bromferrocen a ligand 4-ferrocenylpyridin (4-fcpy), jenž byl charakterizován pomocí ^1H NMR spektroskopie a hmotnostní spektrometrie. Dále byly studovány katalytické schopnosti tohoto komplexu při cyklizaci N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidů. V úvodu práce jsou kromě obecných chemických vlastností zlata a jeho koordinační chemie uvedeny příklady zlatných a zlatitých komplexů, které nalézají uplatnění v katalýze a lékařství. Vedle chemie zlata je pojednáno i o vlastnostech a aplikacích ferrocenylpyridinu jako ligandu.

Klíčová slova: zlatné komplexy; ferrocenové ligandy; syntéza; určení struktury; katalýza

Title: Gold(I) complexes with a supporting ferrocene N-donor

Author: Miroslav Vlček

Department: Department of Inorganic Chemistry

Supervisor: prof. RNDr. Petr Štěpnička, Ph.D., DSc.

Abstract: The main objective of this work was the synthesis of the complex [AuCl(4-fcpy)], its characterization by NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction. The synthesis of the complex including the intermediates, which were 4-bromophenanthrene and the ligand 4-ferrocenylpyridine (4-fcpy), which was characterized by ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry. Furthermore, the catalytic abilities of this complex in cyclization of N-(prop-2-yn-1-yl)benzamide were studied. In the introduction of this work, in addition to the general chemical properties of gold and its coordination chemistry, examples of gold(I) and gold(III) complexes that find applications in catalysis and medicine are given. In addition to the chemistry of gold, the properties and applications of ferrocenylpyridine as a ligand are discussed.

Keywords: gold(I) complexes; ferrocene ligands; synthesis; structure determination; catalysis

Obsah

1	Úvod.....	7
1.1	Komplexy zlata.....	7
1.1.1	Komplexy zlata v medicíně.....	9
1.1.2	Komplexy zlata v katalýze	18
1.2	Ferrocenylpyridinové ligandy	23
1.3	Cíle práce	28
2	Experimentální část.....	29
2.1	Vstupní materiály	29
2.2	Syntéza 4-ferrocenylpyridinu	29
2.3	Syntéza zlatného komplexu	30
2.4	Charakterizace	32
2.4.1	Rentgenová strukturní analýza.....	32
2.4.2	NMR spektroskopie	36
2.4.3	Hmotnostní spektrometrie	39
2.5	Katalýza.....	40
3	Závěr	46
4	Seznam použitých zkratk	47
5	Použitá literatura	48

1 Úvod

1.1 Komplexy zlata

V úvodu své bakalářské práce se nejprve zaměřím obecně na komplexy zlata, neboť komplex, který byl syntetizován, $[\text{AuCl}(\text{4-fcpy})]$, patří do široké plejády zlatných komplexů, které již po několika desetiletích nabývají na významu. Komplexy zlata jsou druhem koordinačních sloučenin, ve kterých se ligandy váží na zlato prostřednictvím koordinačně-kovalentních vazeb, což jsou vazby, při nichž centrální atom kovu vystupuje jako akceptor elektronů, tedy Lewisovská kyselina, a ligand vystupuje jako donor elektronů, tedy Lewisovská báze. Zlato může v těchto komplexech vystupovat v různých oxidačních stavech, nejčastěji však ve stavu I a III, přičemž právě těmto oxidačním stavům bude v následujících kapitolách věnováno nejvíce prostoru, ovšem padne i zmínka o méně častém oxidačním stavu II.

Zlato je prvkem 11. skupiny a 7. periody. V oxidačním stupni I má zlato v d-orbitalech 10 elektronů, preferuje koordinační číslo 2 a vytváří lineární komplexy, lze však nalézt výjimky, kdy i přes oxidační číslo zlata I má komplex čtvercovou geometrii, vyobrazen níže (viz kapitola 1.1.3, Zlatné komplexy). V oxidačním stupni I zlato váže měkké ligandy a vytváří komplexy zejména se sirnými donory, fosfíny a chloridy, naopak nevytváří komplexy s tvrdými ligandy, jako jsou fluoridy. V oxidačním stavu I může vytvářet i komplexy s dusíkatými ligandy, jako jsou například pyridiny či jinými heterocyklickými N-ligandy. Naproti tomu zlato v oxidačním stavu III má v d-orbitalech 8 elektronů a pro tento počet elektronů v d-orbitalech v silném krystalovém poli je charakteristickým uspořádáním čtvercové, tedy koordinační číslo 4. V tomto oxidačním stupni je schopno vázat i tvrdší ligandy, jako jsou již zmíněné fluoridy a také N-ligandy, například komplex sestávající z porfyrinového chelátového cyklu se zlatem uprostřed. Vzhledem k možnému přechodu mezi oxidačním číslem I a III (popřípadě 0) a s tím související změnou koordinačního okolí, našly komplexy zlata své uplatnění v medicíně a katalýze.

Ještě se krátce zmíním o méně běžném oxidačním stavu II. V tomto oxidačním stavu má zlato v d-orbitalech 9 elektronů a typickým koordinačním číslem je 4 s čtvercovým uspořádáním. Zlatnaté komplexy jsou obvykle vícejaderné a kromě pseudo-zlatnatých komplexů, což jsou smíšené zlatné a zlatité komplexy jako například $\text{Cs}_2[\text{Au}^{\text{I}}\text{Cl}_2][\text{Au}^{\text{III}}\text{Cl}_4]$, existují i čistě zlatnaté komplexy. Zlatnaté komplexy mohou obsahovat vazbu mezi atomy zlata, jako je tomu například u komplexu $[\text{BrAu}(\text{CH}_2\text{PPh}_2\text{CH}_2)_2\text{AuBr}]$, stejně tak nemusí obsahovat vazbu mezi atomy zlata, jako je tomu například u komplexu $[\text{AuPc}]$, nebo mohou obsahovat více atomů zlata či jiného kovu, jako je tomu například u komplexu $[\text{Au}(\text{CH}_2\text{PPh}_2\text{S})_2\text{M}(\text{CH}_2\text{PPh}_2\text{S})_2\text{Au}]^1$. [1] Aplikace zlatnatých komplexů nejsou tak široké jako je tomu u komplexů zlatných či zlatitých, proto se jim nebudu v následujících kapitolách věnovat.

Komplexy zlata jsou známy nejen výraznými barvami, ale také svými jedinečnými chemickými a fyzikálními vlastnostmi, které je činí atraktivními pro využití v řadě aplikací od katalýzy až po medicínu. V posledních letech se například intenzivně uplatňují v onkologii, kde se využívá jejich schopnosti selektivně útočit na nádorové buňky. Výše již bylo zmíněno, že se zlato v oxidačním stavu I váže na sirmé ligandy, je schopno se vázat na thiolové skupiny aminokyselin. Vzhledem k této vlastnosti byl na konci minulého století zvýšen zájem o komplexy zlata jako alternativy k *cis*-platině, která platila za nejlepší cytotoxickou látku, ovšem kvůli problémům, které s sebou její aplikace přináší, obvykle se jedná o rezistenci na *cis*-platinu, nefrotoxicitu (toxicita vůči ledvinám), hepatotoxicitu (toxicita vůči játrům) [1], jsou

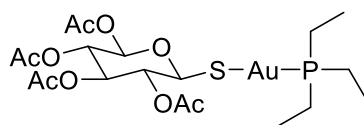
¹ M = Pt(II) nebo Pb(II)

hledány alternativy k *cis*-platině, a právě komplexy zlata mohou být vhodnou alternativou. Právě komplexy, které mohou sloužit jako kancerostatika, budou zmíněny v kapitole níže.

1.1.1 Komplexy zlata v medicíně

Zlato nebylo vždy jen mincovním kovem a už starověké civilizace odhalily i jeho léčebný potenciál. V medicíně se uplatňuje již tisíce let a jeho léčebných účinků využívali již lékaři ve starověké Číně. Největším zdrojem informací z tohoto období je encyklopedie *Bencao*, která zachycuje poznatky čínské medicíny z období od dynastie Han (202 př. n. l. až 8 n. l.) až po dynastii Qing (1636 n. l. až 1911 n. l.). Právě v této knize je pojednáno o užívání zlatého prášku na vyléčení ran, vředů a neštovic (na ránu či vřed byl nanesen zlatý prášek). Zlato se také používalo na léčení bolestí očí a odstranění rtuti z těla. V knize jsou zmíněny také léky obsahující zlato, a to Zixuedan, který byl používán při mdlobách či deliriu, a Zhibaodan, který byl používán u dětí při křečích.[2] Zlato k léčbě využívali i ve starověkém Řecku k léčbě bradavic.[3] První definovaný komplex zlata použitý v medicíně byl tetrachloridozlatitan sodný $\text{Na}[\text{AuCl}_4]$, který byl v 19. století předepsán k léčbě syfilis a koncem tohoto století byl využíván k léčbě chronického alkoholismu. Koncem 19. a počátkem 20. století bylo zjištěno, že sloučeniny jako $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ a Au(I) thioláty jsou účinné při léčbě tuberkulózy. Byl to Robert Koch, který roku 1890 objevil baktericidní účinky $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$. Tento komplex se ve 20. letech 20. století stal lékem na tuberkulózu.[3] V roce 1929 byl zjištěn terapeutický potenciál zlata při léčbě revmatoidní artritidy (RA), což vedlo ke vzniku auranofinu (Obrázek 1), ústy podávaného fosfin-thiolátózlatného komplexu, přesněji triethylfosfin-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glukopyranosato-S)zlatný komplex, který se klinicky používá k léčbě RA. Mimo cukerné složky obsahuje ligand i triethylfosfin jako ligand, který zvyšuje lipofilitu auranofinu. Tento komplex byl ke klinickému použití schválen roku 1985. Mezi jeho výhody patří nízká kumulace

v ledvinách a s tím související minimalizace vedlejších účinků jako zvracení, průjem, dermatitida a kovová chuť v ústech. [3, 4]



Obrázek 1: Auranofin

V posledních letech se rozsáhlé studie zaměřily na terapeutické využití komplexů zlata jako protinádorových látek. Komplexy zlata(III) byly zpočátku zkoumány jako potenciální alternativy k protinádorovému léčivu *cis*-platině. Zatímco první výzkumy považovaly DNA za primární cíl protinádorové aktivity, pozdější studie odhalily významnou roli proteinů/enzymů obsahujících thiolové skupiny, jako je TrxR, v mechanismech účinku protinádorových komplexů zlata. [5] Mechanismus účinku spočívá zejména v inhibici enzymu TrxR a interakci s mitochondriemi. [6]

Pro své protinádorové vlastnosti byly studovány různé komplexy zlata(I) s multidentátními N-donorovými ligandy, cyklometalujícími ligandy nebo dithiokarbamátovými ligandy. Auranofin, známý svými antiartritickými účinky, prokázal rovněž silné protinádorové účinky *in vitro* na lidských nádorových buňkách a *in vivo* na myším modelu leukémie P388. Tyto komplexy zlata(I), často účinné proti rakovinným buňkám rezistentním na *cis*-platinu, nabízejí slibnou cestu pro vývoj chemoterapeutik na bázi zlata, která by překonala problémy s rezistencí. [5]

Nanočástice zlata se široce používají při podávání léčiv. Za fyziologických podmínek snadno dochází k redukci Au(III) na Au(I) a výsledné zlato(I) může podléhat reakcím výměny ligandů, přičemž vykazuje vysokou afinitu k buněčným thiolům. V těchto interakcích hraje klíčovou roli GSH, nejrozšířenější intracelulární thiol v nádorových buňkách. [5]

Cyklometalované komplexy zlata(III), koordinované deprotonovanými atomy C-donoru, vykazují vysokou stabilitu i v přítomnosti buněčných redukčních činidel. Různé ligandy, jako jsou thiolát, fosfin, N-heterocyklický karben (NHC) a acetylid, stabilizují komplexy zlata(I). Tyto komplexy mohou být dvou-, tří- nebo čtyřkoordinované, přičemž dvoukoordinované komplexy zlata(I) jsou nejběžnější. K mechanismu jejich účinku přispívají reakce výměny ligandů s GSH a dalšími buněčnými složkami. Zlatné komplexy vykazují výrazný sklon k cílení na enzymy, zejména ty, které obsahují thiolové skupiny. Enzymy obsahující thioly, jako je TrxR, GR a cysteinová proteáza, které jsou nadměrně rozšířeny v nádorových buňkách, slouží jako potenciální cíle pro léčbu komplexy zlata. Disulfidreduktasy GR a TrxR, které jsou klíčové v buněčné redoxní regulaci, účinně inhibují některé fosfinové a NHC komplexy zlata(I) a komplexy zlata(III). Podobně cysteinové proteázy, jako jsou katepsiny K a S, jsou účinně inhibovány komplexy zlata. [5]

