

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Biologická aktivita komplexních sloučenin první
řady přechodných kovů s benzimidazoly**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autor:	Pavla Králíčková
Studijní obor:	Bioanorganická chemie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	prof. RNDr. Pavel Kopel, Ph.D.

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci sepsala samostatně pod dohledem vedoucího bakalářské práce a že jsem uvedla všechnu použitou literaturu na konci práce. Prohlašuji, že jsem v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce neporušila autorská práva.

Souhlasím s tím, aby byla tato práce přístupná v knihovně katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne 27.6.2024

.....

Pavla Králíčková

(podpis)

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat svému vedoucímu, panu prof. RNDr. Pavlu Kopelovi, Ph.D., za odborné vedení a cenné rady při vypracovávání mé bakalářské práce. Ráda bych rovněž poděkovala panu Ing. Ivanu Němcovi za provedení monokrystalové rentgenové strukturní analýzy a za pomoc s interpretací získaných dat. Mé poděkování patří také panu Mgr. Petru Antalovi, Ph.D., za jeho pomoc a cenné rady při měření UV/VIS a IČ spekter. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat paní Mgr. Lucii Rárové, Ph.D., za provedení měření cytotoxické aktivity.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Pavla Králíčková

Název práce: Biologická aktivita komplexních sloučenin první řady přechodných kovů s benzimidazoly

Typ práce: Bakalářská

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

Vedoucí práce: prof. RNDr. Pavel Kopel, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2024

Abstrakt:

Tato bakalářská práce se zaměřuje na literární rešerši na téma benzimidazoly, jejich biologické účinky, využití v medicíně a představení komplexních sloučenin na bázi benzimidazolu. V praktické části se práce zaměřuje na syntézu bis(benzimidazolového) ligandu a jeho komplexaci se solemi kobaltu, mědi a zinku. Bylo připraveno osm komplexních sloučenin, které byly dále charakterizovány pomocí IČ spektroskopie, UV/VIS spektroskopie, elementární analýzy a monokrystalové rentgenové difrakční analýzy. Významným tématem práce je výzkum biologické aktivity, kdy proběhlo testování cytotoxicity na buňkách akutní lymfoblastické leukémie CEM a na normálních kožních fibroblastech BJ.

Klíčová slova: Benzimidazol, biologická aktivita, komplexní sloučeniny, kobalt, cytotoxicita

Počet stran: 55

Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Pavla Králíčková

Title: Biological Activity of the First Transition Series Complexes with Benzimidazoles

Type of thesis: Bachelor

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

Supervisor: prof. RNDr. Pavel Kopel, Ph.D.

Year of presentation: 2024

Abstract:

This bachelor's thesis focuses on literature research on the subject of benzimidazoles, their biological effects, use in medical practice and presentation of complex benzimidazole-based compounds. The practical part is focused on the synthesis of a bis(benzimidazole) based ligand and its complexation with cobalt, copper and zinc salts. It was possible to prepare 8 complex compounds, for which the work is further focused on characterization using IR spectroscopy, UV/VIS spectroscopy, elemental analysis and single crystal X-ray analysis. An important topic of the work was research on biological activity, where cytotoxicity was tested on human acute lymphoblastic leukemia cells CEM and on normal skin fibroblasts BJ.

Keywords: Benzimidazole, biological activity, complex compounds, cobalt, cytotoxicity

Number of pages: 55

Language: Czech

Obsah

1	CÍLE PRÁCE.....	8
2	ÚVOD.....	9
3	TEORETICKÁ ČÁST.....	10
3.1	Historické milníky syntézy léčiv na bázi benzimidazolu	10
3.2	Syntéza	10
3.2.1	Syntéza benzimidazolu	10
3.2.2	Syntéza bis(benzimidazolu)	12
3.3	Biologické účinky benzimidazolu.....	13
3.3.1	Sloučeniny benzimidazolu jako protinádorové látky	13
3.3.2	Deriváty benzimidazolu a jejich antibakteriální aktivita	14
3.3.3	Deriváty benzimidazolu a jejich protizánětlivá aktivita.....	15
3.3.4	Inhibitor protonové pumpy	17
3.3.5	Antifungální vlastnosti.....	17
3.3.6	Antivirové vlastnosti.....	18
3.4	Syntetizovaná léčiva na bázi benzimidazolů	18
3.4.1	Protivředová léčiva.....	18
3.4.2	Antimykotická léčiva.....	19
3.4.3	Protirakovinná léčiva	20
3.4.4	Antivirová léčiva	20
3.5	Komplexní sloučeniny s mědí a kobaltem	21
3.5.1	Komplexní sloučeniny kobaltu.....	22
3.5.2	Komplexní sloučeniny mědi.....	23
4	PRAKTICKÁ ČÁST.....	26
4.1	Použité chemikálie a přístroje	26
4.1.1	Chemikálie	26
4.1.2	Přístroje	26
4.2	Příprava ligandu 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzimidazolu (obb)	27
4.3	Přípravy jednotlivých sloučenin	27
	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	31
4.4	Výsledky měření	31
4.4.1	Ligand 2-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ylmethyl)-1 <i>H</i> -benzimidazolu (obb)	31
4.4.2	Komplex [(obb)Co(μ-N ₃) ₂ Co(obb)](NO ₃) ₂ (1)	31
4.4.3	Komplex [Co(obb)Cl ₂]·CH ₃ OH (2)	34

4.4.4	Komplex $[\text{Co}(\text{obb})_2](\text{ClO}_4)_2$ (3)	36
4.4.5	Komplex $[\text{Co}(\text{obb})(\text{NCS})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (4)	37
4.4.6	Komplex $[\text{Cu}(\text{obb})_2](\text{ClO}_4)_2$ (5)	40
4.4.7	Komplex $[\text{Zn}(\text{obb})_2](\text{ClO}_4)_2$ (6)	42
4.4.8	Komplex $[\text{Co}(\text{obb})\text{Br}_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ (7)	43
4.4.9	Komplex $[\text{Co}(\text{obb})(\text{NCO})_2]$ (8)	46
4.5	Stanovení biologické aktivity komplexů	50
ZÁVĚR		51
POUŽITÁ LITERATURA		52
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK		55

1 CÍLE PRÁCE

Cílem této práce bylo vypracovat literární rešerši na téma benzimidazol. Přiblížit jeho využívání v medicínské praxi a představit příklady syntetizovaných léčiv, které benzimidazol obsahují.

V praktické části byla cílem syntéza nových benzimidazolových komplexních sloučenin s centrálním atomem především kobaltu, ale i zinku a mědi. Následně charakterizování těchto sloučenin pomocí vhodných analytických technik a na závěr testování biologické aktivity sloučenin.

2 ÚVOD

Biologicky aktivní komplexní sloučeniny představují rychle se rozvíjející oblast výzkumu v bioanorganické chemii. Tyto sloučeniny mají potenciál pro různé léčebné aplikace, včetně antibakteriální a cytotoxické aktivity, což vede k neustálému vývoji nových inovativních molekul. Heterocykly, díky své chemické rozmanitosti a schopnosti napodobovat přirozené biologické struktury, se ukázaly jako mimořádně vhodné kandidáti pro syntézu těchto biologicky aktivních komplexních sloučenin.

Benzimidazol je heterocyklická látka, která je tvořena benzenovým a imidazolovým aromatickým jádrem. Díky NH skupině imidazolového jádra mají benzimidazoly amfoterní charakter.^[1] Jedná se o látku, která je strukturálně podobná přirozeným nukleotidům přítomným v lidském těle. Tato podobnost umožňuje benzimidazolu napodobovat biologické funkce těchto nukleotidů, díky čemuž je obzvláště zajímavý pro výzkum a vývoj nových léčiv.^[2] Benzimidazol, který je známý již od 50. let minulého století, upoutal pozornost vědců, když bylo zjištěno, že se jako derivát nachází ve struktuře vitamínu B12. Tento objev otevřel nové možnosti pro výzkum a aplikace benzimidazolu v různých oblastech chemie a medicíny. Významný pokrok byl dosažen v roce 1962, kdy byl vyvinut první biologicky aktivní benzimidazol, což podnítilo další vývoj a syntézu řady nových sloučenin s potenciálními léčebnými účinky.^[3] Různé modifikace benzimidazolu, především jako ligandu, a jeho schopnost vázat se na anorganické ionty d-bloku se využívá při syntézách biologicky aktivních látek. Tyto modifikace umožňují vytvářet nové sloučeniny s potenciálními terapeutickými účinky.^[2]

3 TEORETICKÁ ČÁST

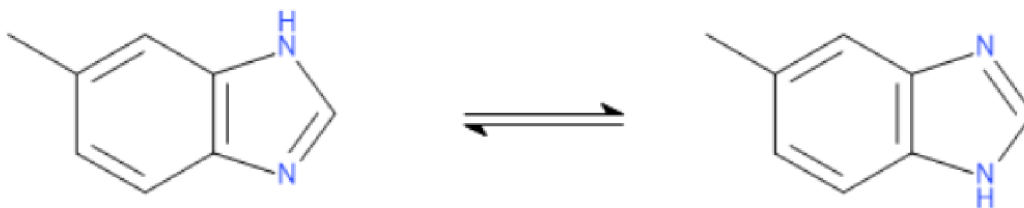
3.1 Historické milníky syntézy léčiv na bázi benzimidazolu

Heterocyklické sloučeniny jsou hojně využívány při syntézách nových bioaktivních sloučenin ve farmaceutickém průmyslu. V roce 1872 byl syntetizován první 2,5- a 2,6-dimethylbenzimidazol. Byl připraven redukcí 2-nitro-4-methylacetanilidu.^[4] Růst v oblasti chemie benzimidazolu nastal v 50. letech minulého století, kdy bylo prokázáno, že 5,6-dimethyl-1-(α -D-ribofuranosyl)benzimidazol je součástí struktury vitamínu B12, což bylo dokázáno i Normanem GB a Karlem Folkerem, kdy uvedli 5,6-dimethylbenzimidazol jako produkt kyselé hydrolyzy vitamínu B12.^{[5][6]} V roce 1943 Goodman a Hart poprvé publikovali výzkum na jeho farmaceutické vlastnosti. Antibakteriální aktivita derivátu benzimidazolu byla poprvé zaznamenána v roce 1944. Další důležitý milník nastal v roce 1988, který vedl k vývoji léčiv na bázi benzimidazolu, jako je například omeprazol. Dále byly zkoumány různé substituce na benzimidazolovém jádře, aby bylo možné pochopit jejich konkrétní biologické účinky.^[7] Deriváty benzimidazolu hrají významnou roli v terapiích jako například antivirové, protizánětlivé a protirakovinné látky. V nynější době výzkumy v této oblasti stále aktivně pokračují.^[6]

