

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA VŠEOBECNEJ A ANORGANICKEJ CHÉMIE

**SYNTÉZA A CHARAKTERIZÁCIA VANADOCENOVÝCH
KOMPLEXOV S DITIOKARBAMÁTMÍ**

BAKALÁRSKA PRÁCA

Autor: Diana Súkeníková

Vedúci práce: prof. Ing. Jaromír Vinklárek, Dr.

2017

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF GENERAL AND INORGANIC CHEMISTRY

**SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF VANADOCENE
COMPLEXES WITH DITHIOCARBAMATES**

BACHELOR THESIS

Author: Diana Súkeníková

Supervisor: prof. Ing. Jaromír Vinklárek, Dr.

2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Diana Súkeníková**
Osobní číslo: **C14493**
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**
Název tématu: **Syntéza a charakterizace vanadocenových komplexů s dithiokarbamátovými ligandy**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Zpracujte literární rešerši zaměřenou na možnosti přípravy vanadocenových komplexů s *S,S*-chelátujícími ligandy.
2. Syntetizujte vanadocenové komplexy s vybranými dithiokarbamátovými ligandy.
3. Připravené komplexy charakterizujte pomocí vhodných analytických a spektroskopických metod.
4. Na základě rozpustnosti v různých mediích vyberte komplexy vhodné pro testy cytotoxické aktivity.
5. Získaná experimentální data vyhodnoťte a zpracujte.
6. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

prof. Ing. Jaromír Vinklárek, Dr.

Katedra obecné a anorganické chemie

Konzultant bakalářské práce:

Ing. Jan Honzíček, Ph.D.

Ústav chemie a technologie makromolekulárních látek

Datum zadání bakalářské práce: **28. února 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prehlasujem:

Túto prácu som vypracovala samostatne. Všetky literárne pramene a informácie, ktoré som v práci použila, sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Bola som oboznámená s tým, že sa na moju prácu vzťahujú práva a povinnosti vyplývajúce zo zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, najmä so skutočnosťou, že Univerzita Pardubice má právo na uzavretie licenčnej zmluvy o využití tejto práce ako školského diela podľa § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tým, že pokiaľ dôjde k použitiu tejto práce mnou alebo bude poskytnutá licencia o použití inému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávnená odo mňa požadovať primeraný príspevok na úhradu nákladov, ktoré na vytvorenie diela vynaložila, a to podľa okolností až do jej skutočnej výšky.

Súhlasím s prezenčným sprístupnením svojej práce v Univerzitnej knižnici Univerzity Pardubice.

V Pardubiciach dňa 3. 7. 2017

Diana Súkeníková

Pod'akovanie

Rada by som pod'akovala prof. Ing. Jaromírovi Vinklárkovi, Dr. za čas a trpezlivosť pri konzultáciách, za hodnotné a cenné rady a za odborné vedenie počas písania bakalárskej práce. Ďalej by som chcela pod'akovať Ing. Janovi Honzíčkovi, Ph.D. za vecné pripomienky k tejto práci. V neposlednom rade moje pod'akovanie patrí doktorandom za ich rady spojené s experimentálnou časťou bakalárskej práce.

Samozrejme, ďakujem mojej rodine, priateľovi a kamarátom za podporu počas celého bakalárskeho štúdia.

ANOTÁCIA

Táto bakalárska práca sa zaoberá prípravou vanadocenových a 1, 1'-dimetylvanadocenových komplexov s ditiokarbamátmi a ich charakterizáciou analytickými a spektroskopickými metódami. Príprava komplexov spočíva v reakcii Cp_2VCl_2 (**1**), resp. $(\text{MeCp})_2\text{VCl}_2$ (**1a**) s príslušnými ditiokarbamátovými ligandami vo vodnom prostredí. Touto reakčnou cestou boli pripravené komplexy $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (**7**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (**7a**), $[\text{VCp}_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (**8**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (**8a**), $[\text{VCp}_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (**9**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (**9a**), $[\text{VCp}_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (**10**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (**10a**), $[\text{VCp}_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (**11**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (**11a**). Priebeh syntézy a izolované produkty boli študované pomocou EPR spektroskopie. U komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (**8a**) bola navrhnutá štruktúra potvrdená RTG analýzou.

Kľúčové slová: lomené metalloceny, vanadocenové komplexy, 1, 1'-dimetylvanadocenové komplexy, ditiokarbamáty, chelátujúce ligandy, EPR spektroskopia

ANNOTATION

This bachelor thesis has been focused on synthesis of vanadocene and 1, 1'-dimethylvanadocene complexes with dithiocarbamates and their characterization using analytical and spectroscopic methods. Synthesis of the complexes involves reaction of Cp_2VCl_2 (**1**), resp. $(\text{MeCp})_2\text{VCl}_2$ (**1a**) with appropriated dithiocarbamates in the aquatic mixture. Complexes: $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (**7**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (**7a**), $[\text{VCp}_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (**8**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (**8a**), $[\text{VCp}_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (**9**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (**9a**), $[\text{VCp}_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (**10**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (**10a**), $[\text{VCp}_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (**11**), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (**11a**) were prepared by this reaction route. The process and the isolated products were studied by EPR spectroscopy. The proposed structure of complex $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (**8a**) was confirmed by X-ray analysis.

Keywords: bent metallocenes, vanadocene complexes, 1, 1'-dimethylvanadocene complexes, dithiocarbamates, chelating ligands, EPR spectroscopy

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1	Substitúcia Cp kruhov metylskupinami	15
Obrázok 2	Substitúcia Cp kruhov metoxyskupinami	16
Obrázok 3	<i>Ansa</i> -vanadocen dichloridy.....	16
Obrázok 4	Štruktúra vanadocenov s monodentátnym 1 a s bidentátnym 2 ligandom	18
Obrázok 5	Predstavitelia neutrálnych a nabitých vanadocenových komplexov	18
Obrázok 6	Vanadoceny s fenantrolinovými ligandami A-D a Aa-Da a s 2, 2'-bipyridínom .	19
Obrázok 7	Vanadocenový komplex s α -aminokyselinami	20
Obrázok 8	Vanadocenový komplex s cysteínom	21
Obrázok 9	Vanadocenový komplex s <i>N</i> -fenyglycínom.....	21
Obrázok 10	Vanadocenový komplex s dikarboxylovými kyselinami	21
Obrázok 11	Vanadocenový komplex s acac a s Hfacac	22
Obrázok 12	Vanadocen <i>N</i> , <i>N</i> -dietylditiokarbamát	22
Obrázok 13	Kryštál vanadocen <i>N</i> , <i>N</i> -dietylditiokarbamát tetraflórborátu	22
Obrázok 14	EPR spektrum komplexu [VCp ₂ (DeDtc)]Cl (7)	28
Obrázok 15	EPR spektrum komplexu [VCp ₂ (MorDtc)]Cl (8)	29
Obrázok 16	EPR spektrum komplexu [VCp ₂ (PipDtc)]Cl (9)	30
Obrázok 17	EPR spektrum komplexu [VCp ₂ (DPhDtc)]Cl (10).....	31
Obrázok 18	EPR spektrum komplexu [VCp ₂ (DBuDtc)]BPh ₄ (11).....	32
Obrázok 19	EPR spektrum komplexu [V(MeCp) ₂ (DeDtc)]Cl (7a)	33
Obrázok 20	EPR spektrum komplexu [V(MeCp) ₂ (MorDtc)]Cl (8a)	34
Obrázok 21	EPR spektrum komplexu [V(MeCp) ₂ (PipDtc)]Cl (9a)	36
Obrázok 22	EPR spektrum komplexu [V(MeCp) ₂ (DPhDtc)]Cl (10a).....	37
Obrázok 23	EPR spektrum komplexu [V(MeCp) ₂ (DBuDtc)]BPh ₄ (11a).....	38
Obrázok 24	EPR spektrá (A - [VCp ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ ; B - [VCp ₂ (DeDtc)]Cl)	41
Obrázok 25	EPR spektrá (A- [VCp ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ ; B- reakčná zmes; C - [VCp ₂ (DBuDtc)]BPh ₄)	41
Obrázok 26	Röntgenová štruktúra komplexu [V(MeCp) ₂ (MorDtc)]Cl (8a).....	43

ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1	Kryštalografické dáta komplexu [V(MeCp) ₂ (MorDtc)]Cl (8a)	35
Tabuľka 2	Hodnoty parametrov A_{iso} a g_{iso} pripravených komplexov	42
Tabuľka 3	Porovnanie dĺžok väzieb a väzbových uhlov.....	44

ZOZNAM SCHÉM

Schéma 1	Príprava komplexu [VCp ₂ (DeDtc)]Cl (7)	28
Schéma 2	Príprava komplexu [VCp ₂ (MorDtc)]Cl (8)	29
Schéma 3	Príprava komplexu [VCp ₂ (PipDtc)]Cl (9)	30
Schéma 4	Príprava komplexu [VCp ₂ (DPhDtc)]Cl (10)	31
Schéma 5	Príprava komplexu [VCp ₂ (DBuDtc)]BPh ₄ (11)	32
Schéma 6	Príprava komplexu [V(MeCp) ₂ (DeDtc)]Cl (7a)	33
Schéma 7	Príprava komplexu [V(MeCp) ₂ (MorDtc)]Cl (8a)	34
Schéma 8	Príprava komplexu [V(MeCp) ₂ (PipDtc)]Cl (9a)	36
Schéma 9	Príprava komplexu [V(MeCp) ₂ (DPhDtc)]Cl (10a)	37
Schéma 10	Príprava komplexu [V(MeCp) ₂ (DBuDtc)]BPh ₄ (11a)	38
Schéma 11	Všeobecná príprava ditiokarbamátových ligandov	39
Schéma 12	Všeobecná príprava vanadocenových komplexov s ditiokarbamátovými ligandami	40

ZOZNAM GRAFOV

Graf 1	Spermicidná aktivita [VCp ₂ (DeDtc)] ⁺ X ⁻ komplexov	24
--------	---	----

ZOZNAM SYNTETIZOVANÝCH KOMPLEXOV

Komplex 7	[VCp ₂ (DeDtc)]Cl
Komplex 8	[VCp ₂ (MorDtc)]Cl
Komplex 9	[VCp ₂ (PipDtc)]Cl
Komplex 10	[VCp ₂ (DPhDtc)]Cl
Komplex 11	[VCp ₂ (DBuDtc)]BPh ₄
Komplex 7a	[V(MeCp) ₂ (DeDtc)]Cl
Komplex 8a	[V(MeCp) ₂ (MorDtc)]Cl
Komplex 9a	[V(MeCp) ₂ (PipDtc)]Cl
Komplex 10a	[V(MeCp) ₂ (DPhDtc)]Cl
Komplex 11a	[V(MeCp) ₂ (DBuDtc)]BPh ₄

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

acac	acetylacetonát
A_{iso} [G]	izotropná konštanta hyperjemného štiepenia [Gauss]
B [T]	magnetická indukcia [Tesla]
BF_4^-	tetrafluórborát
BPh_4^-	tetrafenylborát
CF_3SO_3^-	trifluórmétánsulfonát
Cp	cyklopentadienyl
DBuDtc	dibutylditiokarbamát sodný
DeDtc	<i>N, N</i> -dietylditiokarbamát sodný
DPhDtc	difenyliditiokarbamát sodný
EPR	elektrónová paramagnetická rezonancia
ESR	spektroskopia elektrónovej spinovej rezonancie
g_{iso}	izotropný <i>g</i> -faktor
Hfacac	hexafluór acetylacetonát
IC_{50}	polovičná maximálna inhibičná koncentrácia
L	monodentátny alebo chelátový ligand
M	kov
MeCp	metylcyklopentadienyl
MorDtc	morfolíniditiokarbamát sodný
NPG	<i>N</i> -fenyglycín
PipDtc	piperidíniditiokarbamát sodný
RTG	röntgenová difrakčná analýza

OBSAH

ÚVOD	14
1 TEORETICKÁ ČASŤ	15
1.1 Lomené metalloceny	15
1.2 Štruktúra lomených vanadocenových komplexov	15
1.2.1 Substitúcia na cyklopentadienylových kruhoch.....	15
1.2.2 Zámena ligandov.....	17
1.2.2.1 Monodentátne ligandy	18
1.2.2.2 Polydentátne ligandy	18
1.3 Biologická aktivita	23
2 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	25
2.1 Použité chemikálie	25
2.2 Metódy štruktúrneho výskumu.....	26
2.2.1 EPR spektroskopia	26
2.2.2 Röntgenová difrakčná analýza	27
2.3 Príprava komplexov	28
2.3.1 Príprava vanadocen <i>N, N</i> -dietylditiokarbamátu (7)	28
2.3.2 Príprava vanadocen morfolínditiokarbamátu (8)	29
2.3.3 Príprava vanadocen piperidínditiokarbamátu (9).....	30
2.3.4 Príprava vanadocen difenylditiokarbamátu (10).....	31
2.3.5 Príprava vanadocen dibutylditiokarbamátu (11).....	32
2.3.6 Príprava dimetylvadocen <i>N, N</i> -dietylditiokarbamátu (7a)	33
2.3.7 Príprava dimetylvadocen morfolínditiokarbamátu (8a).....	34
2.3.8 Príprava dimetylvadocen piperidínditiokarbamátu (9a)	36
2.3.9 Príprava dimetylvadocen difenylditiokarbamátu (10a)	37
2.3.10 Príprava komplexu dimetylvadocen dibutylditiokarbamátu (11a)	38
3 VÝSLEDKY A DISKUSIA	39

3.1	Príprava ditiokarbamátových ligandov	39
3.2	Príprava vanadocenových komplexov s ditiokarbamátovými ligandami	39
3.3	Charakterizácia izolovaných produktov EPR spektroskopiou	42
3.4	Charakterizácia röntgenovou difrakčnou analýzou	43
4	ZÁVER	45
5	ZOZNAM LITERATÚRY	46

ÚVOD

Vanád je považovaný za zaujímavý kov, niekedy zaraďovaný medzi esenciálne prvky. V súčasnej dobe je pozornosť zameraná na jeho zlúčeniny využiteľné v zdravotníctve. Pozitívne výsledky poskytli vanadylové deriváty skúmané v liečbe cukrovky.^[1] Vanadocenové zlúčeniny potvrdili farmakologický potenciál aj v oblasti bioprotéz srdcových chlopní, kde inhibujú kalcifikačné procesy.^[2] Preukázali taktiež spermicídnu aktivitu.^[3] Azda najvýznamnejším využitím spomínaných komplexov je v oblasti chemoterapie vďaka povzbudivým cytotoxickým výsledkom.^[4]

Vanadocen dichlorid ako predstaviteľ lomených metallocenových komplexov podstúpil predklinické testovanie, kde potvrdil, že je dostatočne účinný proti bunkovým líniam zvierat a ľudí *in vitro*.^[5] Navyše počas testovania neboli zistené natoľko závažné vedľajšie účinky ako v prípade cisplatiny (komplex *cis*-diamíndichlórlplatnatý).^[6] Aj napriek dobre stanoveným antineoplastickým vlastnostiam, mechanizmus pôsobenia je stále nedostatočne objasnený.^[7]

V tejto práci som sa zamerala na syntézu vanadocenových komplexov s ditiokarbamátmi a na ich charakterizáciu vhodnými analytickými metódami. Ditiokarbamáty majú široké využitie v medicíne.^[8] Patria medzi chelátujúce ligandy používané na bakteriálne a mykotické infekcie a na liečbu AIDS.^[9] Medzi ďalšie vlastnosti možno zaradiť antimikrobiálne, antivírusové a antioxidantné účinky.^[10, 8-9] Dietylditiokarbamát má klinické použitie, ktoré spočíva v redukcii nefrotoxicity, ktorá vzniká terapiou cisplatiny, a ďalej v liečbe chronickej otravy meďou – tzv. Wilsonova choroba.^[10-11] Boli študované aj antitumorové účinky týchto ligandov v spojení s rôznymi iónmi kovov ako napr. Pd, Pt, Au, Bi, Ru, Cu.^[9, 11] Naposledy študované sú zlúčeniny zinku s rôzne substituovanými ditiokarbamátmi, ktoré sa ukazujú ako sľubné zlúčeniny, vhodné v chemoterapeutickej praxi.^[9]

S, S-chelátujúce ligandy viazané k atómu vanádu boli doteraz študované iba na spermicídne účinky. Toto spojenie lomených vanadocenových koordinačných zlúčenín a ditiokarbamátov, kedy obe tieto skupiny predstavujú istú antitumorovú aktivitu, by sa mohlo javiť ako zaujímavé a potenciálne aj v oblasti cytotoxicity.