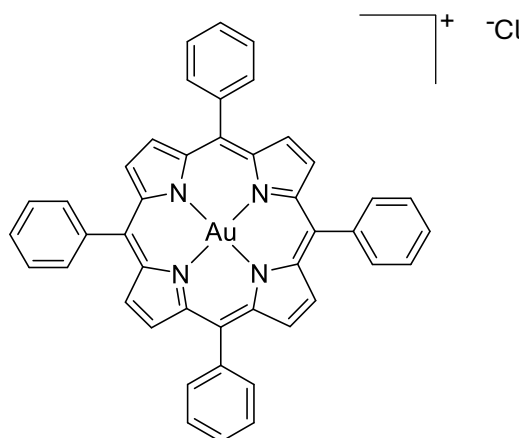
Zlatné komplexy se rovněž zaměřují na enzymy PTP, které jsou nezbytné ve fyziologických procesech. Některé komplexy zlata byly identifikovány pro svou inhibici enzymu LYP. Kromě toho jsou komplexy zlata(I) účinně inhibovány další enzymy, jako je GPx a ID. Intracelulární redukce Au(III) na Au(I) podporuje potenciál redoxně reaktivních komplexů zlata(III) jako inhibitorů enzymů. Nedávné studie naznačují zapojení membránového proteinu vodního/glycerolového kanálu (aquaporin 3) jako potenciálního cíle pro komplexy zlata(III). [5]

Souhrnně lze říci, že komplexy zlata mají rozmanité terapeutické využití, od léčby artritidy až po potenciální protinádorové látky. Jejich jedinečné interakce s buněčnými thioly a enzymy, stejně jako jejich stabilita a reaktivita, z nich činí slibné kandidáty pro další vývoj v lékařském výzkumu a navrhování léčiv. V následujících dvou podkapitolách budou představeny konkrétní příklady zlatitých a zlatných komplexů, které mají či mohou mít využití v medicíně, zejména v oblasti léčby různých druhů rakoviny.

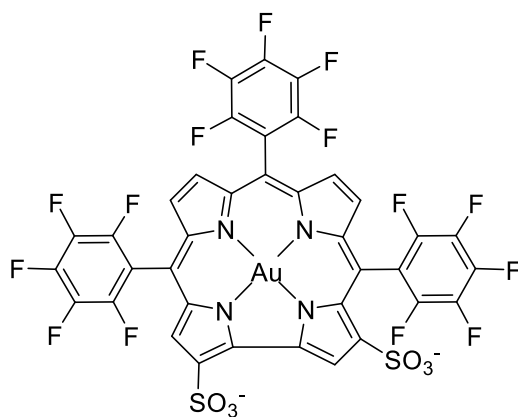
1.1.1.1 Zlatité komplexy

Komplexy zlata(III) se díky své redoxní aktivitě a stabilitě ve vodných roztocích staly dobrými kandidáty na protinádorové látky. Pro využití jejich terapeutického potenciálu se výzkumníci zaměřují na výběr vhodných ligandů, které stabilizují ion Au^{3+} . Většina protinádorových komplexů zlata(III) obsahuje multidentátní ligandy, jako jsou chelatující $\text{N}^{\wedge}\text{N}$, $\text{N}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}$, $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$ a $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ donory, porfyrin a dithiokarbamat. [5]

Jeden z pozoruhodných porfyrinových komplexů zlata(III) - $[\text{Au}(\text{TPP})]\text{Cl}$ (Obrázek 2) - prokázal stabilitu ve fyziologickém redukčním prostředí a vykazoval silnou cytotoxicitu u různých nádorových buněčných linií. Tento komplex indukoval apoptózu prostřednictvím mitochondriální dysfunkce a potlačení proteinu Bcl-2 (protein regulující propustnost vnější mitochondriální membrány). Studie *in vivo* potvrdily jeho účinnost proti nazofaryngeálnímu karcinomu (nádor nosohltanu), hepatocelulárnímu karcinomu, karcinomu tlustého střeva, neuroblastomu, melanomu a nádorům rezistentním na *cis*-platinu. Podobně *Meso*-hydroxyfenylový porfyrinový komplex zlata(III) vykazoval vysokou cytotoxicitu proti karcinomu prsu. Nedávno vyvinutý korrol zlata(III) (Obrázek 3) vykazoval vysokou cytotoxicitu vůči rakovinným buňkám rezistentním na *cis*-platinu. [5]

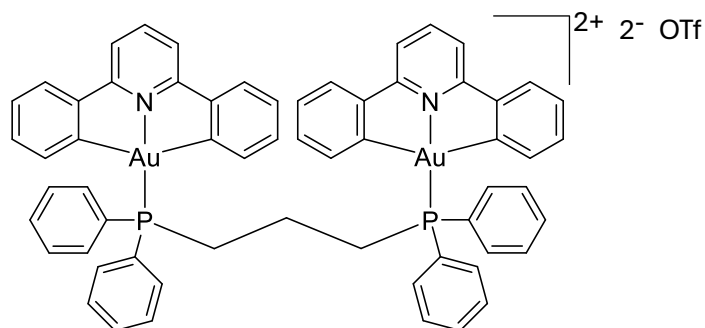


Obrázek 2: $[\text{Au}(\text{TPP})]\text{Cl}$



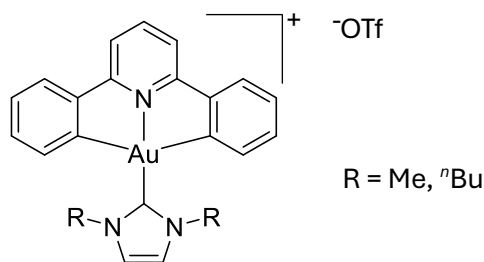
Obrázek 3: Au(III) korrol

Jako alternativa k porfyrinovým ligandům pro stabilizaci Au^{3+} byly zavedeny tridentátní C-deprotonované $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$ ligandy. Pozoruhodný je dvojjaderný komplex zlata(III), $[\text{Au}_2(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})_2(\text{dppp})](\text{OTf})_2$ (Obrázek 4), který prokázal silnou cytotoxicitu *in vitro* a slibnou inhibici růstu nádorů na zvířecích modelech. Potenciálními protinádorovými mechanismy jsou inhibice TrxR a indukce stresu ER. [5]



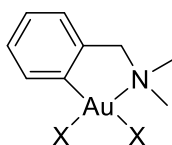
Obrázek 4: $[\text{Au}_2(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C})_2(\text{dppp})](\text{OTf})_2$

Komplexy zlata(III) s netoxickými ligandy, jako je 1-methyl-1H-imidazol, pyridin a trifenylofosfín, vykazovaly mírnou toxicitu srovnatelnou s *cis*-platinou. Začlenění netoxického, ale elektron-donorového NHC ligandu (Obrázek 5) výrazně zvýšilo protinádorovou aktivitu. [5]



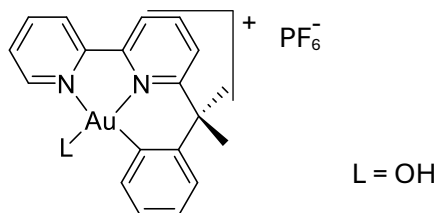
Obrázek 5: $[Au(C^N^C)(NHC)](OTf)$

Komplexy zlata(III) obsahující C-deprotonované ligandy C^N a C^N^N , jako je $[AuX_2(damp)]$ (Obrázek 6), vykazovaly vysokou cytotoxicitu vůči různým nádorovým buňkám. Cyklometalované protinádorové látky zlata(III) s dalšími C-deprotonovanými C^N a C^N^N ligandy selektivně inhibovaly aktivitu TrxR. [5]



Obrázek 6: $[AuX_2(damp)]$

Komplexy zlata(III) s bipyridinovými (Obrázek 7) nebo terpyridinovými ligandy vykazovaly účinnou inhibici růstu nádorových buněk, včetně buněk rezistentních k *cis*-platině. Tyto komplexy ale byly méně stabilní v redukčním prostředí, což vedlo k oxidačnímu poškození biomolekul. [5]

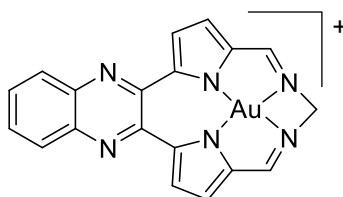


Obrázek 7: $[Au(bipy^{dmb-H})(L)]PF_6$

Komplexy Au(III) nesoucí N-heterocyklické karbeny (NHC) a fluorescenční ligandy prokázaly selektivní afinitu k thiolům a mohou být použity jako sondy pro detekci thiolů v

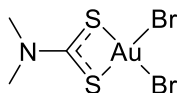
biologických systémech. Tyto komplexy inhibovaly buněčnou aktivitu TrxR a vykazovaly cytotoxicitu vůči různým nádorovým buňkám. Studie *in vivo* potvrdily jejich potenciál při potlačování růstu nádorů. [5]

Makrocyclické komplexy zlata(III) (Obrázek 8) podporované makrocyclickým N⁴N⁴N⁴N⁴ ligandem působily jako inhibitory topoizomerázy. [5]



Obrázek 8: [Au(bis(pyrrolineimine))]

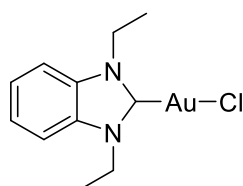
Dithiokarbamátové komplexy zlata(III), jako je [Au(III)(DMDT)Br₂] (Obrázek 9), vykazovaly inhibici aktivity proteasomu a TrxR, což vedlo k podstatné inhibici růstu nádorů v myších xenograftových modelech karcinomu prsu a nádorů prostaty. [5]



Obrázek 9: [Au(III)(DMDT)Br₂]

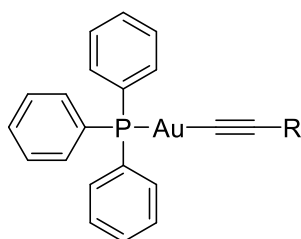
Souhrnně lze říci, že komplexy zlata(III) s různými ligandy vykazují dobré protinádorové vlastnosti, působí cytotoxicky na různé nádorové buňky a inhibují klíčové enzymy podílející se na progresi rakoviny. Tyto komplexy vykazují potenciál pro další vývoj jako účinné a cílené protinádorové látky.

Komplexy Au(I)-NHC jsou relativně netoxické a snadno modifikovatelné, a proto byly podrobně zkoumány. Lineární komplexy $[\text{Au}(\text{NHC})_2]^+$ vykazovaly různou lipofilitu v závislosti na funkčních skupinách NHC ligandů. Tyto komplexy vyvolávají permeabilizaci mitochondriální membrány a selektivně cílí na vysoce karcinogenní buňky rakoviny prsu. Další studie identifikovaly komplexy $[\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}]$ (Obrázek 11) jako silné inhibitory TrxR, které indukují tvorbu ROS, apoptózu a ovlivňují buněčný metabolismus. [5]



Obrázek 11: $[\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}]$

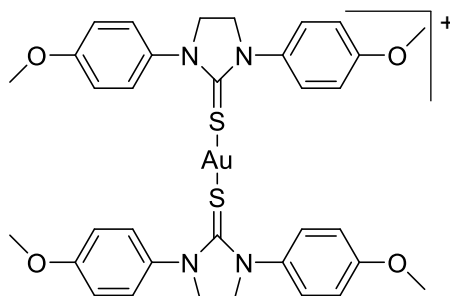
Slibné protinádorové vlastnosti vykazují komplexy Au(I)-alkynyl, příkladem jsou komplexy $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{alkynyl})]$ (Obrázek 12). Selektivně inhibují TrxR, ovlivňují metabolismus nádorových buněk, mitochondriální dýchání a inhibují tvorbu cév. Dvojjaderné komplexy zlata(I), jako je $[\text{Au}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{bis-alkynyl})]$, prokázaly cytotoxicitu vůči různým nádorovým buňkám a inhibovaly růst nádorů u myši bez výrazných nežádoucích účinků. [5]



Obrázek 12: $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{alkynyl})]$

A konečně, komplexy Au(I)-thiomočoviny, jako $[\text{Au}(\text{I})(\text{thiomočovina})_2]^+$ (Obrázek 13), se ukázaly být účinnými inhibitory TrxR a vykazovaly cytotoxicitu vůči nádorovým buněčným

liniím včetně karcinomu plic. Pokusy *in vivo* na myších prokázaly zmenšení velikosti nádoru, což dále podporuje jejich potenciál v léčbě rakoviny. [5]



Obrázek 13: $[Au(I)(thiomochovina)_2]^+$

Souhrnně lze říci, že komplexy zlata(I) s různými ligandy vykazují rozmanité protinádorové vlastnosti s potenciálními mechanismy zahrnujícími inhibici TrxR, indukci ROS a vliv na buněčný metabolismus. Další výzkum a vývoj může napomoci optimalizaci těchto komplexů pro zvýšení účinnosti a snížení toxicity při léčbě rakoviny.

