1IL-01
MAGNETS BASED UPON COORDINATION COMPOUNDS

ROMAN BOČA

Institute of Inorganic Chemistry, Slovak University of Technology, 812 37 Bratislava
roman.boca@stuba.sk

This report concerns low-nuclearity Ni(II) and Co(II) complexes that exhibit a magnetic ordering. Below a critical temperature T_C, the reported materials span the class of the molecule-based magnets.

Several magnetochemical techniques have been used in monitoring the magnetic properties. 1) The AC susceptibility mode scans the in-phase χ' (dispersion) and the out-of-phase χ'' (absorption) susceptibilities taken in a low field $\mu_0 H_{AC} = 3.8 \cdot 10^{-4}$ T). The latter is an indicator of the magnetic ordering as the transition temperature T_C refers to its maximum. When this maximum is frequency-dependent, the superparamagnetic behavior characteristic for the single-molecule magnets is proven. 2) The DC magnetization mode scans the isothermal magnetization M in two regimes: the field dependence of the magnetization taken at low temperature (usually $T_0 = 4.6$ or 2.0 K), and the temperature dependence of the magnetization taken at low field (usually $B_0 = 0.1$ T). The latter data used to be transformed to the magnetic susceptibility and effective magnetic moment, respectively. There are two standard procedures: the field-cooled magnetization – FCM (the sample is cooled under the small applied field, say $B_0 = 0.01$ T, and then the temperature-dependence of the magnetization is measured on the heating), and the zero-field cooled magnetization – ZFCM (the sample is cooled with the field switched off, at the lowest temperature a small field is applied, and then the data are taken in the heating regime). The intercept of the FCM/ZFCM curves indicates the ordering temperature T_C. Variable-field magnetization (VFM) is done at low temperature until the maximum available field B_{max}. Below T_C, the magnetic hysteresis can be detected by sweeping the field as $0 \rightarrow B_{max}$ ("virgin curve") $\rightarrow 0$ (remnant magnetization M_r) $\rightarrow B_{max} \rightarrow 0 \rightarrow B_c$ (coercive field, when $M = 0$) $\rightarrow B_{max}$.

The dinuclear Ni(II) complex, $[(L^4)Ni(tcm)_2Ni(L^4)](ClO_4)_2$ = I, consists of the tetradentate blocking ligand L^4, and two tricyanomethanide bridges (Fig. 1). There is a weak ferro-magnetic exchange interaction well visible by monitoring the effective magnetic moment on cooling ($J/hc = +0.15$ cm^{-1})[1]. However, the complex I shows: 1) a peak on the out-of-phase AC susceptibility at T_C = 16 K that is frequency independent, 2) the FCM/ZFCM intercept, and 3) the magnetic hysteresis below 12 K (Fig. 2). Therefore it can be regarded as a molecule-based magnet.

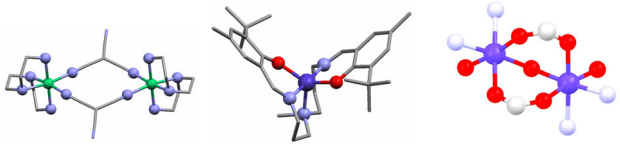


Fig. 1. **Structure of I, II and III with highlighted donor set**

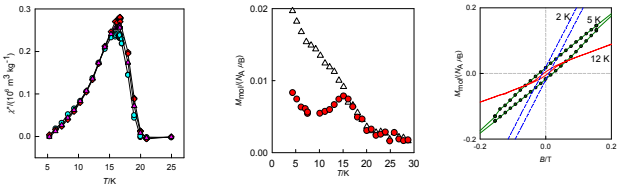


Fig. 2. **Magnetic data for I showing T_C = 16 K**

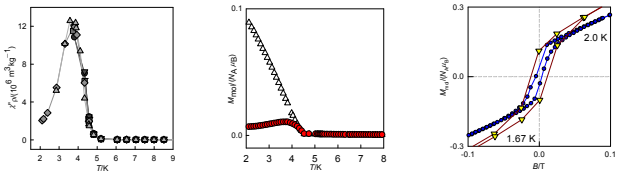


Fig. 3. **Magnetic data for II showing T_C = 4 K**

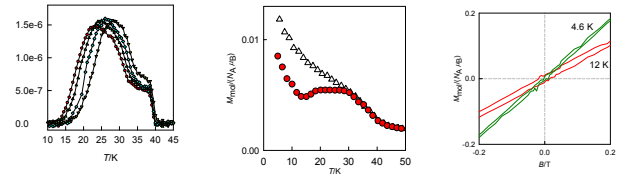


Fig. 4. **Magnetic data for III showing T_C = 30 K**

The mononuclear Co(II) complex based upon a pentadentate Schiff-base ligand, $[CoL^5]$ = **II**, orders at T_C = 4 K (Fig. 3)[2].