1 TEORETICKÁ ČASŤ

1.1 Lomené metalloceny

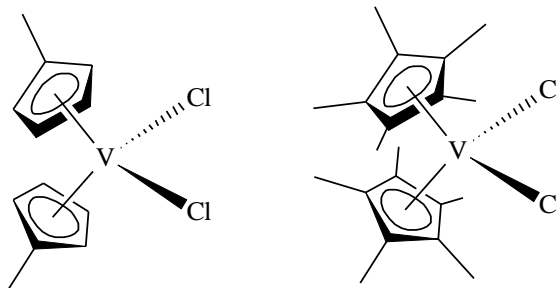
Metalloceny sú typickou triedou organokovových zlúčenín, ktoré sú známe už od roku 1952.^[12] Predstavujú spojenie dvoch organických π -viazaných cyklopentadienylových (Cp; η^5 -C₅H₅) kruhov k centrálnemu atómu prechodného kovu (M = kov zo IV., V., VI. skupiny prvkov) uhlíkovo-kovovou väzbou.^[12, 13] Lomené metalloceny, všeobecným vzorcom Cp₂ML₂ (L = monodentátny, chelátový ligand), sú charakterizované ako komplexy koordinované do sendvičovej štruktúry.^[13, 14-15] Jedná sa o usporiadanie deformovaného tetraédra s rešpektom k centrálnemu atómu kovu.^[15] Vďaka sférickej náročnosti cyklopentadienylových kruhov je uhol Cp-M-Cp väčší ako 109,5° a uhol L-M-L naopak menší ako 109,5°. Tieto molekuly vykazujú značnú termodynamickú stabilitu a kinetickú inertnosť.^[1]

1.2 Štruktúra lomených vanadocenových komplexov

Komplexy vanádu môžu byť modifikované buď substitúciou na cyklopentadienylových kruhoch alebo môžu obsahovať rôzne druhy ligandov.

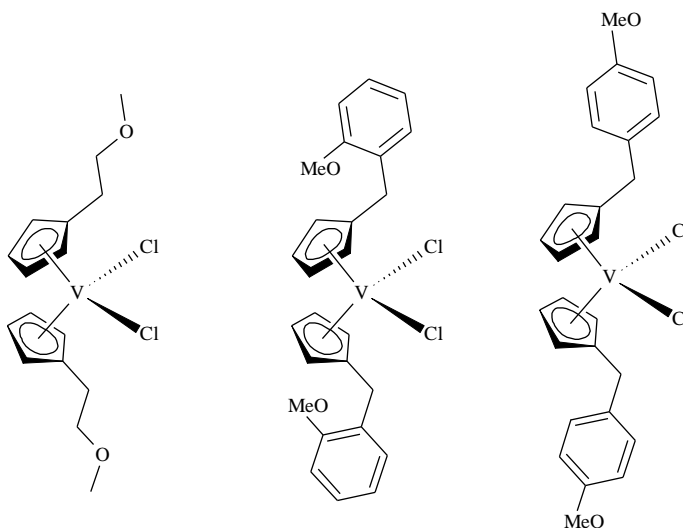
1.2.1 Substitúcia na cyklopentadienylových kruhoch

Cyklopentadienylové kruhy sú modifikované náhradou jedného alebo viacerých vodíkových atómov buď v jednom, alebo v oboch Cp kruhoch. Vodíky môžu byť zamenené za rôzne organické ligandy ako napr. metylskupiny, kedy vznikajú nielen monometylované, ale až permetylované cyklopentadienyly.^[16] (Obrázok 1)



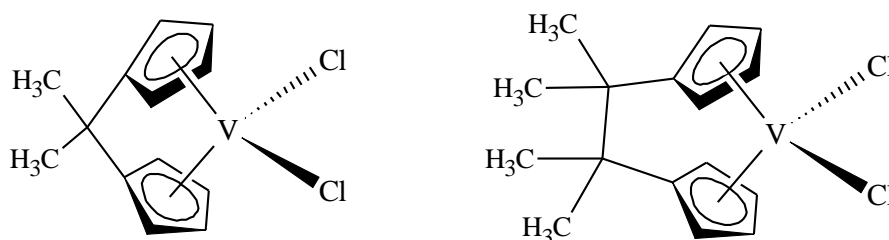
Obrázok 1 Substitúcia Cp kruhov metylskupinami ^[16]

Na tunajšom pracovisku boli pripravené vanadocenové komplexy obsahujúce sféricky náročnejší substituent – alifatický reťazec alebo aromatický kruh s naviazanými metoxyskupinami.^[16] (Obrázok 2)



Obrázok 2 Substitúcia Cp kruhov metoxyskupinami ^[16]

Cyklopentadienylové kruhy môžu byť navzájom prepojené tzv. *ansa*-mostíkom, kedy spojenie môže byť sprostredkované jedným alebo viacerými atómami uhlíka.^[16] (Obrázok 3)



Obrázok 3 *Ansa*-vanadocen dichloridy ^[16]

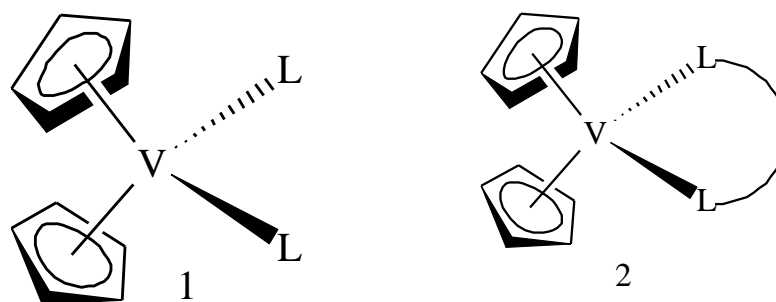
Zatiaľ čo v prípade substitúcie na oboch kruhoch nedochádza k výraznému ovplyvneniu štrukturálnych parametrov metallocenového skeletu oproti vanadocen dichloridu, u *ansa*-mostíkových komplexov dochádza k zmenám geometrických parametrov v súlade s rôznou dĺžkou (počtom uhlíkov) *ansa*-mostíkov.^[16]

1.2.2 Záměna ligandov

Zvýšení stability a reaktivity molekuly sa dá docieľiť výberom vhodného ligandu. Okrem ovplyvnenia sférických pomerov na centrálnom atóme možno ovplyvňovať aj pomery elektrónové.^[17] Existuje veľké množstvo rôznych ligandov používaných v organokovovej chémii prechodných kovov. Rozdeľujú sa podľa pravidla určovania formálneho oxidačného stavu, ktoré vyžaduje odtrhnutie ligandu spolu s elektrónovým párom na vytvorenie väzby ligand – kov.^[18] Rozlišujeme:

- a) Formálne anióny – najbežnejšími príkladmi tohto typu sú alkyly (R), aryly (ar), hydridy (H⁻), acyly (RCO⁻) a halogenidy (X⁻). Fungujú ako donory dvoch elektrónov a zaberajú jedno koordinačné miesto. Preto sa nazývajú „monohapto“ ligandy s označením η^1 . Index pri symbole η označuje tzv. hapticitu – počet atómov, ktorými sa ligand viaže k centrálnemu kovu. Pokiaľ ligand obsahuje ďalšie elektrónové páry schopné koordinácie k prechodnému kovu, môžu sa tiež zúčastniť väzby. Medzi takýchto predstaviteľov patrí allylová skupina, ktorá je schopná vystupovať aj ako η^1 , aj ako η^3 ligand. V druhom prípade však dodáva štyri elektróny a zaberá dve koordinačné miesta. Podobným príkladom je aj cyklopentadienyl, ktorý navyše môže darovať až šesť elektrónov, čím obsadí tri koordinačné miesta. Avšak vo všetkých spomenutých prípadoch ide o formálny monoanión.^[18]
- b) Formálne neutrálne ligandy – zahŕňajú oxid uhoľnatý, alkény, alkýny, diény a aromáty. Sú to π -akceptory a znižujú elektrónovú hustotu na centrálnom kove. Do tejto skupiny ďalej patria ligandy, ktoré sa používajú k ovplyvneniu reaktivity kovu a k zvýšeniu elektrónovej hustoty na centrálnom atóme. Označujú sa ako σ -donory. Predstaviteľmi sú fosfíny a amíny.^[18]
- c) Formálne kationy – príkladom je nitrozylová skupina, ktorá je donorom dvoch elektrónov. Použitie tohto typu ligandov je zriedkavé.^[18]

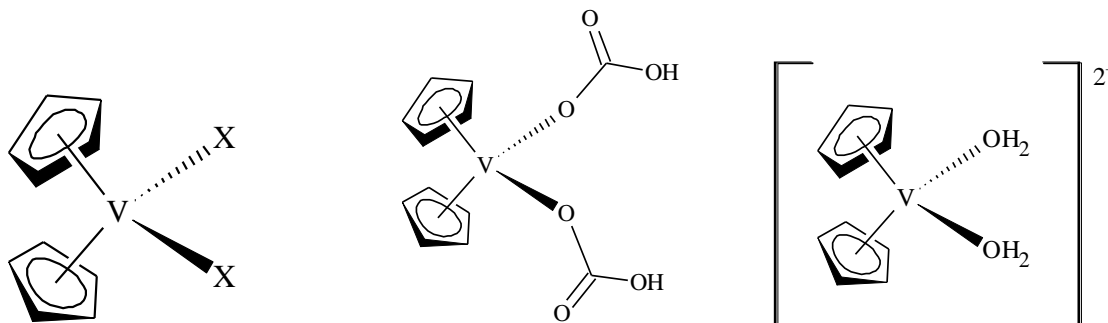
Podľa väzby rozlišujeme σ -donory, σ a π -donory, σ -donory a π -akceptory. Ďalšie delenie ligandov môže byť na jednoväzbové (monodentátne) a viacväzbové (polydentátne). (Obrázok 4)



Obrázok 4 Štruktúra vanadocenov s monodentátnym 1 a s bidentátnym 2 ligandom

1.2.2.1 Monodentátne ligandy

Naviazaním jednoväzbových ligandov môžu vznikáť nabité alebo neutrálne koordinačné zlúčeniny. Vanadocen dichlorid je známym predstaviteľom neutrálnych vanadocenových komplexov. Vo všeobecnosti sa na vanád môžu viazať aj ostatné halogenidy X^- ($X^- = \text{Br}, \text{I}$)^[19], pseudohalogenidy (napr. $\text{NCO}, \text{NCS}, \text{NCSe}, \text{N}_3, \text{CN}$)^[20] alebo napr. karboxylové kyseliny cez kyslík karboxylovej skupiny.^[21] Príkladom nabitého vanadocenu je diaqua komplex $[\text{VCp}_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} X_2^-$ ($X^- = \text{Cl}, \text{BPh}_4$) vznikajúci po rozpustení vanadocen dichloridu vo vode.^[21] (Obrázok 5)



Obrázok 5 Predstavitelia neutrálnych a nabitých vanadocenových komplexov^[21]

1.2.2.2 Polydentátne ligandy

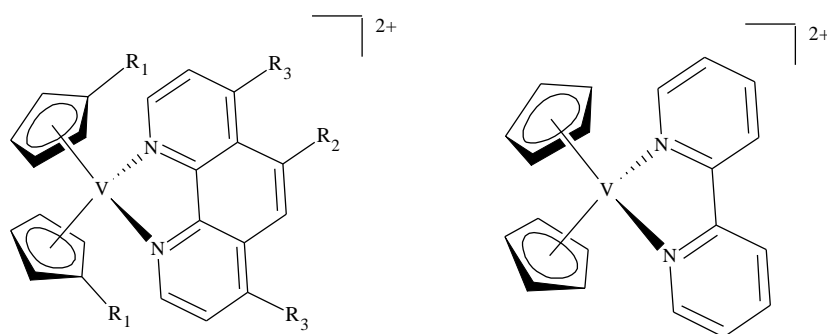
Viacväzbové ligandy (s dvoma alebo s viacerými donorovými atómami) koordinujúce sa k jednému centrálnemu atómu, spôsobujú vytvorenie kruhov, čím dochádza k zvýšeniu stability molekuly. Tento dej sa nazýva chelátový efekt.^[17] Pri tomto jave jedna molekula bidentátneho ligandu vytesní z komplexu dve molekuly monodentátneho ligandu (napr. vodu), čo vedie k zvýšeniu celkového počtu molekúl, a teda aj k zvýšeniu stability. V prípade nechelátujúcich monodentátnych ligandov k danému deju nedochádza, pretože sa nahrádzajú molekuly vody jednoväzbovými ligandami, čím sa celkový počet molekúl nemení.^[22]

Najvyššiu stabilitu majú komplexné zlúčeniny s päť- a šesťčlennými kruhmi a to vďaka malej deformácii väzbových uhlov L-M-L a zníženému pnutiu kruhu. Výrazné napätie vykazujú trojčlenné a štvorčlenné kruhy. V prípade väčšieho počtu členov ako sú šesťčlenné kruhy dochádza k zníženiu stability komplexov. Dôvodom je väčšia vzdialenosť druhého konca ligandu od centrálného atómu. Týmto klesá pravdepodobnosť uzatvorenia chelátového kruhu. K podpore stability komplexov môže prispieť aj koordinácia viacerých chelátových kruhov k jednému centrálnemu atómu kovu.^[23] Príkladmi ligandov prispievajúcich k chelátovému efektu sú bidentátne karbonátová skupina, glycinový a oxalátový anión, etyléndiamín.^[17] Podľa donorových atómov, ktoré sa podieľajú na tvorbe chelátujúceho kruhu, ligandy delíme na *N, N*-; *N, O*-; *O, S*-; *O, O*-; *S, S*-chelátujúce.