1.1.2 Komplexy zlata v katalýze

Jak jsem již zmínil, vedle využití v medicíně mají komplexy zlata využití i v katalýze. Zlatná katalýza našla široké uplatnění v oblasti organické syntézy a nabízí univerzální nástroje pro přesné a účinné vytváření složitých molekul. Zlatná katalýza je nedílnou součástí moderní organické chemie. V této části bakalářské práce se budu věnovat jen nejběžnějším reakcím zahrnujícím zlatnou katalýzu.

1.1.2.1 Hydroaminační reakce

Hydroaminace, tedy adice aminoskupiny na násobnou vazbu uhlík-uhlík, představuje základní přeměnu v organické syntéze. Ke katalýze hydroaminačních reakcí jsou používány například nanočástice zlata. Tento proces má velký potenciál pro výrobu léčiv, agrochemikálií a funkčních materiálů.

Konkrétním příkladem zlatných katalyzátorů používaných v hydroaminačních reakcích jsou N-heterocyklické komplexy zlata. Tento typ komplexů prokázal zvýšenou aktivitu při hydroaminaci a hydrataci alkynů. Ukázalo se, že jsou účinnými katalyzátory, které usnadňují adici aminoskupiny na násobnou vazbu uhlík-uhlík, což vede ke vzniku cenných organických sloučenin. Níže je jako příklad uvedeno užití chlorido[1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden]zlatného komplexu jako katalyzátoru při syntéze substituovaného dihydropyrazolu (Schéma 1). [7]

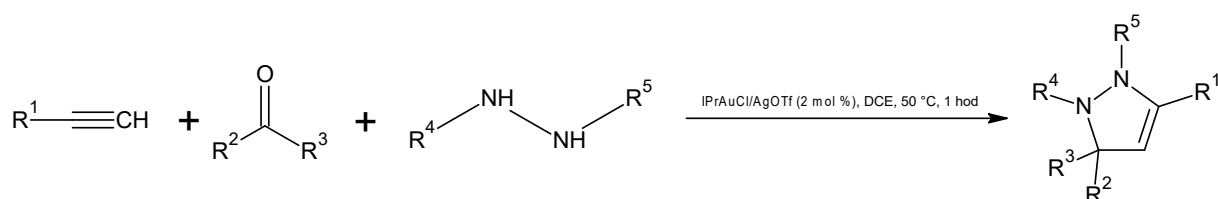


Schéma 1: Syntéza substituovaného dihydropyrazolu katalyzovaná zlatným komplexem

1.1.2.2 Cykloizomerizační reakce

Cykloizomerizační reakce, při nichž dochází k tvorbě cyklických sloučenin z acyklických prekurzorů, mají zásadní význam pro syntézu různých cyklických chemických struktur. Zlatné katalyzátory usnadňují intramolekulární reakce nenasycených substrátů, což vede k rychlé tvorbě složitějších cyklických molekul. Tyto reakce jsou zjednodušenou cestou k biologicky aktivním sloučeninám a derivátům přírodních sloučenin. [8]

Konkrétním příkladem katalyzátoru používaného v cykloizomerizačních reakcích jsou guanidiniem funkcionalizované nanosféry M₁₂L₂₄, sestávající z 12 atomů kovu a 24 ligandů (jako kov vystupuje platina, ligandy mají ve své struktuře guanidinovou skupinu). Tyto nanosféry obklopují zlatné komplexy, například [AuCl(PPh₃)]. Na jednom z fenylů v trifenyfosfinové skupině je navázána skupina SO₃⁻, díky které se zlatný katalyzátor může

navázat na guanidinové skupiny nanosféry. Tento typ katalyzátoru byl použit při cyklizaci 2-alkynylbenzoové kyseliny (Schéma 2). [9]

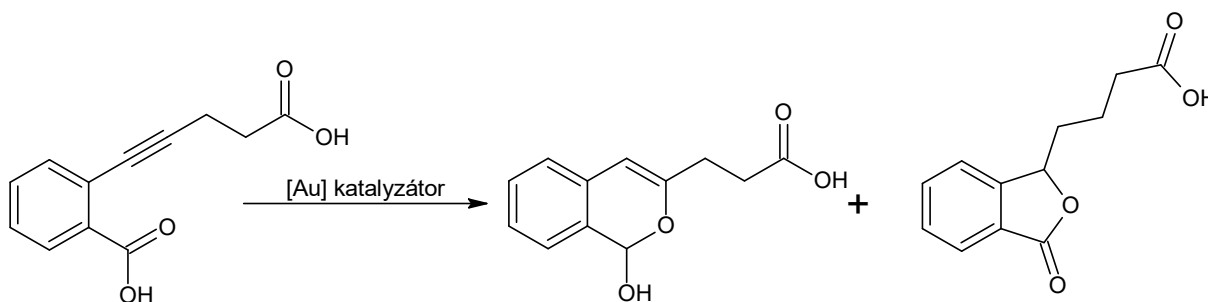
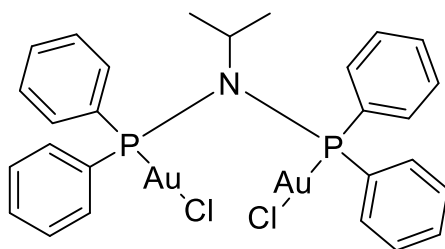


Schéma 2: Cyklizace 2-alkynylbenzoové kyseliny katalyzovaná zlatným komplexem²

1.1.2.3 Oxidační spojovací reakce

Oxidační spojovací reakce, které se vyznačují tvorbou vazeb uhlík-uhlík nebo uhlík-heteroatom za oxidačních podmínek, představují účinnou metodu tvorby nových vazeb. Zlatné katalyzátory zprostředkovávající oxidační spojovací reakci umožňují syntézu široké škály funkcionalizovaných molekul. Tyto transformace jsou výhodné pro konstrukci komplexních struktur s přesnou kontrolou stereochemie. Reakce využívají přechodu mezi zlatem v oxidačním stavu 1 a zlatem v oxidačním stavu 3 v průběhu katalytického cyklu. Příkladem je oxidační biarylová spojovací reakce, která se využívá při syntéze biarylových sloučenin. V této reakci zlatné katalyzátory usnadňují spojování arylhalogenidů s různými nukleofily. Jako katalyzátor při reakci (4-jodofenyl)trimethylsilanu s 5-(3-methoxyfenyl)-2,2-dimethyl-1,3,5-dioxaborinanem (Schéma 3) byl využit komplex zlata, který je k vidění níže na obrázku 14. [10]

² poměr prvního produktu a druhého produktu byl v případě použití komplexu [AuCl(PPh₃)] 13:1



Obrázek 14: Dizlatný komplex využívaný jako katalyzátor při spojovacích reakcích

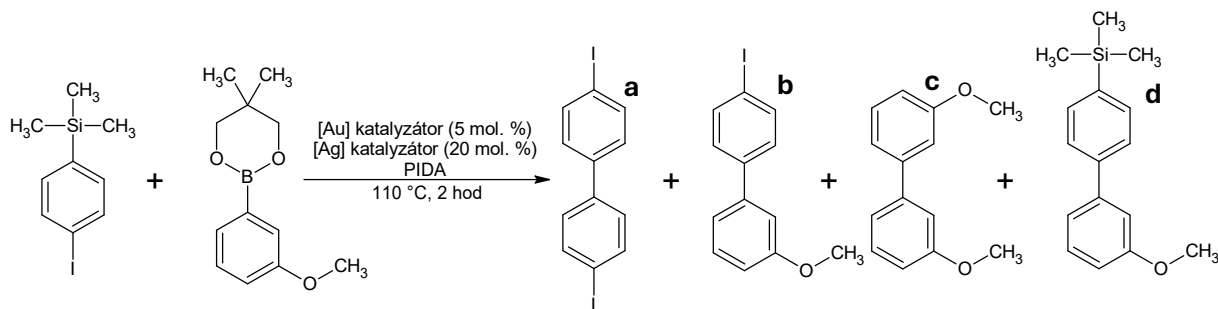


Schéma 3: Spojovací reakce dvou fenylových kruhů katalyzovaná zlatným komplexem³

1.1.2.4 Hydrofunkcionalizační reakce

Hydrofunkcionalizační reakce, které zahrnují adice funkčních skupin na nenasycené vazby, jsou také dobrým nástrojem pro vytváření různorodých sloučenin. Zlatné katalyzátory zprostředkávající hydrofunkcionalizační reakce umožňují selektivní funkcionalizaci alkyňů či alkenů různými nukleofily. Tyto transformace nabízejí rychlý přístup ke strukturně rozmanitým sloučeninám s potenciálními aplikacemi v oblasti objevování léčiv a materiálové vědy. Jako příklad uvádím syntézu oxazenopinonů hydroalkoxylací karboxamidů (Schéma 4). Reakce vyobrazená na schématu byla provedena až s 96% výtěžkem. [11]

³ výtěžek pro látku **b** dosahoval 40 % a pro látku **a** dosahoval 8 % při použití výše vyobrazeného katalyzátoru (Obrázek 14)

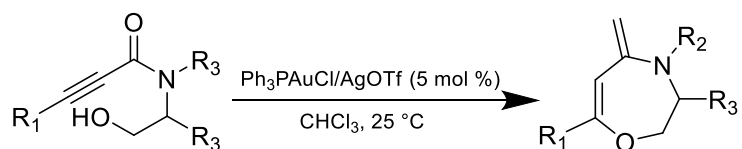


Schéma 4: Syntéza oxazepinonu katalyzovaná zlatným komplexem

Lze říci, že zlatné katalyzátory nadále odhalují nové cesty v oblasti organické syntézy a nabízí kontrolu nad definovanou molekulární strukturou a reaktivitou. Pro své široké využití a dobré katalytické schopnosti se komplexy zlata mohou stát alternativou k dosud běžně používaným katalyzátorům.

1.2 Ferrocenylpyridinové ligandy

V úvodu bakalářské práce bude pojednáno ještě o ferrocenylpyridinových ligandech, neboť 4-ferrocenylpyridin je součástí koordinační sféry zlatného komplexu, který byl připravován. Ferrocenylpyridiny nalézají uplatnění v koordinační chemii jako ligandy. Je jim věnována pozornost zejména kvůli potenciálnímu užití v různých oblastech, počínaje katalýzou, přes materiálové vědy až po lékařství. V tomto oddíle se budu zabývat především, koordinační chemií 4-ferrocenylpyridinu, nastíním jeho syntézu a rozeberu také jeho dosavadní praktické využití.

4-Ferrocenylpyridin, derivát ferrocenu, má ferrocenovou část připojenou k pyridinovému kruhu v poloze 4. Tento strukturní motiv mu propůjčuje pozoruhodné vlastnosti, které z něj činí atraktivní ligand pro koordinaci iontů přechodných kovů. Ferrocen sám o sobě nemá možnost koordinace – aromatické systémy cyklopentadienylových kruhů slouží ke koordinaci železa a vzhledem k tomu, že je každý cyklopentadienylový anion donorem 6 elektronů a společně s 6 elektrony, které má železo ve svých d-orbitalech, vytvářejí 18elektronovou valenční sféru, je tento komplex velmi stabilní a má sendvičovou strukturu. Nahrazením jednoho z vodíků na cyklopentadienylovém kruhu pyridinem vzniká komplex, který je již schopen koordinace, neboť na atomu dusíku je volný elektronový pár, kterým se tato sloučenina může koordinovat k jinému přechodnému kovu. Při mojí práci byla pro přípravu této látky využita spojovací reakce, kdy bromoferrocen byl převeden na organozinečnatou sloučeninu a pak reagoval s 4-bromopyridinem, sled reakcí je zobrazen ve schématu níže (Schéma 5).

