

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Koordinační sloučeniny přechodných kovů palladia a
platiny s deriváty indolu- literární rešerše**

Bakalářská práce

Autor:

Alena Mészlová

Studijní obor:

Chemie

Vedoucí práce:

RNDr. Roman Buchtík, Ph. D.

Olomouc, 2012

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným vedením RNDr. Romana Buchtíka, Ph. D. za použití pramenů uvedených v seznamu literatury.

V Olomouci 24. 4. 2013

.....

Alena Mězlová

Chtěla bych tímto upřímně poděkovat svému vedoucímu RNDr. Romanu Buchtíkovi, Ph. D. za velikou trpělivost, ochotu, cenné rady, vedení a pomoc při řešení bakalářské práce.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Alena Mézlová

Název práce: Koordinační sloučeniny přechodných kovů palladia a platiny s deriváty indolu- literární rešerše

Typ práce: Bakalářská

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

Vedoucí práce: RNDr. Roman Buchtík, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2013

Abstrakt: Byla provedena rešerše týkající se biologicky aktivních komplexů platiny a palladia obsahující indolový skelet za využití databází SciFinder a Web of Science. U nalezených koordinačních sloučenin byla ohodnocena jejich cytotoxická, antibakteriální, antifungální a antiamérická aktivita.

Klíčová slova: komplexy platiny, komplexy palladia, deriváty indolu, cytotoxicita, antimikrobiální aktivita

Počet stran: 45

Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Alena Mézlová

Title: Coordination compounds of transition metals palladium and platinum with indole derivatives- review

Type of synthesis: Bachelor

Department: Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacky university in Olomouc, Czech Republic

Supervisor: RNDr. Roman Buchtík, Ph.D.

The year of presentation: 2013

Abstract: The research was performed on biological active platinum and palladium coordination compounds involving indole derivatives. This research was performed using SciFinder and Web of Science databases. Cytotoxicity, antibacterial, antifungal and antiamoebic activity was evaluated on these group of coordination compounds.

Key words: complexes of platinum, complexes of palladium, indole derivatives, cytotoxicity, antimicrobial activity

Number of pages: 45

Language: Czech

Obsah

I.	ÚVOD	8
1	Koordinační sloučeniny kovů z pohledu medicíny	9
1.1	Látky používané při léčbě rakoviny	9
1.2	Látky používané jako antibiotika	11
2	Indol a jeho deriváty	12
2.1	Přírodní deriváty indolu	13
2.1.1	Tryptofan	13
2.1.2	Serotonin	13
2.1.3	Melatonin	14
2.1.4	Indolové alkaloidy	14
3	Koordinační chemie platiny	14
3.1	Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu 0	14
3.2	Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu II	15
3.3	Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu III	15
3.4	Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu IV	16
4	Koordinační chemie palladia	16
4.1	Koordinační chemie palladia v oxidačním stavu 0	17
4.2	Koordinační chemie palladia v oxidačním stavu II	17
4.3	Koordinační chemie palladia v oxidačním stavu IV	17
5	Koordinační sloučeniny platiny a derivátů indolu	17
5.1	Koordinační sloučeniny platiny s karboxylovými deriváty indolu	18
5.1.1	[Pt(dach)L ₂] komplex 1-2	18
5.1.2	[Pt(en)L ₂] komplex 3, [Pt(dach)L ₂]komplex 4	19
5.2	Koordinační sloučeniny platiny s deriváty isatinu	20
5.2.1	Koordinační sloučeniny platiny s deriváty isatinu s protinádorovou aktivitou ..	20
5.2.2	Koordinační sloučeniny platiny s deriváty isatinu s antimikrobiální aktivitou ..	22

5.3	Koordinační sloučeniny platiny s deriváty tryptofanu	27
5.3.1	$K[PtLCl_2]$ komplex 32	27
5.3.2	$[Pt(bpy)L] \cdot H_2O$ komplex 33.....	28
5.4	Koordinační sloučeniny platiny s dalšími indolovými deriváty	29
5.4.1	$[PtLCl_2]$ komplexy 34–40	29
6	Koordinační sloučeniny palladia s deriváty indolu	30
6.1	Koordinační sloučeniny palladia s deriváty isatinu	30
6.1.1	$[PdL^1]Cl \cdot 1,5H_2O$ komplex 41, $[PdL^2Cl]_2H_2O$ komplex 42, $[Pd(L^3)_2]Cl_2 \cdot H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$ komplex 43, $[PdL^4Cl]Cl \cdot 0,5 H_2O \cdot 0,5 C_2H_5OH$ komplex 44 30	
6.1.2	Semikarbazony, thiosemikarbazony $[PdLCl_2]$ komplex 45, $[Pd(LH)_2]Cl_2$, $[PdL_2]$ komplexy 46-55.....	31
6.1.3	Benzothiazoly $[Pd(LH)_2]Cl_2$, $[PdL_2]$ komplexy 56–63.....	33
6.1.4	$[Pd(LH)_2]Cl_2$ komplexy64, 65, $[PdL_2]$ komplexy66,67	35
6.1.5	$[PdLCl]Cl$ komplexy68	36
6.2	Koordinační sloučeniny palladia s deriváty tryptofanu	37
6.2.1	$[PdL_2] \cdot 2 H_2O$ komplex 69	37
6.2.2	$[PdL]$ komplex 70.....	38
6.3	Koordinační sloučeniny palladia s dalšími deriváty indolu.....	38
6.3.1	$[PdL(en)]^+$ komplex 71.....	38
6.3.2	$[PdLCl_2]$ komplexy 72–78	39
II.	ZÁVĚR.....	40
III.	SEZNAM LITERATURY	42

I. ÚVOD

Nádorová onemocnění jsou velkým problémem současnosti. Po nemocech oběhové soustavy jsou v zemích EU druhou nejčastější příčinou úmrtí. Mezi nejběžnější formy rakoviny patří nádory dýchací, trávicí a oběhové soustavy. Léčba rakoviny je obtížná a většinou se kombinuje několik typů léčebných postupů.

Základní dělení je na lokální, systémovou a biologickou terapii. Do lokální se řadí chirurgické odstranění nádoru a radioterapie. Příkladem radioterapie je léčba radioizotopem ^{103}Pd , který je jehlou aplikován do nádorové tkáně, kde po dobu několika měsíců malými dávkami radiace ničí okolní zhoubný nádor. Systémová léčba spočívá v podání nespecifického léčiva, které se šíří celým organismem a ovlivňuje i zdravé tkáně. Do této skupiny patří chemoterapie, imunoterapie a hormonální léčba. Chemoterapie tkví v podávání látek s cytotoxickým účinkem, které mají za cíl poškodit DNA, nebo zabránit buněčnému dělení. Imunoterapie využívá látky, které stimulují imunitní systém, aby sám zhoubné buňky rozpoznal a zničil je. Hormonální léčba spočívá ve snížení hladiny hormonů, které podporují růst nádorů (rakovina prsu, prostaty, děložní sliznice). Biologická terapie je cílená pouze na nádorové buňky. Využívá specifických molekul a pochodů, které se ve zdravých buňkách nevyskytují, nebo vyskytují pouze v malém množství. Léčba je citlivější ke zdravým tkáním než chemoterapie i přes množství vedlejších účinků, které jsou méně četné a závažné.

V neposlední řadě se při terapii nádorových onemocnění využívá celé řady sloučenin přechodných kovů. Ty, které se v těle přirozeně vyskytují, nejsou tak účinné pro nádorovou léčbu jako kovy, které se v organismu přirozeně nevyskytují.

V této práci se zabývám koordinačními sloučeninami platiny a palladia s organickými ligandy, převážně indolového typu. Tyto sloučeniny mají vhodné vlastnosti pro využití v léčbě nádorových onemocnění. Působí selektivně s malým výskytem nežádoucích účinků.

Pro chemoterapeutickou léčbu se využívají převážně organické sloučeniny, ať už přírodní (alkaloidy) nebo syntetické. Indolový skelet je součástí již používaných cytostatik (např. vinkristin) i nově připravených léčiv ve fázi klinického testování (např. sunitinib). Přípravou koordinačních sloučenin přechodných kovů s biologicky aktivními organickými ligandy se snažíme docílit zvýšené protinádorové účinnosti a zároveň nižší cytotoxicity. Mezi nejvýznamnější a nejčastěji používané koordinační sloučeniny s protinádorovou aktivitou patří sloučeniny platiny a palladia.

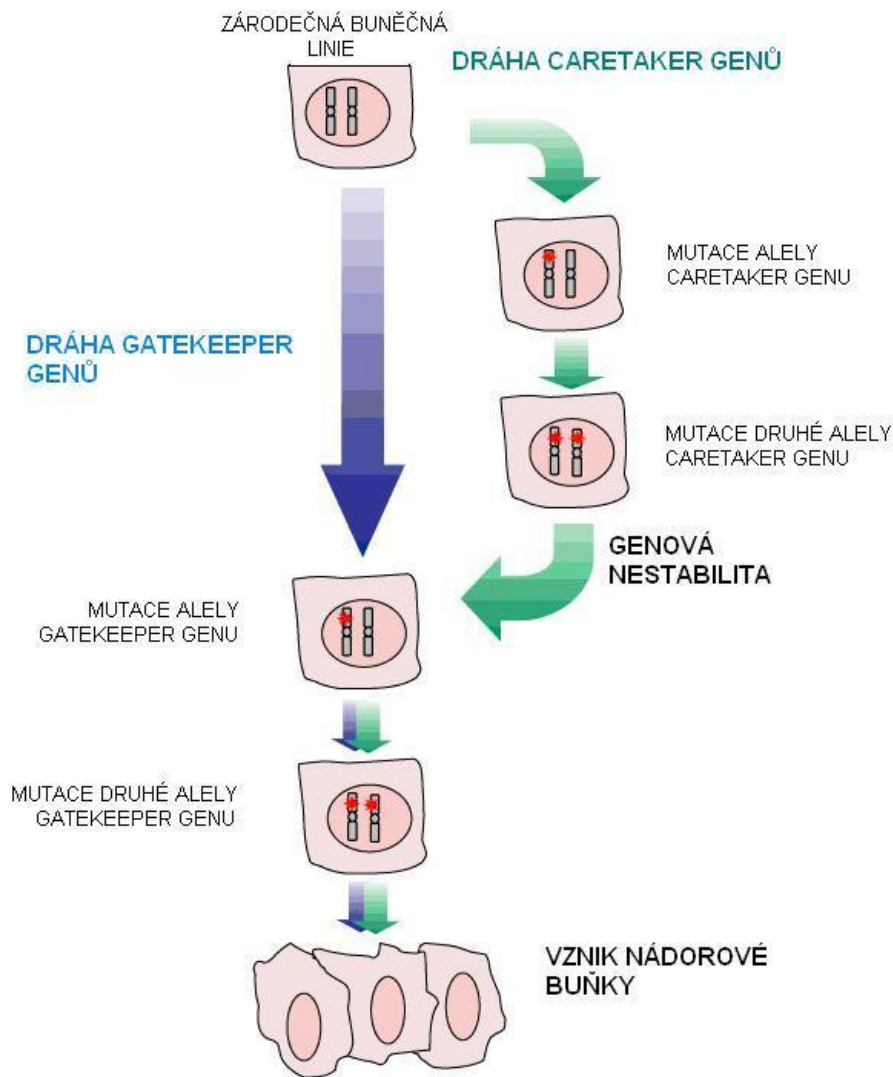
1 Koordinační sloučeniny kovů z pohledu medicíny

Nádorová onemocnění patří k nejzávažnějším problémům současné medicíny. V druhé polovině minulého století bylo náhodně objeveno, že platnatý komplex inhibuje buněčné dělení. Tento objev odstartoval novou kapitolu v boji proti rakovině na poli nových cytostatických léčiv.

1.1 Látky používané při léčbě rakoviny

Rakovina je nádorové onemocnění primárně genetického původu. Nádorem se rozumí patologický útvar tvořený tkání, jejíž růst nemá organismus pod kontrolou. Nádory postihují jakoukoliv tkáň, ale nejčastěji napadají rychle se dělící buňky organismu, nebo místa, kde dochází k jejich stimulaci (trávicí ústrojí, prsní tkáň, průdušky, prostata atd. Dělí se na maligní a benigní. Benigní nádory jsou přesně ohraničené, nezakládají metastázy a jsou snáze léčitelné. Maligní nádor není přesně ohraničený a tvoří metastázy, jejichž prostřednictvím se dostane do celého organismu, a proto se mnohem hůře léčí.