N, N-chelátujúce ligandy

Tento typ koordinujúcich ligandov za vzniku chelátového efektu tvorí najpočetnejšiu skupinu. Foriem, akými sa atóm dusíka viaže k centrálnemu iónu kovu, je veľké množstvo. Môžu to byť aminoskupiny, iminoskupiny, hydroxyiminoskupiny a heterocykly, ktorých je atóm dusíka súčasťou.^[24]

Príklady chelátovo viazaných *N, N*-ligandov v komplexe vanádu, pripravené a charakterizované na tunajšom pracovisku, sú zobrazené na obrázku 6. Ide konkrétne o fenantrolinové ligandy a 2, 2'-bipyridín.

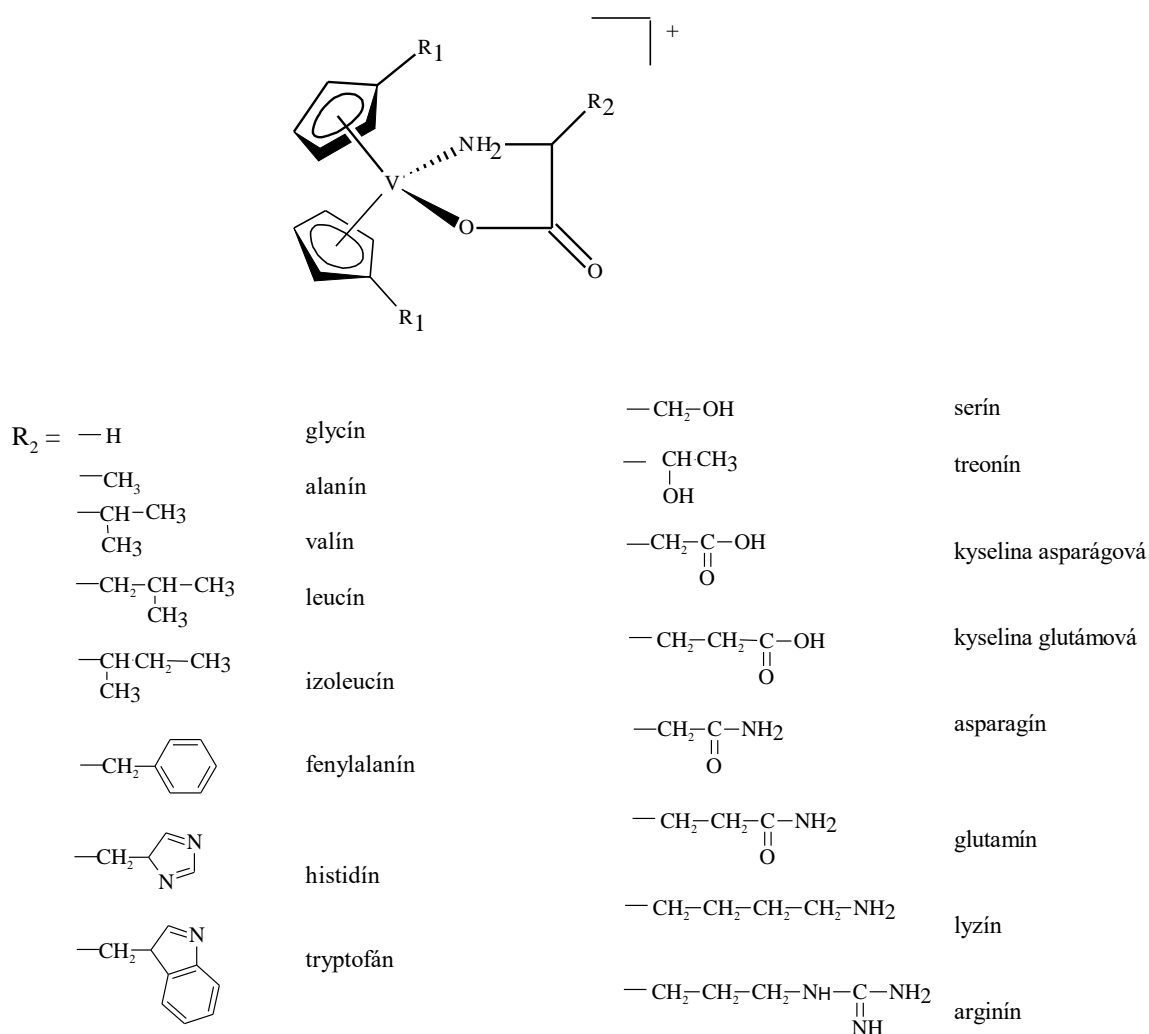


- A-D** $R^1 = H$
Aa-Da $R^1 = Me$
A, Aa $R^2 = H, R^3 = H$
B, Ba $R^2 = NO_2, R^3 = H$
C, Ca $R^2 = NH_2, R^3 = H$
D, Da $R^2 = H, R^3 = Ph$

Obrázok 6 Vanadocen s fenantrolinovými ligandami **A-D** a **Aa-Da**^[25] a s 2, 2'-bipyridínom^[14]

N, O-chelátujúce ligandy

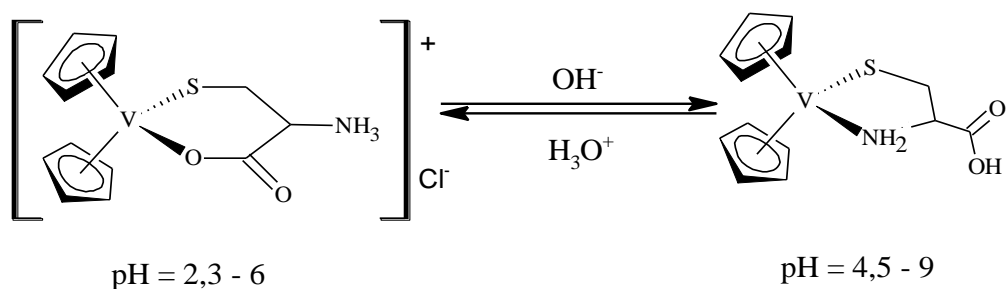
Tento typ väzby tvoria esenciálne α -aminokyseliny, ktoré sa k vanádu viažu kyslíkom karboxylovej skupiny a dusíkom, ktorý je druhým donorovým atómom, aminoskupiny.^[26] Je popísaný vznik stabilného päťčlenného kruhu s jednoduchými α -aminokyselinami a aj s tými, čo obsahujú vo svojej štruktúre ďalšie funkčné skupiny v postrannom reťazci.^[27] (Obrázok 7)



Obrázok 7 Vanadocenový komplex s α -aminokyselinami ^[27-28]

O, S-chelátujúce ligandy

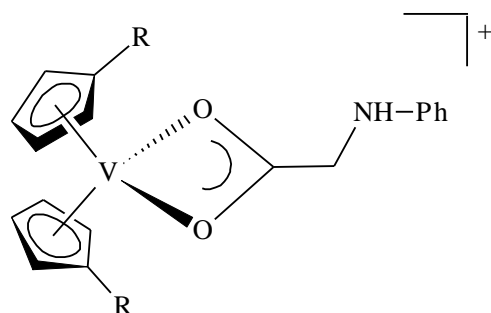
Charakteristickým predstaviteľom tejto skupiny je esenciálna α -aminokyselina, ktorá obsahuje donorový atóm síry vo svojom reťazci – cysteín. V reakcii s vanadocen dichloridom poskytuje dve rozličné štruktúry v závislosti od pH reakčnej zmesi.^[26] (Obrázok 8)



Obrázok 8 Vanadocenový komplex s cysteínom^[26]

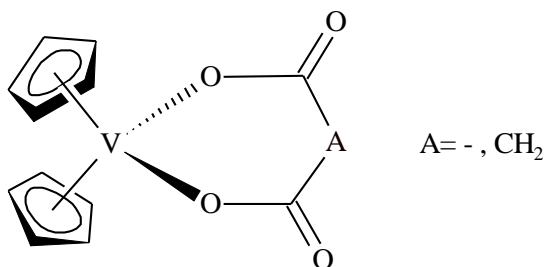
O, O-chelátujúce ligandy

Predchádzajúce dve skupiny chelátujúcich ligandov zahŕňali metalloceny s α -aminokyselinami či už jednoduchými, alebo obsahujúcimi funkčné skupiny vo svojich postranných reťazcoch. Takéto aminokyseliny vytvárajú aj koordinačné väzby typu *O, O*- a to konkrétne tie aminokyseliny, ktoré obsahujú vo svojej štruktúre sekundárnu aminoskupinu. Príkladom je *N*-fenyglycín (NPG), ktorý bol vôbec prvou charakterizovanou vanadocenovou zlúčeninou s *O, O*-koordinujúcou väzbou. (Obrázok 9) Predpokladá sa, že tento typ väzby sa môže vytvoriť iba v prípade, že aminoskupina v postrannom reťazci je deaktivovaná.^[29]



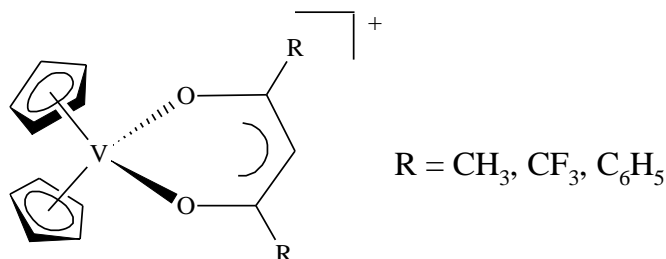
Obrázok 9 Vanadocenový komplex s *N*-fenyglycínom^[29]

Medzi ďalšie popísané zlúčeniny s týmto typom väzby patria komplexy s chelátovo naviazanou mono- a dikarboxylovou kyselinou (kyselina šťaveľová a malónová).^[30] (Obrázok 10)



Obrázok 10 Vanadocenový komplex s dikarboxylovými kyselinami^[30]

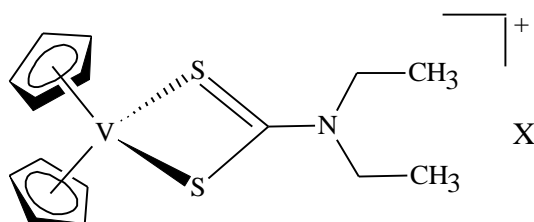
Tretím príkladom vanadocenového komplexu, v ktorého štruktúre sa nachádza *O, O*-chelátový kruh, je komplex s acetylacetómom (acac) alebo s hexafluór acetylacetómom (Hfacac).^[3] (Obrázok 11)



Obrázok 11 Vanadocenový komplex s acac a s Hfacac^[3]

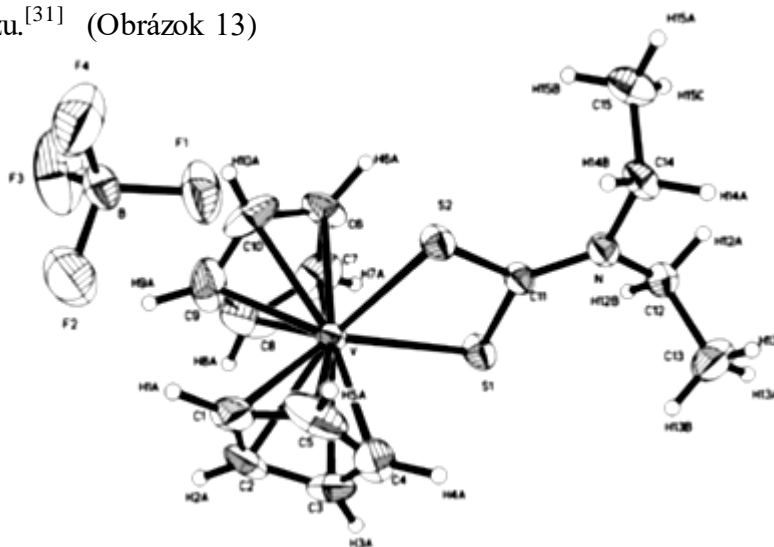
S, S-chelátujúce ligandy

Bol syntetizovaný veľmi stabilný vanadocenový komplex obsahujúci ditiokarbamát ako bidentátnu jednotku štruktúry – vanadocen *N, N*-dietylditiokarbamát s tromi rôznymi kompenzujúcimi aniónmi $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]^+ \text{X}^-$ ($\text{X}^- = \text{CF}_3\text{SO}_3, \text{Ph}_4\text{B}, \text{BF}_4$).^[31] (Obrázok 12)



Obrázok 12 Vanadocen *N, N*-dietylditiokarbamát^[3]

Od vanadocen *N, N*-dietylditiokarbamát tetrafluórborátu boli pripravené monokryštály vhodné pre RTG analýzu.^[31] (Obrázok 13)



Obrázok 13 Kryštál vanadocen *N, N*-dietylditiokarbamát tetrafluórborátu^[31]

1.3 Biologická aktivita

Rôznymi obmenami štruktúry vanadocenových komplexov vzniká veľké množstvo derivátov, ktoré zvyšujú šance na nájdenie najlepších sledovaných biologických vlastností. V súčasnej dobe je predovšetkým skúmaný ich cytotoxický a spermicídny účinok.