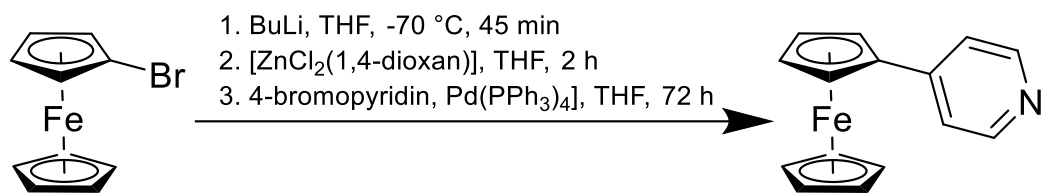


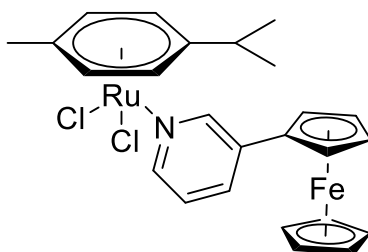
Schéma 5: Syntéza 4-ferrocenylpyridinu

4-ferrocenylpyridin vykazuje jedinečné redoxní vlastnosti, které jsou dány ferrocenovou jednotkou a umožňují mu účastnit se různých redoxních reakcí. Ve ferrocenu je železo v oxidačním stupni 2 a koordinační sféra je obsazena 18 elektrony, jedná se tedy o stabilní stav. Odnětím elektronu dochází k oxidaci železa na stupeň 3 a vzniká sendvičový komplex ferrocenium, který je kvůli 17 elektronům ve valenční sféře oxidačním činidlem. Substitucí na cyklopentadienylovém kruhu dochází ke změně redoxních potenciálů pro koordinující železo. Pokud jsou na cyklopentadienylovém kruhu připojeny elektronově bohaté substituenty, dochází ke snížení redoxního potenciálu železa. Pokud jsou substituenty elektronově chudé, dochází ke zvýšení redoxního potenciálu.

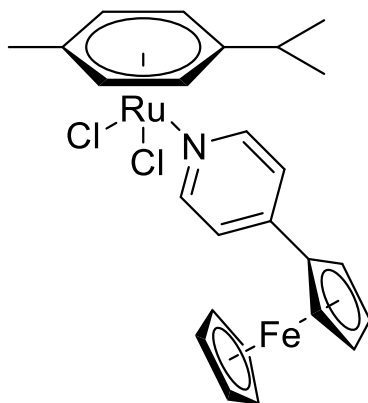
V případě, že je navázaným substituentem pyridin, dochází ke změně redoxního potenciálu o +0,18 V, ferrocenylpyridin je tedy silnějším oxidačním činidlem. [12] V koordinační chemii slouží pyridinový atom dusíku jako koordinační místo pro ionty přechodných kovů a vytváří stabilní komplexy s různou geometrií a elektronickou strukturou.

V medicíně mají komplexy platinových kovů s ferrycenylpyridinem jako ligandem potenciální využití zejména jako cytostatika a také jako antibiotika. Mechanismus účinku ferrocenylpyridinového ligandu jako cytostatika spočívá zejména v jeho redoxních vlastnostech, kdy vznikem ferrocenia dochází v rakovinných buňkách k tvorbě ROS, které působí cytotoxicky. Byly zkoumány antibakteriální účinky ruthenatých komplexů s N-

donorovými ligandy na bázi ferrocenu, příklady takových komplexů ruthenia s ferrocenylpyridinem jako ligandem je uveden níže (Obrázek 15 a 16). Rozdíl mezi komplexy je v pozici, kde je navázán ferrocen na pyridin. Oba tyto komplexy vykazují i cytotoxické účinky. Mechanismus antibiotické aktivity je složený a zahrnuje inhibici syntézy nukleových kyselin, buněčných stěn, proteinů, narušení bakteriálních membrán a narušování metabolických procesů například tvorbou hydroxylových radikálů. Funkce ferrocenylpyridinu v antibiotických přípravcích spočívá ve zvýšení lipofility antibiotika (sám ferrocen je hydrofobní látka a má inhibiční účinky proti bakteriím jako *Escherichia coli*). [13]



Obrázek 15: Ru-cymen-3-FcPy, látka 1

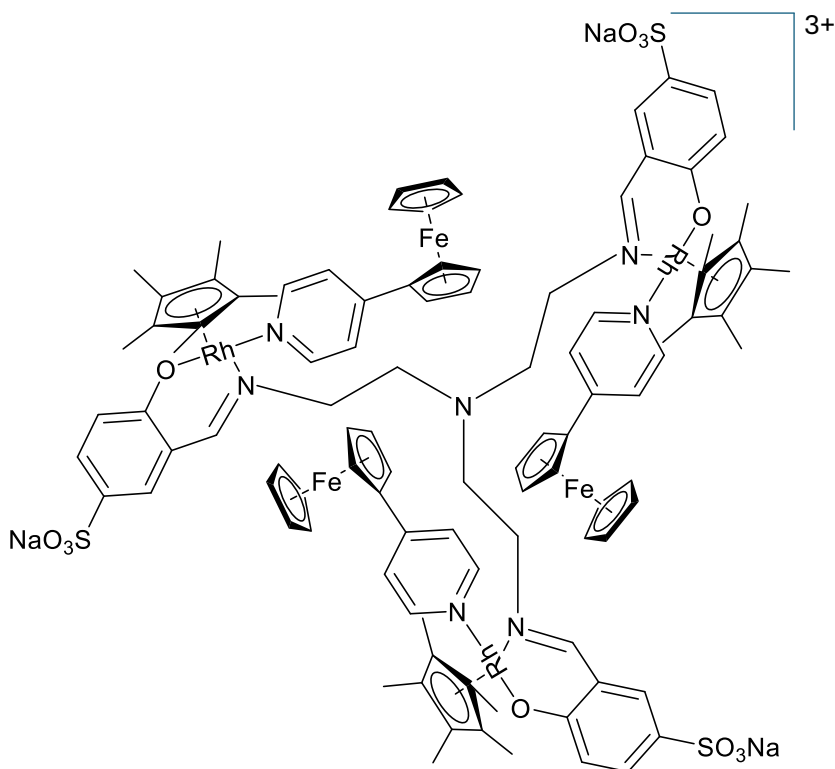


Obrázek 16: Ru-cymen-4-FcPy, látka 2

Jak už jsem zmínil výše, oba tyto komplexy prokázaly cytotoxické a antibakteriální účinky. Hodnoty IC_{50} , tedy hodnoty koncentrace, při níž došlo k zničení 50 % buněk karcinomu tlustého střeva a konečníku, odpovídají 58 μM látku 1, pro látku 2 je tato hodnota 50 μM .

Hodnoty IC_{50} pro antibakteriální aktivitu (bakterie *B. subtilis*) je 56 μM pro látku 1 a 78 pro látku 2. [13]

Nejen uvedené komplexy mají potenciál jako cytostatika. Polosendvičové komplexy rhodia a iridia s N- a O-donorovými ligandy mají skvělé cytotoxické účinky proti buňkám rakoviny jícnu. Byly zkoumány účinky komplexů iridia a rhodia s různými ligandy v porovnání s *cis*-platinou. Nejlepší cytotoxické účinky proti rakovině jícnu byly prokázány u trojjaderného komplexu rhodia, kde jako ligand vystupuje 4-ferrocenylpyridin (Obrázek 17). [14]



Obrázek 17: Trojjaderný komplex rhodia s ferrocenylpyridinem

Hodnota IC_{50} proti buňkám rakoviny jícnu je pro tento komplex pouze $0,60 \pm 0,5 \mu M$. Pro srovnání hodnota IC_{50} nejběžnějšího léčiva nádorů *cis*-platiny je $9,2 \pm 0,1 \mu M$. Tento komplex má tedy potenciál v léčbě nádorů a může se jednat o dobrou alternativu k *cis*-platině.

Ostatní komplexy, o kterých pojednává článek R. Burgoyne et al., nemají tak nízké hodnoty IC₅₀, obvykle jsou tyto hodnoty výrazně vyšší než pro *cis*-platinu. [14]

Cytotoxické účinky mají i některé komplexy platiny, paladia, rhodia a iridia s ferrocenylpyridinem. Cytotoxicitu srovnatelnou s *cis*-platinou proti buňkám rakoviny jícnu prokázal [RhCl(3-ferrocenylpyridin)(cod)]. [15]

Nejen v lékařství, ale i v katalýze komplexy s ferrocenylpyridinovými ligandy nachází uplatnění. Prokázaly dobré účinky při katalýze Suzukiho-Miyaurovy reakce. Konkrétně v katalýze reakce 4-jodotoluenu s fenylboritou kyselinou za aerobních podmínek (Schéma 6). [16]

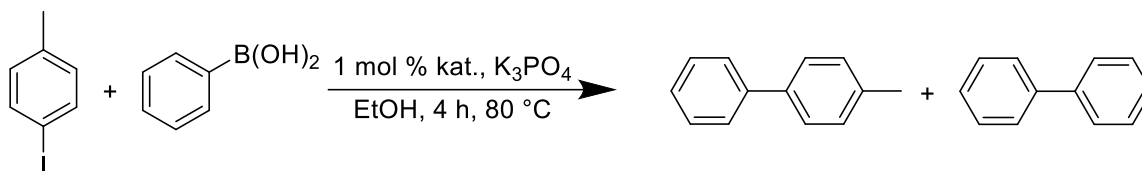


Schéma 6: Suzukiho-Miyaurova reakce katalyzovaná komplexem s ferrocenylpyridinovým ligandem

Výtěžky 4-methylbifenylu při použití jednotlivých katalyzátorů jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Výtěžky 4-methylbifenylu pro jednotlivé katalyzátory při Suzukiho-Miyaurově reakci⁴ [16]

Katalyzátor	výtěžek [%]
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(PPh ₃)	73
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(Py)]	95
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(4-FcPy)]	68
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(4-PhPy)]	92
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(4-tBuPy)]	90
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(4-MePy)]	91
[PdCl{2-[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]Fe[(η ⁵ -C ₅ H ₅)]-Py}(4-MeOPy)]	82

⁴ výtěžek druhého z produktů, bifenyly, při použití žádného z uvedených katalyzátorů nepřesahoval 7 %

1.3 Cíle práce

Hlavním cílem bakalářské práce byla příprava nového zlatného komplexu s 4-ferrocenylpyridinovým ligandem $[\text{AuCl}(\text{fcpy})]$, dále pak charakterizace tohoto komplexu pomocí technik NMR, hmotnostní spektrometrie a rentgenové difrakce. Byly také zkoumány katalytické schopnosti připraveného komplexu.

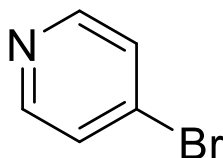
2 Experimentální část

2.1 Vstupní materiály

Vstupními materiály byly 4-brompyridin hydrochlorid, bromferrocen, 1,6M roztok butyllithia, komplex $[\text{ZnCl}_2(1,4 - \text{dioxan})]$ a $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Z rozpouštědel byl použit suchý dichlormethan, diethylether, suchý tetrahydrofuran, ethanol, methanol. Dále byl použit suchý led, hydroxid sodný, silikagel (při chromatografii).

2.2 Syntéza 4-ferrocenylpyridinu

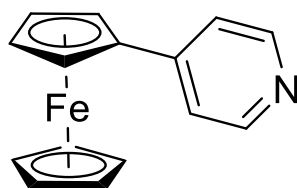
Do 25ml baňky byl odvážen 4-brompyridin hydrochlorid (2,01 g, 10,3 mmol). Toto množství bylo rozpuštěno v 10 ml vody a při míchání na magnetické míchače bylo pomalu přidáno 10 ml 5M roztoku NaOH (tento roztok byl připraven rozpuštěním 1,02 g NaOH v 5 ml vody). Po 15 minutách míchání byla směs přelita do dělicí nálevky a extrahována 3krát 15 ml diethyletheru, přičemž organické extrakty byly odlévány do Erlenmeyerovy baňky. Po extrakci byly organické extrakty vysušeny bezvodým síranem hořečnatým, který byl následně odstraněn filtrací přes skládaný filtr. Filtrát byl odpařen na vakuové odparce. Odparek byl čistý 4-brompyridin (**látko 1**), který byl použit v následující reakci. Nebylo prováděno NMR spektroskopické měření, to bylo provedeno až po přípravě 4-ferrocenylpyridinu.