Vznik maligního nádoru začíná počátečními změnami v buňce, které jsou vždy výsledkem mutací DNA jednoho druhu genů. Přesnou příčinu vzniku mutace vysvětluje Knudsonova teorie dvojího zásahu, která byla přijata, jako mechanismus působení pro všechny tumor supresorové geny [1].



Obrázek 1: Schéma vzniku nádorové buňky [2]

Knudsonova teorie dělí geny na dvě skupiny: „gatekeeper“ (vrátný) a „Caretaker“ (strážce). Gatekeeper odpovídá tradičním tumor supresorovým genům, které přímo regulují růst nádoru. V případě, kdy jsou obě kopie tohoto genu inaktivní popř. jsou obě alely postiženy inaktivující mutací, dojde k výpadku funkce jednoho proteinu a k nekontrolované buněčné proliferaci (dělení). Caretaker neřídí přímo buněčný cyklus, ale jeho proteiny opravují DNA. Inaktivující mutace obou alel tohoto genu vede ke ztrátě schopnosti opravovat genom. Důsledkem je množení mutací v buňce a vznik maligní buňky [1].

Při léčbě rakoviny využívají lékaři tři základních principů léčby, případně jejich kombinace. Léčbu rakoviny dělíme na lokální, systémovou a biologickou. Lokální terapie je nejstarší metodou a vychází z chirurgického odstranění nádoru a radioterapie. Příkladem

radioterapie může být léčba radioizotopem ^{103}Pd [3]. Radioizotop paladia je jehlou aplikován do nádorové tkáně, kde po dobu několika měsíců malými dávkami radiace ničí okolní zhoubný nádor. Tohoto postupu se využívá především při léčbě rakoviny slinivky, prostaty a prsu [4-6].

Systémová léčba spočívá v podání nesespecifického léčiva, které se šíří celým organismem a ovlivňuje i zdravé tkáně. Do této skupiny patří chemoterapie, imunoterapie a hormonální léčba. Chemoterapie tkví v podávání látek s cytotoxickým účinkem, které mají za cíl poškodit DNA, nebo zabránit buněčnému dělení. Takovými látkami s cytotoxickým účinkem mohou být například koordinační sloučeniny platiny, palladia, ruthenia, a další [7 - 10]. Imunoterapie využívá látky, které stimulují imunitní systém tak, aby sám zhoubné buňky rozpoznal a zničil je. Příkladem imunoterapeutických látek jsou trastuzumab a alemtuzumab [11, 12]. Hormonální léčba spočívá ve snížení hladiny hormonů, které podporují růst nádorů (rakovina prsu, prostaty, děložní sliznice).

Biologická terapie je cílená pouze na nádorové buňky. Využívá specifických molekul a pochodů, které se ve zdravých buňkách nevyskytují, nebo vyskytují pouze v malém množství. Léčba je mnohem citlivější ke zdravým tkáním než chemoterapie a s méně častými vedlejšími účinky. V této oblasti léčby nacházejí své místo právě koordinační sloučeniny přechodných kovů s biologicky aktivními organickými ligandy

1.2 Látky používané jako antibiotika

Antibiotika jsou látky, které brání růstu a množení mikroorganismů. Primárně byla antibiotika čistě přírodního původu, produkovaly je plísně, bakterie i vyšší organismy, aby zabránily růstu jiných mikroorganismů. Postupně se strategie jejich získávání místo původní izolace z mikroorganismů zaměřila na čistě chemickou syntézu, případně modifikaci již známých antibiotik.

Podle mechanismu jak antibiotikum na mikroorganismus působí, se dělí do následujících kategorií:

- Inhibují syntézu buněčné stěny
- Porušují strukturu buněčné membrány
- Inhibují syntézu bílkovin
- Inhibují syntézu nukleových kyselin

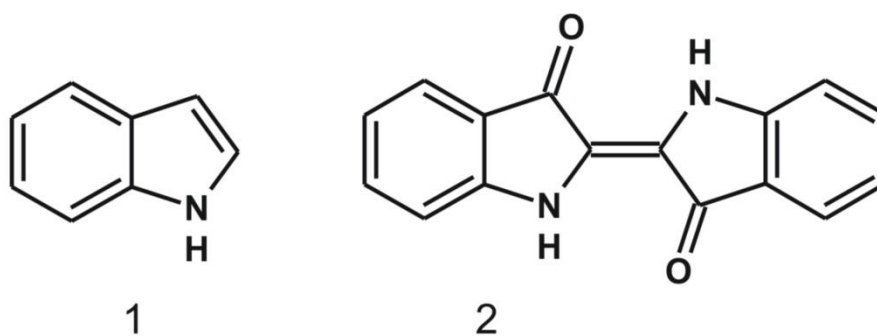
Typickým příkladem antibiotik inhibujících syntézu buněčné stěny jsou β -laktamy a glykopeptidy [14, 15]. Mezi látky porušující strukturu buněčné membrány patří azolové antibiotika např. mikonazol a ekonazol [16]. Makrolidy a chloramfenikoly jsou typickými zástupci skupiny látek inhibujících syntézu bílkovin mikroorganismů [17, 18].

Hledání nových antibiotik je velice důležitou problematikou především díky rozšiřující se rezistenci mikroorganismů na aktuálně používaná antibiotika. Rezistence může být primární nebo sekundární. Primární je genově podmíněná necitlivost bakteriálního druhu k určitému antibiotiku. Sekundární rezistence vzniká v průběhu léčby antibiotiky. Mikroorganismy přijmou část genu od jiného, již na antibiotikum rezistentního, nebo mutací vlastního genu.

Další medicínské využití koordinačních sloučenin může být dáno jejich antivirotickými (např. deriváty adeninu, benzofuranu a ribavirinu) [19–21] nebo antifungálními (např. deriváty niacinu, kumarinu a hydrozonu) [22–24] účinky.

2 Indol a jeho deriváty

Indol je kondenzovaná, aromatická heterocyklická sloučenina obsahující atom dusíku. Je známý od 16. století ve formě indiga, modrého barviva dováženého z Indie, podle kterého později dostal svůj název. Samotný indol je bílá krystalická látka.



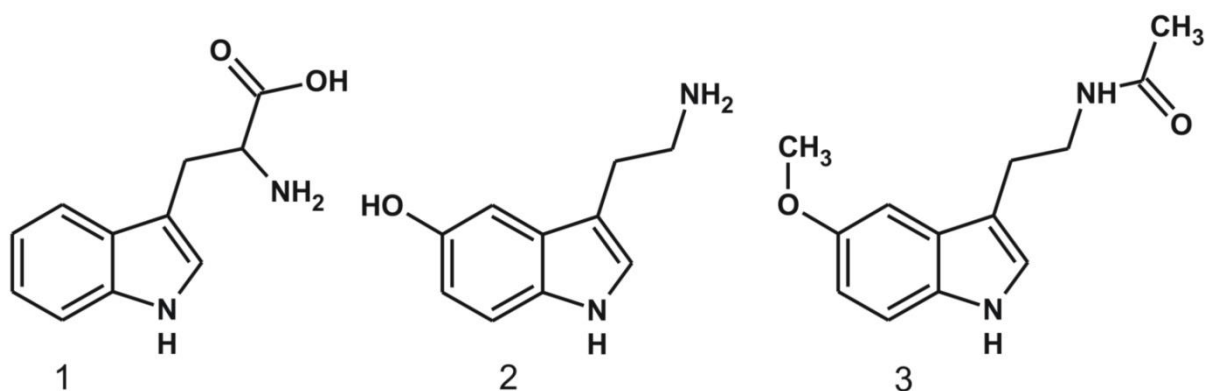
Obrázek 2: Strukturální vzorec indolu (1) a indiga (2)

Poprvé byl připraven Fischerovou reakcí roku 1866, která do dnes zůstává hlavní metodou jeho přípravy [25]. Hlavním zdrojem indolu je černouhelný dehet, ačkoliv je možné jej průmyslově vyrábět z anilinu, etylenglykolu [26], N-ethylanilinu [27] nebo 2-ethylanilinu [28].

Indolový skelet je součástí mnoha biologicky významných sloučenin ať už přírodních nebo uměle připravených.

2.1 Přírodní deriváty indolu

Mezi nejvýznamnější přírodní deriváty indolu můžeme zařadit tryptofan, serotonin, melatonin a indolové alkaloidy.



Obrázek 3: Strukturní vzorce tryptofanu (1), serotoninu (2) a melatoninu (3)

2.1.1 Tryptofan

Tryptofan je esenciální aminokyselina. Zdrojem tryptofanu jsou potraviny bohaté na proteiny například mléčné výrobky, maso, vaječný bílek, a další. Metabolismem tryptofanu mohou vznikat biologicky významné sloučeniny, jako je niacin, melatonin, serotonin. Tvoří zajímavé cytotoxické koordinační sloučeniny s platinou a palladiem, které budou v práci podrobněji zmíněny.

2.1.2 Serotonin

Serotonin je hormon, který v organismu řídí přenos nervového vzruchu. Vyskytuje se v krevních destičkách, trávicí a nervové soustavě. Jak již bylo zmíněno, serotonin je neurotransmitter, v lidském organismu zodpovědný především za naši náladu, emoce, spánek, ale dále také ovlivňuje i chuť k jídlu. Serotonin má také vliv na krevní srážlivost, kdy řídí dilataci (zúžení či rozšíření) cév. Nerovnováha, ať již nedostatek nebo přebytek, jeho hladiny v organismu způsobuje zužování krevních cév v mozku, díky čemuž je považován za jeden z hlavních faktorů vzniku migrény. Serotonin v organismu vzniká z aminokyseliny tryptofanu.

2.1.3 Melatonin

Melatonin, hormon produkovaný epifýzou, je derivát hydroxyindolu, stejně jako již zmiňovaný serotonin. Melatonin byl nalezen ve všech živých organismech. Významnou charakteristikou melatoninu je fakt, že u všech živých organismů, ať již jsou aktivní ve dne nebo v noci, se melatonin tvoří výhradně v noci. Jde tedy o jakýsi signál noci, který předává organismu informaci o denní době. V podstatě lze říci, že tvorba melatoninu řídí „vnitřní biologické hodiny organismu“. Další významnou vlastností melatoninu je, že inhibuje buněčnou proliferaci (dělení) a působí preventivně proti rakovině [29].

2.1.4 Indolové alkaloidy

Alkaloidy jsou přírodní látky obsahující ve své struktuře dusíkatý heterocyklus. Indolové alkaloidy představují skupinu farmakologicky významných látek. Základní dělení indolových alkaloidů je:

- Jednoduché indolové alkaloidy (psilocin, psilocybin, phytostigmin, harmin)
- Složené monoterpenické indolové alkaloidy (ajmalicin, johimbin, reserpin, vinkristin)
- Dimerní indolové alkaloidy (strychnin)
- Námelové alkaloidy (ergometrin, ergotamin, deriváty kyseliny lysergové)

3 Koordinační chemie platiny

Nejběžnějšími oxidačními čísly platiny jsou II a IV ale jsou známy i oxidační stavy 0, III, V a VI. Pro koordinační sloučeniny tvořené platinou a jejími ionty je typické, že se nevyskytují v záporných oxidačních stavech.

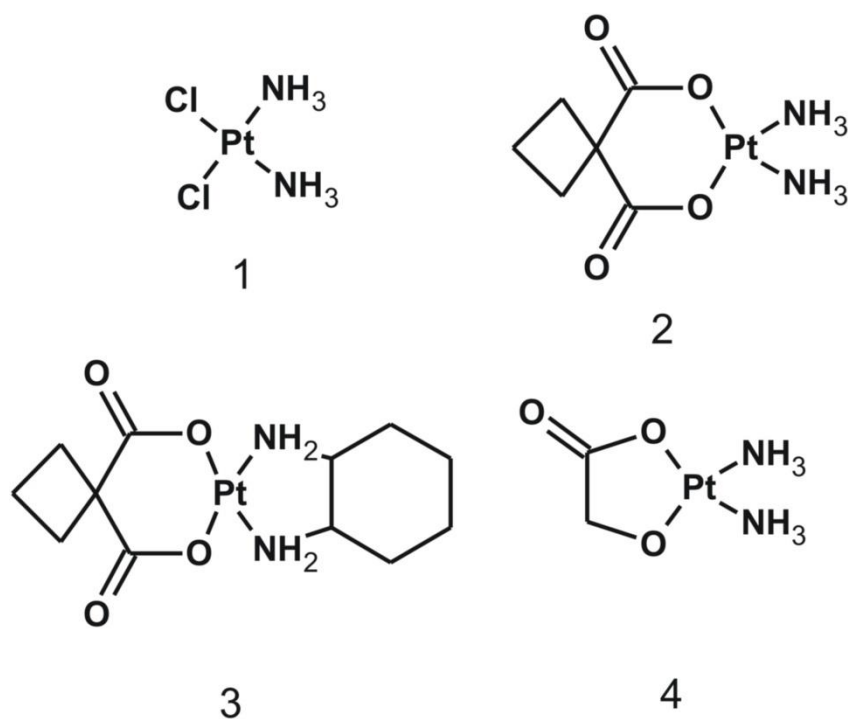
3.1 Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu 0

Platina netvoří jednoduché karbonyly v oxidačním stavu 0 jako komplex niklu $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$, se kterým je ve stejné periodě. Nízký oxidační stav je stabilizován π -akceptorovými ligandy fosfanu a arsanu. Typickými zástupci koordinačních sloučenin platiny v oxidačním stupni 0 jsou komplexy $[\text{Pt}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]$ a $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4]$ [30].