The dinuclear Co(II), aqua-bridged benzoato complex $[\mu_2\text{-}OH_2,(\mu_2\text{-}PhCOO)_2\{Co(PhCOO\text{-}\kappa^1\text{-}O)(Mefupy\text{-}\kappa^1\text{-}N)_2\}_2]$ = **III**, contains methylfuro[3,2-*c*]pyridine (*Mefupy*). It belongs to the molecule-based magnetic materials ordered at temperature as high as T_C = 30 K (Fig. 4)[3]. Since the maximum at the out-of-phase AC susceptibility is frequency dependent, the complex is a kind of the single molecule magnet. A unique property of this system is that its ground state is diamagnetic, $S = 0$; on temperature propagation the magnetoactive states are populated. The hysteresis loop is open even at $T = 20$ K.

This work is supported by the Slovak grant agencies (VEGA 1/0213/08 , APVV 0006-07, VVCE 0004-07).

REFERENCES
1. Boča R., Gembický M., Herchel R., Haase W., Jäger L., Wagner C., Ehrenberg H., Fuess H.: Inorg. Chem. *42*, 6965 (2003).
2. Herchel R., Boča R.: Dalton Trans. *2005*, 1352.
3. Boča R., Krutošíková A., Dlháň Ľ., Moncoľ J.: submitted.

1IL-02
ANORGANICKÉ INHIBITORY HIV-PROTEASY

JAROMÍR PLEŠEK[a], VÁCLAV ŠÍCHA[a], VLADIMÍR KRÁL[b], PETR CÍGLER[b,c], MILAN KOŽÍŠEK[c], JANA POKORNÁ[c], PAVLÍNA ŘEZÁČOVÁ[c], JAN KONVALINKA[c], HANS-GEORG KRÄUSSLICH[d] a BOHUMÍR GRÜNER[a]*

[a] Ústav anorganické chemie AV ČR, v.v.i., Řež 1001, 250 68 Řež, [b] Ústav analytické chemie, VŠCHT Praha, 166 28 Praha 6, [c] Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, [d] Dpt. of Virology, Univ. Heidelberg, Neuenheimer Feld 324, 691 20 Heidelberg
gruner@iic.cas.cz

Použití metalla bis(dikarbollidů)(1-) [$(C_2B_9H_{12})_2$-M(III)] v medicíně se dosud omezovalo jen na případy, v nichž byly tyto klastrové molekuly využity jako inertní nosiče boru v borové neutronové záchytové terapii (BNCT), radiačně značené a kontrastní látky pro diagnostiku, nebo k elektrochemickému či paramagnetickému značení fragmentů DNA.

K nedávným významným výsledkům v této oblasti, k nimž přispěli autoři z ÚACh designem a syntézou účinných látek, patří objev možného využití anorganických látek na bázi metallakarboranových sendvičových komplexů jako virostarik pro léčbu AIDS. Tento objev vznikl v rámci rozsáhlé mezioborové spolupráce s týmy z ÚOCHB AV ČR, VŠChT Praha a University Heidelberg. Jak bylo prokázáno, vhodně substituované metalla bis(dikarbollidy)(1-) mohou sloužit jako specifické a účinné inhibitory HIV proteasy, virového enzymu, který je nezbytný pro zrání infekčních částic HIV[1–3]. Metallakarboranové inhibitory jsou schopny účinně zablokovat replikaci viru, neinhibují jiné enzymy a nejsou toxické pro savčí buňky. Ze strukturních studií bylo zjištěno, že se tyto sloučeniny váží do aktivního místa enzymu zcela novým, ojedinělým způsobem, což vysvětluje skutečnost, že jsou účinné i proti rezistentním mutantům virových proteas, izolovaným z HIV-pozitivních pacientů dlouhodobě léčených jinými typy inhibitorů[1,3].

Přednáška je zaměřena především na syntetické postupy použité při optimalizaci struktury aktivních látek a založené na výsledcích předchozího i současného systematického studia reakcí na skeletu metalla bis(dikarbollidů) na ÚACh. Klíčovým výsledkem po léta probíhajícího základního výzkumu reakcí je preparativní dostupnost metallakarboranových strukturních bloků substituovaných vhodnými reaktivními skupinami. Ty byly přímo využity ke konstrukci více než dvou set doposud testovaných molekul s různě složitými strukturami. Dosud nejúčinnější inhibitory obsahují dva iontové klastry kobalt bis(dikarbollidu), které jsou propojeny s centrální ammoniovou skupinou pomocí dvou identických či rozdílných linkerů. Na příkladech bude prezentováno, jak změny ve struktuře, stereochemii a celkovém náboji výsledné iontové částice ovlivňují biologickou aktivitu a mohou změnit i mechanismus inhibice (kompetitivní na nekompetitivní či a-kompetitivní). Výsledky budou diskutovány s ohledem na nedávné pokroky ve studiu chování těchto látek v roztoku, v testech inhibiční aktivity a ve strukturních studiích.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA AV ČR IAAX00 320901 a výzkumného záměru MŠMT AV0Z40320502.