3.2 Syntéza

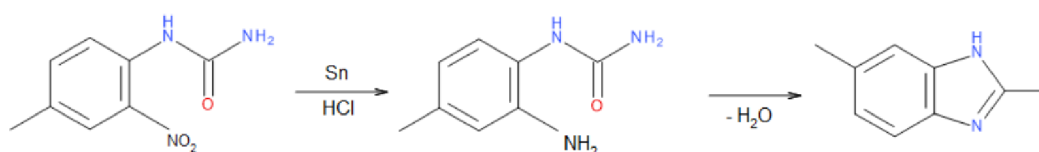
3.2.1 Syntéza benzimidazolu

Benzimidazol je aromatická sloučenina, která se skládá ze dvou částí. První, imidazolová část, je kondenzována s benzenovou částí v polohách 4 a 5 (viz. obr 1). Díky planárnímu uspořádání jsou známy dva tautomery.^[8]



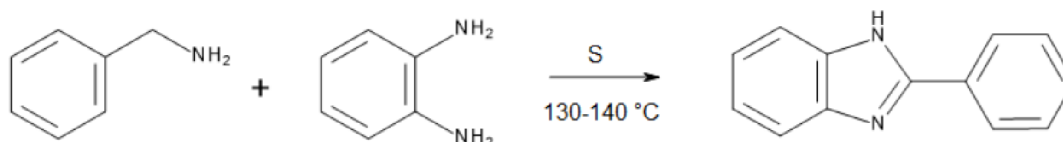
Obrázek 1: Tautomery benzimidazolu

Syntéza benzimidazolu může být uskutečněna kondenzací *o*-fenylendiaminu s karboxylovými kyselinami, estery, laktony, anebo aldehydy přičemž dochází k cyklizaci v silně kyselém prostředí kyseliny chlorovodíkové, octové nebo sírové. Musí být použito velké množství kovového oxidačního katalyzátoru. Tato syntéza bývá zdlouhavá, výtěžek není příliš velký a mnohdy musí být uvedeny drastické podmínky, aby reakce proběhla správně. [8]



Obrázek 2: Syntéza 6,2-dimethylbenzimidazolu

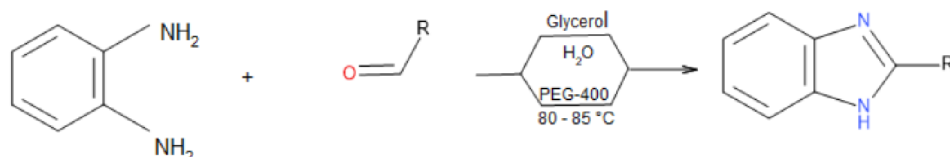
Další možností je syntéza benzimidazolu bez přítomnosti kovů. Reakce probíhá mezi deriváty benzylaminem s benzen-1,2-diaminem. Pro počátek této reakce je nutnost přítomnost síry, díky které dochází ke spojení vazeb uhlíku a dusíku a dochází tím k cyklizaci molekuly. [8]



Obrázek 3: Syntéza při katalýze sírou

Při kvantitativní syntéze je důležité myslet na finanční dostupnost reaktantů, ekologii procesu a stabilitu vniklých sloučenin. V současné době se klade velký důraz na ekologický průběh syntéz a udržitelnost výrobních procesů. Toto postihlo i farmaceutický průmysl, jelikož při syntéze léčiv a biologicky aktivních látek vzniká velké množství odpadu, může docházet ke ztrátám reagujících látek, nebo se používá toxických látek jako katalyzátoru. Pro šetrnější syntézu se využívá metod jako například mikrovlnná syntéza, použití mírnějších katalyzátorů,

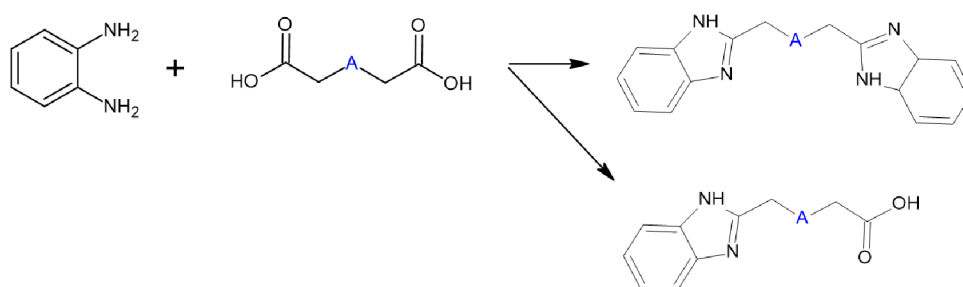
jako je například kyselina mléčná nebo boritá, anebo dochází k syntéze bez rozpouštědel. [8]
Příkladem je reakce 1,2-diaminobenzenu s aldehydy v ekologickém solventu polyethylenglykol. [9]



Obrázek 4: Ekologická syntéza 2-substituovaného benzimidazolu

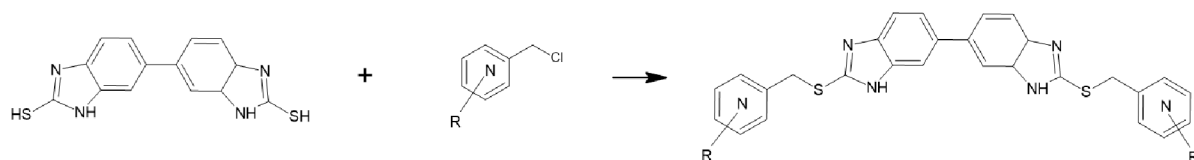
3.2.2 Syntéza bis(benzimidazolu)

Syntéza daného bis(benzimidazolu) se skládá z reakce dvou komponent. Reaguje *o*-fenylendiamin s danou dikarboxylovou kyselinou v prostředí 4 M HCl. Vzniká tak polydentátní ligand s daným můstkujícím atomem. Podle druhu můstkujícího atomu volíme dikarboxylovou kyselinu. Vhodná pro reakci s *o*-fenylendiaminem je například thiodioctová kyselina, kde je můstkujícím atomem síra, nebo kyselina diglykolová pro kyslík. [10] Takto syntetizovaný bis(benzimidazol) se dále využívá jako ligand pro další přípravu biologicky aktivních komplexních sloučenin.



Obrázek 5: Syntéza bis(benzimidazolu)[A = S, O, NH]

Další možnou cestou syntézy benzimidazolů je reakce s 2,2'-dithiol-5,5'-bis-1*H*,1'*H*-benzimidazol s různě substituovaným chlormethylpyrimidinem. Tato cesta se využívá pro syntézu sloučenin, které mají schopnost vazby na malé žlábký DNA. Tím se uplatňuje jejich protinádorová aktivita.^[11]



Obrázek 6: Syntéza bis(benzimidazolu)

3.3 Biologické účinky benzimidazolu

Syntéza benzimidazolu a jeho další výzkumy otevřely dveře novým možnostem využití této látky. Zájem o biologicky aktivní sloučeniny benzimidazolu se projevuje ve farmaceutické a medicínální oblasti.

3.3.1 Sloučeniny benzimidazolu jako protinádorové látky

Protinádorová aktivita benzimidazolů může být zkoumána jak na derivátech, tak na komplexních sloučeninách vázaných s d-prvky.

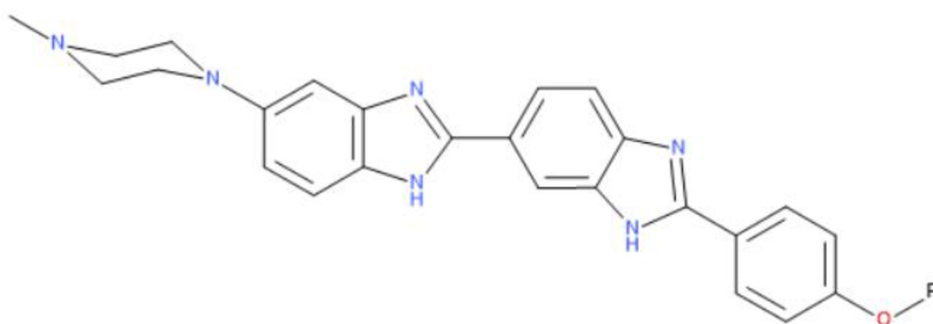
Deriváty benzimidazolu a jejich protinádorová aktivita

Byly připraveny benzimidazoly jako syntetické nukleosidy, které mají značnou protinádorovou aktivitu. Syntetické nukleosidy fungují na bázi interakce s RNA, DNA nebo proteiny. Jejich benzimidazolová struktura, která je podobná purinové bázi, napomáhá molekulovým interakcím. Benzimidazolový nukleosid interaguje s DNA a RNA tak, že se k nim váže prostřednictvím π - π vazby. Tato vazba vzniká mezi benzimidazolovým jádrem a dusíkatými bázemi DNA. Změna biologické aktivity je možná díky modifikacím na cukerné složce benzimidazolového nukleosidu. Může jít o připojení fenylových nebo metylových skupin.^[12]

Komplexní sloučeniny benzimidazolu a jejich protinádorová aktivita

Protinádorová aktivita komplexních sloučenin obsahujících benzimidazol a daný d-kov může být projevena inhibicí růstu nádorové buňky. Tato funkce je zprostředkována inhibicí enzymu topoizomeráza II. Topoizomeráza II je enzym hrající důležitou roli při DNA replikaci a při buněčném dělení. Je odpovědná za zlomy v DNA v obou řetězcích a opětovným spojováním vazeb, čímž umožňuje, aby se DNA rozvinula a oddělila během důležitých procesů jako je replikace, transkripce a rekombinace. Tato funkce je nezbytná pro udržení stálého prostředí buňky v průběhu buněčného cyklu. Při léčbě rakoviny se látky inhibující topoizomerázu II využívají, jelikož indukují štěpitelný komplex topoizomeráza II-DNA. Nedochází tak k opětovnému spojení molekulových vláken a v konečném stádiu může dojít až k apoptóze rakovinné buňky.^[13]

Další možnost je inhibice enzymu topoizomerázy I. Tento enzym zprostředkovává relaxaci DNA. Způsobuje zlomy v jednom řetězci dvoušroubovice a znovu navázání fosfodiesterových vazeb. Mechanismus topoizomerázy obsahuje tři základní kroky. Jako první topoizomeráza I vytvoří trhlinu v jednom vlákně DNA. Enzym dále způsobí průchod neporušeného řetězce DNA zlomem a tím změní její terciární strukturu. Následně dojde ke spojení roztrženého vlákna. Při inhibici se zabraňuje poslednímu kroku, což vede k akumulaci zlomů v řetězci DNA a ke konečnému způsobení buněčné smrti. Komplexy bis-benzimidazolu se váží do aktivního místa enzymu pomocí slabých vazebných interakcí.^[14]