3.2 Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu II

Komplexy platiny v oxidačním stavu II jsou velmi časté. Preferují čtvercové planární uspořádání koordinační sféry. Koordinační sloučeniny s flourem a O-donory tvoří málo a neochotně. Platina ochotně tvoří platnaté komplexy s halogenidy (mimo flouru), pseudohalogenidy a S-ligandy. V komplexním aniontu $[\text{PtCl}_4]^{2-}$ chlor snadno podléhá substituci a sloučenina se využívá jako výchozí materiál pro přípravu dalších platnatých komplexů [31].

Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu II jsou známy pro svou protinádorovou aktivitu. Základní a neopomenutelné sloučeniny používané v boji s rakovinou je cisplatina a podle ní odvozená karboplatina [32], oxaliplatina [33] a nedaplatina [34].



Obrázek 4: Strukturální vzorce cisplatiny (1), karboplatiny (2), oxaliplatiny (3) a nedaplatiny (4)

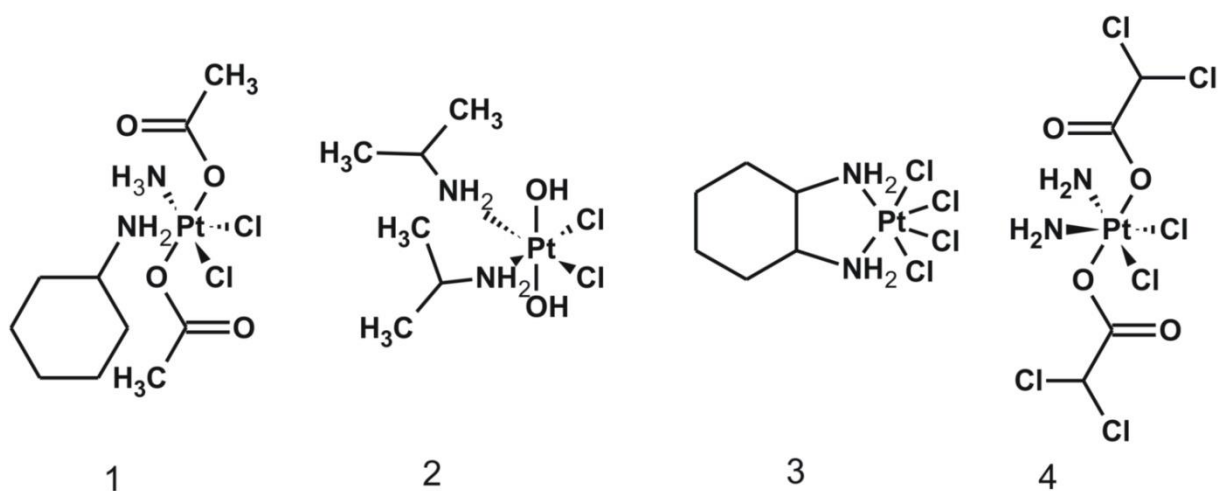
3.3 Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu III

Koordinační sloučeniny platiny s oxidačním číslem III nejsou jednoznačně prokázány. Tento oxidační stav se předpokládá u sloučeniny $\text{Pt}(\text{EtNH}_2)_4\text{Cl}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, ale prokázala se u něj řetězová struktura střídajících se Pt^{II} a Pt^{IV} spojená Cl-můstkem [31].

3.4 Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu IV

Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu IV mají oktaedrickou strukturu a vyznačují se termodynamickou stabilitou a kinetickou inertností. V těchto sloučeninách převažují N-donorové ligandy. Častými jsou i halogenové komplexy. Například komplex $K_2[PtCl_6]$ je červenohnědá sloučenina špatně rozpustná ve vodě. Jeho redukcí s hydrazinem vzniká $K_2[PtCl_4]$ používaný pro syntézu komplexů platiny v oxidačním stupni II [31].

Koordinační sloučeniny platiny v oxidačním stavu IV hrají významnou roli v léčbě rakoviny. V preklinické fázi testování je satraplatina [35]. V klinickém testování jsou i další platinová analoga jako iproplatina [36], tetraplatina [37] a mitaplatina [38].



Obrázek 5: Struktura satraplatiny (1), iproplatiny (2), tetraplatiny (3) a mitaplatiny (4)

4 Koordinační chemie palladia

Koordinační chemie palladia je velmi podobná koordinační chemii platiny. Obecně lze říci, že komplexy palladia jsou termodynamicky a kineticky méně stabilní než příslušné komplexy platiny. Nejběžnějším oxidačním stavem je II, dalšími možnými oxidačními stavy jsou pak 0 a IV.

4.1 Koordinační chemie palladia v oxidačním stavu 0

Komplexy palladia v oxidačním stupni 0 nejsou příliš časté a opět netvoří karbonylové jednoduché komplexy jako nikl, se kterým jsou ve stejné periodě. Zástupcem tohoto typu komplexů je $[\text{Pd}(\text{PR}_3)_4]$, který v roztoku disociuje na $[\text{Pd}(\text{PR}_3)_3]$.

4.2 Koordinační chemie palladia v oxidačním stavu II

Oxidační stav II je nejběžnějším oxidačním stavem palladia. Strukturně se jedná o čtvercové komplexy výlučně trans izomerie [31]. Tvoří snadněji sloučeniny s O-donory než platina, například ve vodných roztocích vytvoří kation $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. Nejčastějšími ligandy v komplexních sloučeninách palladia jsou anionty Cl^- , Br^- , CN^- , NO_2^- a neutrální ligandy jako amin a pyridin.

Pro značnou podobnost koordinační chemie palladnatých komplexů s platnatými komplexy se výzkum věnuje koordinačním sloučeninám Pd^{2+} . Jsou známé palladnaté koordinační sloučeniny derivátů chinolinu [39, 40] a thiosemikarbazonu [41, 42]. U všech těchto výše zmíněných koordinačních sloučenin [39-42] byly prokázány protinádorové účinky.

4.3 Koordinační chemie palladia v oxidačním stavu IV

Koordinačních sloučenin palladia v oxidačním stavu IV není mnoho. Ve srovnání s platičitými komplexy jsou podstatně méně stálé. Nejznámějšími komplexy jsou halogenidové komplexy s koordinačním aniontem $[\text{PdX}_6]^{2-}$, kdy $\text{X} = \text{F}^-$, Cl^- , Br^- . [30, 43]

5 Koordinační sloučeniny platiny a derivátů indolu

Ve většině nalezených koordinačních sloučenin s deriváty indolu se platina vyskytovala v oxidačním stupni +II. Tyto komplexy se připravují povařením platnaté soli s příslušným ligandem. Podle typu derivátu indolu se nalezené komplexy dále dělí na koordinační sloučeniny s karboxylovými deriváty indolu, s deriváty isatinu, deriváty tryptofanu a s dalšími indolovými deriváty.

5.1 Koordinační sloučeniny platiny s karboxylovými deriváty indolu

Nalezené koordinační sloučeniny platiny s karboxylovými deriváty indolu byly zajímavé pro svou protinádorovou aktivitu.

5.1.1 [Pt(dach)L₂] komplex 1-2

Komplex [Pt(diaminocyklohexan)(indol-2-karboxyl)₂]= komplex **1**,
[Pt(diaminocyklohexan)(1-acetylundolin-2-karboxyl)₂]= komplex **2**

Biologická aktivita

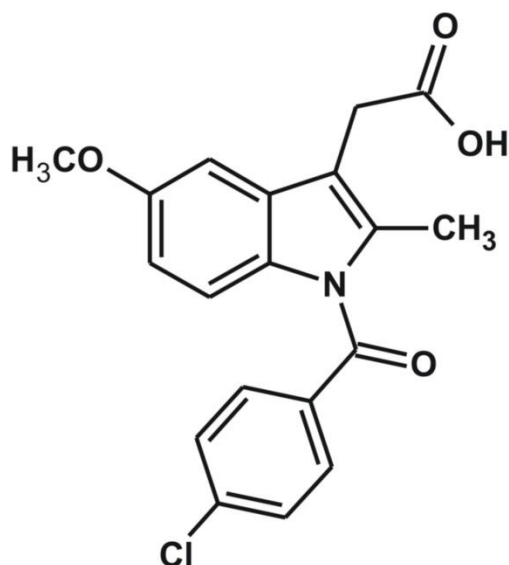
Komplexy byly testovány na aktivitu proti leukémii L1210 *in vivo* na myších. Výsledky testů jsou zaznamenány pomocí hodnoty T/C, která ukazuje procentuální vztah mezi přežitými dny léčených a neléčených myší připravenými komplexy.

$$T/C = \frac{\text{počet přežitých dní léčených myší}}{\text{počet přežitých dní kontrolních myší}} 100$$

Hodnoty akutní toxicity jsou vyjádřené hodnotami LD₅₀ vypočítanými metodou podle Miller–Tainter z počtu mrtvých krys 14 dní od podání látky. Pro srovnání jsou uvedeny i hodnoty pro cisplatinu a karboplatinu. Aktivita se vzrůstající koncentrací komplexu roste, ale při příliš vysoké koncentraci (200 mg·kg⁻¹) prudce klesá. Optimální dávka je 100 mg·kg⁻¹. Oba komplexy jsou více účinné než karboplatina. Výsledky ukazují uspokojivou protinádorovou aktivitu a nízkou toxicitu [44].

5.1.2 [Pt(en)L₂] komplex 3, [Pt(dach)L₂]komplex 4

L=indomethacin



Obrázek 6:Struktura indomethacinu

Biologická aktivita

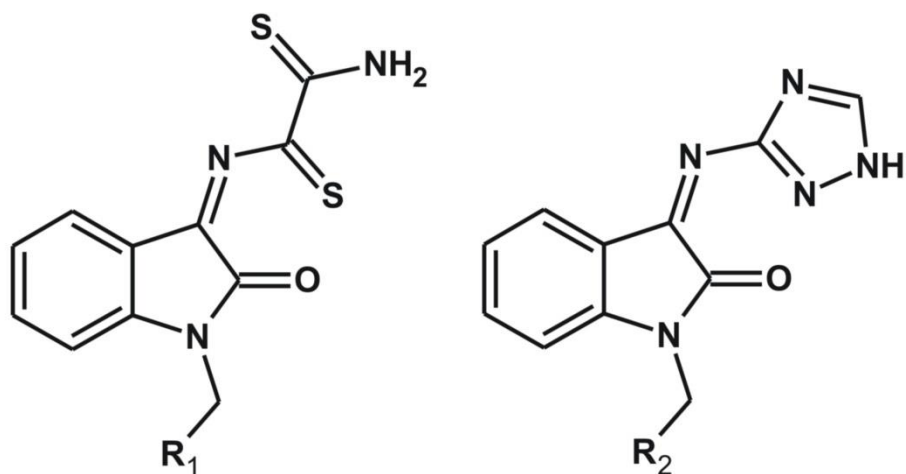
Komplexy byly testovány na buněčných liniích BHK-21/C13 (fibroblast ledvin mláďat křečka), L-929 (myší aneuploidní fibrosarkom) a T₄₇D (lidský duktální epitelární nádor prsu). V tabulce jsou uvedeny naměřené hodnoty ID₅₀. Komplex [Pt(ethylendiamin)(indomethacin)₂] vykazuje vysokou inhibiční účinnost na buňky L-929 podloženou nízkou hodnotou ID₅₀= 5μg·cm⁻³. Oba testované platnaté komplexy mají přibližně stejnou inhibiční citlivost na buněčnou linii MCF7. [45]

5.2 Koordinační sloučeniny platiny s deriváty isatinu

Komplexy v této skupině vykazovaly protinádorovou i antibakteriální aktivitu.