Látka 1: 4-bromopyridin

Ve směsi suchého ledu a ethanolu byla ochlazena směs bromoferrocenu (2,38 g, 8,98 mmol) a 40 ml suchého tetrahydrofuranu na přibližně - 70 °C. K této směsi bylo přidáno 1,6M butyllithia (6,1 ml, 9,8 mmol). Po hodině míchání při této teplotě byl přidán roztok $[\text{ZnCl}_2(1,4 - \text{dioxan})]$ (1,89 g, 8,42 mmol) v 25 ml suchého tetrahydrofuranu. Vzniklá směs

byla míchána po dobu 2 hodin. Po dvou hodinách míchání byla přidána **látko 1** (1,54 g, 9,75 mmol) a směs $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (111 mg, 0,0961 mmol) v 5 ml suchého tetrahydrofuranu. Baňka s reakční směsí byla přesunuta do olejové lázně, kde byla za stálého míchání zahřívána na 60 °C a při této teplotě ponechána po dobu dvou dnů. Poté byla směs odpařena na odparce. Následně byla provedena chromatografie na silikagelovém sloupci s postupnou změnou polaritv ve směsi dichlormethan:methanol. Nejprve byla použita směs dichlormethan:methanol 100:1 a postupně byla měněna polarita až ke směsi 5:1. Požadovaná látka – 4-ferrocenylpyridin (**látko 2**) – byla přítomna v méně polární frakci, ve směsi 5:1 se tedy nepohybovala s čelem mobilní fáze. Produkt (fialový roztok) byl jímán do 500 ml kulaté baňky a následně odpařen. Bylo získáno 0,874 g (3,32 mmol) **látko 2**, výtěžek této reakce činil 39 %. [17]



Látka 2: 4-ferrocenylpyridin

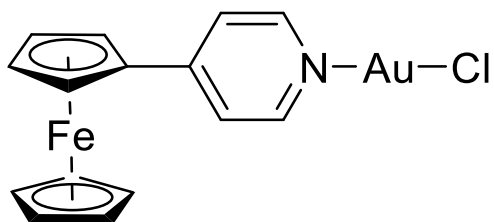
Bylo provedeno NMR spektroskopické měření. Spektrum je zobrazeno v kapitole 2.4.2, NMR spektroskopie (Spektrum 1). Po ověření, že byla připravena správná látka, bylo pokračováno přípravou zlatného komplexu.

2.3 Syntéza zlatného komplexu

Zlatný komplex byl připraven reakcí **látko 2** s $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ v dichlormethanu. Bylo odváženo 26,3 mg **látko 2** (0,100 mmol) a toto množství bylo rozpuštěno v 5 ml dichlormethanu. Za stálého míchání při laboratorní teplotě byl přidán $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ (31,5 mg, 0,107 mmol). Po hodině míchání byla reakční směs odpařena na odparce. Bylo naváženo 23,2 mg produktu (**látko 3**), což odpovídá výtěžku 47 %. Bylo změřeno vodíkové (Spektrum 2) i uhlíkové NMR

spektrum **látky 3**. Vodíkové spektrum je uvedeno v kapitole 2.4.2, NMR spektroskopie.

V kapitole 2.4.1, Rentgenová strukturní analýza je navíc uvedena krystalová struktura **látky 3**.



Látka 3: Chlorido-(4-ferrocenylpyridin)zlatný

2.4 Charakterizace

2.4.1 Rentgenová strukturní analýza

Pro určení přesné struktury krystalické látky, tedy získání polohy atomů, vazebných úhlů, torzních úhlů a dalších parametrů, které jsou uvedeny v tabulce níže, byla použita rentgenová difrakce. Jelikož látka ozařovaná rentgenovým zářením není amorfní, ale krystalická, nedochází při interferenci paprsků k celkovému vyrušení, ale v určitých směrech dochází ke konstruktivní interferenci difraktovaných paprsků a jejich příspěvky k celkové intenzitě se sčítají. Právě monokrystal, který byl ozařovanou látkou, má periodickou strukturu a může sloužit jako mřížka.

Metodou rentgenové difrakce byla určena krystalová struktura komplexu. Parametry charakterizující krystal jsou uvedeny v tabulce 3. V monokrystalu byly k vidění dvě strukturně nezávislé jednotky komplexu, proto jsou v tabulce 3 uvedeny dvě sady parametrů. V tabulce 4 jsou poté uvedeny délky vazeb v krystalu [AuCl(4-fcpy)].

Tabulka 2: Krystalová data a strukturní parametry komplexu [AuCl(4-fcpy)]

[AuCl(4-fcpy)]	
empirický vzorec	C ₁₅ H ₁₃ AuClFeN
molární hmotnost [g · mol ⁻¹]	495,53
krystalová soustava	monoklinická
prostorová grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> [Å]	7.7924(3)
<i>b</i> [Å]	9.8574(4)
<i>c</i> [Å]	35.1187(15)
α [°]	90
β [°]	94.025(2)
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	2690.91(19)
<i>Z</i>	8
ρ [g · cm ⁻³]	2,446
<i>F</i> (000)	1856
λ (MoK α) [Å]	0,71073
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	12,150
Celkový počet difrakcí	80055
Nezávislé difrakce	6176
Pozorované difrakce	5800
Parametry	343
R_{int} ⁵	0,0470
R (pozorované difrakce) ⁶	0,0436
R (všechny difrakce) ⁷	0,0464
wR (pozorované difrakce) ⁸	0,0985

⁵ $R_{int} = \frac{\sum |F_o^2 - F_o(\text{mean})^2|}{\sum F_o^2}$, kde $F_o(\text{mean})$ je průměrná intenzita symetricky ekvivalentních difrakcí

⁶ Pozorované difrakce jsou difrakce s $I_o > 2\sigma(I_o)$

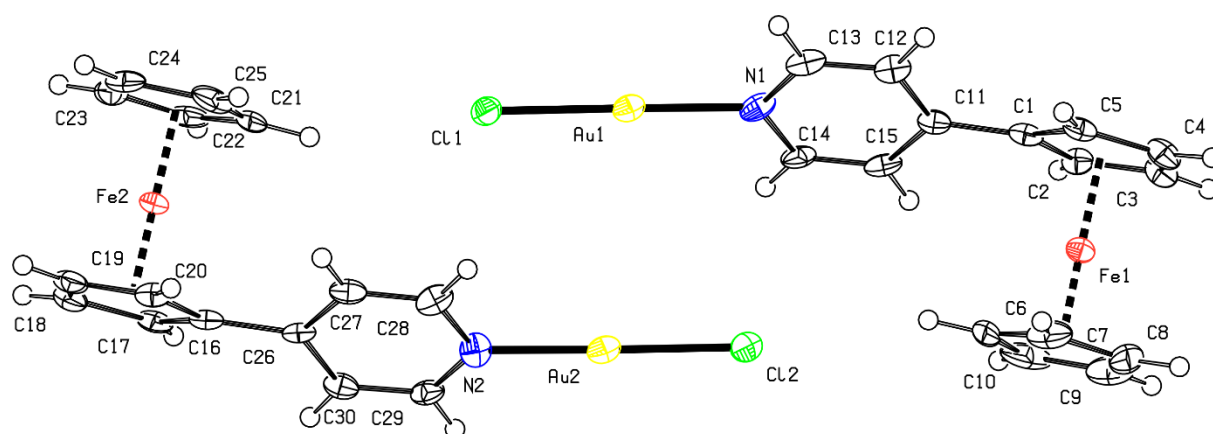
⁷ $R = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum F_o}$

⁸ $wR = \left[\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{\frac{1}{2}}$

Tabulka 3: Vzdálenosti atomů v krystalu

Komplex 1			Komplex 2		
atom 1	atom 2	vzdálenost atomů [Å]	atom 1	atom 2	vzdálenost atomů [Å]
Au1	N1	2.032(8)	Au2	N2	2.022(8)
Au1	C11	2.246(2)	Au2	C12	2.250(2)
Fe1	C10	2.021(10)	Fe2	C20	2.033(9)
Fe1	C9	2.022(11)	Fe2	C19	2.035(9)
Fe1	C6	2.026(10)	Fe2	C16	2.036(8)
Fe1	C2	2.027(8)	Fe2	C25	2.042(10)
Fe1	C3	2.032(9)	Fe2	C24	2.044(9)
Fe1	C4	2.037(9)	Fe2	C17	2.041(9)
Fe1	C7	2.039(10)	Fe2	C21	2.043(9)
Fe1	C1	2.039(9)	Fe2	C22	2.044(9)
Fe1	C8	2.042(9)	Fe2	C23	2.047(9)
Fe1	C5	2.058(9)	Fe2	C18	2.055(9)
N1	C13	1.349(12)	N2	C29	1.346(12)
N1	C14	1.367(12)	N2	C28	1.352(12)
C1	C5	1.430(12)	C16	C17	1.430(12)
C1	C2	1.442(12)	C16	C20	1.431(12)
C1	C11	1.460(13)	C16	C26	1.474(13)
C10	C9	1.371(17)	C21	C25	1.422(16)
C10	C6	1.407(19)	C21	C22	1.428(15)
C10	H10	0.9500	C21	H21	0.9500
C2	C3	1.411(13)	C17	C18	1.426(13)
C2	H2	0.9500	C17	H17	0.9500
C3	C4	1.415(12)	C18	C19	1.437(13)
C3	H3	0.9500	C18	H18	0.9500
C4	C5	1.435(13)	C19	C20	1.410(13)
C4	H4	0.9500	C19	H19	0.9500
C5	H5	0.9500	C20	H20	0.9500
C6	C7	1.422(17)	C22	C23	1.409(14)
C6	H6	0.9500	C22	H22	0.9500
C7	C8	1.414(14)	C23	C24	1.418(13)
C7	H7	0.9500	C23	H23	0.9500
C8	C9	1.407(15)	C24	C25	1.413(14)
C8	H8	0.9500	C24	H24	0.9500
C9	H9	0.9500	C25	H25	0.9500
C11	C12	1.394(12)	C26	C27	1.389(12)
C11	C15	1.409(12)	C26	C30	1.404(12)
C12	C13	1.372(13)	C27	C28	1.371(13)
C12	H12	0.9500	C27	H27	0.9500
C13	H13	0.9500	C28	H28	0.9500
C14	C15	1.344(13)	C29	C30	1.365(13)
C14	H14	0.9500	C29	H29	0.9500
C15	H15	0.9500	C30	H30	0.9500

Délka vazeb mezi zlatem a chlorem je v prvním komplexu 2,246(2) Å, v druhém komplexu 2,250(2) Å. Vzdálenost mezi zlatem a pyridinovým dusíkem je v prvním komplexu 2,032(8) Å, v druhém komplexu 2,022(8) Å. Tyto vzdálenosti jsou ve shodě se vzdálenostmi ze článku Elnaz Hobbolahi et al. [18], kde byla určována struktura chlorido-(4-vinylpyridin)zlatného komplexu – vzdálenost mezi zlatem a chloridem byla 2,248(3) Å, vzdálenost mezi zlatem a dusíkem byla 2,025(8) Å. Byl určen také vazebný úhel, který svírají chlor, zlato a pyridinový dusík. Tento úhel je 179,3(2)° pro první komplex a 179,1(2)° pro druhý komplex. Tento úhel se mírně liší od úhlu uvedeném v již zmíněném článku (177,7(2)°) [17]. Získaný úhel je však velmi blízký 180°, což je očekávaný úhel vzhledem k preferované lineární geometrii zlatných komplexů, o které jsem se zmínil v úvodu. Byl také zjištěn torzní úhel mezi pyridinovým kruhem a cyklopentadienylovým kruhem, tedy úhel mezi uhlíky C12, C11, C1 a C5, respektive C30, C26, C16 a C17. Pro první uvedenou čtveřici torzní úhel činí 28,36°, pro druhou čtveřici činí 30,73°. Na obrázku níže je uvedena krystalová struktura s očíslovanými a označenými atomy vygenerovaná programem Platon a upravená v programu CorelDRAW.