Obrázek 7: Inhibitor topoizomerázy I na bázi benzimidazolu

3.3.2 Deriváty benzimidazolu a jejich antibakteriální aktivita

Antibakteriální aktivita sloučenin závisí na specifických látkách navázaných na benzimidazolu. Některé deriváty benzimidazolu inhibují enzymy zapojené do syntézy buněčné

stěny bakterií jako například transglykoláza a transpeptidáza, což vede k jejímu narušení, a nakonec ke smrti bakteriální buňky. Jiné deriváty mohou narušit propustnost buněčné membrány a způsobují tak únik základních buněčných složek. Další deriváty mohou interagovat se specifickými receptory nebo proteiny v bakteriích a narušovat tak základní buněčné procesy, vedoucí také k antibakteriálním účinkům. Deriváty benzimidazolu se mohou na cílové látky vázat pomocí vodíkových vazeb, π - π vazby benzimidazolového jádra, anebo elektrostatickými interakcemi. ^[15]

3.3.3 Deriváty benzimidazolu a jejich protizánětlivá aktivita

Protizánětlivá aktivita může být testována na potkanech, kdy se na jejich končetině vyvolá zánět pomocí injekce obsahující například karagenan. Objem končetiny se měří ihned a poté ve specifických časových intervalech, aby se vyhodnotilo množství vyvinutého edému. Vypočte se procento inhibice edému a porovná se se skupinou potkanů, která dostává léčivo obsahující benzimidazol ve specifické dávce (100 mg/kg b.w.). ^[16]

Inhibice cyklooxygenázy

Nesteroidní protizánětlivá léčiva na bázi benzimidazolů se využívají pro léčbu zánětlivých onemocnění. Při této léčbě se cílí na inhibici biosyntézy prostaglandinů, které mají prozánětlivé vlastnosti. ^[17] Inhibuje se enzym cyklooxygenáza (COX), která je součástí zánětlivé kaskády. COX je enzym, který je zodpovědný za reakci přeměny kyseliny arachidonové na prostaglandiny. COX se vyskytuje ve dvou isoformách COX-1 a COX-2. Isoforma COX-1 je produkována v mnoha tkáních a je důležitá pro normální funkci fyziologických procesů. Díky tomuto enzymu jsou produkovány prostaglandiny, které mají pouze ochrannou funkci. Naopak produkce druhé izoformy COX-2 působí lokálně a je vyvolána zánětlivými podněty. Je přímo zodpovědná za následnou produkci prostaglandinů. ^[18]

Kanabinoidní receptory

Další protizánětlivá aktivita byla prokázána schopností interakce benzimidazolových derivátů na kanabinoidní receptory. Při takových interakcích vystupuje derivát benzimidazolu jako agonista receptoru. Tyto vlastnosti jsou zprostředkovány skrze dva typy kanabinoidních receptorů CB1 a CB2. CB1 receptory se nacházejí jak v centrální, tak v periferní nervové soustavě. Naopak receptory CB2 se vyskytují jak v imunitních buňkách, tak, stejně jako CB1, v periferních tkáních. ^[17] Kanabinoidní receptory hrají klíčovou roli v různých fyziologických

procesech, včetně regulace bolesti. ^[19] Cílí se na agonismus u receptoru CB2 pro lepší zvládnání bolesti a zánětu. ^[17]

Antagonisté bradykinin receptoru

Cytokininy jsou jedním z mediátorů zánětu přítomných v buňkách. Kininy, bradykinin a kallidin, výrazně zhoršují zánětlivou reakci. Vede to k větším bolestem, vzniku chronických zánětů a vazodilataci. K zmírnění těchto důsledků se možná protizánětlivá aktivita cílí právě na receptory bradykininu. Jedná se o receptory B1 a B2. Kdy se aktivita receptoru B2 projevuje již za normálních podmínek, kdežto receptor B1 se projevuje právě při infekčních a zánětlivých onemocněních anebo při poškození tkáně. ^[17]

Inhibice cyklin-dependentní kinázy

Byly syntetizovány benzimidazolové deriváty, které měly inhibiční účinky na mechanismus kináz. Kináza je enzym, který katalyzuje fosforylaci biologických molekul. Jedná se o přenos fosfátové skupiny z vysokoenergetických molekul na cílový substrát. Je to významný proces pro buněčnou signalizaci, dělení buňky, regulaci proteinů a mnoho dalších biochemických reakcí. Cílí se na cyklin-dependentní kinázy (CDK), což je skupina kináz, která reguluje buněčný cyklus. CDK-1 hraje klíčovou roli při řízení buněčného cyklu, konkrétně přechod z G2 do M fáze. Z tohoto důvodu je nezbytná pro buněčné dělení a koordinaci dějů i v průběhu mitózy. CDK-2 je zodpovědná za přechod z G1 do S fáze buněčného cyklu. Je důležitá pro replikaci DNA a duplikaci centrozomů. Glykogen syntáza kináza 3 (GSK-3) se podílí na metabolismu glykogenu, genové transkripce, syntézy proteinů a buněčné apoptózy. Byly syntetizovány benzimidazolové deriváty, které měli inhibiční účinky právě na tyto typy kináz. ^[20]

Inhibitory proteinkinázy

V posttranslačním procesu proteinů je jejich fosforylace hlavním krokem. Fosforylaci zařizuje právě proteinkináza, která spadá do rodiny ATP-dependentních transferáz. Proteinové kinázy katalyzují specificky reverzibilní fosforylaci tyrosinu, serinu nebo threoninu. ^[21]

Inhibitory FLAP enzymu

Při regulaci zánětlivé reakce se může jednat i o inhibici FLAP enzymů. FLAP enzymy se účastní syntézy leukotrienů. Leukotrieny (LT) jsou mediátory lipidového charakteru odvozené od kyseliny arachidonové, které hrají roli při iniciaci a zesílení zánětlivé reakce organismu. Při jejich produkci hraje klíčovou roli enzym 5-lipooxygenáza, který podporuje právě FLAP protein.^[22] Pro biosyntézu LT v leukocytech se kyselina arachidonová uvolňuje z membránových fosfolipidů a je vychytávána pomocí FLAP enzymu a přenesena k 5-lipooxygenáze, aby mohla začít syntéza.^[23]

3.3.4 Inhibitor protonové pumpy

Inhibitory protonové pumpy (IPP) jsou lipofilní léčiva, které procházejí přes buněčnou membránu. Jejich mechanismus spočívá ve dvou krocích. První se neaktivní léčivo protonuje v kyselém prostředí žaludku a tím se přeskupuje do své aktivní formy. Aktivní léčivo se následně kovalentně váže na enzym ATPázu přes disulfidovou vazbu mezi cysteinovým zbytkem ATPázy a IPP. Díky stabilitě kovalentní vazby se takto nevratně inhibuje žaludeční H^+/K^+ -ATPáza a zastavuje se uvolňování dalších H^+ iontů.^[24] Jelikož je ATPáza posledním faktorem v sekreční dráze je tato funkce důležitá ke kontrole sekrece žaludeční kyseliny. V medicíně je tato vlastnost využívána k léčbě žaludečních vředů a k podpoře hojení postižených oblastí.^[25]

IPP obsahují *2-pyridylmethylsulfanylbenzimidazol* jako aktivní látku. Různé typy se liší pouze povahou substituentů na benzimidazolovém jádře. Mají za následek různé biologické vlastnosti a rozdílnost stability látek.^[24]

3.3.5 Antifungální vlastnosti

Plísňové infekce u lidí se mohou lišit mírou závažnosti. Povrchové plísňové infekce se dají snadno léčit na rozdíl od systémových. Systémové infekce jsou závažnější a jsou spojené s vysokou úmrtností. Z tohoto důvodu se jedná o oblast aktivního výzkumu syntézy léčiv.^[26]

Antifungální vlastnosti se mohou projevovat různými reakcemi. Například se cílí na cytochrom P450 (CYP450) a tím dochází k inhibici syntézy ergosterolu, dále je možnost cílení na metabolismus glukanu, kdy se inhibuje glukán syntáza a tím se zastavuje produkce β -glukanu přítomného v buněčné stěně hub. Dále se může inhibovat chitinsyntáza a tím dochází k lýze buněk. Cílí se i na inhibici skvalenperoxidázy a nedochází tak k přeměně lanosterolu na

ergosterol. Syntetizované látky mohou interagovat s metabolismem pyrimidinu a na základě toho inhibují syntézu nukleových kyselin.^[27]

Antifungální vlastnosti látek se využívají k léčbě plísňových infekcí v těle. Cílí na inhibici růstu buňky a zabránění její reprodukce.^[24]

3.3.6 Antivirové vlastnosti

Studium benzimidazolových derivátů ukázalo širokou škálu jejich vlastností proti různým typům virů. Jedná se o anti-HIV, anti-HSV, anti-HCV a mnoho dalších. Antivirové sloučeniny se zaměřují na různé enzymy, které hrají klíčovou roli v životním cyklu viru. Jedná se o inhibitory reverzní transkriptázy. Jako další mohou látky inhibovat proteázu.^[28]

3.4 Syntetizovaná léčiva na bázi benzimidazolů

V historii byly dusíkaté heterocykly široce zkoumány a využívány farmaceutickým průmyslem pro syntézu léčiv. Heterocykly jsou lákavým tématem hlavně díky jejich strukturním vlastnostem a prostředí bohatém na elektrony. Díky dvěma dusíkům má benzimidazol amfoterní charakter, což znamená, že může vystupovat jako donor i akceptor protonů. Tato schopnost mu umožňuje tvořit vazby na specifické cílové molekuly. Konkrétní mechanismus účinku léčiva a farmakologické účinky se liší v závislosti konkrétního léku a jeho potencionálnímu využití například antibakteriální, antifungálních, antiparazitických, anebo protirakovinných léčiv.