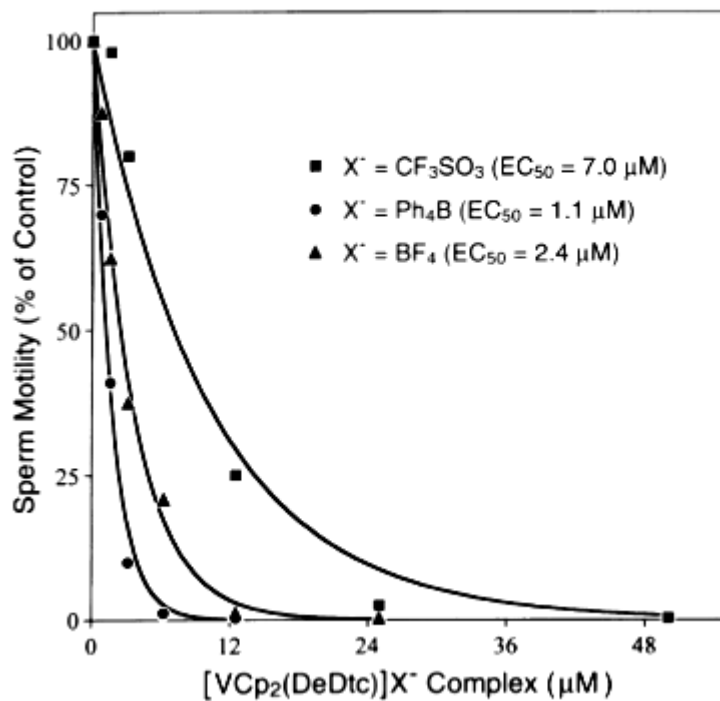
Bolo preukázané, že zavedenie metylovej skupiny na cyklopentadienylové kruhy ($IC_{50} = 100-150 \mu\text{mol/L}$) vedie skôr k zníženiu antitumorovej aktivity oproti vanadocen dichloridu ($70 \mu\text{mol/L}$). Naviazanie sféricky náročnejšieho ligandu neukázalo jednoznačný efekt. Zlúčeniny obsahujúce metoxybenzyl substituent boli účinnejšie (33 , resp. $11 \mu\text{mol/L}$), avšak ostatné metoxyskupiny boli skôr menej účinné ($\sim 100 \mu\text{mol/L}$). Vanadocenové komplexy obsahujúce *ansa*-mostík (80 , resp. $65 \mu\text{mol/L}$) poskytli obdobnú aktivitu ako zrovnávajúci vanadocen dichlorid.^[16]

Ďalej bola skúmaná možnosť ovplyvnenia cytostatickej aktivity zavedením vhodného ligandu. Manželia Köpfoví tento účinok sledovali na titanocen dichloride už v roku 1979. Zistili, že zámena za iný halogenid, popr. pseudohalogenid nemá významný vplyv. Dôvodom je navzájom podobná schopnosť disociovať vo vodných roztokoch, a teda následne uvoľňovať koordinačné miesta na centrálnom atóme kovu. To umožňuje interakciu s cieľovou molekulou v biologickom systéme.^[32-33] V prípade polydentálnych ligandov bola spozorovaná zvýšená cytotoxicita u vanadocenových komplexov obsahujúcich *N*, *N*-chelátovo viazané ligandy (fenantrolín, bipyridín).^[25, 34] Aminokyseliny vytvárajú *N*, *O*-; *O*, *S*- a *O*, *O*-chelátujúce väzby v koordinačných zlúčeninách vanádu. Takto pripravené biologicky akceptovateľné látky boli skúmané na základe predpokladu mechanizmu cytostatického účinku vanadocenových komplexov. Ten spočíva v inhibícii určitých enzýmov, ktorých sú aminokyseliny súčasťou.^[27]

Vanadocenové komplexy s *S*, *S*-chelátujúcimi ligandami z hľadiska cytostatickej aktivity zatiaľ neboli študované, ale vzbudili záujem vďaka svojim sľubným spermicídnym účinkom. Je v celosvetovom záujme zlepšiť výskum antikoncepcie, najmä tej, čo ovplyvňuje mužské pohlavné bunky.^[35]

Výskum niekoľkých rokov priniesol novú skupinu spermicídne aktívnych látok a to konkrétne vyššie spomínaných organokovových komplexov s vanádom +IV, ktorý má naviazané cyklopentadienylové kruhy a ditiokarbamát ako *S*, *S*-ligand.^[36] Ich mechanizmus účinku spočíva v irreverzibilnom zastavení pohyblivosti spermíí bez narušenia membrány. Vykazujú dostatočné testy stability vo fyziologických podmienkach, čo potvrdzujú aj výsledky rozsiahlych predklinických testov.^[37] Doposiaľ nie sú známe žiadne informácie, ktoré by potvrdili toxicitu intravaginálne podávaných vanadocenov.^[36]

Závislosť pohyblivosti pohlavných buniek muža od dávky syntetizovaného vanadocenového komplexu s ditiokarbamátom, ktorý je kompenzovaný tromi rozličnými aniónmi je zobrazená na grafe 1.^[31]



Graf 1 Spermicidná aktivita [VCp₂(DeDtc)]⁺ X⁻ komplexov ^[31]

2 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

2.1 Použité chemikálie

Rozpúšťadlá a pomocné látky

	Bod varu	Čistota	Výrobca
acetón	56 °C	≥ 99,90 %, p.a.	Penta, sušený státím s CaSO ₄
dietyléter	35 °C	≥ 99,90 %, p.a.	Penta, sušiaci linka Pure Solv MD7
dichlórmetán	40 °C	≥ 99,80 %, p.a.	Penta, sušiaci linka Pure Solv MD7
dimetylsulfoxid	189 °C	≥ 99,90 %, p.a.	Fluka, molekulové sito N4
etanol	78,3 °C	≥ 99,80 %, p.a.	Penta, sušený Na
metanol	65 °C	≥ 99,80 %, p.a.	Lachner, sušený Na
<i>n</i> -hexán	68 – 70 °C	≥ 99,00 %, p.a.	Penta, sušiaci linka Pure Solv MD7
voda	100 °C		demineralizovaná, deoxygenovaná

Reaktanty

	Čistota	Výrobca
hydroxid sodný	≥ 98,00 %, p.a.	Penta
sírouhlík	99,90 %, extra pure	Acros Organics
trihydrát dietylditiokarbamátu sodného	≥ 97,00 %	Fluka
vanadocen dichlorid		zo zásob KOANCH
1, 1'-dimetylvnadocen dichlorid		zo zásob KOANCH

Syntézy a úpravy rozpúšťadiel boli prevádzané pomocou techniky „Schlenkových baniek“ pod inertnou atmosférou dusíka na linke vákuum – inert.

2.2 Metódy štruktúralneho výskumu

2.2.1 EPR spektroskopia

Elektrónová paramagnetická rezonancia (EPR), niekedy označovaná aj ako spektroskopia elektrónovej spinovej rezonancie (ESR), patrí medzi magnetické rezonančné metódy. Vyznačuje sa vysokou citlivosťou a používa sa k štúdiu paramagnetických častíc, ktoré obsahujú jeden alebo viac nepárových elektrónov vo valenčnej sfére alebo takých častíc, čo majú nevykompenzovaný elektrónový spin.^[38] Touto metódou sa merajú prechody medzi rôznymi kvantovými stavmi elektrónov vo vonkajšom magnetickom poli. K prechodom dochádza pôsobením elektromagnetického žiarenia z mikrovlnnej oblasti s frekvenciou ν . Charakter spektier je najviac ovplyvňovaný spinovými interakciami medzi nepárovým elektrónom a magneticky aktívnymi jadrami okolitých atómov s nenulovým spinom I . Takto vzniká jav hyperjemného štiepenia, pri ktorom dochádza k rozštiepeniu energetickej hladiny elektrónových spinov každého jadra na $(2I + 1)$ podhladin.^[39]

Príkladmi takto skúmaných látok sú ióny a komplexy prechodných kovov a kovov vzácnych zemín, voľné radikály a pod.^[38]

Vanád v oxidačnom stave +IV je centrálnym atómom vanadocenových a 1, 1'-dimetylvanadocenových komplexov. Jeho elektrónová konfigurácia d^1 umožňuje použitie EPR spektroskopie. Jadrový spin vanádu (^{51}V) je $7/2$ a signál sa štepí na osem – líniové spektrum ($2 \cdot 7/2 + 1 = 8$). Z každého spektra sa dá zistiť poloha, intenzita a šírka nameraného signálu. Poloha je vyjadrená g-faktorom (g_{iso}). Veľmi dôležitým parametrom je konštanta hyperjemného štiepenia A_{iso} , ktorá charakterizuje intenzitu interakcie nepárového elektrónu s magneticky aktívnymi jadrami okolitých atómov.^[38-39]

Hodnoty spomínaných parametrov sa vypočítajú použitím nasledujúcich matematických vzťahov:

$$A_{\text{iso}} = \frac{B_8 - B_1}{7} \qquad g_{\text{iso}} = \frac{h \cdot \nu}{\mu_B \cdot B}$$

A_{iso} – izotropná konštanta hyperjemného štiepenia [G]

B_1 – hodnota magnetickej indukcie prvej línie spektra [T]

B_8 – hodnota magnetickej indukcie poslednej línie spektra [T]

g_{iso} – izotropný g-faktor

h – Planckova konštanta ($6,626176 \cdot 10^{-34}$ J·s)

ν – mikrovlnná frekvencia [Hz]

μ_{B} – Bohrov magneton ($9,2741 \cdot 10^{-24}$ J·T⁻¹)

\bar{B} – hodnota magnetickej indukcie v strede spektra [T], ktorú možno vypočítať zo vzťahu:

$$\bar{B} = \frac{B_1 + B_8}{2}$$

Spektrá syntetizovaných zlúčenín boli merané v kvapalnej fáze, v sklenených mikrokapilárach a pri laboratórnej teplote. Meracím zariadením bol spektrometer Miniscope MS 300 v X-pásme zdroja mikrovlnného žiarenia pri frekvencii približne 95 GHz. Prístroj bol kalibrovaný na *N, N*-difényl-*N'*-pikrylhydrazyl s presnosťou na tri desatinné miesta.

2.2.2 Röntgenová difrakčná analýza

Cieľom monokryštálovej röntgenovej difrakčnej analýzy je získať trojrozmerný obraz vzorky na atomárnej úrovni. Použitie tejto metódy zahŕňa stanovenie štruktúry látky, určenie geometrie a zistenie väzbových parametrov, ktorými sú dĺžka väzieb a veľkosť uhlov. Pomocou tejto experimentálnej metódy sa dajú popísať aj netypické medziatómové alebo intramolekulárne spojenia. Meranie je prevádzané na pripravenom monokryštále difrakciou röntgenového žiarenia. Tento proces sa dá zjednodušene popísať, že na difrakčné tienidlo dopadá žiarenie a následne vzniká jedinečný difrakčný obraz pre každý kryštál. Tento obraz je ďalej analyzovaný, spracovaný a vyhodnotený počítačom.^[40]

Vytvorený monokryštál bol meraný na difraktometre Nonius Kappa CDD s plošným detektorom, s grafitovým monochromátorom a s Mo K_α radiáciou. (0,71073 Å).

2.3 Príprava komplexov

2.3.1 Príprava vanadocen *N, N*-dietylditiokarbamátu (7)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,794 mmol) vanadocen dichloridu v 20 ml deoxygenovanej destilovanej vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 179 mg (0,794 mmol) trihydrátu dietylditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 15 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách (cez septum) pridaný k roztoku vanadocen dichloridu za intenzívneho miešania, ktoré trvalo 20 minút. Priebeh reakcie bol sledovaný meraním EPR. Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustený podiel (najmä NaCl) bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 14) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom a rekryštalizovaný zo zmesi dichlórmetán – éter. Bolo získaných 192 mg (66 %) zelenohnedého prášku, ktorý bol rozpustný v CH₃CH₂OH, CH₃OH, CH₂Cl₂, (CH₃)₂SO a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH₂Cl₂) A_{iso} = 62,4 G; g_{iso} = 1,990. C₁₅H₂₀S₂NVCl (364,01): vypočítané C 49,45, H 5,54, N 3,85; nájdené C 49,39, H 5,52, N 3,65.

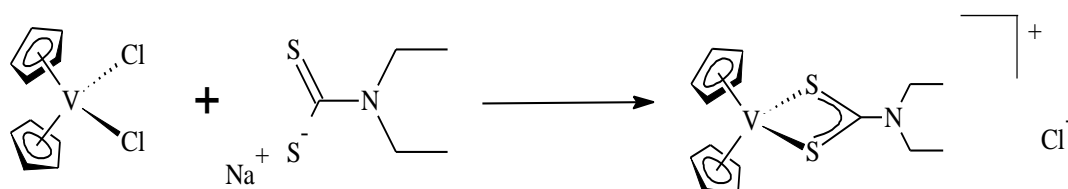
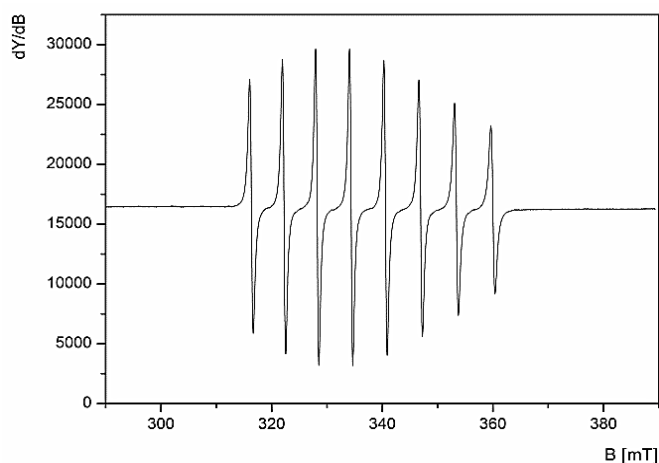


Schéma 1 Príprava komplexu [VCp₂(DeDtc)]Cl (7)



Obrázok 14 EPR spektrum komplexu [VCp₂(DeDtc)]Cl (7)

2.3.2 Príprava vanadocen morfolínditiokarbamátu (8)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,794 mmol) vanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 221 mg (1,190 mmol; 1,5 eq) morfolínditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 3 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku vanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal cez noc (cca 16 h). Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 15) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 320 mg (71 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 62,4 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,990$. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{S}_2\text{NOVCl}$ (378,84): vypočítané C 47,56, H 4,79, N 3,70; nájdené C 47,45, H 4,74, N 3,60.

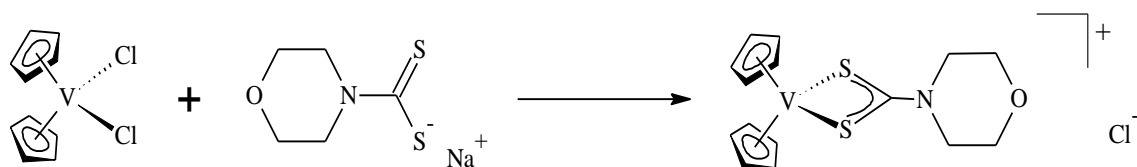
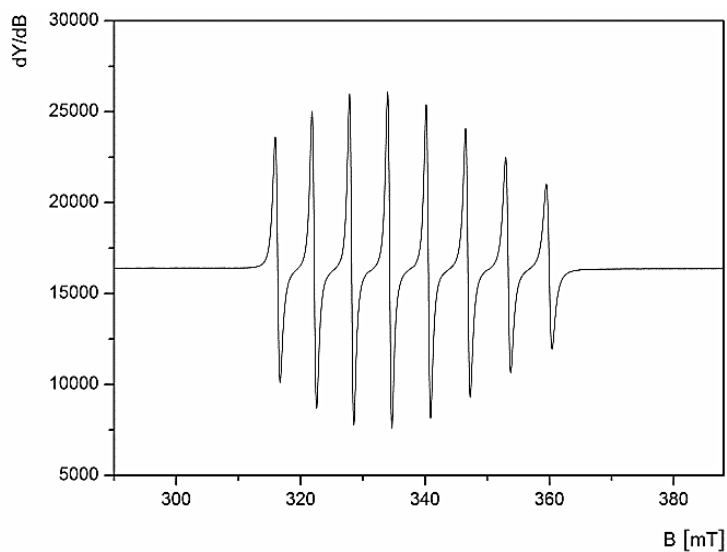


Schéma 2 Príprava komplexu $[\text{VCp}_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8)



Obrázok 15 EPR spektrum komplexu $[\text{VCp}_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8)

2.3.3 Príprava vanadocen piperidínditiokarbamátu (9)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,794 mmol) vanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 175 mg (0,952 mmol; 1,2 eq) piperidínditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 3 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku vanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal 1,5 h. Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 16) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 169 mg (47 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 61,6 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,989$. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{NVCl}$ (376,9): vypočítané C 51,00, H 5,35, N 3,72; nájdené C 50,87, H 5,33, N 3,56.