Obrázek 18: Krystalová struktura komplexu [AuCl(fcpy)]

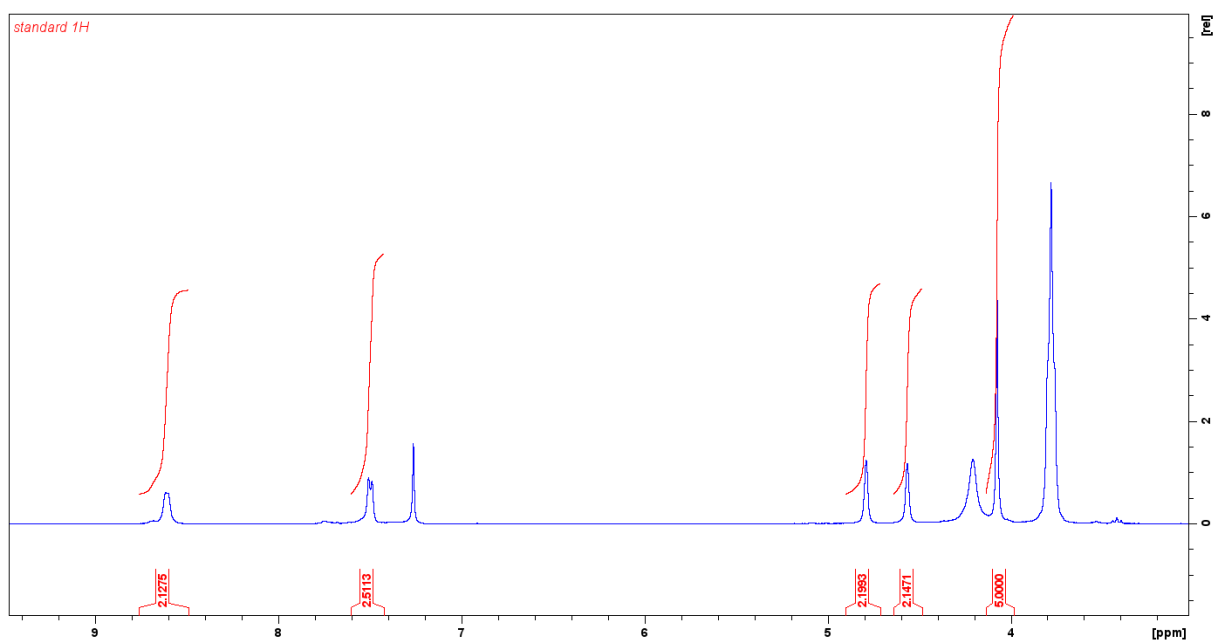
2.4.2 NMR spektroskopie

Nukleární magnetická rezonance je analytická metoda, která slouží k identifikaci látky, určení její struktury (popřípadě izomerie) a čistoty organických, popřípadě organokovových sloučenin. Tato metoda je založená na interakci magnetických momentů jader s vnějším magnetickým polem. Výsledné spektrum je produktem Fourierovy transformace FIDu, což je signál vyvolaný precesí magnetického momentu jádra podle souřadnicové osy z.

Byla naměřena vodíková ^1H NMR spektra látek **2** a **3**, vedle toho bylo naměřeno uhlíkové ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR spektrum látky **3**, HMBC a HSQC spektra látky **3**. Tato spektra byla naměřena na přístroji Bruker 400 MHz. NMR spektrum látky **1** měřeno nebylo.

V této kapitole uvádím naměřená vodíková NMR spektra látek **2** a **3**. Pod vodíkovými spektry uvádím přiřazení signálů ze spekter k jednotlivým vodíkům v látkách **2** a **3**.

2.4.2.1 Látka 2

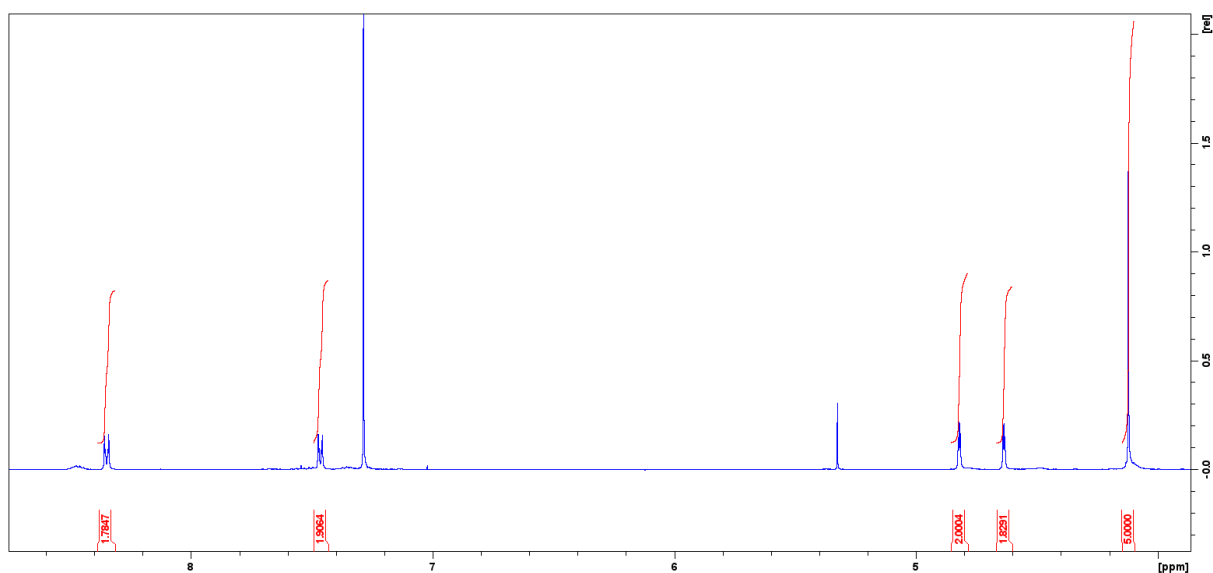


Spektrum 1: ^1H NMR spektrum 4-ferrocenylpyridinu v CDCl_3

Na spektru jsou vyznačeny a integrovány signály vodíků, které náleží připravené látce, tedy 4-ferrocenylpyridinu. Ve spektru se nachází 5 signálů, které náležejí 4-ferrocenylpyridinu o přibližných intenzitách 2, 2, 2, 2 a 5, což odpovídá dvěma dvojicím ekvivalentních vodíků na pyridinovém kruhu, dvěma dvojicím ekvivalentních vodíků na substituovaném cyklopentadienylovém kruhu a pěti ekvivalentních vodíků na nesubstituovaném cyklopentadienylovém kruhu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4,07 (br, 5 H, fc), 4,57 (br, 2 H, fc), 4,79 (br, 2 H, fc), 7,50 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H, py), 8,62 (d, $J = 3,0$ Hz, 2 H, py).

2.4.2.2 Látka 3



Spektrum 2: ^1H NMR spektrum $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$ v CDCl_3

Na spektru jsou vyznačeny a integrovány signály vodíků, které náleží připravené látce, tedy $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$. Ve spektru se nachází 5 signálů, které náležejí $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$, o přibližných intenzitách 2, 2, 2, 2 a 5, což odpovídá očekávaným signálům, vzhledem k tomu, že ve struktuře látky se nenachází žádný nový vodík ve srovnání s 4-ferrocenylpyridinem.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4,12 (br, 5 H, fc), 4,63 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, fc), 4,82 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H, fc), 7,46 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H, py), 8,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 2 H, py). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR: 67,8; 70,7; 72,4; 122,7; 151,3.

Ve srovnání se signály na vodíkovém NMR spektru ligandu 4-ferrocenylpyridinu jsou signály na vodíkovém NMR spektru komplexu $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$ ostřejší. Signály analogických vodíků jsou v jednotlivých spektrech posunuty pouze nepatrně k nižším hodnotám u $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$, přičemž nejvyššího odchylení dosahuje nejzazší pyridinový vodík (v zápisu pátý), a to 0,27 ppm, posun z 8,62 ppm ve spektru 4-ferrocenylpyridinu k 8,35 ppm ve spektru $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]$. Signály ve druhém spektru jsou navíc ostřejší ve srovnání s rozšířenými signály v prvním spektru a je to obzvláště patrné u dvojice signálů, které náležejí dvěma dvojcím ekvivalentních vodíků na substituovaném cyklopentadienylovém kruhu, jimž na prvním spektru náležely obtížně definovatelné široké signály v oblasti 4,5 až 5,0 ppm. V druhém spektru jsou již tyto signály ostré a definovatelné jako triplety. U vodíkových signálů náležejících dvěma dvojcím vodíků na pyridinovém kruhu se již při analýze prvního spektra dalo soudit, že se jedná o dublety, i když nejzazší signál (v zápise pátý) je velmi rozšířený. Ve spektru zlatného komplexu jsou tyto signály již ostřejší a definovatelné jako dublety, i když jsou tyto dublety ještě rozštěpené.

V uhlíkovém spektru bylo patrných 5 signálů v oblasti 67 ppm až 152 ppm. Očekávaných bylo signálů 7 (3 signály uhlíků z pyridinového kruhu, 1 signál 5 ekvivalentních uhlíků na nesubstituovaném cyklopentadienylovém kruhu a 3 signály uhlíků na substituovaném cyklopentadienylovém kruhu), ve spektru se však nalézají pouze 5 signálů uhlíku (signál kolem 77 ppm náleží rozpouštědлу trichlormethanu). Je možné, že zbylé dva signály splynuly se signálem jiného uhlíku, se signálem rozpouštědla či kvůli nízké intenzitě zanikly v šumu.

2.4.3 Hmotnostní spektrometrie

Hmotnostní spektroskopie je analytická metoda, která spočívá v rozštěpení složitějších organických či organokovových sloučenin na jednodušší nabitě fragmenty a jejich následné rozdělení na základě poměru m/z , tedy poměru mezi molekulovou hmotností fragmentu a nábojového čísla fragmentu. O rozsahu fragmentace rozhoduje volba ionizační technik. Tyto techniky se rozdělují na tvrdé a měkké. Byla naměřena hmotnostní spektra látek **2** a **3** a byla použita metoda ionizace ESI, která patří mezi měkké ionizační techniky, při nichž nedochází k rozsáhlé fragmentaci molekuly.

V hmotnostním spektru látky **2** byl nalezen signál o poměru m/z 264,15, který odpovídá molekulovému iontu $[\text{fcpy}]^+$ a byl ze všech signálů nejintenzivnější. Vedle tohoto signálu byl ve spektru nalezen ještě signál o hodnotě m/z 265,16 o výrazně nižší intenzitě, který je ve spektru přítomen kvůli přirozenému izotopovému zastoupení uhlíku ^{13}C . Vzhledem k počtu uhlíků v molekule (15) a podílu přirozeně se vyskytujícího izotopu ^{13}C (1,1 %, na ^{12}C připadá 98,9 %) by intenzita tohoto signálu měla být přibližně 6krát menší. Ve spektru je tato intenzita 6,04krát menší, což je v souladu s teoretickou hodnotou. Dále se ve spektru nachází signál o m/z 340,16, který odpovídá fragmentu $[\text{fc}(\text{py})_2]^+$.

V hmotnostním spektru látky **3** nebyl nalezen signál molekulového iontu $[\text{AuCl}(4\text{-fcpy})]^+$. I na tomto spektru byl nalezen intenzivní signál o hodnotě m/z 264,10, který znovu odpovídá iontu $[4\text{-fcpy}]^+$, na hodnotě 265,08 byl opět nalezen signál, který souvisí s přirozeným izotopovým zastoupením ^{13}C . Další výrazné signály se nacházejí v oblasti kolem m/z 340. Výrazný signál na 340,11 odpovídá opět iontu $[\text{fc}(\text{py})_2]^+$. Dále je ve spektru výrazný signál na m/z 521,99, který nemůže náležet molekulovému iontu a nejspíše se bude jednat o dvojjadernou částici můstkovanou chloridem či methoxidovým aniontem. Ve spektru se vyskytuje ještě jeden signál, a to signál m/z 723,11, který odpovídá částici $[\text{Au}(\text{fcpy})_2]^+$.

2.5 Katalýza

Katalytické schopnosti připraveného zlatného komplexu byly studovány na cyklizaci N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidů (Schéma 7), o aplikaci zlatných komplexů při cyklizačních reakcích bylo pojednáno v úvodu práce.