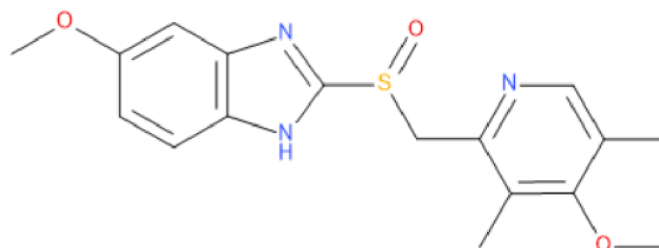
3.4.1 Protivředová léčiva

Žaludeční kyselina je důležitá pro normální funkce trávicího traktu jako například trávení proteinů, absorpce minerálních látek a také jako ochrana před bakteriální infekcí. Nadměrná produkce kyseliny může vést k rozvoji nemocí jako je gastroezofageální porucha, pálení žáhy a nebo žaludeční vředy.^[29] Mechanismus jejich účinku působí na základě vlastností inhibitorů protonové pumpy. Účelem protivředových léčiv je léčba stavů s nadměrným vylučováním žaludeční kyseliny.^[24]

Omeprazol

Byly studované různé látky na základě substitucí benzimidazolového kruhu. Jako nejlepší se prokázal omeprazol, který je substituovaný dvěma methoxy skupinami v polohách 6- na benzimidazolovém jádře a v poloze 4- na pyridinu. Jedná se o důležité IPP léčivo. Bylo poprvé syntetizováno společností AstraZeneca v roce 1978. Dalšími substitucemi na

benzimidazolovém kruhu bylo objeveno mnoho dalších analogů léčiv jako je lansoprazol nebo pantoprazol^[24]



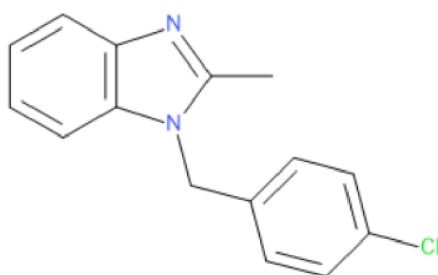
Obrázek 8: Struktura Omeprazolu

3.4.2 Antimykotická léčiva

Antimykotická léčiva se vyvíjí k boji proti plísňovým onemocněním. Mezi antifungicidní léčiva patří také azoly. Syntetizované látky obsahující azoly se zaměřují na inhibici 14 α -lanosteroldemethylázy. Jedná se o cytochrom-P450- dependentní enzym, který je nutný pro syntézu houbového ergosterolu.^[30]

Chlormidazol

V 50. letech 20. století byl zaznamenán průlom v syntéze antimykoticky aktivních látek, kdy byl vyvinut chlormidazol. Jedná se o jednu z prvních látek uvedených na trh právě díky daným vlastnostem.^[31]



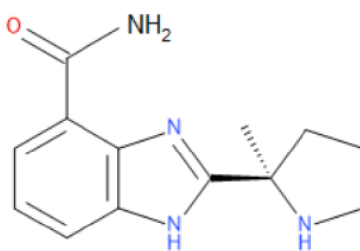
Obrázek 9: Struktura Chlormidazolu

3.4.3 Protirakovinná léčiva

Rakovina je velice rozšířenou nemocí v naší společnosti, a proto se klade důraz na výzkum a rozvoj protirakovinných léčiv působících v radiální terapii i chemoterapii.^[24] Cytotoxicita těchto látek je účinná díky jejich interakcím s biochemickými molekulami důležitými pro procesy, jako je například regulace transkripce, inhibice enzymů, regulace genu a interakce s DNA.^[32]

Veliparib

Jedná se o léčivo, které se využívá při léčbě rakoviny vaječníku. Jedná se o PARP inhibitor.^[33] PARP je protein, který slouží jako senzor při poškození DNA. Po zlomu DNA dojde k syntéze enzymu poly(ADP-ribóza) (PAR). Tyto řetězce PAR slouží k syntéze dalších opravných faktorů pro DNA, které napomáhají dokončit opravy DNA.^[34]

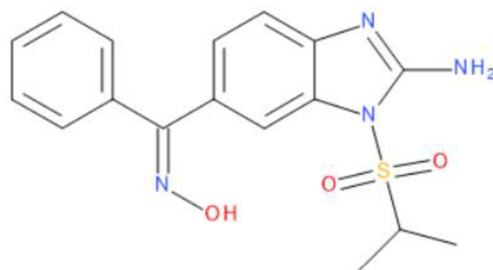


Obrázek 10: Struktura Veliparibu

3.4.4 Antivirová léčiva

Kromě bakterií, jakožto cizích parazitů, mohou na lidské tělo útočit také viry. Virová infekce může vážně ohrozit zdraví jedince. Z tohoto důvodu se vyvíjí řada léčiv, které se soustředí na boj s takovými parazity. Vyvíjí se léčiva na bázi benzimidazolu proti lidským virům například herpes simplex, HIV a hepatitidě B a C. Byly zkoumány nukleosidové analogy jako antivirová činidla, což vedlo k objevu enviroximu a enviradinu. Tyto látky působí jako inhibitory RNA virů.^[24]

Enviroxime



Obrázek 11: Struktura Enviroximu

3.5 Komplexní sloučeniny s mědí a kobaltem

Biologický význam přechodných kovů závisí na jejich zásadní roli v rozmanitých buněčných funkcích a metabolických procesech. Kovy jako například kobalt, měď, zinek, mangan a železo působí jako kofaktory v enzymech, stabilizují jejich struktury a účastní se regeneračních procesů. Jejich další role je při zvládnání oxidačního stresu a pomáhají různým fyziologickým činitelům v živých tkáních.^[35]

Kobalt vykazuje důležitou roli v lidském metabolismu. Je spojen s centrem vitamínu B12, kde se vyskytuje v oxidačním stavu $\text{Co}^{\text{III}+}$.^[36] Vitamin B12 je životně důležitý pro metabolické procesy jako například tvorba aminokyselin a proteinů důležitých k produkci myelinové pochvy neuronů. Soli kobaltu byly dříve využívány v lékařství proti chudokrevnosti, dále napomáhá k absorpci zinku a železa ve střevě.^[37]

Dalším významným stopovým prvkem v lidském organismu je měď. Nachází se téměř v každé tkáni těla a je ukládána především v játrech, mozku, srdci, ledvinách a svalech. Právě díky mědi je zajištěná správná funkce metabolických enzymů potřebných pro antioxidační obranu organismu zprostředkovanou enzymem superoxidodismutáza, dále při výrobě energie, cytochrom c oxidáza, pro produkci hemoglobinu, melaninu a myelinu.^[38]

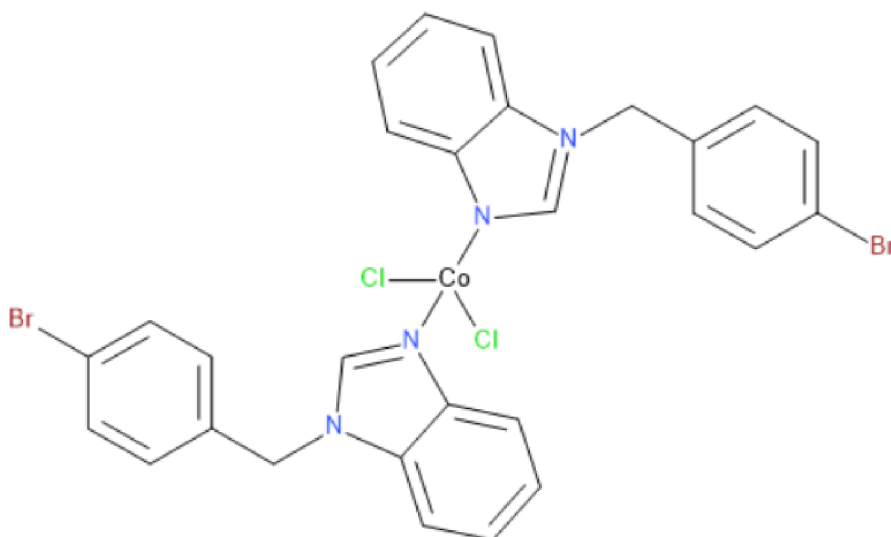
Možné protirakovinné účinky komplexních sloučenin a jejich cytotoxická aktivita byly zkoumány na různých buněčných liniích. Interakce mezi komplexní sloučeninou a rakovinnými liniemi je ovlivňována faktory, jako je například typ ligandu, koordinační geometrie a rozpustnost. Je ovlivňována vazba na DNA, což vede ke změnám inhibičních rychlostí. Při studiích závisí i na koordinaci kovového iontu s ligandem. Snížení polaritě sloučeniny

umožňuje lepší pronikání látky přes buněčnou membránu. Studie dokázaly, že čtvercově-planární a čtvercově-pyramidální geometrie podporuje cytotoxickou aktivitu. [39]

3.5.1 Komplexní sloučeniny kobaltu

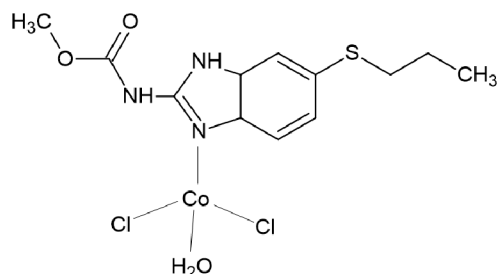
Kobalt se v komplexních sloučeninách vyskytuje nejčastěji v oxidačním stavu +2 a +3.

Komplexní sloučeniny benzimidazolu a kobaltu byly zkoumány pro jejich potencionální protirakovinné účinky. Sloučeniny $\text{Co}^{\text{II}+}$ byly zkoumány na různých buněčných liniích, kde byly testovány jejich protirakovinné vlastnosti. Dále byla pozorována cytotoxická aktivita. Byla uvedena látka *dichlorobis[1-(4-bromobenzyl)-1H-benzimidazol- κ N³]* kobaltnatý komplex, která vykazovala vysokou cytotoxicitu proti plicním rakovinným buňkám a také antimikrobiální aktivitu. Struktura látky se skládá z centrálního atomu $\text{Co}^{\text{II}+}$, na který se vážou dva atomy chloru a dva benzimidazolové ligandy s navázaným brombenzylem. [40]



Obrázek 12: Struktura *dichlorobis[1-(4-bromobenzyl)-1H-benzimidazol- κ N³]* kobaltnatý komplex

Sloučenina $[Co(abz)Cl_2(H_2O)] \cdot 3H_2O$ prokázala vysokou cytotoxickou a antimikrobiální aktivitu.^[41]

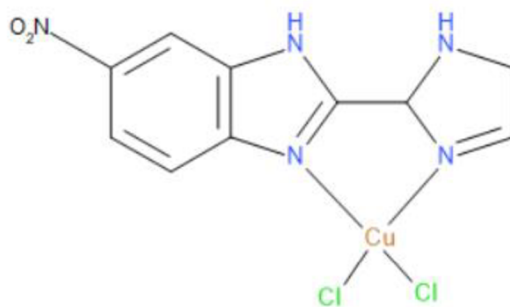


Obrázek 13: Struktura $[Co(abz)Cl_2(H_2O)]$

3.5.2 Komplexní sloučeniny mědi

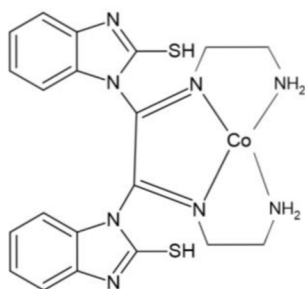
Měď je pro koordinační chemii výborný prvek, jelikož jsou známé stabilní komplexní sloučeniny v jejich oxidačních stavech +2 a +1. Oxidační stav +2 převažuje, ale oba stavy jsou běžné. Sloučeniny mají pestré využití ať už v anorganické chemii jako katalyzátory, tak i jako pesticidy, fungicidy anebo jsou součástí vysokoteplotních supravodičů.^[42]

Byly syntetizovány komplexní sloučeniny mědi s bidentátními benzimidazolovými ligandy, které projevovaly silnou aktivitu superoxiddismutázy *in vitro*. Tyto látky dále vykazovaly inhibiční účinky na růst rakovinných buněk.^[43]