LITERATURA
1. Cígler P., Kožíšek M., Řezáčová P., Brynda J., Otwinowski Z., Pokorná J., Plešek J., Grüner B., Dolečková-Marešová L., Máša M., Sedláček J., Bodem J., Krausslich H. G., Král V., Konvalinka J.: PNAS *102*, 15394 (2005).
2. Kožíšek M, Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáčová P., Brynda J., Pokorná J., Plešek J., Grüner B., Grantz-Šašková K., Václavíková J., Kraeusslich H. G., Král V., Konvalinka J.: J. Med. Chem. *51*, 4839 (2008).
3. Řezáčová P., Pokorná J., Brynda J., Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáč J., Grantz-Šašková K., Sieglová I., Plešek J., Šícha V., Grüner B., Oberwinkler H., Sedláček J., Kräusslich H. G., Hobza P., Král V., Kovalinka J.: J. Med. Chem. *52*, 7132 (2009).

1IL-03
PŘEHLÍŽENÉ IONTY KOVŮ: GALLITÉ A SKANDITÉ KOMPLEXY PRO BIOMEDICÍNSKÉ APLIKACE

PETR HERMANN

Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Universita Karlova v Praze, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2
petrh@natur.cuni.cz

Radioizotopy kovů nabízejí nukléární medicíně větší škálu možných využití než nejčastěji aplikované diagnostické izotopy ^{18}F a ^{99m}Tc. Kovové radionuklidy mohou být použity jak k diagnostickým účelům (emise γ-záření – metoda SPECT; emise pozitronů – metoda PET), tak pro terapii (emise částic schopných ničit okolní tkáň; většinou záření β^-). Pro *in vivo* použití musí být radionuklidy vázány do stabilních komplexů. Cílená radiofarmaka mají izotop kovu komplexován polydentátním organickým ligandem a přes tento ligand je komplex navázán na molekulu zajišťující řízenou biodistribuci (např. oligopeptid, protilátka nebo její fragment, vitamin, oligonukleotid atd.). V nukleární medicíně jako polydentátní ligandy nejčastěji vystupují polyaminopolykarboxylové kyseliny nebo jejich deriváty a analoga. Ligand musí zajistit (*i*) vysokou termodynamickou stabilitu komplexu (komplexace veškerého přítomného radioizotopu); (*ii*) selektivitu pro daný ion kovu (především vůči iontům mateřského/dceřinného izotopu); (*iii*) rychlý vznik komplexu za radiochemických podmínek (velice nízké koncentrace reaktantů) a už při laboratorní teplotě; (*iv*) vysokou kinetickou inertnost komplexu (v přítomnost konkurenčních ligandů a/nebo iontů kovů, nižší/vyšší pH roztoku atd. musí chemický rozklad komplexu probíhat co nejpomaleji). Poslední parametr je nejpodstatnější

pro aplikace těchto komplexů *in vivo*.

Mezi kovovými prvky existují radioizotopy vhodné pro PET, které mohou být pokládány za alternativu k cyklotronovému a relativně drahému ^{18}F ($\tau_{½}$ 110 min, β^+ 97 %, E_{av} 243 keV): především ^{44}Sc ($\tau_{½}$ 3,9 h, β^+ 94 %, E_{av} 597 keV), ^{64}Cu ($\tau_{½}$ 12,7 h, β^+ 18 %, E_{av} 49 keV) a ^{68}Ga ($\tau_{½}$ 70 min, β^+ 89 %, E_{av} 740 keV). Izotop ^{64}Cu je také produkován v cyklotronu, ale jeho cena postupně klesá. Další dva izotopy jsou generátorové. Generátor ^{68}Ge/^{68}Ga je komerčně dostupný a cena jedné dávky ^{68}Ga už mnohonásobně poklesla vůči situaci před několika lety; v některých aplikacích už ^{68}Ga úspěšně konkuruje ^{18}F. Izotop ^{44}Sc se jeví jako velice perspektivní (z hlediska $\tau_{½}$ a energie záření) a generátor ^{44}Ti/^{44}Sc by měl být v budoucnu dostupný[1].