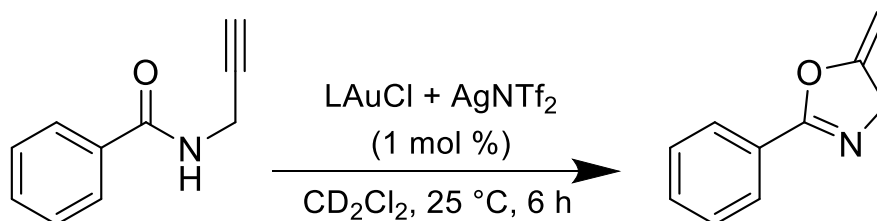


Schéma 7: Cyklizace N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidů

Před popisem samotného postupu použitého při katalytické reakci bude krátce pojednáno o mechanismu cyklizace N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidů katalyzované zlatným komplexem. Reakce může být katalyzována buď samotným komplexem v neaktivní formě LAuCl, nebo aktivní částicí LAu⁺, přičemž katalyticky aktivní částice je generována pomocí přítomné stříbrné soli (v tomto případě triflimidu stříbrného). V prvním kroku katalytického cyklu je na zlato koordinován alkyne N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidů, dochází k π koordinaci násobné vazby. V dalším kroku dochází k přesmyku z π koordinace na σ vazbu mezi zlatem a kyslíkem, nekoordinovaný uhlíkový atom je atakován amidovým kyslíkem za vzniku pětičlenného cyklu. Amidový dusík je následně deprotonován přítomnou bází – roli báze může plnit přidaná báze, nebo protiont zlatného komplexu, rozpouštědlo či samotný ligand. Proton je následně navrácen na dvojnou vazbu, která se nachází mimo cyklus, čímž dvojná vazba zaniká. Tato vazba je ovšem vzápětí obnovena dekoordinací zlata, čímž vzniká konečný produkt katalyzované reakce. Mechanismus je zobrazen níže (Schéma 8). [19]

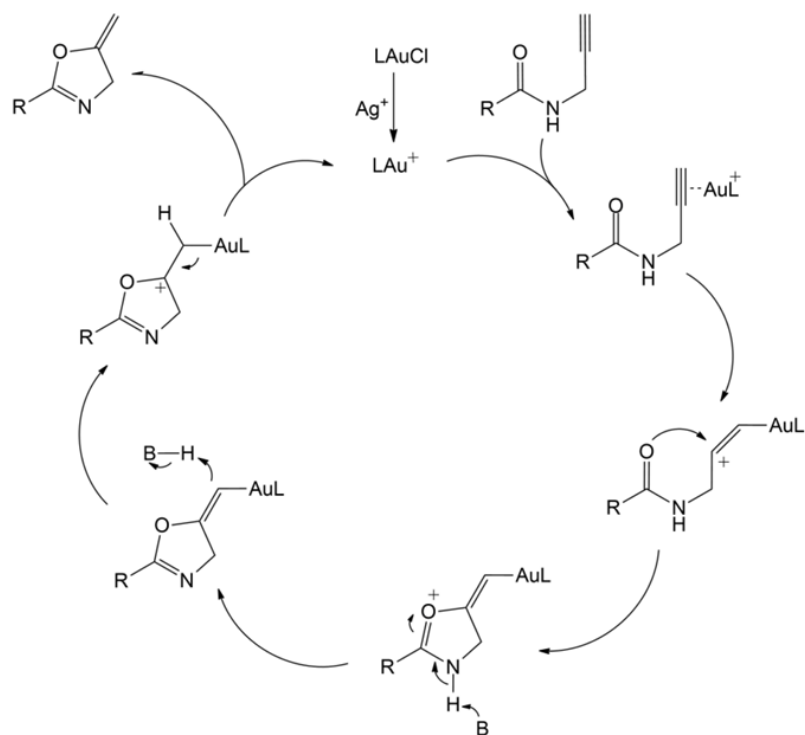
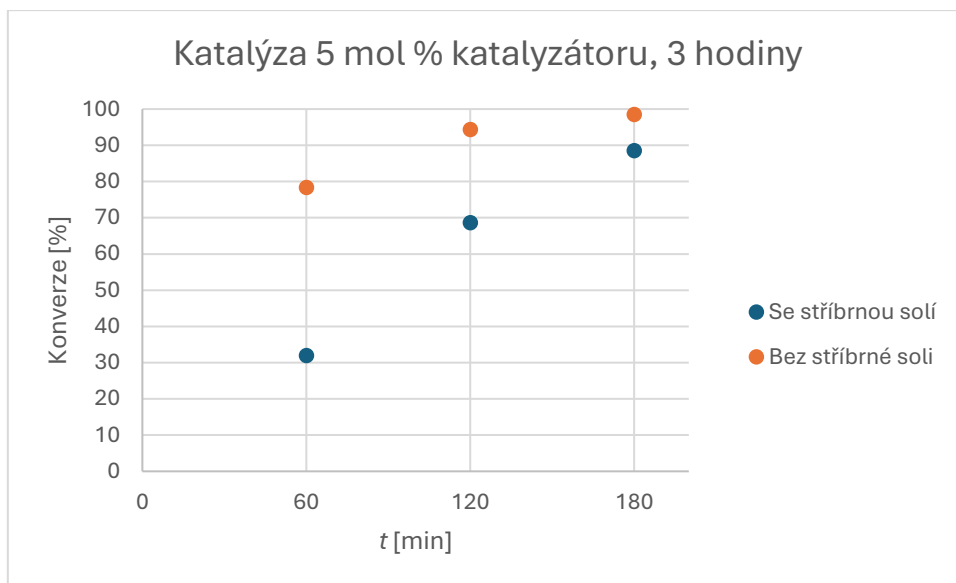


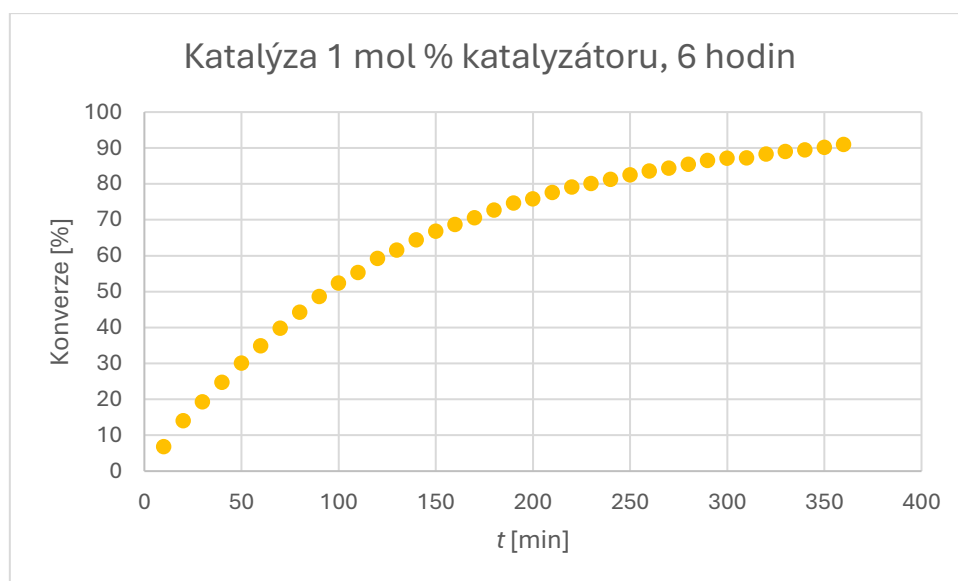
Schéma 8: Cyklizace *N*-(prop-2-yn-1-yl)benzamidu katalyzovaná zlatným komplexem

Reakce byla prováděna s 0,1 mmol substrátu a s 5 mol % připraveného zletného katalyzátoru. Jako kokatalyzátor byla použita stříbrná sůl triflimid stříbrný, který generoval *in situ* katalyticky aktivní zlatnou částici abstrakcí chloridu. Reakce byla prováděna v deuterovaném dichlormethanu po dobu 3 hodin. Vedle toho byla také provedena stejná reakce bez přidání triflimidu stříbrného. Reakce byla také prováděna za stejných podmínek po dobu 3 hodin. Průběh reakce byl v obou případech zaznamenáván pomocí ^1H NMR na přístroji Varian Unity 300 při 300 MHz v hodinových intervalech. Průběh reakce je vyobrazen v Grafu 1, kde je zaznamenávána konverze produktu v závislosti na čase. Konverze byla získána porovnáváním intenzity CH_2 skupiny výchozí látky a produktu.



Graf 1: Graf závislosti konverze na čase t pro reakční směs se stříbrnou solí a bez stříbrné soli s 5 mol % katalyzátoru

Z grafu 1 je patrné, že reakce bez stříbrné soli probíhá rychleji. Byla proto provedena reakce s 0,1 mmol substrátu, 1 mol % zlatného katalyzátoru a bez přidání stříbrné soli. Opět byl jako rozpouštědlo použit deuterovaný dichlormethan a reakce probíhala v kyvetě při 25 °C po dobu 6 hodin. Průběh reakce byl opět zaznamenáván pomocí ^1H NMR na přístroji Bruker Ascend 600 MHz při 600 MHz v 10minutových intervalech. Průběh reakce je vyobrazen v Grafu 2.



Graf 2: Graf závislosti konverze na čase t pro reakční směs bez stříbrné soli s 1 mol % katalyzátoru

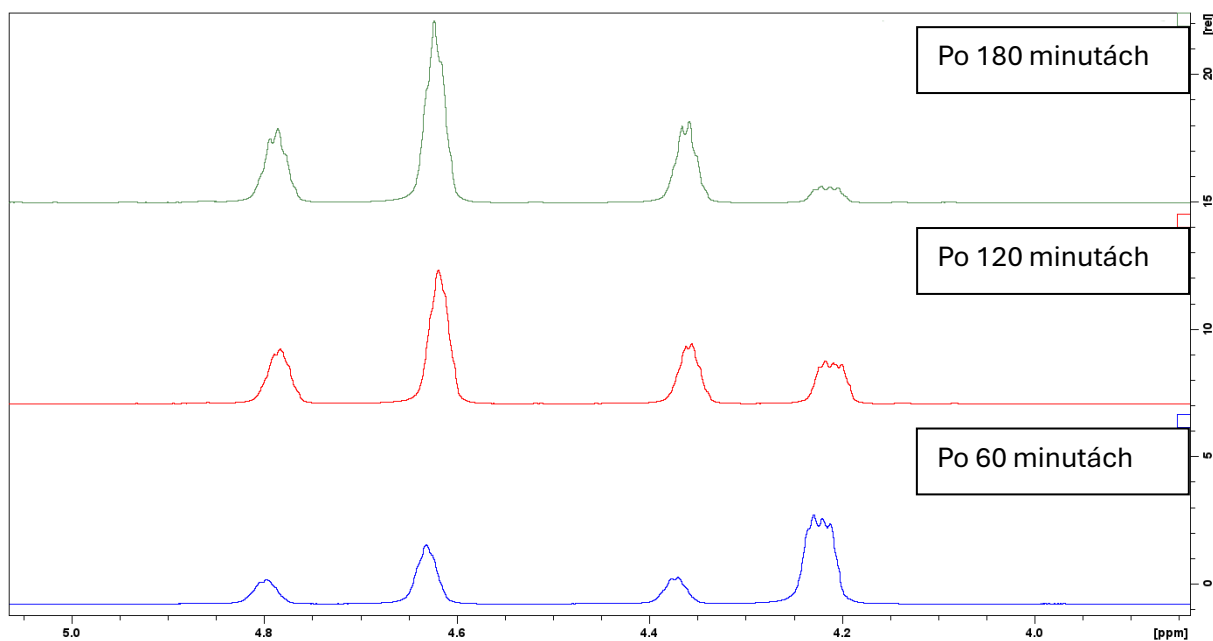
Níže uvádím srovnání konverze v jednotlivých reakcích (Tabulka 4).

Tabulka 4: Srovnání konverze při jednotlivých reakcích

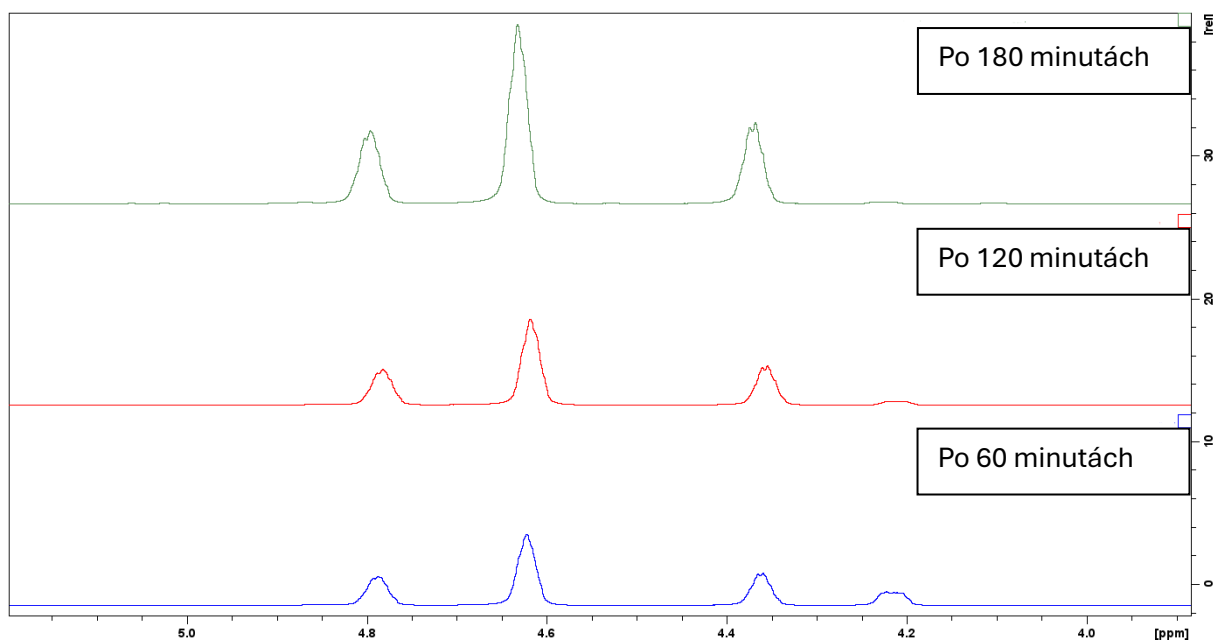
Reakční směs	Konverze po 60 minutách [%]	Konverze po 120 minutách [%]	Konverze po 180 minutách [%]
5 mol % katalyzátoru, AgTNf_2	32	69	88
5 mol % katalyzátoru, bez AgTNf_2	78	94	98
1 mol % katalyzátoru, bez AgTNf_2	35	59	73