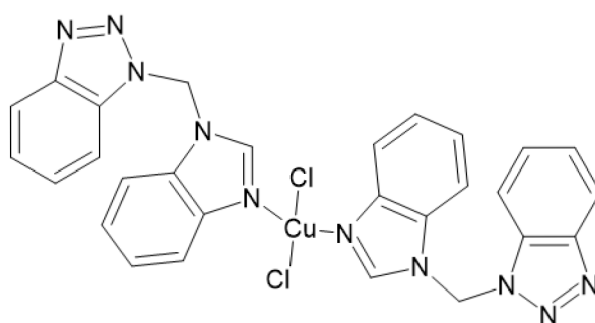
Obrázek 14: Struktura dichloro[2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-5-nitro1H-benzimidazol-N,N0]měďnatého komplexu

Dále byly syntetizovány komplexní sloučeniny mědi a benzimidazolu, které byly testovány na jejich antibakteriální a protiplísňovou aktivitu. Testování proběhlo na kmenech *E. coli*, *S. aureus* (bakterie) a *A. niger* (houba). Sloučenina $[C_{20}H_{22}N_8S_2Cu] \cdot Cl_2$ ukázala nejlepší aktivitu proti zkoumaným liniím.^[44]

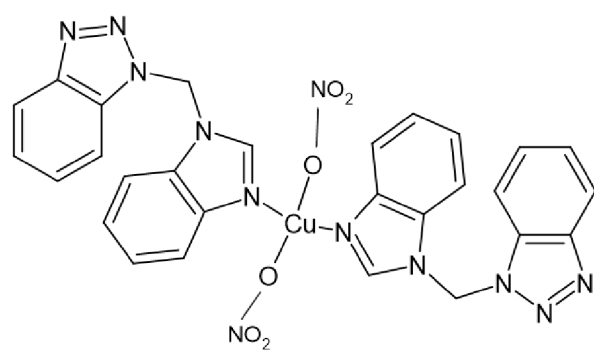


Obrázek 15: Struktura kationtu $[C_{20}H_{22}N_8S_2Cu]^{2+}$

Při testování měďnatých komplexů pro jejich antioxidační a antidiabetické účinky byly publikovány komplexní sloučeniny mědi $[Cu(mbmb)_2Cl_2]$ a $[Cu(mbmb)_2(NO_3)_2]$, které měly vysokou aktivitu.^[45]



Obrázek 16: Struktura $[Cu(mbmb)_2Cl_2]$



Obrázek 17: Struktura [Cu(mbmb)₂(NO₃)₂]

4 PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 Použité chemikálie a přístroje

4.1.1 Chemikálie

Všechny použité chemikálie potřebné pro syntézy jsou vypsány v tabulce č. 1. Dihydrát thiokyanatanu kobaltnatého byl poskytnut vedoucím bakalářské práce, jelikož se připravuje v rámci laboratorních cvičení.

Tabulka 1: Použité chemikálie

Název látky	CAS číslo	dodavatel	čistota
Methanol	67-56-1	Penta	čistý
o-fenylendiamin	95-54-5	Sigma-Aldrich	> 99 %
Kyselina diglykolová	110-99-6	Sigma-Aldrich	98%
Kyselina chlorovodíková	7647-01-0	Penta	čistý
Amoniak (vodný roztok)	1336-21-6	Penta	čistý
Dusičnan kobaltnatý (hexahydrát)	10026-22-9	Sigma-Aldrich	99,999%
Azid sodný	26628-22-8	Sigma-Aldrich	> 99 %
Chlorid kobaltnatý (hexahydrát)	7791-13.1	Sigma-Aldrich	98%
Chloristan kobaltnatý (hexahydrát)	13478-22-6	Sigma-Aldrich	čistý
Thiokyanatan kobaltnatý (dihydrát)		Vedoucí práce	
Chloristan měďnatý (hexahydrát)	10294-46-9	Sigma-Aldrich	98%
Chloristan zinečnatý (hexahydrát)	10025-64-6	Sigma-Aldrich	p. a
Bromid kobaltnatý (hexahydrát)	7789-43-7	Sigma-Aldrich	99%
Isokyanatan draselný	590-28-3	Sigma-Aldrich	p. a

4.1.2 Přístroje

Měření infračervených spekter probíhalo na přístroji FT-IR spektrometr Jasco FT/IR-4700 k měření infračervených spekter (ATR).

UV-VIS spektroskopie v pevné fázi byla měřena na přístroji UV-VIS spektrometr Cintra 3030 (GBC Scientific Instruments) s rozsahem vlnových délek 190-900 nm.

Rentgenová difrakce byla měřena na monokrystalový RTG difraktometr XtaLAB Synergy-i (Rigaku) s mikrofokusem RTG zdrojem PhotonJet-i (Cu) a plošným detektorem HyPix Bantam.

Elementární analýza proběhla na přístroji C, H, N, S chemická analýza prvků – Thermo Scientific Flash 2000 Analyzátor.

4.2 Příprava ligandu 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (obb)

V následující části je popsána příprava ligandu na bázi bisbenzimidazolu. Jedná se o jednu z výchozích látek pro přípravu následujících Cu(II), Co(II), Zn(II) komplexních sloučenin.

Nejprve byl smíchán *o*-fenylendiamin (10,8 g; 100 mmol; 1 ekviv) s kyselinou diglykolovou (6,7 g; 50 mmol; 2 ekviv). Ke směsi dvou tuhých látek byla následně přidána kyselina chlorovodíková (80 ml; 18%). Připravený roztok byl zahříván pod zpětným chladičem za neustálého míchání při 150 °C po dobu 5 dní. Výsledný roztok byl převeden do 500 ml kádinky, kde byl doplněn zhruba 150 ml destilované vody a zalkalizován vodným roztokem amoniaku na pH 9-10. Vznikla žlutě zbarvená sraženina, která byla odsáta na fritě, několikrát promyta vodou a usušena a v sušárně při 40 °C.

Elementární analýza: Vzorec: C₁₆H₁₄N₄O; Experimentálně stanovené (%): C: 68,7% H: 5,0% N: 19,9%; Vypočítané (%): C: 69,0% H: 5,1% N: 20,1%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 432w, 480w, 545w, 620w, 732s, 766w, 839m, 922w, 985w, 1025m, 1106s, 1120m, 1219w, 1272s, 1310w, 1332s, 1361w, 1387w, 1438s, 1470w, 1490w, 1548w, 1590w, 1623w, 1680w, 1771w, 1892w, 1927w, 2789vs, 2915vs, 2974vs, 3011vs, 3057vs, 3639w, 3660w, 3719w, 3793w, 3826w

4.3 Přípravy jednotlivých sloučenin

Příprava komplexu [(obb)Co(μ -N₃)₂Co(obb)](NO₃)₂ (1)

Při přípravě komplexní sloučeniny byly připraveny tři roztoky. První byl připraven rozpuštěním hexahydrátu dusičnanu kobaltnatého (0,18 g; 0,6 mmol; 1 ekviv.) v methanolu (20 ml). Druhý roztok byl připraven rozpuštěním ligandu obb (0,144 g; 0,5 mmol; 0,83 ekviv.) v methanolu (35 ml). Tyto dva roztoky byly smíchány dohromady za vzniku sytě růžového roztoku. K roztoku byl následně přidán poslední roztok, který byl připraven rozpuštěním azidu sodného (0,07 g; 1,1 mmol; 1,83 ekviv) v methanolu (10 ml). Výsledný roztok byl ponechán krystalizovat za laboratorní teploty.

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 428w, 486w, 653m, 739s, 761m, 818m, 842w, 911w, 924w, 997m, 1043s, 1139s, 1126m, 1278m, 1289m, 1324s, 1409m, 1452m, 1472m, 1489w, 1544w, 1495w, 1622w, 1765w, 2053vs, 2097s, 2855m, 3069s, 3196s, 3399m

Příprava komplexu [Co(obb)Cl₂] \cdot CH₃OH (2)

Nejprve byl připraven roztok rozpuštěním hexahydrátu chloridu kobaltnatého (0,250 g; 1,05 mmol; 1 ekviv.) v methanolu (10 ml). Tento roztok byl smíchán s roztokem ligandu obb (0,274 g; 0,95 mmol; 0,90 ekviv.) v methanolu (40 ml). Výsledný roztok měl tmavě fialovou barvu a byl ponechán krystalizovat za laboratorní teploty.

Elementární analýza: Vzorec: C₁₆H₁₄Cl₂CoN₄O \cdot CH₄O; Experimentálně stanovené (%): C: 45,8% H: 4,0% N: 12,5%; Vypočítané (%): C: 46,4% H: 4,1% N: 12,7%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 434m, 438w, 499w, 542w, 581w, 622m, 648m, 708m, 755s, 844w, 854w, 911m, 940m, 1000m, 1049m, 1051m, 1108s, 1159w, 1208w, 1226w, 1253m, 1275m, 1309w, 1332m, 1374m, 1434m, 1453vs, 1472s, 1490m, 1530w, 1544w, 1594w, 1614m, 1707w, 1799w, 1922w, 2112w, 3071s, 3207vs, 3518m, 3617m

Příprava komplexu [Co(obb)₂](ClO₄)₂ (3)

Komplex [Co(obb)₂](ClO₄)₂ byl připraven smícháním roztoku hexahydrátu chloristanu kobaltnatého (0,36 g; 1 mmol; 1 ekviv) v methanolu (5 ml) s roztokem obb (0,36 g; 1,3 mmol; 1,3 ekviv.) v methanolu (60 ml). Výsledný roztok měl tmavě růžovou barvu. Roztok byl ponechán krystalizovat za laboratorní teploty.

Elementární analýza: Vzorec: C₃₂H₂₈CoN₈O₂ \cdot 2ClO₄; Experimentálně stanovené (%): C: 46,5% H: 3,4% N: 13,3%; Vypočítané (%): C: 47,2% H: 3,5% N: 13,8%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 429w, 541w, 578w, 614m, 693w, 735m, 845w, 909w, 925w, 937w, 1004w, 1037vs, 1069vs, 1218w, 1276m, 1315w, 1341w, 1389m, 1454s, 1474s, 1543w, 1596w, 1625w, 1660w, 1800w, 1922w, 1934w, 1990w, 2307w, 2347w, 2359w, 2382w, 2800w, 2939m, 3075m, 3163m, 3234s, 3525m, 3659w, 3699w, 3723w, 3783w, 3826w, 3840w, 3861w, 3880w

Příprava komplexu [Co(obb)(NCS)₂] \cdot CH₃OH (4)

Byl připraven roztok dihydrátu thiokyanatanu kobaltnatého (0,211 g; 0,995 mmol; 1 ekviv) v methanolu (10 ml), který byl smíchán s roztokem obb (0,274 g; 0,95 mmol; 1 ekviv) v methanolu (45 ml). Výsledný roztok byl ponechán krystalizovat při laboratorní teplotě.