5.2.1 Koordinační sloučeniny platiny s deriváty isatinu s protinádorovou aktivitou

5.2.1.1 $[PtL^1Cl_3] \cdot 0,5H_2O$ komplex 5, $[PtL^2Cl_2H_2O]Cl \cdot H_2O$ komplex 6,
 $[PtL^3Cl_2]Cl_2 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$ komplex 7, $[PtL^4]Cl_4 \cdot 1,5H_2O$ komplex 8

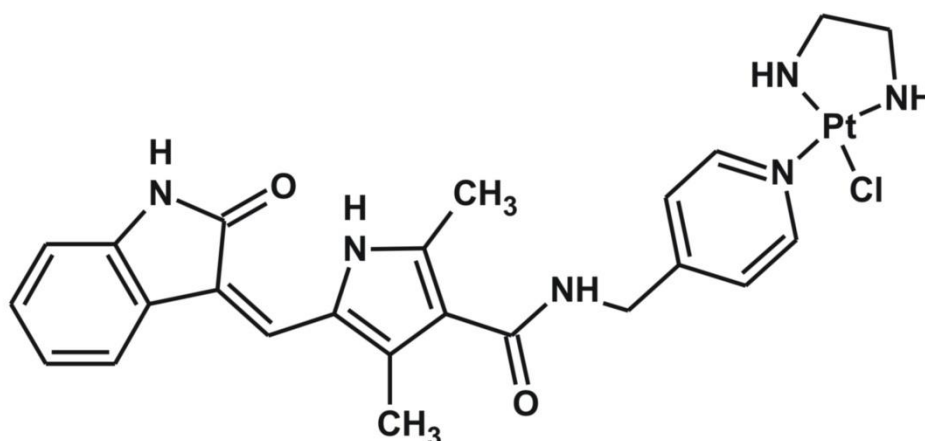


Obrázek 7: R_1 = morfolin L^1 , difenylamin L^2 ; R_2 = 3-amino-1,2,4-triazol L^3 , morfolin L^4

Biologická aktivita

Komplexy byly testovány proti nádorovým buňkám Hep-2 (lidské epidermoidní nádorové buňky hrtanu). Měření aktivity platičitého komplexu proběhly pro čtyři různé koncentrace. Zajímavé je že, komplexy byly mnohem méně aktivní než samotné ligandy. Nejvyšší účinnosti dosáhl komplex $[PtL^4]4Cl \cdot 1,5H_2O$ při koncentraci $62,5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$. Aktivita všech komplexů s rostoucí koncentrací klesala a komplex $[PtL^1Cl_3] \cdot 0,5H_2O$ pro nejvyšší testovanou koncentraci $500 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ byl zcela neaktivní a nezpůsobil buněčnou smrt. Aktivita samotných ligandů se zvyšující se koncentrací rostla. [46, 47]

5.2.1.2 [PtL(en)Cl], komplex 9



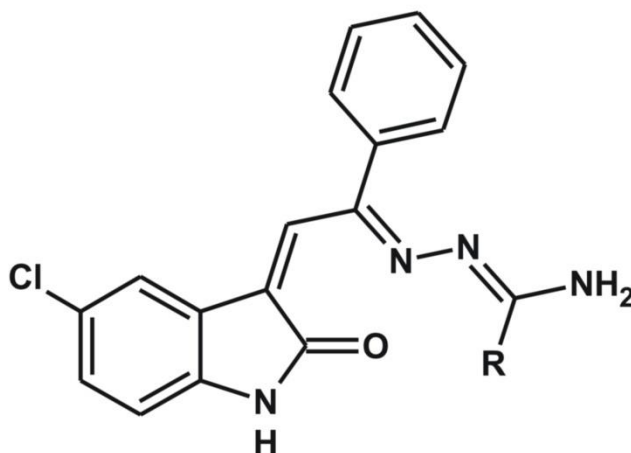
Obrázek 8: Struktura komplexu

Biologická aktivita

Komplex byl testován na lidských ledvinových proximálních tubulárních buňkách HK-2 technikou Western blot. Sloučenina [PtL(en)Cl] se dále navázala na lysozym, nebo dendrimer NH₂-PAMAM (polyamidoamin). Výsledky byly srovnány se sunitinibem, oproti kterému měly sloučeniny o něco nižší účinek, avšak se rychleji akumulovaly v ledvinách a pomaleji se odbourávaly. Samotný ligand ukazoval menší snížení fosforylace tyrosinu, než platnatý komplex a jeho konjugát s NH₂-PAMAM. Vysvětluje se to tak, že i samotný komplex [Pt(en)Cl(NO₂)] má farmakologické účinky. Pronikání obou konjugátů je ze sterických důvodů pomalejší než u sunitinibu a dostává se dovnitř buňky pouze pomocí megalinového receptoru. Do desíti minut se projevil účinek sloučenin v cílových buňkách a stále probíhalo další vstřebávání. Konjugát komplexu 9 s lysozymem se dále testoval na ledvinovou fibrózu na myších. V použitém modelu podle M. E. M. Dolmana se daný konjugát, podaný po vypuknutí zánětu do ledvin vůbec nevstřebával. Při modelu, kdy se první testovaným myším podala sloučenina a poté vyvolal zánět, se pro malé dávky účinek sloučeniny vůbec neprojevil a vysoká dávka byla pro testované objekty smrtelná [48, 49].

5.2.2 Koordinační sloučeniny platiny s deriváty isatinu s antimikrobiální aktivitou

5.2.2.1 $[Pt(LH)_2]Cl_2$ komplexy 10 a 11, $[PtL_2]$ komplexy 12 a 13

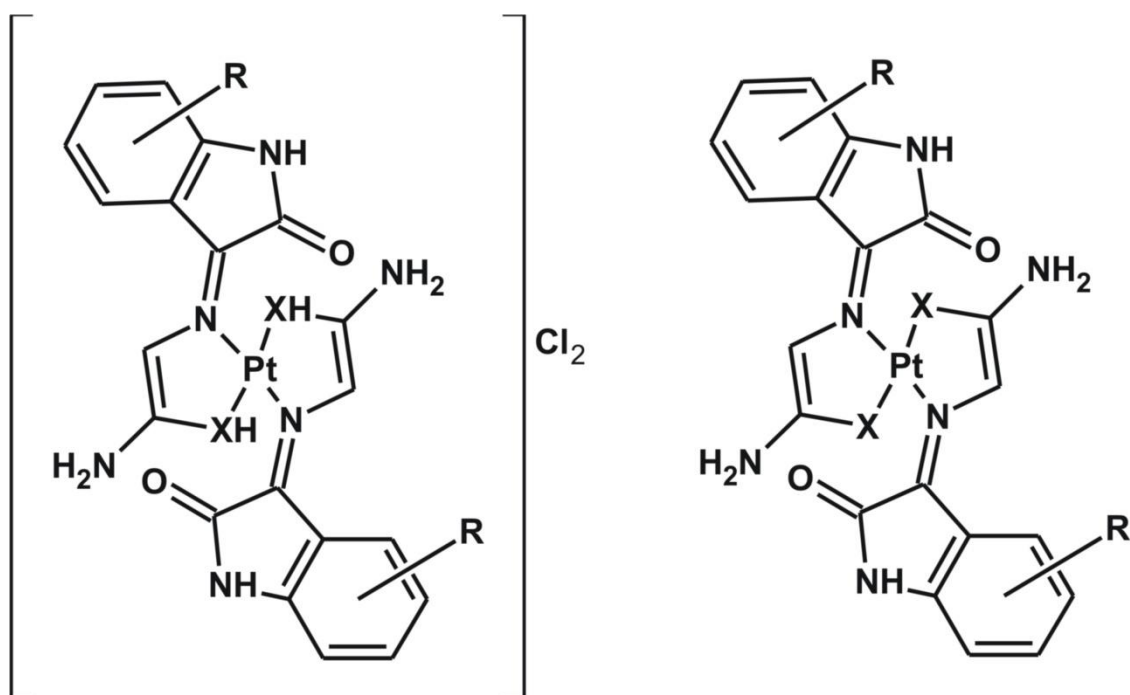


Obrázek 9: R= S (L^1), O (L^2)

Biologická aktivita

Komplexy byly testovány na antifungální aktivitu proti *Macrophomina phaseolina* a *Fusarium oxysporum* kultivací na agaru a antibakteriální aktivitu proti *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenus* a *Xanthomonas campestris*. Z výsledků antimikrobiálního testování je vidět, že komplexy ukazují větší inhibující efekt než příslušné ligandy. Za tuto zvýšenou biologickou účinnost odpovídá zvýšený lipofilní charakter komplexů. Sloučeniny se sírou jsou více aktivní než stejné komplexy a ligandy s kyslíkem [50].

5.2.2.2 Semikarbazony, thiosemikarbazony [Pt(LH)₂]Cl₂, [PtL₂], komplexy 14-23



Obrázek 10: X= O, S; R= H, NO₂

Tabulka 1: Přesné složení komplexů

	Komplex	X	Poloha R na indolovém skeletu	R
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	14	S	–	H
[PtL ₂]	15	S	–	H
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	16	O	–	H
[PtL ₂]	17	O	–	H
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	18	S	7	NO ₂
[PtL ₂]	19	S	7	NO ₂
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	20	O	5	NO ₂
[PtL ₂]	21	O	5	NO ₂
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	22	O	7	NO ₂
[PtL ₂]	23	O	7	NO ₂

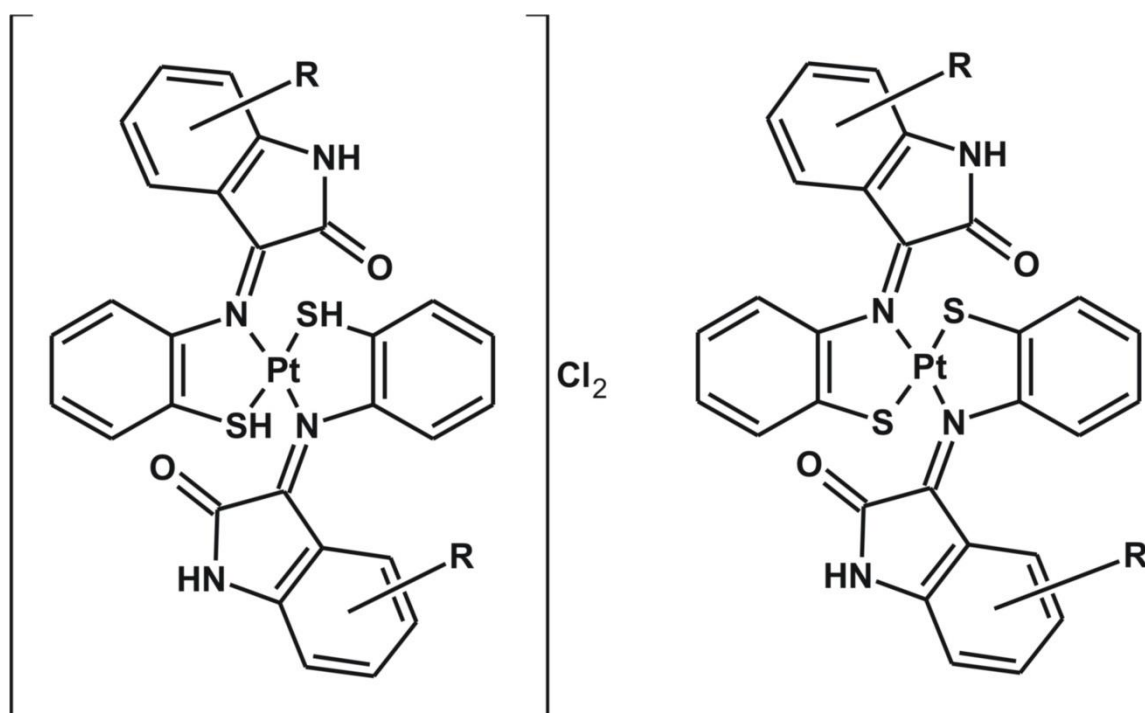
Biologická aktivita

Všechny komplexy a jejich ligandy byly podrobeny testům na antimikrobiální aktivitu. Antifungální aktivita se testovala proti *Fusarium oxysporum*, *Alternaria alternata*, *Marcophomina phaseolina* a jako srovnávací byl použit fungicid bavistin. Antibakteriální aktivita se testovala proti *Escherichia coli*, *Pseudomonas cepacicola*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* a *Salmonella species* a výsledky se srovnávaly s baktericidem streptomycinem. Všechny zkoumané látky se prokázaly jako účinné inhibitory. Se vzrůstající koncentrací sloučenin rostla i jejich schopnost inhibice. Také komplexy, na které se ligandy vázaly přes síru, měly nepatrně lepší výsledky testů. Ligandy byly méně účinné než jejich komplexy. To se dá vysvětlit Tweedyho chelátovou teorií [51]. Kladný náboj iontu kovu je překryt donorovými skupinami ligandu, v důsledku toho se snižuje chelatační polarita kovového iontu, π -elektrony se delokalizují po chelátovém kruhu a tím se zvyšuje lipofilita komplexu, který snadněji pronikne přes lipofilní membránu buněk.