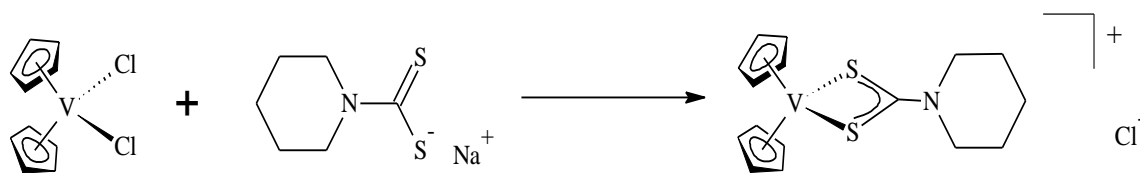
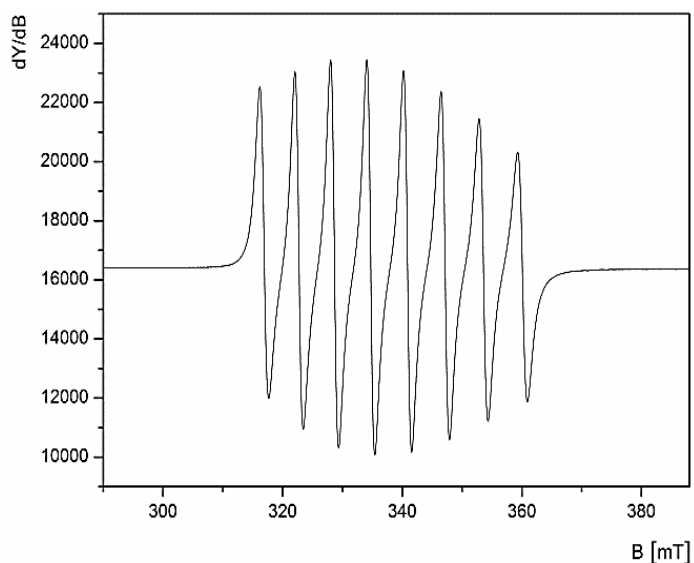


Schéma 3 Príprava komplexu $[\text{VCp}_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (9)



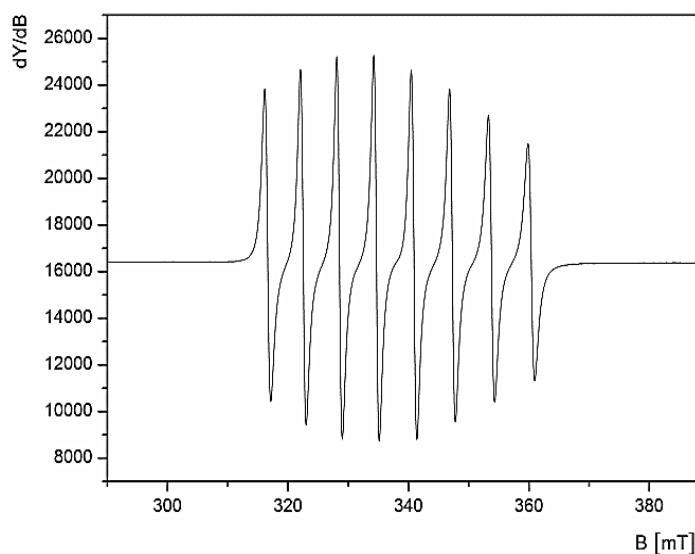
Obrázok 16 EPR spektrum komplexu $[\text{VCp}_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (9)

2.3.4 Príprava vanadocen difenylditiokarbamátu (10)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,794 mmol) vanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 212 mg (0,794 mmol) difenylditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 10 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku vanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal cez noc (cca 17 h). Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 17) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 205 mg (56 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 62,6 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,987$. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{S}_2\text{NVCl}$ (460,9): vypočítané C 59,9, H 4,37, N 3,03; nájdené C 59,76, H 4,35, N 2,90.



Schéma 4 Príprava komplexu $[\text{VCp}_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (10)



Obrázok 17 EPR spektrum komplexu $[\text{VCp}_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (10)

2.3.5 Príprava vanadocen dibutylditiokarbamátu (11)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,794 mmol) vanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 198 mg (0,873 mmol; 1,1 eq) dibuthylditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 3 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku vanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Pretože ani po 3 h miešania nedošlo k vylúčeniu pevného produktu, bolo k roztoku pridaných 25 ml nasýteného metanolickeho roztoku NaBPh₄. Získaná suspenzia bola po 2 h miešania odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v metanole. Pripravená suspenzia bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 18) bol opäť odparený pod vákuom. Bolo získaných 267 mg (43 %) béžovohnedej prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH₃OH) A_{iso} = 62,3 G; g_{iso} = 1,989. C₄₃H₄₈S₂NVB (704,7): vypočítané C 73,28, H 6,87, N 1,99; nájdené C 73,15, H 6,82, N 1,80.

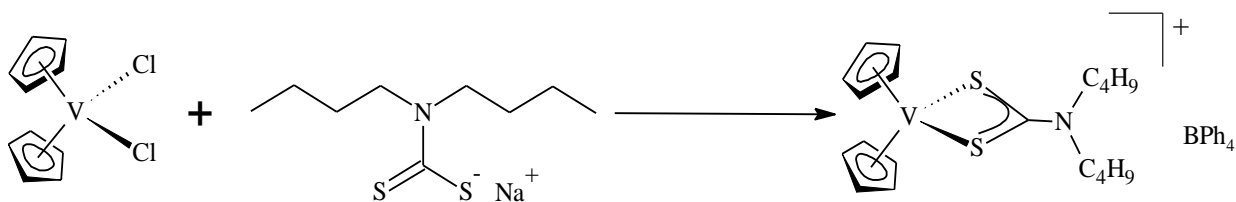
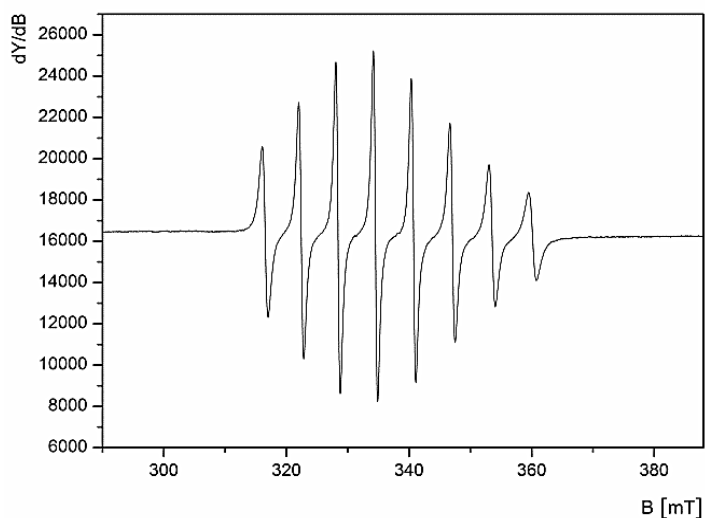


Schéma 5 Príprava komplexu [VCp₂(DBuDtc)]BPh₄ (11)



Obrázok 18 EPR spektrum komplexu [VCp₂(DBuDtc)]BPh₄ (11)

2.3.6 Príprava dimetylvanadocen *N,N*-dietylditiokarbamátu (7a)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,714 mmol) dimetylvanadocen dichloridu v 7 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 161 mg (0,714 mmol) trihydrátu dietylditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 3 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku dimetylvanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal 1 h. Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 19) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 190 mg (68 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 61,7 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,988$. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{NVCl}$ (392,9): vypočítané C 52,0, H 6,16, N 3,56; nájdené C 51,86, H 6,14, N 3,36.

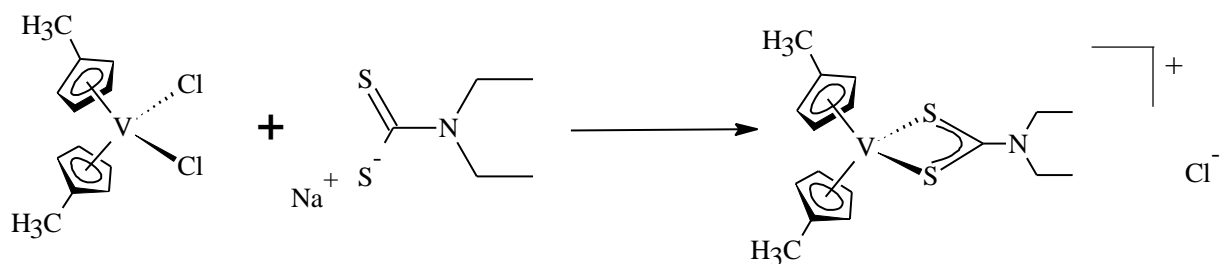
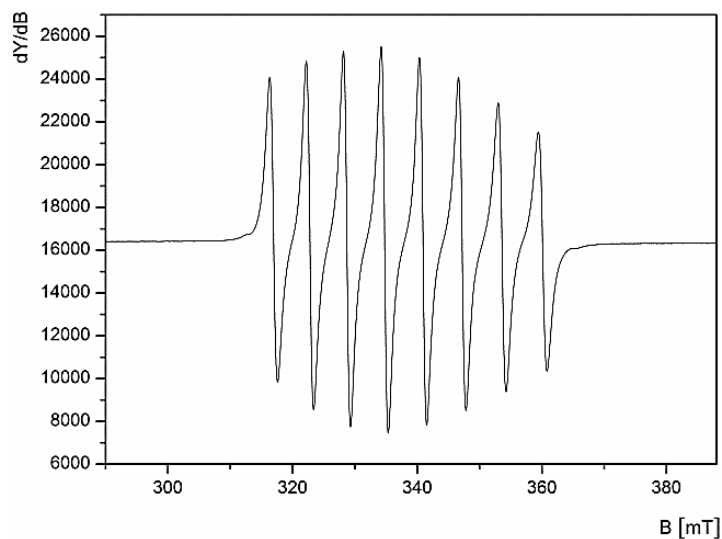


Schéma 6 Príprava komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (7a)



Obrázok 19 EPR spektrum komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (7a)

2.3.7 Príprava dimetylvanadocen morfolínditiokarbamátu (8a)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,714 mmol) dimetylvanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 198 mg (1,071 mmol; 1,5 eq) morfolínditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 3 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku dimetylvanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal cez noc (cca 16 h). Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 20) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 280 mg (64 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Monokryštál komplexu (8a) bol získaný pomalou difúziou hexánu do nasýteného roztoku vzniknutého rozpustením komplexu v dichlórmetáne (Tabuľka 1). EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 61,4 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,987$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{S}_2\text{NOVC1}$ (406,9): vypočítané C 50,18, H 5,45, N 3,44; nájdené C 50,00, H 5,40, N 3,24.

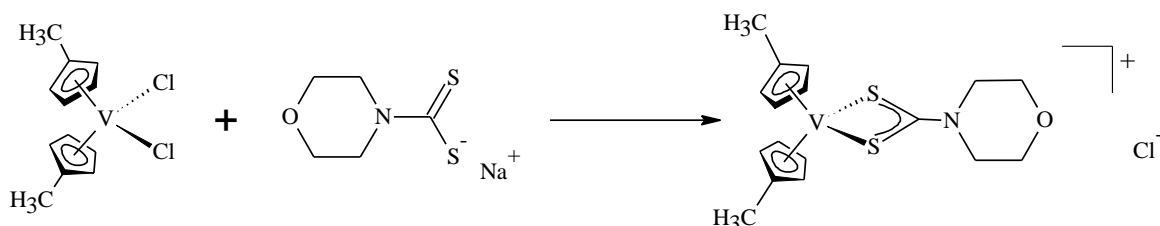
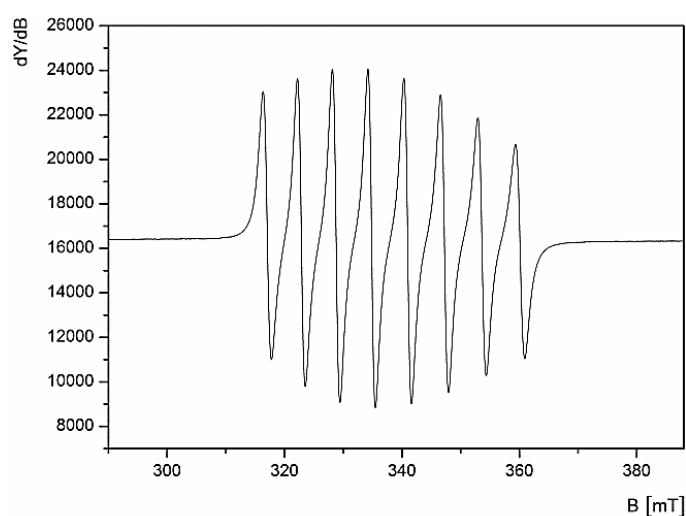


Schéma 7 Príprava komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8a)



Obrázok 20 EPR spektrum komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8a)

Tabuľka 1 Kryštalografické dáta komplexu [V(MeCp)₂(MorDtc)]Cl (**8a**)

Zlúčenina	(8a)
Sumárny vzorec	C ₁₇ H ₂₂ ClNOS ₂ V
fw	406,86
Teplota merania (K)	150(2)
Kryštalová mriežka	ortorombická
Priestorová grupa	<i>Pna</i> 2 ₁
a (Å)	12,2582(5)
b (Å)	22,2883(8)
c (Å)	13,0608(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Z	8
Mriežkový objem (Å ³)	3568,4(2)
θ _{min} ; θ _{max} (°)	2,46; 27,52
Hustota (g·cm ⁻³)	1,515
Veľkosť kryštálu (mm)	0,164×0,455×0,520
Tvar kryštálu	hranol
Farba kryštálu	tmavočervená
μ (mm ⁻¹)	0,942
F (000)	1688
h _{min} ; h _{max}	-15; 15
k _{min} ; k _{max}	-26; 28
l _{min} ; l _{max}	-16; 16
Počet reflexií	42143
– nezávislých (R _{int}) ^a	8161 (0,0304)
– pozorovaných [$>2\sigma(I)$]	7738
Počet upresnených parametrov	420
Max/min τ/eÅ ⁻³	-0,512; 0,842
R/wR ^b	0,0992/0,0961
GOF	0,854

^aR_{int} = $\Sigma |F_o^2 - F_o, \text{mean}^2| / \Sigma F_o^2$; ^bR(F) = $\Sigma ||F_o| - |F_c| / \Sigma |F_o|$, wR(F²) = $[\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (\Sigma w(F_o^2))]^{1/2}$, kde $w = [\sigma^2(F_o^2) + (w_1P)^2 + w_2P]^{-1}$, P = $[\max(F_o^2) + 2F_c^2]$

2.3.8 Príprava dimetylvanadocen piperidínditiokarbamátu (9a)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,714 mmol) dimetylvanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 157 mg (0,857 mmol; 1,2 eq) piperidínditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 5 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku dimetylvanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal 1,5 h. Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 21) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 201 mg (57 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 61,0$ G; $g_{\text{iso}} = 1,988$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{NVCl}$ (404,9): vypočítané C 53,39, H 5,97, N 3,46; nájdené C 53,21, H 5,95, N 3,31.