Elementární analýza: Vzorec: C₁₈H₁₄CoN₆OS₂; Experimentálně stanovené (%): C: 47,5% H: 3,0% N: 18,7% S: 13,4% Vypočítané (%): C: 47,7% H: 3,1% N: 18,5% S: 14,1%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 430w, 473w, 499w, 543w, 591m, 645w, 660w, 699w, 744vs, 759w, 821w, 840w, 912m, 934m, 985m, 1003w, 1049m, 1099s, 1146w, 1203m, 1245m, 1278m,

1333m, 1381m, 1429m, 1452s, 1468s, 1489m, 1525w, 1595w, 1622w, 2055vs, 2094s, 2307w, 2359w, 2920w, 3064w, 3123m, 3308w, 3597w, 3723w, 3840w

Příprava komplexu [Cu(obb)₂](ClO₄)₂ (5)

Byl připraven roztok hexahydrátu chloristanu měďnatého (0,37 g; 1 mmol; 1 ekviv.) v methanolu (10ml), který byl smíchán s roztokem obb (0,36 g; 1,31 mmol; 1,31 ekviv.) v methanolu (60 ml). Výsledný roztok byl ponechán krystalizovat při laboratorní teplotě.

Elementární analýza: Vzorec: C₃₂H₂₈CuN₈O₂.2ClO₄; Experimentálně stanovené (%): C: 46,5% H: 3,4% N: 13,4%; Vypočítané (%): C: 46,9% H: 3,4% Cl: 8,7% Cu: 7,8% N: 13,7%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 431w, 498w, 564m, 616s, 645w, 740s, 749s, 842w, 855w, 912s, 923m, 979m, 1004m, 1043vs, 1072vs, 1220w, 1258w, 1281w, 1337w, 1388m, 1447s, 1472m, 1497m, 1539w, 1597w, 1625w 1996w, 2024w, 2148w, 3065m, 3244s, 3621w

Příprava komplexu [Zn(obb)₂](ClO₄)₂ (6)

Byl připraven roztok hexahydrátu chloristanu zinečnatého (0,37 g; 1 mmol; 1 ekviv.) v methanolu (5 ml). Roztok byl smíchán s roztokem obb (0,37 g; 1,25 mmol; 1,25 ekviv.) v methanolu (60 ml). Roztok byl ponechán krystalizovat při laboratorní teplotě.

Elementární analýza: Vzorec: C₃₂H₂₈N₈O₂Zn.2ClO₄; Experimentálně stanovené (%): C: 46,2% H: 3,2% N: 13,3%; Vypočítané (%): C: 46,8% H: 3,4% N: 13,6%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 425w, 489w, 617s, 880w, 743m, 760w, 841w, 916w, 1004s, 1042vs, 1075vs, 1142s, 1216w, 1280m, 1299w, 1326m, 1383m, 1454s, 1474s, 1496m, 1542w, 1599w, 1622w, 1995w, 2023w, 2165w, 2930w, 3323s, 3847w

Příprava komplexu [Co(obb)Br₂].CH₃OH (7)

Byl připraven roztok hexahydrátu bromidu kobaltnatého (0,38 g; 1,2 mmol; 1 ekviv.) v methanolu (5 ml). Roztok byl smíchán s roztokem obb (0,37 g; 1,35 mmol; 1,125 ekviv.) v methanolu (60 ml). Roztok tmavě fialového zbarvení byl ponechán krystalizovat za laboratorní teploty.

Elementární analýza: Vzorec: C₁₆H₁₄Br₂CoN₄O.CH₄O; Experimentálně stanovené (%): C: 50,8% H: 3,1% N: 19,6%; Vypočítané (%): C: 51,3% H: 3,3% N: 19,9%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 431w, 484w, 499w, 544w, 613m, 638w, 658w, 670w, 712w, 749s, 842w, 853w, 910m, 944m, 1002m, 1021w, 1040m, 1049m, 1109s, 1146w, 1209w, 1225w,

1259m, 1274m, 1310w, 1332w, 1350w, 1385m, 1402w, 1436m, 1453vs, 1470s, 1485s, 1540w, 1582m, 1614w, 1797w, 1916w, 2108w, 2168w, 3069s, 3230s, 3619m

Příprava komplexu [Co(obb)(NCO)₂] (8)

Byl připraven roztok dusičnanu kobaltnatého (0,15 g; 0,5 mmol; 1 ekviv.) v minimálním množství methanolu, který byl smíchán s roztokem isokyanatanu draselného (0,042 g; 0,5 mmol; 1 ekviv.) ve vodě. K roztoku fialového zbarvení byl přidán roztok obb (0,15 g; 0,5 mmol; 1 ekviv.). Vznikl roztok sytě fialového zbarvení, který byl ponechán krystalizovat za laboratorní teploty.

Elementární analýza: Vzorec: C₁₈H₁₄CoN₆O₃; Experimentálně stanovené (%): C: 38,4% H: 3,5% N: 10,6%; Vypočítané (%): C: 38,6% H: 3,4% N: 10,6%

FTIR (ATR, ν , cm⁻¹): 427w, 486w, 501w, 542w, 603m, 741m, 758m, 770w, 846w, 912w, 946w, 994w, 1041m, 1051m, 1112m, 1147w, 1224w, 1251w, 1277m, 1326m, 1392w, 1453m, 1471m, 1487w, 1542w, 1595w, 1624w, 2191vs, 2655w, 2789w, 2922w, 3137m, 3194m, 3426w, 3522w

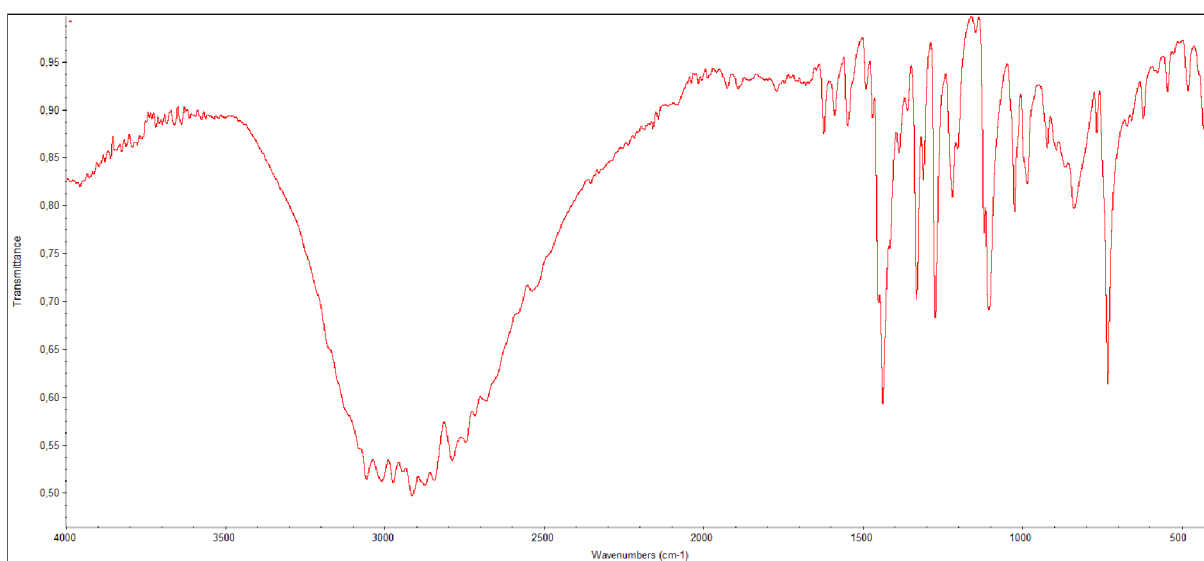
VÝSLEDKY A DISKUZE

4.4 Výsledky měření

4.4.1 Ligand 2-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)-1*H*-benzimidazolu (obb)

Infračervená spektroskopie

Z naměřených FTIR spektrech jsou patrné polohy píků, kde by měl pík 732 cm^{-1} odpovídat vibraci $\delta(\text{C-H})_{\text{benzen}}$. Vibrace v okolí $850\text{--}950\text{ cm}^{-1}$ odpovídají $\delta(\text{C-H})_{\text{imidazol}}$. Silný pík 1106 cm^{-1} odpovídá vibraci $\nu(\text{C-O-C})$. Hodnota 1272 cm^{-1} odpovídá vibraci $\nu(\text{C-C})_{\text{arom}}$. Okolí $1250\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ odpovídá vibracím $\nu(\text{C-C})_{\text{arom}}$ a vibrace $1300\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ odpovídá $\nu(\text{C-N})_{\text{arom}}$. Široký pík v okolí 3000 cm^{-1} náleží $\nu(\text{C-H})$ vibracím.^[46]

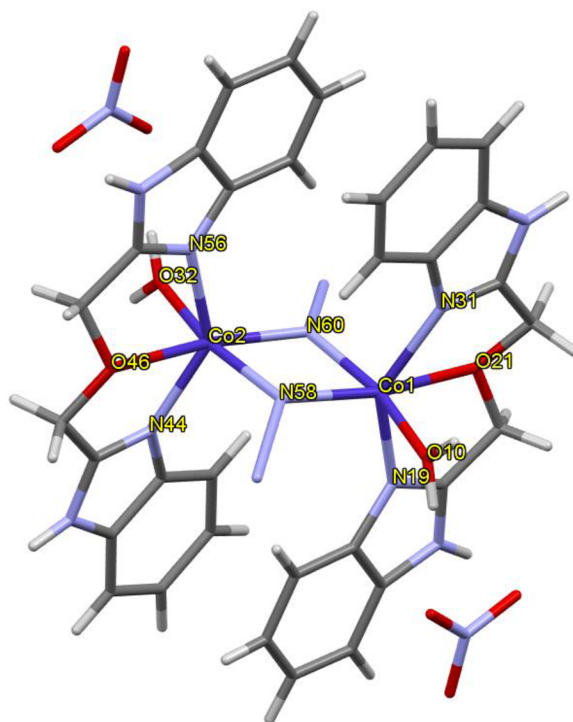


Obrázek 18: IČ spektrum ligandu obb

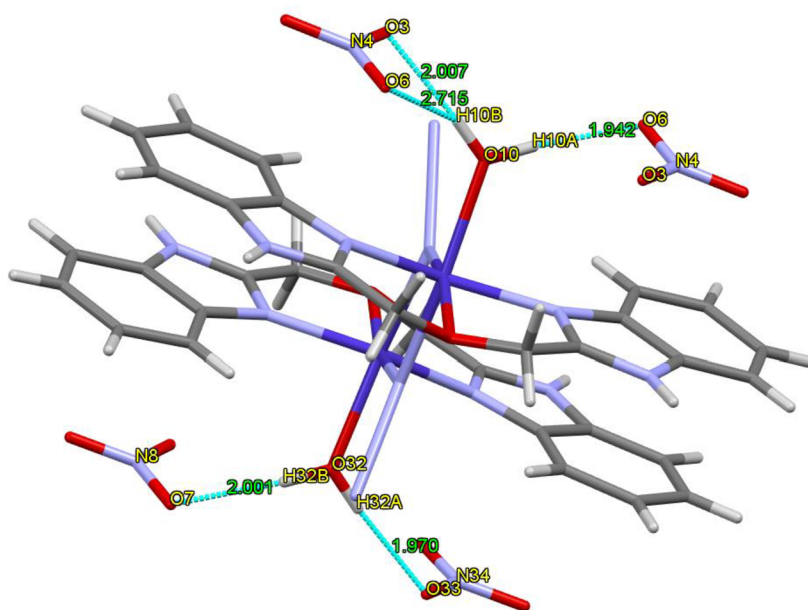
4.4.2 Komplex $[(\text{obb})\text{Co}(\mu\text{-N}_3)_2\text{Co}(\text{obb})](\text{NO}_3)_2$ (1)

Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Z rentgenové analýzy lze určit, že se jedná o dvoujaderný oktaedrický komplex s koordinačním číslem 6, spojený můstkujícími atomy dusíku azidové skupiny s délkou vazby $\text{Co}_1 - \text{N}_{58}$ $2,090\text{ \AA}$; $\text{Co}_1 - \text{N}_{60}$ $2,114\text{ \AA}$; $\text{Co}_2 - \text{N}_{58}$ $2,117\text{ \AA}$; $\text{Co}_2 - \text{N}_{60}$ $2,086\text{ \AA}$. Dále se na centrální atomy váže tridentátně ligand obb s délkami vazeb $\text{Co}_1 - \text{N}_{31}$ $2,092\text{ \AA}$; $\text{Co}_1 - \text{N}_{19}$ $2,079\text{ \AA}$; $\text{Co}_1 - \text{O}_{21}$ $2,389\text{ \AA}$; $\text{Co}_2 - \text{N}_{56}$ $2,085\text{ \AA}$; $\text{Co}_2 - \text{N}_{44}$ $2,082\text{ \AA}$; $\text{Co}_2 - \text{O}_{46}$ $2,295\text{ \AA}$. Další koordinační místo zaujímá molekula vody, která se váže přes kyslík s vazebnou vzdáleností $\text{Co}_1 - \text{O}_{10}$ $2,183\text{ \AA}$; $\text{Co}_2 - \text{O}_{32}$ $2,181\text{ \AA}$. Ke koordinovaným molekulám vody jsou vodíkovými vazbami vázány NO_3 molekuly s vazebnou vzdáleností $\text{O}_{10} - \text{H}_{10\text{B}} \cdots \text{O}_3$ $2,007\text{ \AA}$; $\text{O}_{10} - \text{H}_{10\text{B}} \cdots \text{O}_6$ $2,715\text{ \AA}$; $\text{O}_{10} - \text{H}_{10\text{A}} \cdots \text{O}_6$ $1,942\text{ \AA}$.



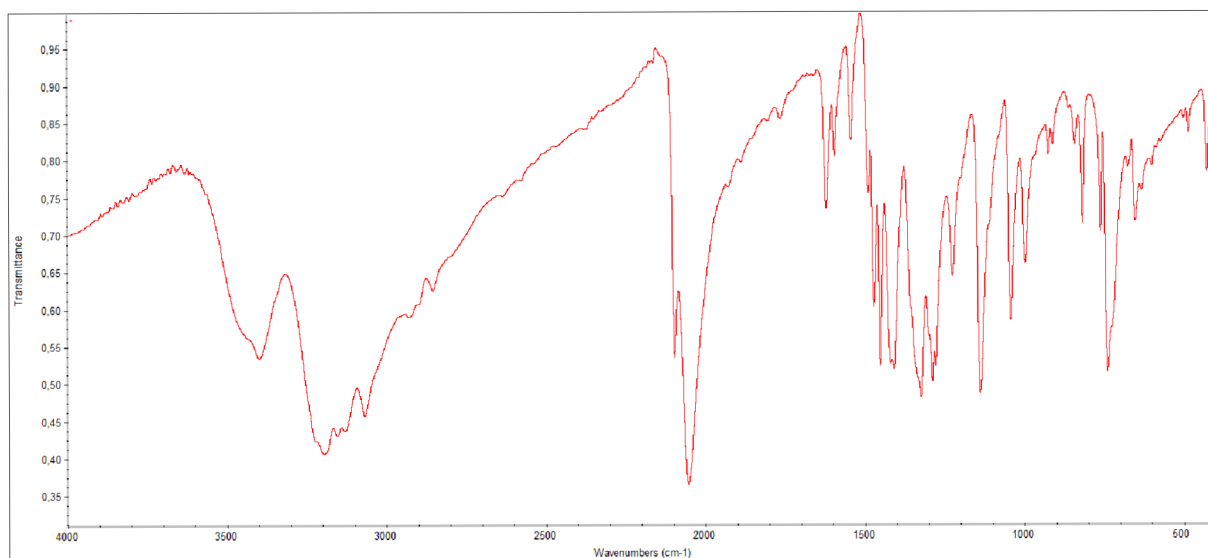
Obrázek 19: Struktura komplexu $[(obb)Co(\mu-N_3)_2Co(obb)](NO_3)_2$



Obrázek 20: Struktura komplexu $[(obb)Co(\mu-N_3)_2Co(obb)](NO_3)_2$ s vodíkovými vazbami

Infračervená spektroskopie

Z naměřených FTIR spektrech jsou patrné polohy píků, kde by měly silné píky s mírným posunem odpovídat vibracím ligandu obb. Jako nová se ve struktuře objevuje azidová skupina s $\nu(\text{N-N})$ v okolí $2050 - 2100 \text{ cm}^{-1}$ (2053s, 2097s).^[47]

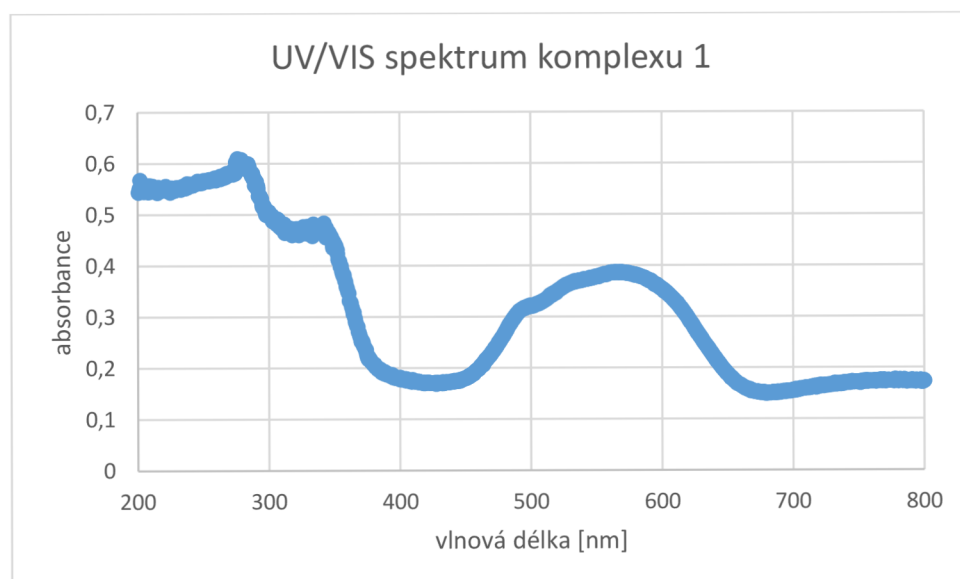


Obrázek 21: IČ spektrum komplexu $[(obb)Co(\mu-N_3)_2Co(obb)](NO_3)_2$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 276, 342, 570

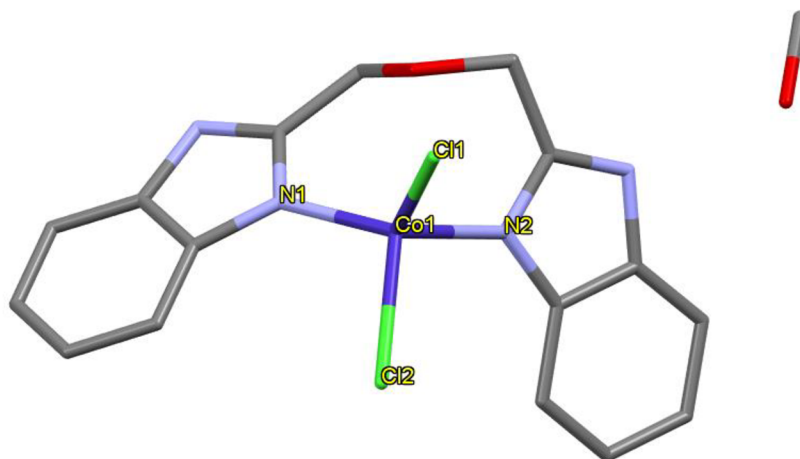


Obrázek 22: UV/VIS spektrum komplexu $[(obb)Co(\mu-N_3)_2Co(obb)](NO_3)_2$

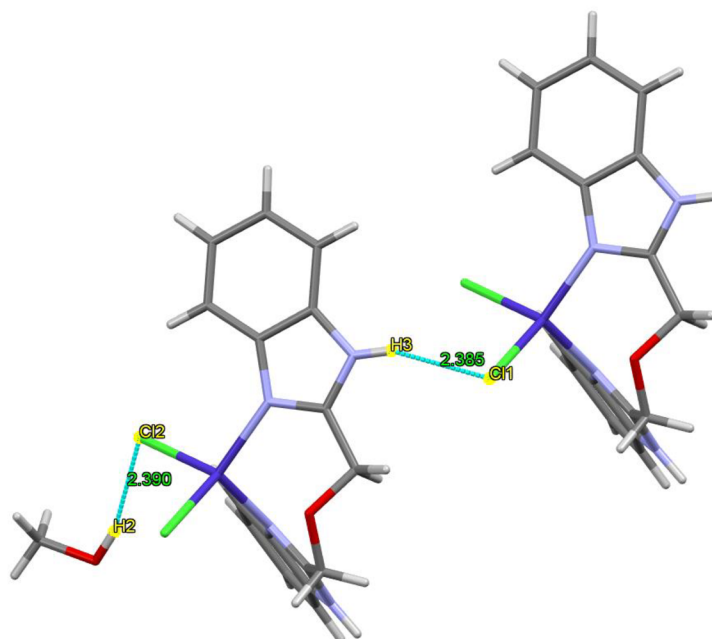
4.4.3 Komplex $[\text{Co}(\text{obb})\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (2)

Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Rentgenovou strukturní analýzou byla stanovena struktura tetraedrického komplexu. Jedná se o jednojaderný komplex s centrálním atomem kobaltu s koordinačním číslem 4. Na centrální atom jsou vázány atomy chloru s vazebnými vzdálenostmi $\text{Co}_1 - \text{Cl}_1$ 2,286 Å; $\text{Co}_1 - \text{Cl}_2$ 2,295 Å. Dále je na centrální atom vázán ligand obb přes dusíky se vzdálenosti $\text{Co}_1 - \text{N}_1$ 2,017 Å; $\text{Co}_1 - \text{N}_2$ 2,042 Å. Dále se ve struktuře vyskytují vodíkové vazby mezi vodíkem methanolu a chlorem se vzdálenostmi $\text{Cl}_2 \cdots \text{H}_2$ 2,390 Å a mezi chlorem a atomem vodíku vedlejší struktury se vzdáleností $\text{H}_3 \cdots \text{Cl}_1$ 2,358 Å.