Komplexy **18** a **19** byly testovány na účinky na plodnost krysích samců a na pohlavní orgány. Ligandy a jejich komplexy přinesly významné snížení obsahu celkového cholesterolu, testikulárních a celkových proteinů a hmotnosti varlat a pohlavních orgánů. Testy také ukázaly negativní plodnost (50–95 %). Tyto výsledky jsou přičítány nedostatečné hustotě spermií a změněnému biochemickému prostředí ocasu nadvarlete.

U komplexů **20–23** byl zkoumán jejich vliv na klíčivost a růst rostlin. Výsledky ukázaly, že sloučeniny regulují růst rostlin, avšak pouze za optimální koncentrace (1 ppm). Při zvyšující koncentraci se aktivita snižuje. Vyšší účinnost komplexů oproti ligandům je zapříčiněna přítomností kovových stopových prvků, které jsou nezbytné pro růst rostlin [52, 53, 54].

5.2.2.3 Benzothiazoliny[Pt(LH)₂]Cl₂, [PtL₂], komplexy 24–31



Obrázek 11: R= H, NO₂, Cl

Tabulka 2: Přesné složení komplexu

	Komplex	Poloha R na indolovém skeletu	R
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	24	–	H
[PtL ₂]	25	–	H
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	26	5	NO ₂
[PtL ₂]	27	5	NO ₂
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	28	5	Cl
[PtL ₂]	29	5	Cl
[Pt(LH) ₂]Cl ₂	30	6	NO ₂
[PtL ₂]	31	6	NO ₂

Biologická aktivita

Ligandy a jejich komplexy byly testovány *in vitro* na houby (*Fusarium oxysporum*, *Alternaria alternata*, *Macrophomina phaseolina*) a bakterie (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes*, *Bacillus subtilis*). Výsledky byly srovnány se standardními léčivy fluconazol a tetracyklin. Všechny látky prokázaly účinnost proti bakteriím a patogenním houbám. Samotné ligandy byly poměrně toxické, avšak jejich aktivita výrazně klesla po navázání do komplexu. Chelatací kovu se zvýšil jeho lipofilní charakter, snadněji se dostal přes buněčnou membránu a uvnitř pravděpodobně deaktivoval různé buněčné enzymy, které hrají důležitou roli v metabolických drahách těchto organismů. Další výzkum se zaměří na upřesnění působení těchto látek v buňce a na určení buněčných procesů, které jsou působením komplexů narušeny.

Komplexy **28** a **29** byly testovány *in vivo* na antifertilní aktivitu. U testovaných kryš samců se neprojevil žádný úbytek hmotnosti ani změny v chování. Nicméně bylo pozorováno významné snížení hmotnosti pohlavních orgánů. Příčinou je menší množství a nižší syntéza androgenů v těchto orgánech způsobené uvedenými komplexy. Vlivem komplexů se snížila hladina obíhajícího testosteronu a tím došlo ke snížení spermatogeneze. Tyto výsledky odpovídají známé skutečnosti, že sloučeniny obsahující síru zapříčiňují neplodnost u kryš samců. Dá se předpokládat, že koordinační sloučeniny ligandy vázanými přes atom síry způsobují sterilizaci v biologických systémech [55, 56].

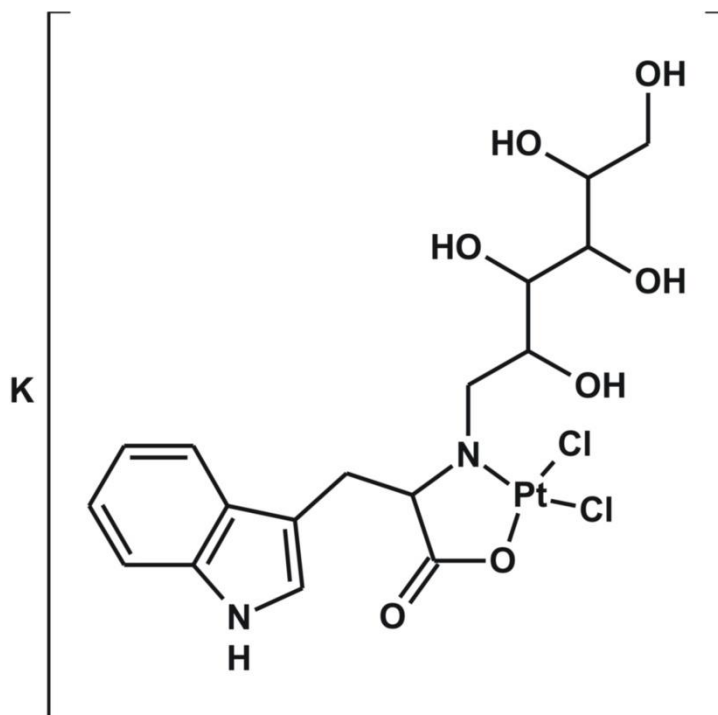
5.2.2.4 $[PtL^1Cl_3] \cdot 0,5H_2O$ **5**, $[PtL^2Cl_2H_2O]Cl \cdot H_2O$ **komplex 6**,
 $[PtL^3Cl_2]Cl_2 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5C_2H_5OH$ **komplex 7**, $[PtL^4]Cl_4 \cdot 1,5H_2O$ **komplex 8**

Biologická aktivita

Všechny komplexy a jejich ligandy byly testovány proti patogenním bakteriím *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Proteus mirabilis*. Výsledky se srovnávaly s již používaným antibiotikem ceftriaxonem. Zatímco komplex **6** a ligandy L^3 a L^4 byly neúčinné a jeho ligand L^2 a komplex **7** měly pouze nízkou účinnost, komplexy **5** a **8** jeho ligand ukázaly vysokou antibakteriální aktivitu proti všem zkoumaným typům bakterií, dokonce větší než používaný ceftriaxon. Z testů je patrná vysoká závislost stupně inhibice růstu bakterií na struktuře sloučenin [46, 47].

5.3 Koordinační sloučeniny platiny s deriváty tryptofanu

5.3.1 $K[PtLCl_2]$ komplex 32



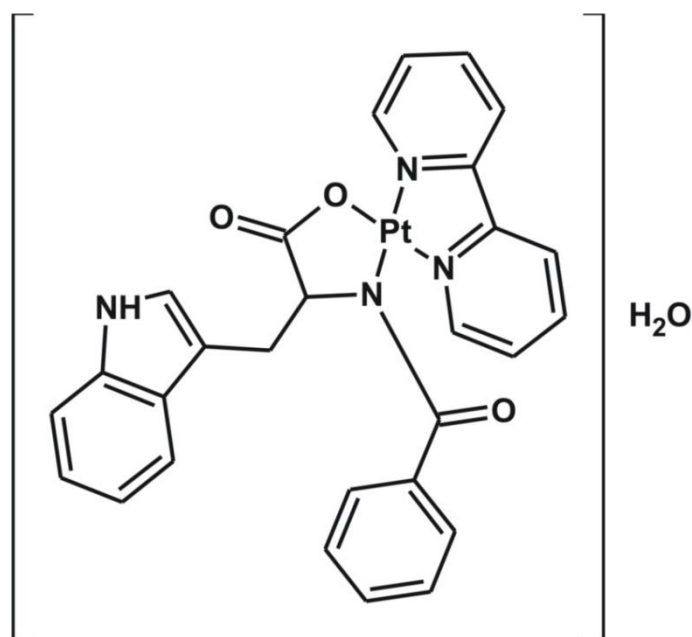
Obrázek 12: struktura komplexu

Biologická aktivita

U komplexu se zkoumalo jeho přijetí do myších orgánů (slezina, ledviny, játra, mozek a srdce) a tkání (krev, stehenní kost a nádor). Následně se podle množství platiny v moči a výkalech zjišťovala, kolik se dané sloučeniny vyloučilo a kolik jí zůstalo v těle. Výsledky se srovnávaly s cisplatinou a oxaliplatinou. Komplex se nejlépe akumuloval v játrech, avšak i tak bylo jeho množství mírně nadpoloviční ve srovnání s cisplatinou a z výsledků vylučování plyne, že se v těle moc nezdržuje. Vynikající výsledky ukazuje při kumulaci v nádorové tkáni, dokonce nepatrně vyšší než cisplatina [57]. Tyto slibné výsledky dávají komplexu potenciál pro další výzkum.

5.3.2 [Pt(bpy)L]·H₂O komplex 33

L= benzoyl-L-tryptofan



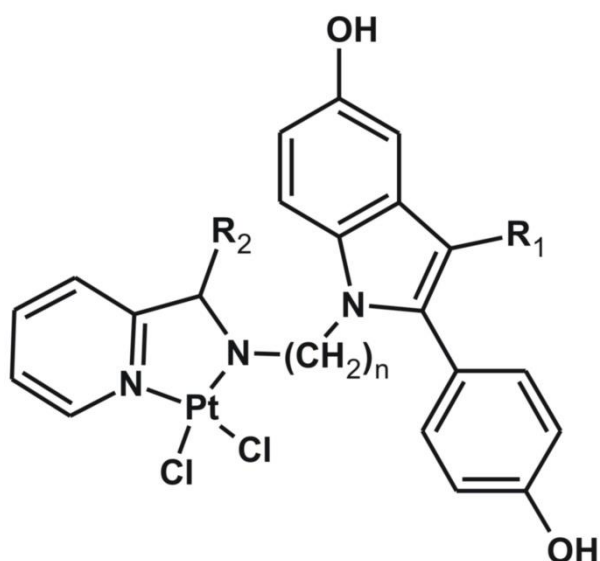
Obrázek 13: struktura komplexu

Biologická aktivita

Komplex byl testován proti čtyřem různým buněčným liniím lidského karcinomu HL-60 (nezralé granulocyty leukémie), BEL-7402 (karcinom jater), BGC-823 (karcinom žaludku) a KB (karcinom nosohltanu). Výsledky byly srovnávány s cisplatinou. Komplex **33** byl citlivý na všechny buněčné nádorové linie, nejvíce inhiboval BGC-823 buňky, avšak ani tehdy nedosahoval hodnot cisplatinu. Ukázalo se však, že platnaté komplexy s N-benzoyl-L-aminokyselinou a 2,2'-bipyridinem mohou být slibným zdrojem metaloterapeutik. Dalším výzkum se zaměří na mechanismus účinků těchto komplexů, které budou užitečné pro navrhování nových protinádorových látek na bázi kovu [58].

5.4 Koordinační sloučeniny platiny s dalšími indolovými deriváty

5.4.1 [PtLCl₂] komplexy 34–40



Obrázek 14: R₁= H, CH₃; R₂=H, CH₃, C₂H₅; n=4-7

Tabulka 3: Přesné složení komplexů

Komplex	N	R ₁	R ₂
34	4	CH ₃	H
35	5	CH ₃	H
36	6	H	H
37	6	CH ₃	H
38	7	CH ₃	H
39	6	CH ₃	CH ₃
40	6	CH ₃	C ₂ H ₅

Biologická aktivita

U komplexů a jejich ligandů byla zkoumána vazebná afinita k telecím děložním estrogenovým receptorům. U ligandů byla naměřena lepší vaznost (kolem 20 %) než u jejich komplexů (s rozsahem 1–5 %). Nejlepší byla u derivátů, které obsahovaly (CH₂)₅ nebo (CH₂)₆

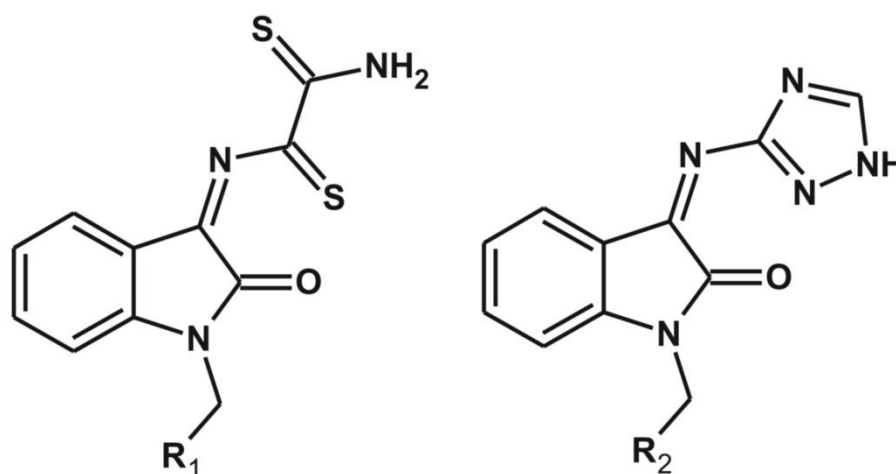
můstkovou skupinu mezi aminomethylpyridinem a dusíkem indolu. Tyto hodnoty jsou srovnatelné s výsledky tamoxifenu (1,8 %), antiestrogenu široce využívanému k léčbě rakoviny prsu. Všechny sloučeniny byly testovány pomocí estrogenových receptorů na pozitivní a negativní modely nádorů prsních žlázy. Na hormonu nezávislém lidském prsním adenokarcinomu MDA–MB 231 nebyl pozorován žádný účinek. Avšak u buněčných linií MCF7 na hormonu citlivých byla pozorována inhibice růstu. Při testování *in vivo*, komplexy silně inhibovaly myší prsní nádor. Po šesti týdnech léčby při dávce 3x 20 mg/kg za týden komplexy **37-40** snížily hmotnost nádoru o cca 80 % [59].