Z tabulky je patrné, že nejvyšší konverze je dosaženo bez stříbrné soli s 5 mol % katalyzátoru, konverze je po 180 minutách o 10 % vyšší než pro reakční směs se stříbrnou solí. Bylo očekávatelné, že konverze bude vyšší pro reakční směs s vyšším molárním množstvím katalyzátoru, ovšem z výsledků lze usoudit, že reakce probíhá lépe bez kokatalyzátoru v podobě stříbrné soli. Konverze pro reakční směs s 1 mol % katalyzátoru je výrazně nižší, 90 % konverze bylo dosaženo až po 350 minutách. Na závěr této kapitoly uvádím ^1H NMR spektra

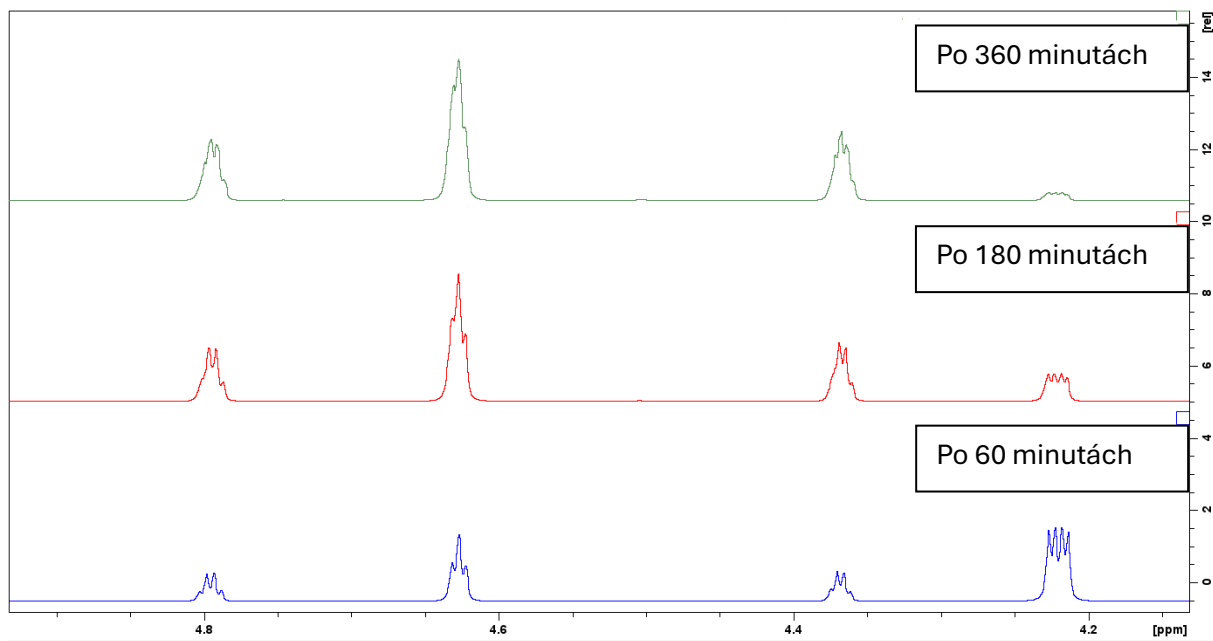
jednotlivých reakčních směsí (Spektra 3 – 5). Je zobrazena část spekter, kde jsou k vidění signály výchozí látky i produktu (CH₂ skupině produktu náleží signál na 4,62 ppm, druhý zleva, CH₂ skupině výchozí látky náleží signál na 4,22 ppm, signál vpravo).



Spektrum 3: Spektra reakční směsi s 5 mol % katalyzátoru se stříbrnou solí po 60, 120 a 180 minutách



Spektrum 4: Spektra reakční směsi s 5 mol % katalyzátoru bez stříbrné soli po 60, 120 a 180 minutách



Spektrum 5: Spektra reakční směsi s 1 mol % katalyzátoru bez stříbrné soli po 60, 180 a 360 minutách

3 Závěr

Byl připraven komplex $[\text{AuCl}(\text{fcpy})]$ podle výše zmíněného postupu a nadále byl charakterizován pomocí ^1H NMR, ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR, hmotnostní spektrometrie a rentgenové difrakce. Data získaná jednotlivými metodami jsou uvedena v kapitole 2.4, Charakterizace. Byla také zkoumána katalytická schopnost komplexu při cyklizaci N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidů, kdy nejprve jako kokatalyzátor v reakční směsi byla vedle zlatného komplexu přítomna stříbrná sůl triflimid stříbrný a posléze pouze se zlatným komplexem přítomným v reakční směsi. Katalytická reakce byla sledovaná pomocí ^1H NMR spektroskopie. Po každé hodině bylo naměřeno ^1H NMR spektrum reakční směsi a pomocí integrálních intenzit signálu analogických vodíků výchozí látky a produktu byl určen stupeň konverze. Také byla pomocí ^1H NMR spektroskopie sledována též katalytická reakce bez přítomnosti stříbrné soli triflimidu stříbrného po dobu šesti hodin, přičemž ^1H NMR spektrum bylo zaznamenáváno po každých 10 minutách. Získaná data, tedy závislosti stupně konverze na čase, jsou uvedena v kapitole 2.5, Katalýza. Reakce probíhala rychleji bez přítomnosti stříbrné soli.

Při získávání čistého ligandu byla využita kromě směsi dichlormethan:methanol, která je uvedena v kapitole 2.2 Syntéza 4-ferrocenylpyridinu, i směs ethylacetát:cyklohexan. I touto metodou byl získán čistý 4-ferrocenylpyridin (ověřeno pomocí ^1H NMR spektroskopie) s podobným výtěžkem, ovšem metoda byla nevýhodná, neboť při ní docházelo k velké spotřebě rozpouštědla ethylacetátu.

4 Seznam použitých zkratek

bipy	bipyridin
Cp	Cyklopentadienyl
dppe	1,3-bis(difenylfosfino)ethan
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propan
ER	endoplazmatické retikulum
Fc	Ferrocen
Fcpy	Ferrocenylpyridin
GPx	glutathionperoxidáza
GR	glutathionreduktáza
GSH	glutathion
ID	jodthyronindejodináza
LYP	lymfoidní tyrosinfosfatáza
OTf	Trifluormethansulfonát
Pc	ftalocyanin
PTP	proteinová tyrosinfosfatáza
Py	Pyridin
RA	revmatoidní artritida
ROS	reaktivní formy kyslíku
TPP	Tetrafenylporfyrin
TrxR	thioredoxin reduktáza

5 Použitá literatura

1. LAGUNA, Antonio a LAGUNA, Mariano, 1999. Coordination chemistry of gold(II) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. Vol. 193–195, s. 837–856. DOI 10.1016/S0010-8545(99)00141-1.
2. GHOSH, Sumit, 2019. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*. Vol. 88, s. 102925. DOI 10.1016/j.bioorg.2019.102925.
3. HUAIZHI, Zhao a YUANTAO, Ning, 2001. China's ancient gold drugs. *Gold Bulletin*. Vol. 34, č. 1, s. 24–29. DOI 10.1007/BF03214805.
4. GIELEN, Marcel a TIEKINK, Edward R.T. (ed.), *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*, s. 507–527. 1. Wiley. ISBN 978-0-470-86403-6. DOI 10.1002/0470864052.ch26.
5. ZOU, Taotao et al., 2015. Chemical biology of anticancer gold(III) and gold(I) complexes. *Chemical Society Reviews*. Vol. 44, č. 24, s. 8786–8801. DOI 10.1039/C5CS00132C.
6. OTT, I., 2017. Medicinal Chemistry of Metal N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes. In : *Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells*, s. 147–179. Elsevier. ISBN 978-0-12-803814-7. DOI 10.1016/B978-0-12-803814-7.00005-8.
7. MARICONDA, Annaluisa et al., 2022. N-Heterocyclic Carbene Gold Complexes Active in Hydroamination and Hydration of Alkynes. *Catalysts*. Vol. 12, č. 8, s. 836. DOI 10.3390/catal12080836.
8. MOMA, J.A., NTHO, T.A. a SCURRELL, Michael, 2016. Gold-Catalysed Reactions. In : MISHRA, Neeraj Kumar (ed.), *Catalytic Application of Nano-Gold Catalysts*. InTech. ISBN 978-953-51-2640-9. DOI 10.5772/64103.
9. GONELL, Sergio a REEK, Joost N. H., 2019. Gold-catalyzed Cycloisomerization Reactions within Guanidinium M₁₂L₂₄ Nanospheres: the Effect of Local

- Concentrations. *ChemCatChem*. Vol. 11, č. 5, s. 1458–1464.
DOI 10.1002/cctc.201900089.
10. LIU, Kai et al., 2019. Gold-Catalyzed Oxidative Biaryl Cross-Coupling of Organometallics. *Chem*. Vol. 5, č. 10, s. 2718–2730.
DOI 10.1016/j.chempr.2019.07.023.
11. STYLIANAKIS, Ioannis a KOLOCOURIS, Antonios, 2023. Comprehensive Overview of Homogeneous Gold-Catalyzed Transformations of π -Systems for Application Scientists. *Catalysts*. Vol. 13, č. 6, s. 921. DOI 10.3390/catal13060921.
12. MANFREDI, Norberto et al., 2020. Ferrocene Derivatives Functionalized with Donor/Acceptor (Hetero)Aromatic Substituents: Tuning of Redox Properties. *Energies*. Vol. 13, č. 15, s. 3937. DOI 10.3390/en13153937.
13. MU, Changhua et al., 2018. Activation by Oxidation: Ferrocene-Functionalized Ru(II)-Arene Complexes with Anticancer, Antibacterial, and Antioxidant Properties. *Inorganic Chemistry*. Vol. 57, č. 24, s. 15247–15261. DOI 10.1021/acs.inorgchem.8b02542.
14. BURGOYNE, Andrew R. et al., 2017. Tripodal Half-Sandwich Rhodium and Iridium Complexes Containing Sulfonate and Pyridinyl Entities as Antitumor Agents. *European Journal of Inorganic Chemistry*. Vol. 2017, č. 45, s. 5379–5386.
DOI 10.1002/ejic.201700704.
15. RAJPUT, Jaisheila et al., 2004. Synthesis, characterization and cytotoxicity of some palladium(II), platinum(II), rhodium(I) and iridium(I) complexes of ferrocenylpyridine and related ligands. Crystal and molecular structure of trans-dichlorobis(3-ferrocenylpyridine)palladium(II). *Journal of Organometallic Chemistry*. Vol. 689, č. 9, s. 1553–1568. DOI 10.1016/j.jorganchem.2004.01.034.

16. YAN, Ligang, HAN, Limin a XIE, Ruijun, 2019. Synthesis and catalytic performance of 2-ferrocenylpyridine palladacycle complexes. *Journal of Coordination Chemistry*. Vol. 72, č. 16, s. 2705–2721. DOI 10.1080/00958972.2019.1662898.
17. ŠTĚPNIČKA, Petr et al., 2010. Synthesis, Structural Characterization, and Catalytic Evaluation of Palladium Complexes with Homologous Ferrocene-Based Pyridylphosphine Ligands. *Organometallics*. Vol. 29, č. 14, s. 3187–3200. DOI 10.1021/om100339p.
18. HOBOLLAHI, Elnaz, LIST, Manuela a MONKOWIUS, Uwe, 2019. Poly(4-vinylpyridine) as ligand for Au(I) and Zn(II) cations: luminescent metal-containing polymers. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. Vol. 150, č. 5, s. 877–883. DOI 10.1007/s00706-019-2382-4.
19. REZAZGUI, David. *Příprava P,N-donorových ferrocenových ligandů pomocí spojovacích reakcí*. Diplomová práce, vedoucí Schulz, Jiří. Praha: Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra anorganické chemie, 2022.