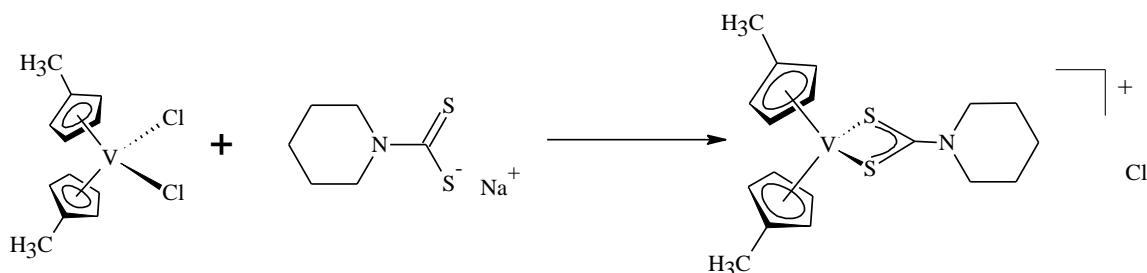
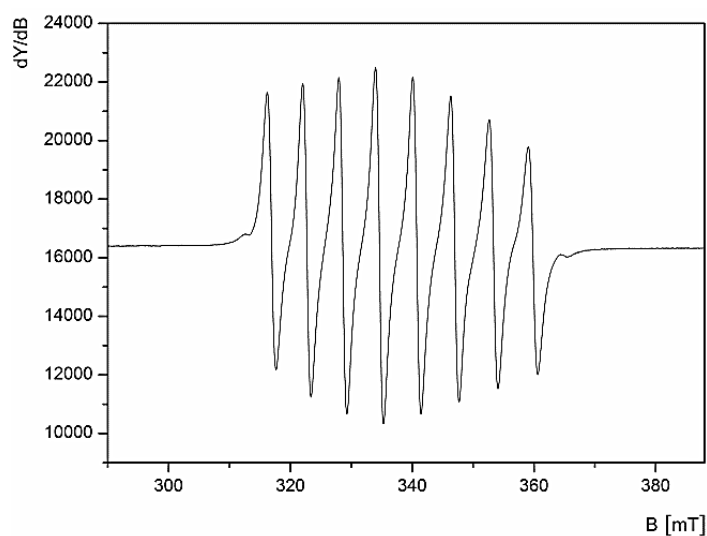


Schéma 8 Príprava komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (9a)



Obrázok 21 EPR spektrum komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (9a)

2.3.9 Príprava dimetylvanadocen difenylditiokarbamátu (10a)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,714 mmol) dimetylvanadocen dichloridu v 10 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 191 mg (0,714 mmol) difenylditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 6 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku dimetylvanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Výsledný roztok sa miešal cez noc (cca 16 h). Získaná suspenzia bola odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v dichlórmetáne. Pripravená suspenzia obsahujúca nerozpustný podiel bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex a malé množstvo diaqua komplexu (Obrázok 22) bol opäť odparený pod vákuom. Syntetizovaný produkt bol premytý éterom. Bolo získaných 120 mg (34 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dichlórmetáne, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH_2Cl_2) $A_{\text{iso}} = 60,3 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,989$. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{NVCl}$ (489,0): vypočítané C 61,41, H 4,95, N 2,86; nájdené C 61,30, H 4,93, N 2,70.

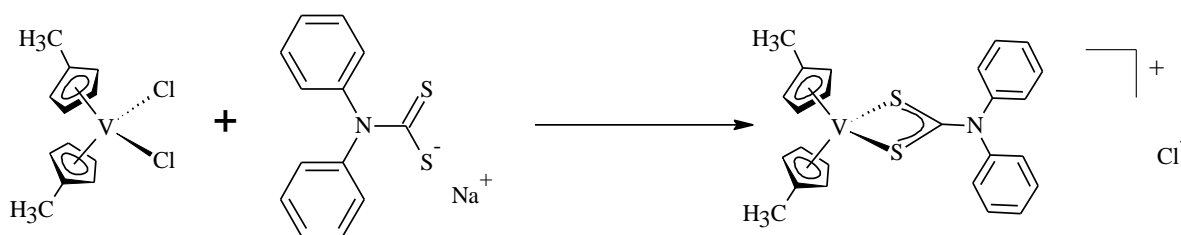
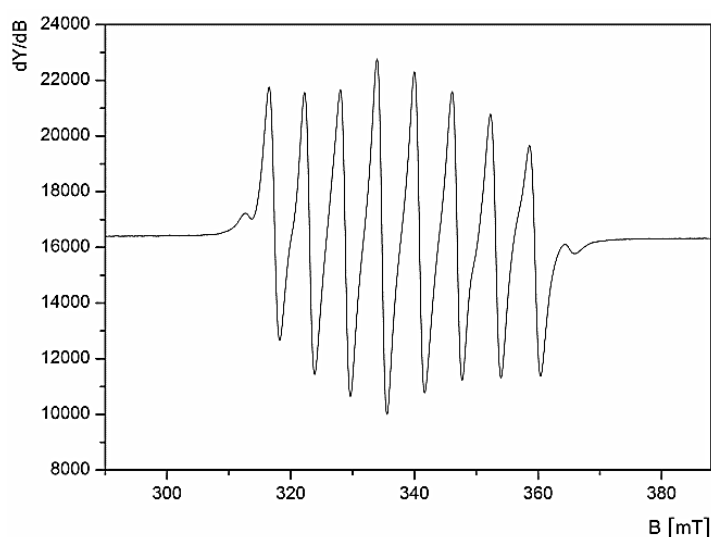


Schéma 9 Príprava komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (10a)



Obrázok 22 EPR spektrum komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (10a)

2.3.10 Príprava komplexu dimetylvanadocen dibutylditiokarbamátu (11a)

V Schlenkovej banke (100 ml) bolo rozpustených 200 mg (0,714 mmol) dimetylvanadocen dichloridu v 7 ml vody. Do Schlenkovej banky (50 ml) bolo navážených 179 mg (0,786 mmol; 1,1 eq) dibutylditiokarbamátu sodného, ktorý bol rozpustený v 3 ml vody. Následne bol tento roztok po kvapkách pridaný k roztoku dimetylvanadocen dichloridu za intenzívneho miešania. Pretože ani po 3 h miešania nedošlo k vylúčeniu pevného produktu, bolo k roztoku pridaných 10 ml nasýteného vodného roztoku NaBPh₄. Získaná suspenzia bola po 2 h miešania odparená pod vákuom. Vzniknutý pevný zvyšok bol rozpustený v metanole. Pripravená suspenzia bola prefiltrovaná pomocou filtračných kanýl. Filtrát obsahujúci požadovaný komplex (Obrázok 23) bol opäť odparený pod vákuom. Bolo získaných 230 mg (36 %) zelenohnedého prášku. Produkt bol rozpustný v etanole, metanole, dimetylsulfoxide a nerozpustný v hexáne, étere. Pomocou štandardných techník sa nepodarilo pripraviť monokryštály pre RTG analýzu. EPR (CH₃OH) A_{iso} = 62,2 G; g_{iso} = 1,988. C₄₅H₅₂S₂NVB (732,8): vypočítané C 73,75, H 7,15, N 1,91; nájdené C 73,59, H 7,13, N 1,76.

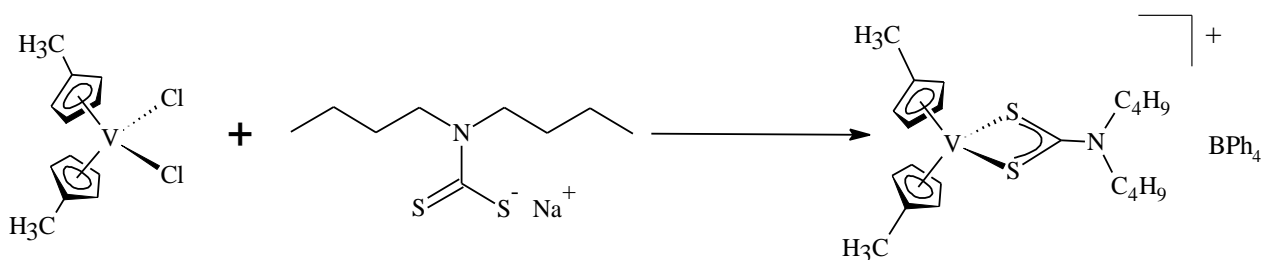
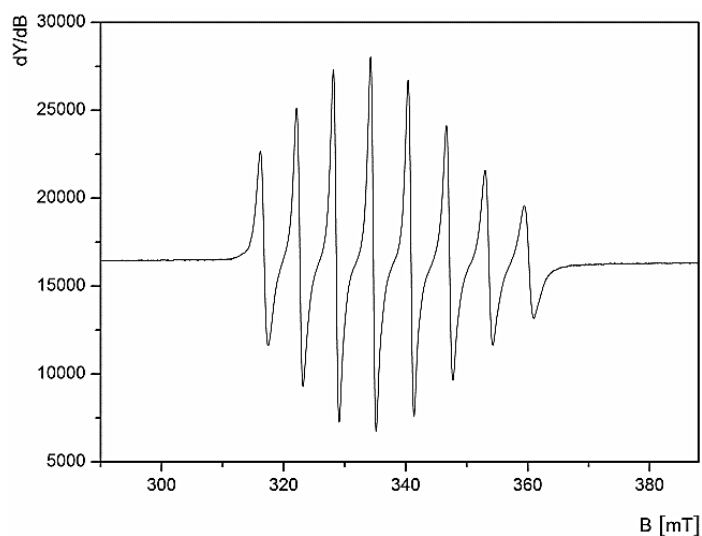


Schéma 10 Príprava komplexu [V(MeCp)₂(DBuDtc)]BPh₄ (11a)



Obrázok 23 EPR spektrum komplexu [V(MeCp)₂(DBuDtc)]BPh₄ (11a)

3 VÝSLEDKY A DISKUSIA

3.1 Príprava ditiokarbamátových ligandov

K syntéze pripravených vanadocenových komplexov sa postupne použilo päť ditiokarbamátových ligandov. Trihydrát dietylditiokarbamátu sodného (2) je komerčne dostupný. Zvyšné štyri ligandy – morfolínditiokarbamát sodný (3), piperidínditiokarbamát sodný (4), difénylditiokarbamát sodný (5) a dibutylditiokarbamát sodný (6) sa získali syntézou, ktorá je zovšeobecnená na schéme 11. Ide o reakciu sekundárneho amínu so sirouhlíkom v bázičkom prostredí, v prítomnosti metanolu. Počas reakcie vypadla zrazenina daného ditiokarbamátu. Keďže reakcia je silno exotermická – uvoľňuje sa veľké množstvo tepla, je nutné reakčnú zmes chladit'. Vzniknuté ligandy boli izolované dekantáciou rozpúšťadla nad zrazeninou, ktorá bola následne premytá éterom a vysušená pod vákuom.

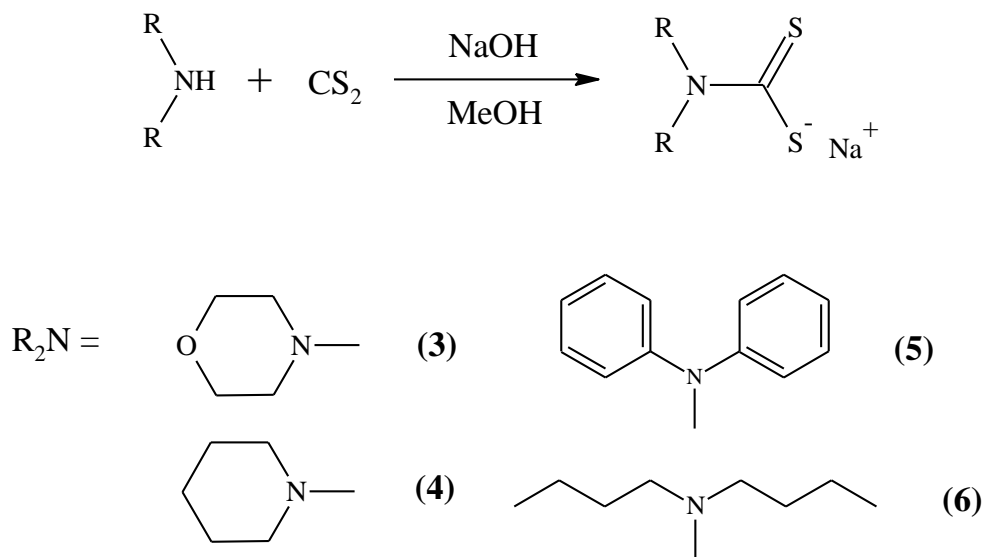


Schéma 11 Všeobecná príprava ditiokarbamátových ligandov

3.2 Príprava vanadocenových komplexov s ditiokarbamátovými ligandami

Vanadocenové komplexy s *S, S*-chelátovo viazanými ligandami (7-11), popr. (7a-11a) boli pripravené reakciou vanadocen dichloridu (1), resp. 1, 1'-dimetylvanadocen dichloridu (1a) s príslušným ditiokarbamátovým ligandom (2-6) vo vodnom prostredí a pri laboratórnej teplote podľa všeobecnej schémy 12.