6 Koordinační sloučeniny palladia S deriváty indolu

Ve většině nalezených koordinačních sloučenin s deriváty indolu se palladium vyskytovalo v oxidačním stupni +II. Tyto komplexy se připravují povařením palladnaté soli s příslušným ligandem. Podle typu derivátu indolu se nalezené komplexy dále dělí na koordinační sloučeniny s deriváty isatinu, deriváty tryptofanu a s dalšími indolovými deriváty.

6.1 Koordinační sloučeniny palladia s deriváty isatinu

6.1.1 $[\text{PdL}^1]\text{Cl}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ komplex 41, $[\text{PdL}^2\text{Cl}]_2\text{H}_2\text{O}$ komplex 42,
 $[\text{Pd}(\text{L}^3)_2]\text{Cl}_2\cdot \text{H}_2\text{O}\cdot 0,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ komplex 43, $[\text{PdL}^4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}\cdot 0,5 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
komplex 44



Obrázek 15: $\text{R}_1 = \text{morfolin L}^1$, difenylamin L^2 ; $\text{R}_2 = 3\text{-amino-1,2,4-triazol L}^3$, morfolin L^4

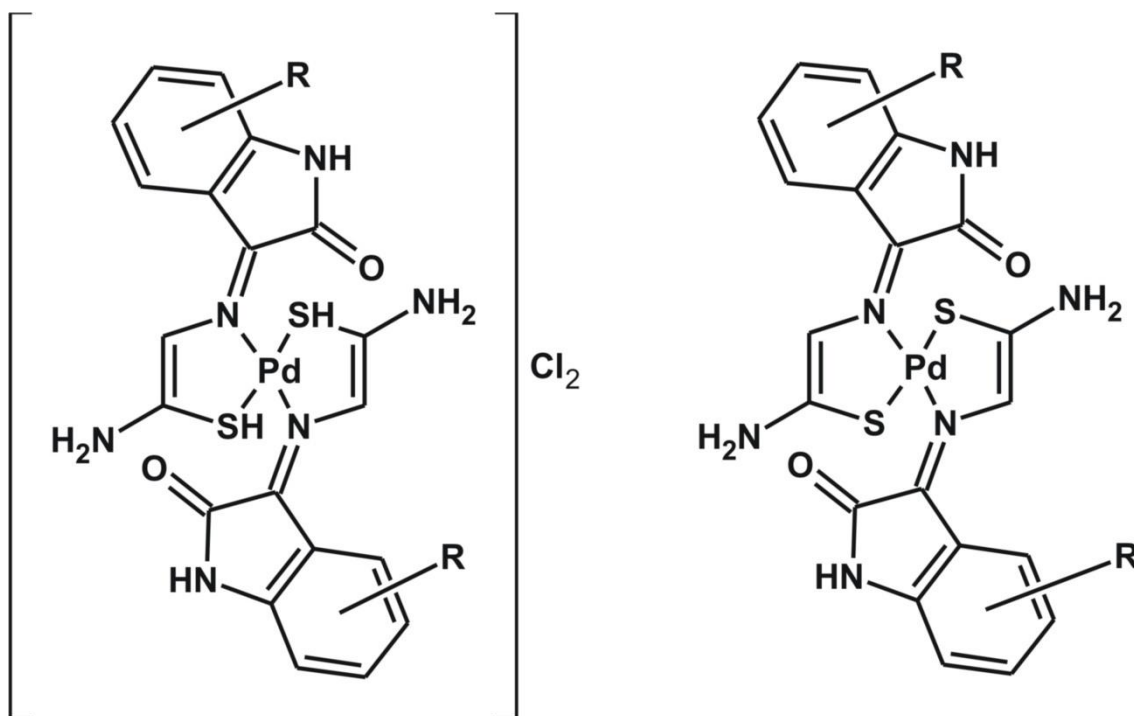
Biologická aktivita

Komplexy byly testovány na lidský epidermoidální nádor hrtanu (Hep-2). Výsledky ukázaly, že aktivita palladnatého komplexu **41** s rostoucí aktivitou klesá, zatímco u **42–44** roste. Sloučenina **43** dosahovala maximální inhibici při poloviční koncentraci než **44**.

Antibakteriální aktivita se testovala na patogenních bakteriích *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Proteus mirabilis*. Pro srovnání bylo použito antibiotikum ceftriaxon. Samotné ligandy L¹ a L² a komplex **42** jsou více účinné proti všem testovaným bakteriím než již používané léčivo. Ligandy L³ a L⁴ byly vůči bakteriím zcela neaktivní, komplexy **42** a **43** byly aktivní pouze proti rodu *Escherichia coli* [46, 47].

Z výsledků vyplývá, že stupeň inhibice je velmi závislý na struktuře ligandu, kovových komplexů a typu kovových iontů. Zajímavé je, že cytotoxické účinky komplexů jsou téměř opačné k jejich antibakteriální aktivitě.

6.1.2 Semikarbazony, thiosemikarbazony [PdLCl₂]komplex 45, [Pd(LH)₂]Cl₂, [PdL₂]komplexy 46-55



Obrázek 16: Struktura komplexů 46-55; X= O, S; R= H, NO₂

Tabulka 4: Přesné složení komplexů

	Komplex	X	Poloha R na indolovém skeletu	R
[PdLCl ₂]	45	S	–	H
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	46	S	–	H
[PdL ₂]	47	S	–	H
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	48	O	–	H
[PdL ₂]	49	O	–	H
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	50	S	7	NO ₂
[PdL ₂]	51	S	7	NO ₂
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	52	O	5	NO ₂
[PdL ₂]	53	O	5	NO ₂
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	54	O	7	NO ₂
[PdL ₂]	55	O	7	NO ₂

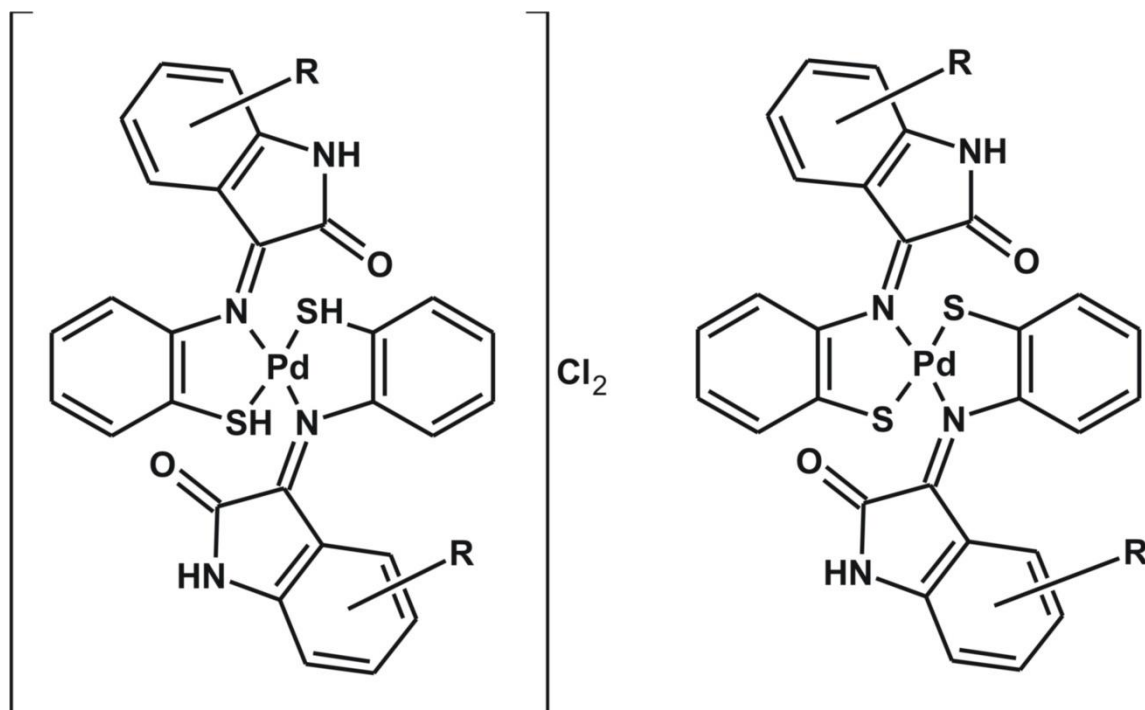
Biologická aktivita

Komplex byl *in vitro* testován proti sedmi různým druhům bakterií a pěti druhům hub. Komplex inhiboval růst všech bakterií a většinou byl účinnější než samotný ligand nebo již používané antibiotikum sulfamethoxazol a trimethoprim. Ve srovnání s trimethoprimem pro *Enterobacter species* ukazovaly obě sloučeniny stejnou inhibici a pro *Escherichia coli* byly aktivita komplexu **45** nižší. Komplex byl dobře účinný proti všem typům hub a pro *Microsporium gypseum* ukazoval ještě lepší výsledky než srovnávací látka clotrimazol. Antiamérická aktivita byla testována na kmeni *Entamoeba histolytica*. Komplex daný kmen inhiboval podstatně více než samotný ligand a ukazoval mnohem lepší výsledky než léčivo metronidazol [60].

Komplexy **46–55** byly testovány proti houbám *Macrophomina phaseolina*, *Alternaria alternata* a *Fusarium oxysporum* při různých koncentracích. Antibakteriální aktivita se testovala proti *Escherichia coli*, *Pseudomonas cepacicola*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* a *Salmonella species*. Pro obecné chování při inhibici platí to stejné, co již bylo napsáno u komplexů **23–32**. Antifungicidní aktivita palladnatých sloučenin a antifertilní

aktivita komplexů **50–51** je nižší než příslušných platnatých sloučenin, antibakteriální aktivita dosahuje téměř stejných hodnot. Z výsledků testů je patrné, že aktivitu daných komplexů ovlivňuje spíše struktura ligandu a jeho vazba na kov, než samotný typ dvojmocného kovu. [52, 53, 54]

6.1.3 Benzothiazoly $[\text{Pd}(\text{LH})_2]\text{Cl}_2$, $[\text{PdL}_2]$ komplexy **56–63**



Obrázek 17: R= H, NO₂, Cl

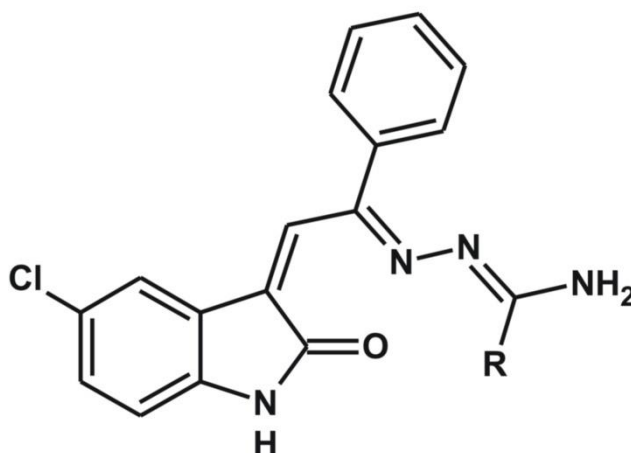
Tabulka 5: Přesné složení palladnatých komplexů

	Komplex	Poloha R na indolovém skeletu	R
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	56	–	H
[PdL ₂]	57	–	H
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	58	5	NO ₂
[PdL ₂]	59	5	NO ₂
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	60	5	Cl
[PdL ₂]	61	5	Cl
[Pd(LH) ₂]Cl ₂	62	6	NO ₂
[PdL ₂]	63	6	NO ₂

Biologická aktivita

Všechny sloučeniny byly testovány na fungicidní aktivitu proti *Fusarium oxysporum*, *Macrophomina phaseolina* a *Alternaria alternata* a antibakteriální aktivitu proti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenus* a *Bacillus subtilis*. Antibakteriální, antifungální a antifertilní vlastnosti přibližně odpovídají výsledkům platnatých komplexů **24–31**. Platnaté i palladnaté komplexy, které obsahují nitroskupinu, mají nižší antifungální aktivitu ve srovnání s ostatními komplexy. Pro antibakteriální aktivitu tato zákonitost neplatí. Lze spíše říci, že platnaté komplexy jsou v porovnání s palladnatými nepatrně účinnější proti testovaným bakteriím [55, 56].