Ga^{3+} a ještě více Sc^{3+} jsou ionty, jejichž koordinační chemie ve vodných roztocích nepatří k dobře prozkoumaným. Komplexy polydentátních ligandů nebyly studovány takřka vůbec a především zcela chybí metodika pro zjišťování konstant stability a sledování kineticky (de)komplexace a/nebo věrohodná data pro tyto veličiny. Tento příspěvek se bude zabývat koordinační chemii těchto iontů jak s základními ligandy používanými pro komplexaci kovových radionuklidů (H_5dtpa a H_4dota), tak s ligandy odvozenými od 1,4,7-triazacyklononanu (makrocyklus označovaný jako „tacn“; ligandy H_6PrP9 a H_3notp^R). Budou prezentována jak roztoková data a mechanistické aspekty (spolu technikou práce), tak struktury v pevné fázi.

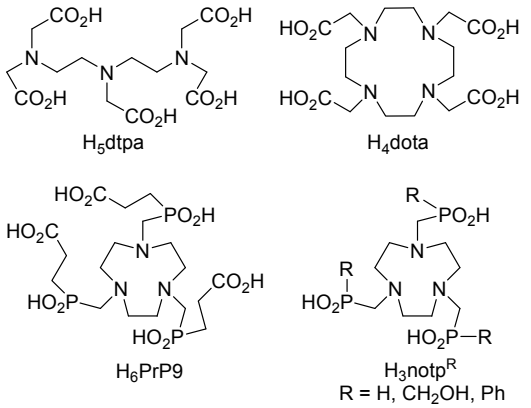


Schéma 1. **Struktury diskutovaných ligandů**

Ve všech komplexech má Ga^{3+} deformované oktaedrické okolí. Tyto komplexy jsou plně vytvořeny už v silně kyselém prostředí, a proto lze jejich stabilitu ($\log K_{GaL}$ 23–29)[2,3] zjistit jen díky konkurenci s ionty OH^-. Komplexace v kyselém (vznik $[Ga(L)]^{n-}$ z aquaiontu) a dekomplexace alkalickém (rozklad $[Ga(L)]^{n-}$ na $[Ga(OH)_4]^-$) prostředí je pomalá (až několik týdnů při laboratorní teplotě) s výjimkou H_6PrP9, jehož komplex vzniká v kyselém prostředí takřka okamžitě[2,3]. V případě derivátů tacn bylo v kyselém prostředí možné sledovat vznik komplexů Ga^{3+} v čase a ukázalo se, že tyto komplexy vznikají kvantitativně dokonce už při pH 0–1, ale různou rychlostí[2]. Prakticky okamžitý vznik komplexu $[^{68}Ga(PrP9)]^{3-}$ byl prokázán i za radiochemických podmínek (beznosičové ^{68}Ga)[2]. Rozklad komplexů $[Ga(dota)]^-$ v kyselém prostředí (0,1–2 M HCl) je podstatně pomalejší ($\tau_{½}$ 12 dnů, pH 0, 25 °C)[3] než u obdobných komplexů Ln^{3+}. U komplexů Ga^{3+} s deriváty tacn nedochází v kyselině (sledováno > 6 měsíců, 6 M $HClO_4$, 25 °C) k rozkladu vůbec[2].

Komplexy trojmocného skandia s H_5dtpa a H_4dota jsou oktakoordinované. V roztoku byly tyto komplexy zkoumány vůbec poprvé. Jejich konstanty stability jsou extrémně vysoké ($\log K_{ScL} \sim 28$) a jsou tedy o ~ 3 řády vyšší než u jejich komplexů Y^{3+}/Ln^{3+}. Úplný vznik komplexu $[Sc(dota)]^-$ při pH 3–5 a 25 °C trvá jen několik dnů, tj. potřebná doba je podstatně kratší než u komplexů Y^{3+}/Ln^{3+}-H_4dota (týdny). Komplex $[Sc(dota)]^-$ je při pH 0–1 kineticky inertnější ($\tau_{½}$ ~ 60 h, pH 0, 25 °C) než jsou komplexy H_4dota s trojmocnými lanthanoidy (několik hodin)

Tato práce vznikla za podpory grantů GAČR (203/09/1056), AV ČR (KAN201110651) a MŠMT (MSM0021620857 a program Barrande) a v rámci evropských projektů COST D38 a BM607.

LITERATURA

1. Filosofov D. V., Loktionova, N. S., Rösch F.: Radiochim. Acta *98*, 149 (2010).
2. Notni J., Hermann P., Havlíčková J., Kotek J., Kubíček V., Plutnar J., Loktionova N. S., Riss P. J., Rösch F., Lukeš I.: Chem. Eur. J. *16* (2010), přijato do tisku.
3. Kubíček V., Havlíčková J., Kotek J., Hermann P., Tóth É., Lukeš I.: zasláno do Dalton Trans. *39* (2010).