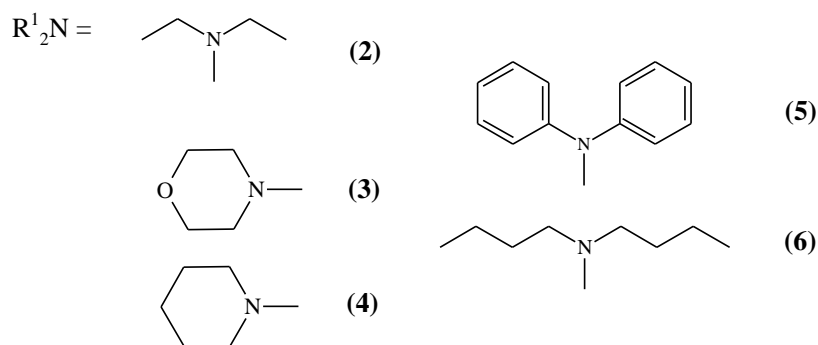
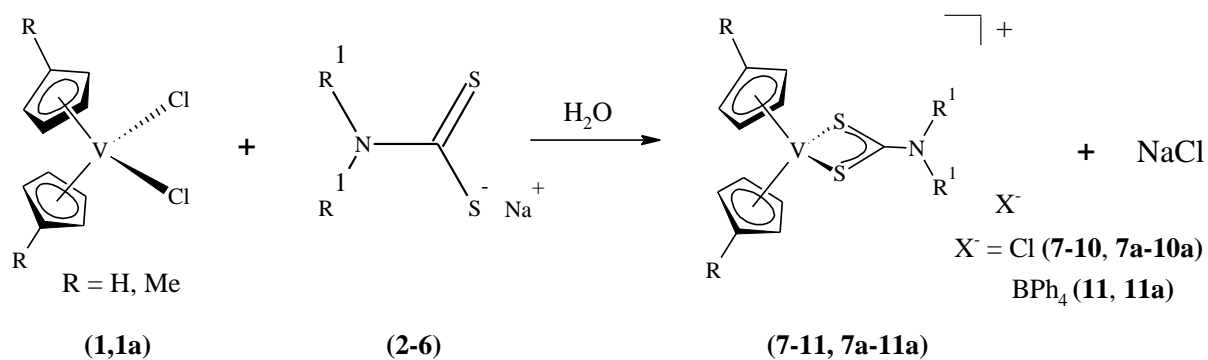
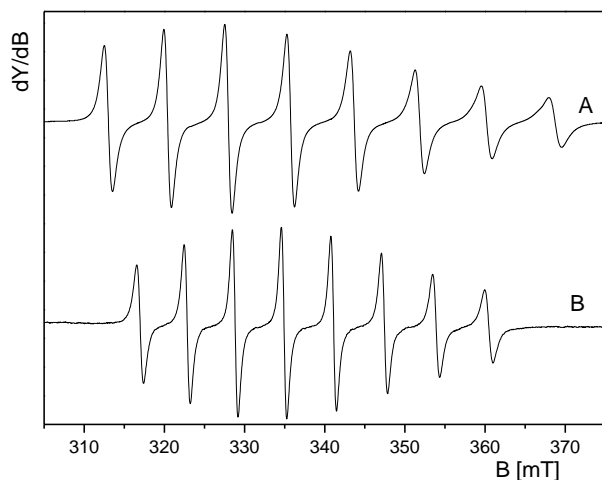


Schéma 12 Všeobecná príprava vanadocenových komplexov s ditiokarbamátovými ligandami

Keďže sa počas reakcie nemení oxidačný stav vanádu +IV, je možné celý priebeh syntézy jednotlivých komplexov pozorovať EPR spektroskopiou. Sledovaná bola najmä izotropná konštanta hyperjemného štiepenia A_{iso} ako charakterizujúci parameter, ktorý je citlivý na zmeny v oblasti paramagnetického centra (viď experimentálna časť kapitola 2.2.1).

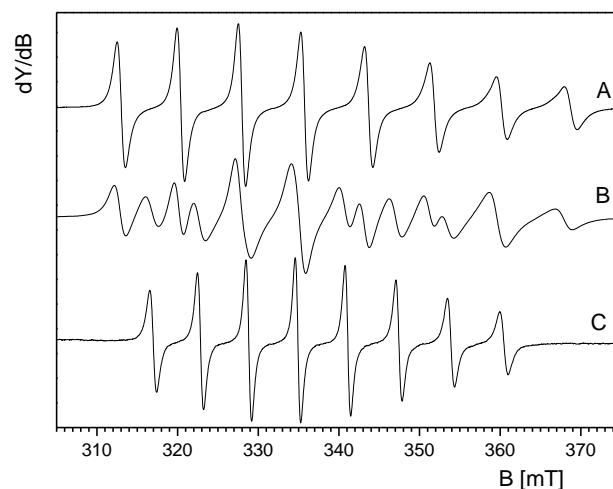
Východisková zlúčenina Cp_2VCl_2 (**1**) rozpustením vo vodnom prostredí okamžite odštiepuje oba chloridové ióny za vzniku diaqua komplexu $[\text{Cp}_2\text{V}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ charakterizovaného magnetickými parametrami $A_{\text{iso}} = 79,80 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,991$. (Obrázok 24, A) Po prídavku ligandov (**2** – **5**) došlo k zníženiu intenzity tohoto signálu, čo súvisí s vytvorením vo vode nerozpustných komplexov $[\text{VCp}_2(\text{L})]\text{Cl}$ ($\text{L} = \text{DeDtc}$ (**7**); MorDtc (**8**); PipDtc (**9**); DPhDtc (**10**)). (Obrázok 24, B) Meraním izotropných EPR spektier bolo zistené, že pre dosiahnutie úplnej konverzie na požadovaný komplex bolo treba 1,0 stechiometrického ekvivalentu ligandu (**2**); 1,5 ekvivalentu (**3**); 1,2 ekvivalentu (**4**); 1,0 ekvivalentu ligandu (**5**). Obdobný priebeh reakcie bol pozorovaný aj v prípade prípravy 1, 1'-dimetylvanadocenových komplexov $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{L})]\text{Cl}$ ($\text{L} = \text{DeDtc}$ (**7a**); MorDtc (**8a**); PipDtc (**9a**); DPhDtc (**10a**)). Získané pevné podiely boli extrahované dichlórmetánom, prefiltrované a odparené za zníženého tlaku.

V prípade reakcie dibutylditiokarbamátu sodného (**6**) ako ligandu s $[\text{Cp}_2\text{V}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$, resp. s $[(\text{MeCp})_2\text{V}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ nedošlo k vylúčeniu zrazeniny očakávaného komplexu (**11**), resp. (**11a**). Tomu zodpovedajú aj nájdené roztokové EPR spektrá reakčnej zmesi (Obrázok 25). Prvá séria línií svojimi magnetickými parametrami súvisí s diaqua komplexom $[\text{Cp}_2\text{V}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ ($A_{\text{iso}} = 79,80 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,991$) (Obrázok 25, A), druhá potom s požadovaným *S, S*-chelátovým komplexom $[\text{VCp}_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (**11**) ($A_{\text{iso}} = 62,30 \text{ G}$; $g_{\text{iso}} = 1,989$) (Obrázok 25, C). K výraznému posunu rovnováhy nedošlo ani pri použití desaťnásobného stechiometrického prídavku ligandu. Pre získanie požadovaného produktu sa použila metóda výmeny menšieho kompenzujúceho aniónu za sféricky objemnejší. Po pridaní nasýteného roztoku NaBPh_4 sa vylúčil pevný podiel. Získaný produkt bol extrahovaný metanolom, prefiltrovaný a odparený za zníženého tlaku. Obdobný priebeh reakcie bol sledovaný aj v prípade prípravy 1, 1'-dimetylvandocénového komplexu s nasledujúcimi zmenami sledovaných parametrov $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ ($A_{\text{iso}} = 80,0 \text{ G}$, $g_{\text{iso}} = 1,978$); $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ ($A_{\text{iso}} = 62,2 \text{ G}$, $g_{\text{iso}} = 1,988$).



Obrázok 24 EPR spektrá

A – $[\text{VCp}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$
 B – $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ v dichlórmétáne



Obrázok 25 EPR spektrá

A – $[\text{VCp}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$
 B – reakčná zmes
 C – $[\text{VCp}_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ v metanole

3.3 Charakterizácia izolovaných produktov EPR spektroskopiou

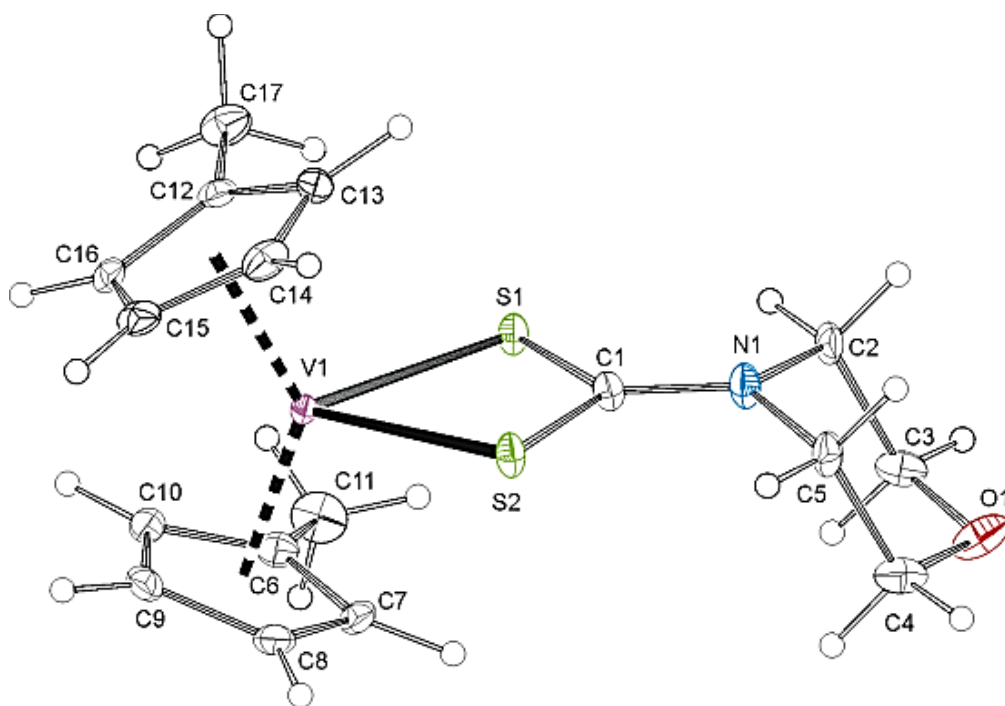
Izolované produkty boli rozpustené vo vhodných rozpúšťadlách. Komplexy (7-10), (7a-10a) v dichlórmétáne a komplexy (11), (11a) v metanole. Vo všetkých prípadoch boli získané jednoduché osem – líniové spektrá, ktoré potvrdzujú prítomnosť jednej paramagnetickej častice (experimentálna časť 2.3, Obrázok 14-23). Namerané hodnoty izotropnej konštanty hyperjemného štiepenia a izotropného g-faktora sú uvedené v tabuľke 2. Keďže sa pohybujú vo veľmi úzkom intervale hodnôt (A_{iso} 61,0 – 62,6 G; g_{iso} 1,987 – 1,990), môžeme predpokladať, že sa vo všetkých prípadoch jedná o rovnaký typ väzby ligandu. Hodnoty pripravených zlúčenín sú podobné hodnotám parametrov publikovaného komplexu $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]\text{BF}_4$ ($A_{\text{iso}} = 62,4$ G; $g_{\text{iso}} = 1,991$).^[31] Vďaka tejto analógii sa dá predpokladať S, S-chelátový typ väzby aj u získaných komplexov. Tomuto typu väzby zodpovedá aj nižšia hodnota parametru hyperjemného štiepenia oproti východiskovému vanadocen dichloridu ($A_{\text{iso}} = 74,5$ G; $g_{\text{iso}} = 1,985$), resp. 1, 1'-dimetylvanadocen dichloridu ($A_{\text{iso}} = 74,7$ G; $g_{\text{iso}} = 1,991$).^[41]

Tabuľka 2 Hodnoty parametrov A_{iso} a g_{iso} pripravených komplexov

Parametry	A_{iso} [G]	g_{iso}
Komplex (7)	62,4	1,990
Komplex (7a)	61,7	1,988
Komplex (8)	62,4	1,990
Komplex (8a)	61,4	1,987
Komplex (9)	61,6	1,989
Komplex (9a)	61,0	1,988
Komplex (10)	62,6	1,987
Komplex (10a)	60,3	1,989
Komplex (11)	62,3	1,989
Komplex (11a)	62,2	1,988

3.4 Charakterizácia röntgenovou difrakčnou analýzou

U komplexu (**8a**) sa podarilo pripraviť monokryštál vhodný pre röntgenovú analýzu. Týmto spôsobom bola potvrdená štruktúra a *S, S*-chelátový typ väzby v komplexe. V tomto prípade bolo dokázané, že sa v základnej bunke zlúčeniny nachádzajú dve kryštalograficky nezávislé molekuly (**8aA**), (**8aB**). Jedna z nich je zobrazená na obrázku 26. Získaný trojrozmerný obraz odpovedá štruktúre jednojadrového lomeného metallocenu, kde je centrálny atóm vanádu +IV obklopený dvoma cyklopentadienylovými kruhmi a dvoma chelátovo viazanými ditiokarbamátovými ligandami. Ich koordinujúcimi väzbami vzniká deformovaný tetraéder. Geometrické parametre popisujúce okolie centrálného kovu v oboch kryštalografických molekulách sú uvedené v tabuľke 3. Dĺžky väzieb a veľkosti uhlov korešpondujú s parametrami komplexu [VCp₂(DeDtc)]BF₄, ktorý bol študovaný a popísaný v literatúre (viď kapitola 1.2.2.2 *S, S*-chelátujúce ligandy).^[31]



Obrázok 26 Röntgenová štruktúra komplexu [V(MeCp)₂(MorDtc)]Cl (**8a**)

Tabuľka 3 Porovnanie dĺžok väzieb a väzbových uhlov^[31]

	[VCp₂(DeDtc)]BF₄	(8aA)	(8aB)
Väzba	Dĺžka väzby (Å)	Dĺžka väzby (Å)	Dĺžka väzby (Å)
V1-Cg1(C6-C10)	1,965	1,9575(16)	1,9618(18)
V1-Cg2(C12-C16)	1,965	1,9542(17)	1,9495(16)
V1-S1	2,456	2,4821(10)	2,4760(10)
V1-S2	2,479	2,4902(9)	2,4727(10)
Uhol	Veľkosť uhlu (°)	Veľkosť uhlu (°)	Veľkosť uhlu (°)
Cg1(C6-C10)-V1- (C12-C16)	134,6	133,60(7)	134,56(7)
S1-V1-S2	70,8	70,40(3)	70,78(3)

Cg1, resp. Cg2 = stred cyklopentadienylového kruhu (C6-C10), resp. (C12-C16)

4 ZÁVER

Táto bakalárska práca je zameraná na syntézu a charakterizáciu vanadocenových komplexov s ditiokarbamátmi. Komplexy boli pripravené reakciou vanadocen dichloridu, popr. 1, 1'-dimetylvanadocen dichloridu s príslušnými ditiokarbamátovými ligandami. Touto metódou sa podarilo pripraviť päť vanadocenových komplexov: $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$, $[\text{VCp}_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$, $[\text{VCp}_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$, $[\text{VCp}_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$, $[\text{VCp}_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ a päť 1, 1'-dimetylvanadocenových komplexov: $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$, $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$, $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$, $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$, $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$. V deviatich prípadoch ide o nové, doposiaľ nepopísané organokovové zlúčeniny.

Proces prípravy komplexov bol kontrolovaný pomocou roztokovej EPR spektroskopie. Na základe hodnôt parametrov hyperjemného štiepenia a g-faktoru, ktoré boli získané vyhodnotením EPR spektier izolovaných produktov, bola navrhnutá štruktúra obsahujúca vanadocenový fragment s *S, S*-chelátovo viazaným ligandom. V prípade komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ bola navrhnutá štruktúra potvrdená RTG analýzou.

Cytotoxická aktivita syntetizovaných komplexov je v súčasnej dobe testovaná v Ústave lekárskej biochémie UK, Lekárskej fakulty v Hradci Králové.