6.1.4 [Pd(LH)₂]Cl₂komplexy 64, 65, [PdL₂] komplexy 66, 67

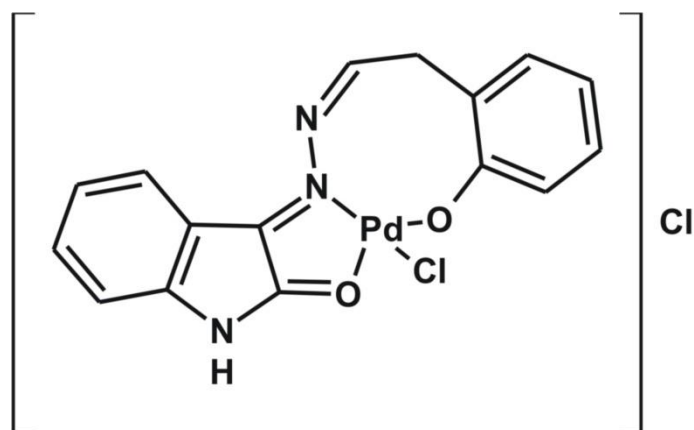


Obrázek 18: R= S (L¹), O (L²)

Biologická aktivita

Antibakteriální aktivita komplexů se testovala proti *Escherichia coli*, *Klebsella aerogenus* a *Xanthomonas campestris* a výsledky byly srovnávány se streptomycinem. Antifungicidní aktivita se testovala proti *Macrophomina phaseolina* a *Fusarium oxysporum* a výsledky se srovnávaly s léčivem bavistinem. Všechny sloučeniny inhibují růst mikroorganismů. Komplexy mají větší inhibiční účinky než ligandy. Tato vlastnost je známa jako Tweedyho chelatující teorie, kdy kovový chelát má vyšší lipofilní charakter než samotný ligand a snadněji je dopraven dovnitř mikroorganismu. Vliv na aktivitu má i koncentrace sloučeniny a atom, kterým je vázán ligand na komplex. Výsledky ukázaly, že sloučeniny, jejichž ligand L¹ obsahuje síru, jsou aktivnější než komplexy **66** a **67**, ve kterých se ligand navazuje přes atom kyslíku [50].

6.1.5 [PdLCl]Cl komplexy 68



Obrázek 19: Struktura komplexu.

Biologická aktivita

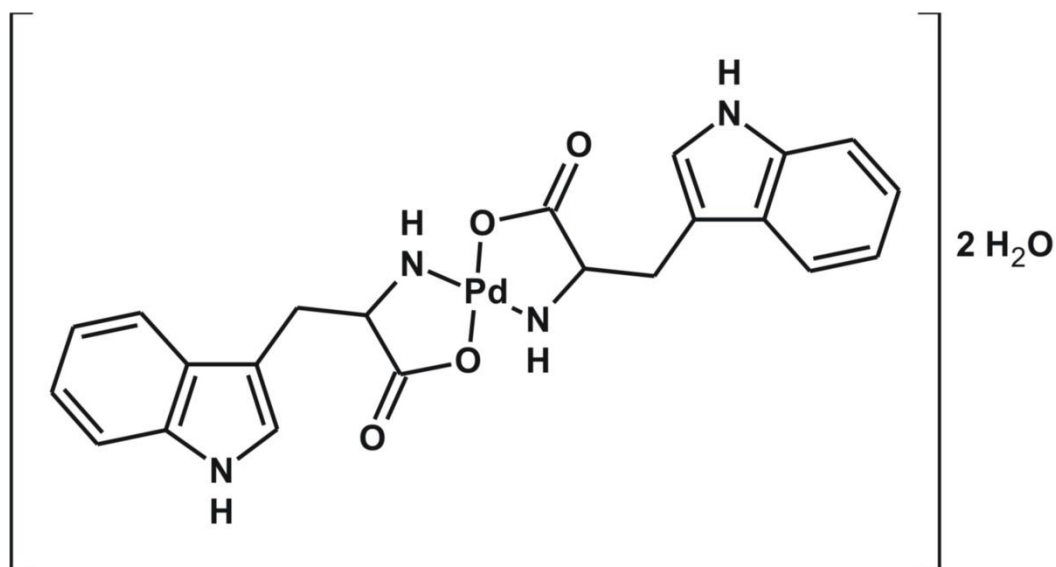
Komplexy byly testovány na antimikrobiální aktivitu proti sedmi druhům patogenních bakterií (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* a *Streptococcus faecalis*) a čtyřem druhům plísní (*Microsporum gypsum*, *Epidermophyton floccosum*, *Histoplasma capsulatum* a *Candida albicans*). Výsledky byly srovnány podle hodnoty MIC (z angl. Minimal Inhibition Concentration) ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) se sulfamethoxazolem, trimethoprimem a clotrimazolem. Testovaný komplex měl různou, ale velmi dobrou antimikrobiální aktivitu, vždy byla lepší než pro samotný ligand. Pro veškeré testované bakterie a pro houby *Epidermophyton floccosum* a *Candida albicans* byla naměřená minimální inhibiční koncentrace menší než standardních léčiv. Antiamébiotická aktivita komplexu byla testována proti *Entamoeba histolitica* a pro srovnání bylo použito léčivo metronidazol. Samotný ligand nebyl příliš účinný, zatímco komplex měl vyšší inhibiční aktivitu než antiamébiotikum. Komplex byl testován na protizánětlivé účinky. Účinky byly sledovány podle otoku na krysích tlapkách pro různé koncentrace sloučeniny **68**. Protizánětlivé účinky rostly se zvyšující se koncentrací, a i přestože byla nižší než s léčivem diclofenac, stále byla dostatečně významná.

I když veškerá biologická aktivita byla testována *in vitro*, bylo navrženo několik mechanismů účinku. První variantou je biologicky aktivní ligand, zatímco kov zajišťuje vhodnou formu dopravy, druhou je biologicky aktivní kov a ligand zajišťuje jeho přepravu přes buněčnou membránu. Tato možnost koresponduje s Tweedyho chelátovou teorií a bude

nejpravděpodobnější. A třetí doplňuje druhou variantu, kdy palladnatý ion reaguje s důležitým buněčným centrem a zabraňuje tak růstu [61].

6.2 Koordinační sloučeniny palladia s deriváty tryptofanu

6.2.1 $[PdL_2] \cdot 2 H_2O$ komplex 69

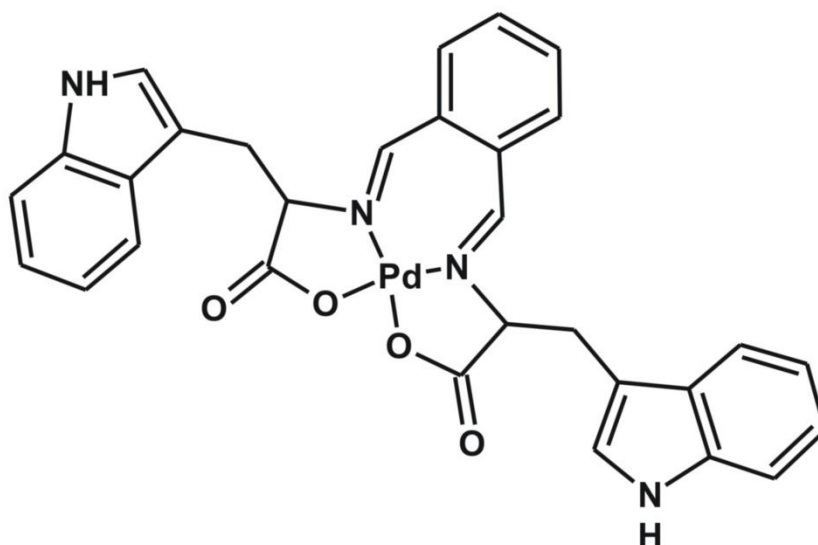


Obrázek 20: Struktura komplexu

Biologická aktivita

Komplex byl testován na čtyři různé druhy bakterií *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* a *Pseudomonas aeruginosa*, naměřené výsledky byly porovnávány s antibiotiky gentamycinem a ceftriaxonem. Ukázalo se, že samotný tryptofan je proti růstu bakteriím zcela neaktivní. Samotný komplex je neaktivní pouze pro typ *Enterococcus faecalis*, ale významně inhiboval růst ostatních testovaných bakterií. Komplex byl testován na kinetickou stabilitu v DMSO. Ani po 42 hodinách v roztoku nebyla použitím UV/Vis měření pozorována žádná změna. Jak slibná antibakteriální aktivita, tak kinetická stabilita komplexu dávají sloučenině velký potenciál pro přípravu nových antibakteriálních obvazů a dalšímu využití pro léčbu kožních infekcí [62].

6.2.2 [PdL] komplex 70



Obrázek 21: struktura komplexu

Biologická aktivita

Komplex byl testován proti bakteriím *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* pro srovnání se použila antibiotika streptomycin a ampicilin. Komplex ukázal vynikající aktivitu ($MIC = 2,5-12,5 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-3}$) proti všem bakteriálním kmenům, která byla větší i než u standardních léků a vyšší než u samotného ligandu. Komplex byl více účinný proti grampozitivním bakteriím, jako je *Bacillus subtilis* [63]. Antibakteriální aktivita sloučeniny je způsobena indolovou částí ligandu. Zvyšuje ji chelatace palladia, které má silné baktericidní účinky a brání růstu bakterií. Zjištění působení komplexu je zatím neznámé a bude součástí dalšího výzkumu.

6.3 Koordinační sloučeniny palladia s dalšími deriváty indolu

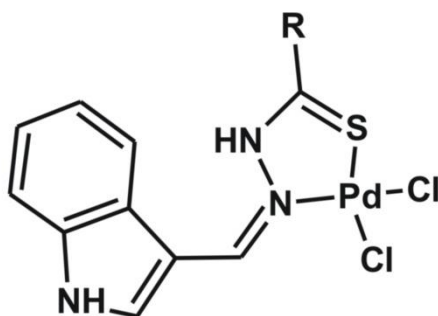
6.3.1 $[\text{PdL}(\text{en})]^+$ komplex 71

L= 1-(2'-pyridyl)indol

Biologická aktivita

Komplex byl testován proti myší lymfoidní leukemické buněčné linii L1210. Zkoumala se závislost velikosti náboje a cytotoxicity komplexu. Z výsledků vyplynulo, že komplexy s nábojem +1 jsou více aktivní než s nábojem +2. Komplex **70** ukazoval velmi dobrou aktivitu v širokém spektru koncentrací a byl testován proti leukemii P388 na myších. Výsledky ukázaly, že komplex neukazuje žádnou významnou protinádorovou aktivitu *in vivo* při nižších dávkách než je hladina toxicity [64].

6.3.2 [PdLCl₂] komplexy 72–78



Obrázek 22: R= N-cyklopentyl (72), N-cyklooktyl (73), N-4-metylpiperidin (74), N-pyrrolidin (75), N-adamantamin (76), N-fenylpiperizin (77), N-1,2,3,4,-tetrahydrochinolin (78)

Biologická aktivita

Ligandy i jejich komplexy byly testovány na antiamebíckou aktivitu proti HM1:IMMS kmenu *Entamoeba histolytica*. Výsledky se srovnávaly se současně používaným léčivem metronidazolem ($IC_{50} = 1,81 \mu M$). Aktivita samotných ligandů se pohybovala v rozmezí $IC_{50} = 1,08–14,64 \mu M$. Větší aktivitu než metronidazol měly ligandy adamantamin a 1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Aktivita komplexů byla v rozmezí $IC_{50} = 0,47–2,32 \mu M$. Všechny komplexy měly vyšší inhibiční aktivitu než příslušné ligandy. Příčinou je Tweedyho chelátová teorie, kdy chelatací klesá polarita centrálního kovového atomu a komplex snadněji proniká přes lipidovou buněčnou membránu. Dalším důvodem zvýšení inhibice je interakce palladnatých komplexů s DNA popsaná A. P. Rebolledem a kol. [65]. Komplexy **72–74**, **76** a **78** vykazovaly slibnou *in vitro* antiamebíckou aktivitu a z výsledků vyplývá, že jsou výrazně lepšími inhibitory parazitárního růstu než metronidazol [66]. Další výzkum bude zaměřen detailněji na jejich toxicitu a mechanismus účinku.