5 ZOZNAM LITERATÚRY

- [1] THOMPSON, Katherine H., ORVIG, Chris. Coordination chemistry of vanadium in metallopharmaceutical candidate compounds. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219-221, 1033-1053. ISSN 0010-8545.
- [2] KOUTSOPOULOS, S., KONTOGEOURGOU, A., PETROHEILOS, J., DALAS, E.. Calcification of porcine and human cardiac valves: testing of various inhibitors for antiminerallization. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* **1998**, 9 (7), 421-424. ISSN 0957-4530.
- [3] PARKER HUGHES INSTITUTE. Vanadium compounds for treating cancer. Inventors: Fatih M. Uckun, Yanhong Dong, Phalguni Gosh. US 20060106006 A1. 18. 5. **2006**.
- [4] HAMPL, František, RÁDL, Stanislav, PALEČEK, Jaroslav. *Farmakochemie*. 2nd ed. Praha: VŠCHT, **2007**, 450 s. ISBN 978-80-7080-639-5.
- [5] GLEESON, Brendan, CLAFFEY, James, HOGAN, Megan, MÜLLER-BUNZ, Helge, WALLIS Denise, TACKE, Matthias. Novel benzyl-substituted vanadocene anticancer drugs. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694 (9-10), 1369–1374. ISSN 0022-328X.
- [6] KORFEL, Agnieszka, SCHEULEN, Max E., SCHMOLL, Hans-Joachim, GRÜNDEL, Olaf, HARSTRICK, Andreas, KNOCHE, Martin, FELS, Lüder M., SKORZEC, Matthias, BACH, Ferdinand, BAUMGART, Joachim, SAß, Gretel, SEEBER, Sigfried, THIEL, Eckhard, BERDEL, Wolfgang E.. Phase I clinical and pharmacokinetic study of titanocene dichloride in adults with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* **1998**, 4 (11), 2701-2708. ISSN 1078-0432.
- [7] VINKLÁREK, Jaromír, HONZÍČEK, Jan, HOLUBOVÁ, Jana. Interaction of the antitumor agent vanadocene dichloride with phosphate buffered saline. *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, 357 (12), 3765-3769. ISSN 0020-1693.
- [8] RANI, Palanisamy Jamuna, THIRUMARAN, Subbiah. Synthesis, characterization, cytotoxicity and antimicrobial studies on bis(*N*-furyl-*N*-(2-phenylethyl)dithiocarbamate-*S*, *S'*) zinc(II) and its nitrogen donor adducts. *European J. Med. Chem.* **2013**, 62, 139-147. ISSN 1768-3254.
- [9] NAGY, Eszter Márta, SITRAN, Sergio, MONTOPOLI, Monica, FAVARO, Monica, MARCHIÒ, Luciano, CAPARROTTA, Laura, FREGONA, Dolores. Zinc(II) complexes with dithiocarbamate derivatives: structural characterisation and biological

- assays on cancerous cell lines. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *117*, 131-139. ISSN 1873-3344.
- [10] JAMALUDIN, Nazzatash Shimar, GOH, Zheng-Jie, CHEAH, Yoke Kqueen, ANG, Kok-Pian, SIM, Jiun Horng, KHOO, Chai Hoon, FAIRUZ, Zainal Abidin, HALIM, Siti Nadiah Binti Abdul, NG, Seik Weng, SENG, Hoi-Ling, TIEKINK, Edward R. T.. Phosphanegold(I) dithiocarbamates, $R_3PAu[SC(=S)N(^iPr)CH_2CH_2OH]$ for R = Ph, Cy and Et: Role of phosphane-bound R substituents upon in vitro cytotoxicity against MCF-7R breast cancer cells and cell death pathways. *European J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 127-141. ISSN 1768-3254.
- [11] LI, Hongyu, LAI, Chian Sing, WU, Jinzhu, HO, Paul C., DE VOS, Dick, TIEKINK, Edward. R. T.. Cytotoxicity, qualitative structure-activity relationship (QSAR), and anti-tumor activity of bismuth dithiocarbamate complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101* (5), 809-816. ISSN 0162-0134.
- [12] GASSER, Gilles, OTT, Ingo, METZLER-NOLTE, Nils. Organometallic anticancer compounds. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (1), 3-25. ISSN 0022-2623.
- [13] KÖPF-MAIER, Petra, KÖPF, Hartmut. Non-platinum-group metal antitumor agents: history, current status, and perspectives. *Chem. Rev.* **1987**, *87* (5), 1137-1152. ISSN 0009-2665.
- [14] GHOSH, Phalguni, KOTCHEVAR, Ann T., DUMEZ, Darin D., GHOSH, Sutapa, PEITERSON, John, UCKUN, Fatih M.. Synthesis and structure of bis(π -cyclopentadienyl)vanadium(IV) 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine compounds and their interactions with artificial membranes. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (16), 3730-3737. ISSN 0020-1669.
- [15] D'CRUZ, Osmond J., GHOSH, Phalguni, UCKUN, Fatih M.. Spermicidal activity of chelated complexes of bis(cyclopentadienyl)vanadium(IV). *Mol. Hum. Reprod.* **1998**, *4* (7), 683-693. ISSN 1360-9947.
- [16] HONZÍČEK, Jan, KLEPALOVÁ, Iva, VINKLÁREK, Jaromír, PADĚLKOVÁ, Zdeňka, CÍSAŘOVÁ, Ivana, ŠIMAN, Pavel, ŘEZÁČOVÁ, Martina. Synthesis, characterization and cytotoxic effect of ring-substituted and *ansa*-bridged vanadocene complexes. *Inorg. Chim. Acta.* **2011**, *373* (1), 1-7. ISSN 0020-1693.
- [17] JURŠÍK, František. *Anorganická chemie kovů*. 1st ed. Praha:VŠCHT, **2002**. 152 s. ISBN 978-80-7080-504-6.
- [18] DVORŮÁK, Dalimil. Přechodné kovy v organické syntéze - základní principy. *Chem. Listy.* **1997**, *91*, 216-226. ISSN 1213-7103.

- [19] MURTHY, M. Satya, RAO, Leela N.. Antitumor and toxicologic properties of the organometallic anticancer agent vanadocene dichloride. *Inorg. Chim. Acta.* **1988**, 152 (2), 117-124. ISSN 0020-1693.
- [20] HONZÍČEK, Jan, ERBEN, Milan, CÍSAŘOVÁ, Ivana, VINKLÁREK, Jaromír. Synthesis, characterization and structure of metallocene dicyanamide complexes. *Inorg. Chim. Acta.* **2005**, 358 (3), 814-819. ISSN 0020-1693.
- [21] VINKLÁREK, Jaromír, HONZÍČEK, Jan, HOLUBOVÁ, Jana. An experimental and theoretical study of the $\text{Cp}_2\text{VO}_2\text{CO}$: use of $^{13}\text{CO}_3^{2-}$ for structure investigation of d¹-metallocene complexes. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42 (10), 870-874. ISSN 0749-1581.
- [22] COTTON, F. A., WILKINSON, G.. *Anorganická chemie. Z anglického originálu Advanced inorganic chemistry přeložili MAŠEK, J., JENŠOVSKÝ, L.* Praha: Academica, **1973**. 1102 s. ISBN 978-80-7580-397-5.
- [23] GREENWOOD, N. N., EARNSHAW, A.. *Chemistry of the Elements*. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, **1997**. 1341 s. ISBN 978-0750633659.
- [24] CIBULKA, Radek, SVOBODOVÁ, Eva, KÖNIG, Burkhard, LUDVÍK, Jří, HAMPL, František, LIŠKA, František. Studium využití některých N-donorových ligandů a jejich komplexů s ionty přechodných kovů. *Chem. Listy.* **2007**, 101 (11), 886-894. ISSN 1213-7103.
- [25] VINKLÁREK, Jaromír, HURYCHOVÁ, Hana, HONZÍČEK, Jan, ŠEBESTOVÁ, Lucie, PADĚLKOVÁ, Zdeňka, ŘEZÁČOVÁ, Martina. Can substitution of chlorides enhance the cytotoxicity of vanadocene dichloride?. *European J. Inorg. Chem.* **2013**, 2013 (14), 2665-2672. ISSN 1434-1948.
- [26] PALÁČKOVÁ, Hana, VINKLÁREK, Jaromír, HOLUBOVÁ, Jana, CÍSAŘOVÁ, Ivana, ERBEN, Milan. The interaction of antitumor active vanadocene dichloride with sulfur-containing amino acids. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692 (17), 3758-3764. ISSN 0022-328X.
- [27] VINKLÁREK, Jaromír, PALÁČKOVÁ, Hana, HONZÍČEK, Jan, HOLUBOVÁ, Jana, HOLČAPEK, Michal, CÍSAŘOVÁ, Ivana. Investigation of vanadocene(IV) α -amino acid complexes: synthesis, structure, and behavior in physiological solutions, human plazma, and blood. *Inorg. Chem.* **2006**, 45 (5), 2156-2162. ISSN 0020-1669.
- [28] VINKLÁREK, Jaromír, HONZÍČEK, Jan, ERBEN, Milan, KLEPALOVÁ, Iva, EISNER, Aleš, RŮŽIČKA, Aleš. Vanadocene complexes of amino acids bearing

- functional group in the side chain. *Inorg. Chim. Acta.* **2013**, *405*, 121-127. ISSN 0020-1693.
- [29] VINKLÁREK, Jaromír, DĚDOURKOVÁ, Tereza, HONZÍČEK, Jan, RŮŽIČKA, Aleš. Vanadocene complexes of amino acids containing secondary amino group: The first evidence of O,O-bonded carboxylic group to vanadocene(IV) moiety. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104* (9), 936- 943. ISSN 0162-0134.
- [30] HONZÍČEK, Jan, NACHTIGALL, Petr, CÍSAŘOVÁ, Ivana, VINKLÁREK, Jaromír. Synthesis, characterization and structural investigation of the first vanadocene(IV) carboxylic acid complexes prepared from the vanadocene dichloride. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689* (7), 1180-1187. ISSN 0022-328X.
- [31] GHOSH, Phalguni, GHOSH, Sutapa, D'CRUZ, Osmond J., UCKUN, Fatih M.. Structural and biological characterization of a novel spermicidal vanadium(IV) complex: bis(π -cyclopentadienyl)-*N,N*-diethyl dithiocarbamate vanadium(IV) tetrafluoro borate, [VCp₂(DeDtc)](BF₄). *J. Inorg. Biochem.* **1988**, *72* (1, 2), 89-98. ISSN 0162-0134.
- [32] KÖPF-MAIER, P., HESSE, B., VOIGTLÄNDER, R., KÖPF, H.. Tumor inhibition by metallocenes: antitumor activity of titanocene dihalides (C₅H₅)₂TiX₂ (X = F, Cl, Br, I, NCS) and their application in buffered solutions as a method for suppressing drug-induced side effects. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1980**, *97* (1), 31-39. ISSN 0171-5216.
- [33] KÖPF-MAIER, Petra, GRABOWSKI, Siegfried, LIEGENER, Johannes, KÖPF, Hartmut. New antitumor titanocene derivatives containing hydrophilic ligands. *Inorg. Chim. Acta.* **1985**, *108*, 99-103. ISSN 0020-1693.
- [34] ŠEBESTOVÁ, Lucie, VINKLÁREK, Jaromír, HONZÍČEK, Jan, RŮŽIČKOVÁ, Zdeňka, ŘEZÁČOVÁ, Martina. Synthesis, characterization and cytotoxic effect of vanadocene complexes bearing substituted 2,20 -bipyridines and 4,5-diazafluoren-9-one. *Inorg. Chim. Acta.* **2015**, *427*, 211-218. ISSN 0020-1693.
- [35] D'CRUZ, Osmond J., UCKUN, Fatih M.. Vaginal contraceptive activity of chelated vanadocene. *Contraception.* **2005**, *72* (2), 146-156. ISSN 0010-7824.
- [36] D'CRUZ, Osmond J., UCKUN, Fatih M.. Intravaginal toxicity studies of a gel-microemulsion formulation of spermicidal vanadocenes in rabbits. *Toxic. and Applied Pharm.* **2001**, *170* (2), 104-112. ISSN 0041-008X.
- [37] GHOSH, Phalguni, D'CRUZ, Osmond J., DUMEZ, Darin D., PEITERSEN, John, UCKUN, Fatih M.. Structural and functional characterization of seven spermicidal

- vanadium(IV) complexes: potentiation of activity by methyl substitution on the cyclopentadienyl rings. *J. Inorg. Biochem.* **1999**, 75 (2), 135-143. ISSN 0162-0134.
- [38] WERTZ, J. E., BOLTON, J. R. *Electron Spin Resonance Elementary Theory and Practical Applications*. New York: McGraw-Hill Book Company, **1972**. 500s. ISBN 978-94-010-8307-2.
- [39] SMITH, T. S., LOBRUTTO, R., PECORARO, V. L.. Paramagnetic spectroscopy of vanadyl complexes and its applications to biological systems. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 228 (1), 1-18. ISSN 0010-8545.
- [40] HARLOW, R. L., DUPONT DE NEMOURS, E. I. Single-crystal X-Ray diffraction. In: ASM International Handbook Committee. *ASM Handbook, Volume 10: Materials Characterizations*. 9th ed., Ohio: American Society for Metals, **1986**, s. 344-356. ISBN 978-0-87170-007-0.
- [41] PAVLÍK, I., VINKLÁREK, J.. Hydrolysis behavior of the antitumor agent vanadocene dichloride in strongly acid, neutral and alkaline aqueous media - an EPR study. *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* **1991**, 28 (5), 815-827. ISSN 0992-4361.

ÚDAJE PRE KNIŽNIČNÚ DATABÁZU

Názov práce	Syntéza a charakterizácia vanadocenových komplexov s ditiokarbamátmi
Autor práce	Diana Súkeníková
Odbor	Farmakochémia a medicínalne materiály
Rok obhajoby	2017
Vedúci práce	prof. Ing. Jaromír Vinklárek, Dr.
Anotácia	<p>Táto bakalárska práca sa zaoberá prípravou vanadocenových a 1, 1'-dimetylvanadocenových komplexov s ditiokarbamátmi a ich charakterizáciou analytickými a spektroskopickými metódami. Príprava komplexov spočíva v reakcii Cp_2VCl_2 (1), resp. $(\text{MeCp})_2\text{VCl}_2$ (1a) s príslušnými ditiokarbamátovými ligandami vo vodnom prostredí. Touto reakčnou cestou boli pripravené komplexy $[\text{VCp}_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (7), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DeDtc})]\text{Cl}$ (7a), $[\text{VCp}_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8a), $[\text{VCp}_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (9), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{PipDtc})]\text{Cl}$ (9a), $[\text{VCp}_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (10), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DPhDtc})]\text{Cl}$ (10a), $[\text{VCp}_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (11), $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{DBuDtc})]\text{BPh}_4$ (11a). Priebeh syntézy a izolované produkty boli študované pomocou EPR spektroskopie. U komplexu $[\text{V}(\text{MeCp})_2(\text{MorDtc})]\text{Cl}$ (8a) bola navrhnutá štruktúra potvrdená RTG analýzou.</p>
Kľúčové slová	lomené metalloceny, vanadocenové komplexy, 1, 1'-dimetylvanadocenové komplexy, ditiokarbamáty, chelátujúce ligandy, EPR spektroskopie