II. ZÁVĚR

Rakovina je velkým problémem současné medicíny. Její léčba je obtížná a může být doprovázena mnoha nežádoucími účinky na organismus. Koordinační sloučeniny se ukázaly být vhodnými a účinnými léčivy. V klinickém testování jsou například cytostatická léčiva indolových derivátů platiny a palladia. Právě spojení ligandů tvořených indolovými deriváty s platinou či palladiem vede ke vzniku účinných léčiv proti rakovině. Právě pro tuto důležitost koordinačních sloučenin platiny a palladia s ligandy indolového typu byla vypracována tato literární rešerše.

V rámci literární rešerše bylo vyhledáno a zpracováno 78 komplexů platiny a palladia s ligandy indolového typu. Mezi nejvýznamnější ligandy indolového typu patří isatin. U každé sloučeniny byly popsány její účinky na nádorové buňky. Některé koordinační sloučeniny měly kromě protirakovinných účinků také účinky antimikrobiální.

V práci je popsáno 18 koordinačních sloučenin platiny s ligandy indolového typu s protinádorovou aktivitou. Mezi komplexy s nejvyšší protinádorovou aktivitou lze bezesporu zařadit komplex **9**, který obsahuje ligand odvozený od sunitinibu. Již samotný sunitinib je používán pro léčbu ledvinových a gastrointestinálních nádorů. Jak můžeme vidět, u tohoto komplexu došlo k synergickému efektu účinků biologicky aktivního ligandu s platinou. Komplex **9** se díky dendritickému nosiči mnohem lépe akumuluje v buňkách ledvin a má nižší cytotoxicitu než sunitinib. Potenciál pro další farmaceutický výzkum má i komplex **33** s ligandem tvořeným tryptofanem. Komplex **33** byl v testech aktivní hned proti několika druhům nádorů, nicméně nejvyšší hodnotu IC_{50} vykazoval proti karcinomu žaludku.

V práci je dále popsáno pět komplexů palladia. Jedná se o komplexy **41**, **42**, **43**, **44** a **70**, u kterých byly popsány jejich biologické účinky na nádorové buňky. Dané komplexy byly účinnější než příslušné komplexy platiny, avšak měly nižší aktivitu než samotné ligandy, jimiž byly tvořeny.

Antibakteriální a antifungální aktivita byla zkoumána téměř u všech nalezených komplexů. Mezi nejpočetnější skupinu komplexů s antimikrobiálními vlastnostmi pro oba kovy patřily koordinační sloučeniny s ligandy thiosemikarbazonu a benzothiazolu. Jejich testování bylo zaměřeno spíše než na samotné použití jako léčiva, na vliv donorového ligandu (S/O), různě substituovaného indolového skeletu, a rozdílné koordinační sféry ($[Pd(LH)_2]Cl_2$ a $[PdL_2]$ na aktivitu komplexů. Potenciálně zajímavou látkou byl komplex **68**, který měl

vynikající antimikrobiální vlastnosti a byl vhodný, díky své kinetické stabilitě, pro léčbu kožních infekcí a na antibakteriální obvazy.

III. SEZNAM LITERATURY

1. Becker H. D., Hohenberger W., Junginger T., Schlag P. M.: *Chirurgická onkologie*, GRADA PUBLISHING (2004).
2. Russo A., Migliavacca M., Zanna I., et al.: *Caretakers and Gatekeepers*, eLS. John Wiley&Sons Ltd, Chichester (2006).
3. Pignol J. P., Keller B., Rakovitch E., et al.: *International Journal of Radiation Oncology*: **64**(1), (2006) 176-181.
4. Raben A., Mychalczak B., Brennan M. F., et al.: *International Journal of Radiation Oncology*: **35**(2), (1996) 351-356.
5. Cattani F., Vavassori A., Polo A., et al.: *Radiotherapy and Oncology*: **79**(1), (2006) 65-69.
6. Pignol J. P., Rakovitch E., Keller B. M., et al.: *International Journal of Radiation Oncology*: **73**(5), (2009) 1482-1488.
7. Yousefi R., Aghevlian S., Mokhtari F., et al.: *Applied Biochemistry and Biotechnology*: **167**(4), (2012) 861-872.
8. Tummala R., Diegelman P., Fiuza S. M., et al.: *Oncology Reports*: **24**(1), (2010) 15-24.
9. Brabec V., Novakova O.: *Drug Resistance Updates*: **9**(3), (2006) 111-122.
10. Mahalingam V., Chitrapriya N., Fronczek F. R., et al.: *Polyhedron*: **27**(7), (2008) 1917-1924
11. Karagiannis P., Singer J., Hunt J., et al.: *Cancer Immunology Immunotherapy*: **58**(6), (2009) 915-930.
12. Schadde E., D'Alessandro A. M., Knechtle S. J., et al.: *Transplant International*: **21**(7), (2008) 625-636.
13. Lountos G. T., Jobson A. G., Tropea J. E., et al.: *Journal of Structural Biology*: **176**(3), (2011) 292-301.
14. Huegin A. W., Cerny A., Zinkernagel R. M., et al.: *International Journal of Immunopharmacology*: **8**(7), (1986) 723-729.
15. Sussmuth R. D., Wohlleben W.: *Applied Microbiology and Biotechnology*: **63**(4), (2004) 344-350.
16. El Hammi E., Warkentin E., Demmer U., et al.: *Biochemistry*: **50**(7), (2011) 1255-1264.

17. Ghosh M., Miller M. J.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*: **3**(11), (1995) 1519-1525.
18. Hosahalli R. V., Byadagi K. S., Nandibewoor S. T., et al.: *International Journal of Research in Physical Chemistry & Chemical Physics*: **225**(1), (2011) 79-94.
19. Fernandez-Botello A., Griesser R., Holy A., et al.: *Inorganic Chemistry*: **44**(14), (2005) 5104-5117.
20. Galal S. A., Abd El-All A. S., Hegab K. H., et al.: *European Journal of Medicinal Chemistry*: **45**(7), (2010) 3035-3046.
21. Shahabadi N., Kalar Z. M., Moghadam N. H.: *Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*: **96**, (2012) 723-728.
22. Al-Saif F. A., Refat M. S.: *Journal of Molecular Structure*: **1021**, (2012) 40-52.
23. Patil S. A., Unki S. N., Badami P. S.: *Medicinal Chemistry Research*: **21**(12), (2012) 4017-4027.
24. Zaky R. R., Ibrahim K. M., Gabr I. M.: *Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*: **81**(1), (2011) 28-34.
25. Sundberg R. J.: *Indoles*, Academic Press Limited, London (1996).
26. Ueno T., Honda T., Jinbo T., Kotani M.: *Chemical Abstract*: **106**(176), (1987) 165.
27. Sato H., Tsuzuki.: *Chemical Abstract*: **110**(23), (1989) 734.
28. Tsuzuki M., Sato H.: *Chemical Abstract*: **112**(35), (1990) 681.
29. Chuang J. I., Chang T. Y., Liu H. S.: *Oncogen*: **22**(9), (2003) 1349-1357.
30. Kašpárek F., Pastorek R., Šindelář Z., Březina F.: *Anorganická chemie*, Univerzita Palackého, Olomouc (2001).
31. Greenwood N. N., Earnshaw A.: *Chemie prvků*, Informatorium, Praha (1993).
32. Pfisterer J., Vergote I., DuBois A., Eisenhauer E.: *International Journal of Gynecological Cancer*: **15**, (2005) 36-41.
33. Raymond E., Chaney S., Taamma A., et al.: *Annals of Oncology*: **9**(10), (1998) 1053-1071.
34. Monk B. J., Alberts D. S., Burger R. A., et al.: *Gynecologic Oncology*: **71**(2), (1998) 308-312.
35. Wosikowski K., Lamphere L., Unteregger G., et al.: *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*: **60**(4), (2007) 589-600.
36. Lemke S., Graziano S., CHO C., et al.: *Cancer*: **70**(6), (1992) 1536-1540.
37. Kido Y., KHOKHAR A., SIDDIK Z.: *Biochemical Pharmacology*: **47**(9), (1994) 1635-1642.

38. Dhar S., Lippard S. J.: *Proceedings of the National Academy of Science*:**106**, (2009), 22199-22204.
39. Juribasic M., Molcanov K., Kojic-Prodic B., et al.:*Journal of Inorganic Biochemistry*,**105**(6), (2011) 67-879.
40. Tusek-Bozic L., Juribasic M., Traldi P., et al.: *Polyhedron*: **27**(4), (2008) 1317-1328.
41. Kovala-Demertzi D.,Alexandratos A.,Papageorgiou A., et al.: *Polyhedron*: **27**(13), (2008) 2731-2738.
42. Karakucuk-Iyidogan A., Tasmemir D., Oruc-Emre E. E., et al.: *European Journal of Medicinal Chemistry*: **46**(11), (2011) 5616-5624.
43. Klikorka J., Hájek B., Votinský J.: *Obecná a anorganická chemie*, STNL, Praha (1989).
44. Mutoh M., Fujikava K., Imamura S., et al.: *PCT Int. Appl.*: (1989) WO 8904318 A1 19890518.
45. Dendrinou-Samara C., Tsotsou G., Ekateriniadou L. V., et al.: *Journal of Inorganic Biochemistry*: **71**, (1998) 171–179.
46. Abdulghani A. J., Abbas N. M.: *Bioinorganic Chemistry and Application* **ID 706262** (2011) 15 stránek.
47. Abdulghani A. J., Alabidy N. M.: *J. Chem. Chem. Eng.* **5**, (2011) 61–72.
48. Dolman M. E. M., van Dorenmalen K. M. A., Pieters E. H. E., et al.: *Macromolecular Bioscience*: **12**, (2012) 93–103.
49. Dolman M. E. M., Harmsen S., Pieters E. H. E., et al.: *International Journal of Medicine*: **7**, (2012) 417–433.
50. Singh R. V., Fahmi N., Biyala M. K.: *Journal of the Iranian Chemical Society*: **2**, (2005) 4-46.
51. Tweedy B. G.: *Phytopathology*: **55**, (1964) 910.
52. Singh R. V., Biyala M. K.:*Phosphorus, Sulphur, and Silicon*: **181**(6),(2006) 1477–1491.
53. Biyala M. K., Sharma K., Swami M., et al.:*Transition Met Chem*: **33**(3),(2008) 377–381.

54. Sharma K., Biyala M. K., Swami M., et al.: *Russian Journal of Coordination Chemistry*: **35**(2), (2009) 142–148.
55. Sharma K., Swami M., Singh R., et al.: *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*: **184**, (2009) 1964–1974.
56. Sharma K., Singh R. V., Fahmi N.: *Spectrochimica Acta Part A*: **78**, (2011) 80–87.
57. Wang Y., Kang G., Liu J., Zhao M., et al.: *Metallomics*: **4**(5), (2012) 441–447.
58. Zhang J., Zhang F., Wang L., Du. J., et al.: *Journal of Coordination Chemistry*: **65**, (2012) 2159-2169.
59. Knebel N. G., von Angerer E.: *Journal of Medicinal Chemistry*: **34**, (1991) 2145-2152.
60. Konstantinović S. S., Radovanović B. C., Sovilj S. P., Stanojević S.: *Journal of the Serbian Chemical Society*: **73**(1), (2008) 7–13.
61. Konstantinović S. S., Cakić V. S.: *Medicinal Chemistry Research*: **19**(8), (2010) 771–781.
62. Carvalho M. A., Souza B. C., Paiva R. E. F., et al.: *Journal of Coordination Chemistry*: **65**, (2012) 1700–1711.
63. Budige G., Puchakayala M. R., Kongara S. R., Hu A., Vadde R.: *Chem. Pharm. Bull.*: **59**(2), (2011) 166–171.
64. Edwards G. L., Black D. St.C., Deacon G. B., Wakelin L. P. G.: *Can. J. Chem.*: **83**(6-7), (2005) 969–979.
65. Rebolledo A. P., Vieites M., Gambino D., et al.: *Journal of Inorganic Biochemistry*: **99**, (2005) 698–706.
66. Husain K., Abid M., Azam A.: *European Journal of Medicinal Chemistry*: **42**(10), (2007) 1300–1308.