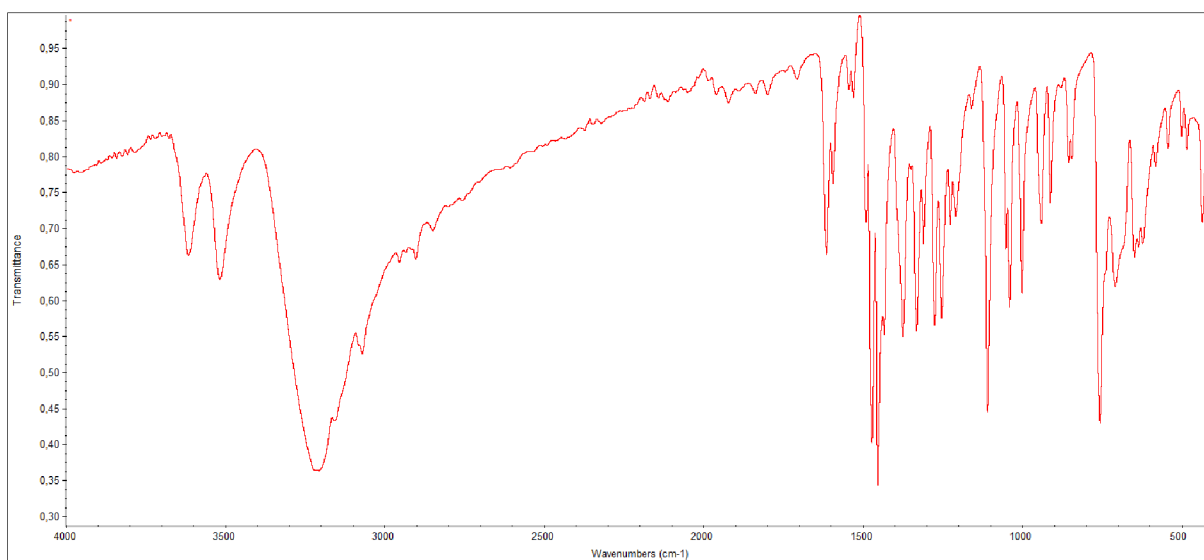
Obrázek 23: Struktura komplexu $[\text{Co}(\text{obb})\text{Cl}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$



Obrázek 24: Struktura komplexu $[Co(obb)Cl_2] \cdot CH_3OH$ s vodíkovými vazbami

Infračervená spektroskopie

Z naměřených FTIR spektrech jsou patrné polohy píků, které odpovídají vibracím ligandu obb. Píky jsou v důsledku koordinace na atomu kobaltu mírně posunuty. Ve struktuře se vyskytuje navíc methanol, který odpovídá vibraci $\nu(O-H)$ v okolí $3000-3500\text{ cm}^{-1}$. [46]

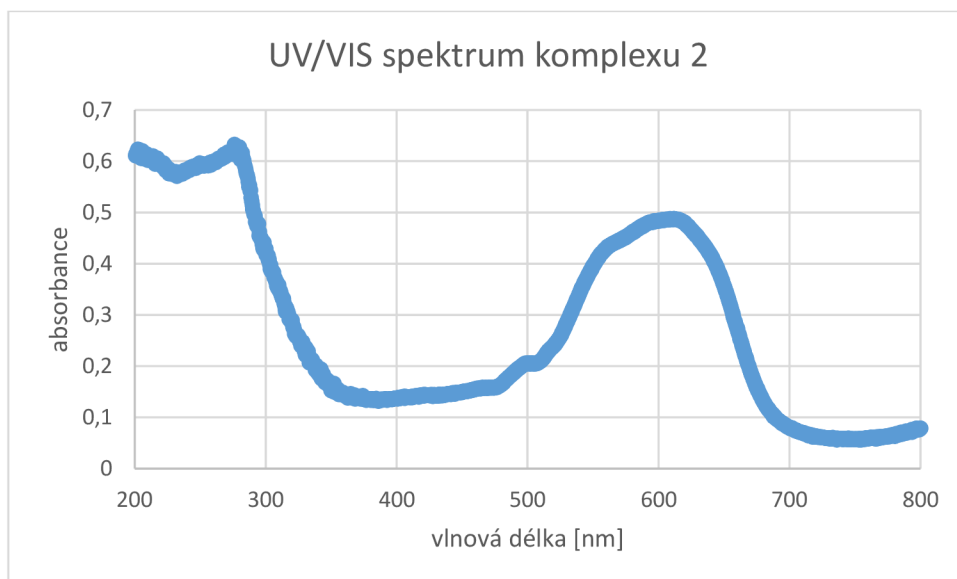


Obrázek 25: IČ spektrum komplexu $[Co(obb)Cl_2] \cdot CH_3OH$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 279, 612

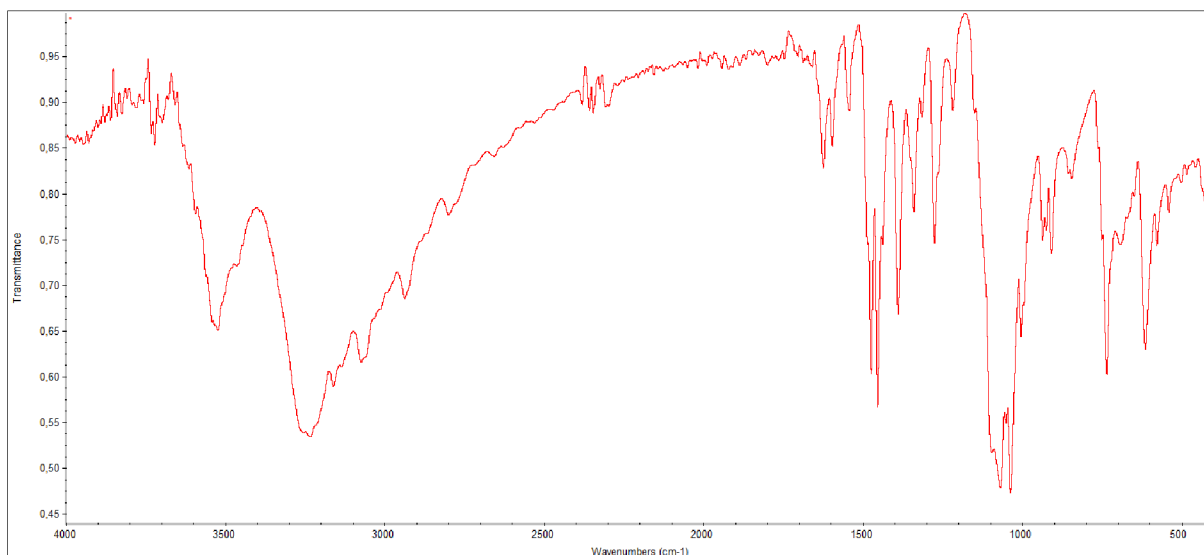


Obrázek 26: UV/VIS spektrum komplexu $[Co(obb)Cl_2] \cdot CH_3OH$

4.4.4 Komplex $[Co(obb)_2](ClO_4)_2$ (3)

Infračervená spektroskopie

Na základě naměřených FTIR spekter jsou patrné polohy píků, které náleží vibracím ligandu *obb*. Píky jsou s mírným posunem v důsledku koordinace ligandu na atomu kobaltu. Dále se ve struktuře vyskytuje chloristanová skupina, která odpovídá vibracím v rozmezí $1000-1100\text{ cm}^{-1}$ (1037 vs , 1069 vs).^[48] Ze spektra je dále patrná přítomnost solventu ve struktuře v podobě methanolu v okolí 3500 cm^{-1} $\nu(O-H)$.^[46]

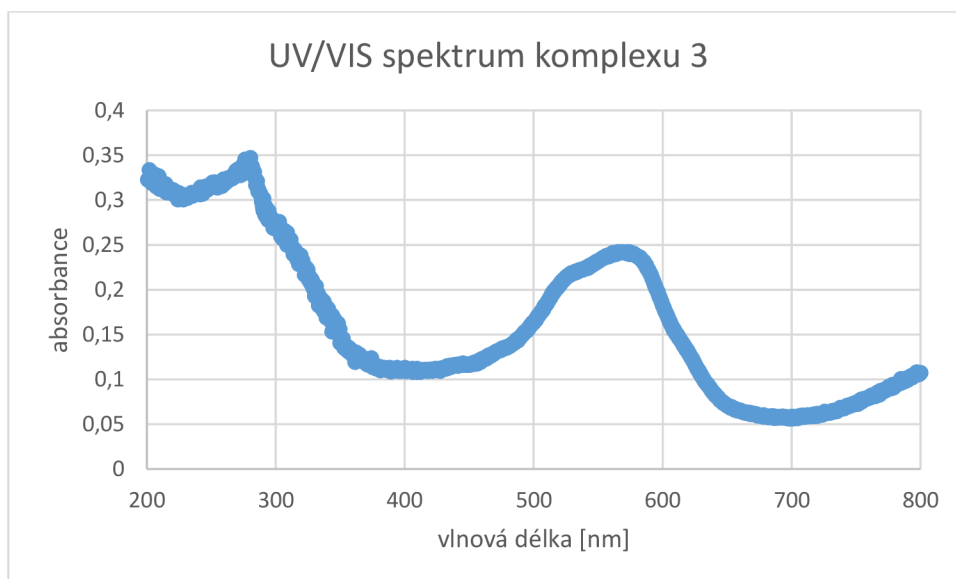


Obrázek 27: IČ spektrum komplexu $[Co(obb)_2](ClO_4)_2$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 279, 570



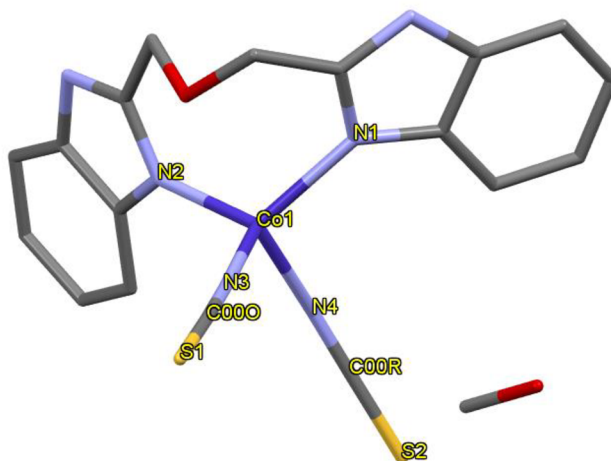
Obrázek 28: UV/VIS spektrum komplexu $[Co(obb)_2](ClO_4)_2$

4.4.5 Komplex $[Co(obb)(NCS)_2] \cdot CH_3OH$ (4)

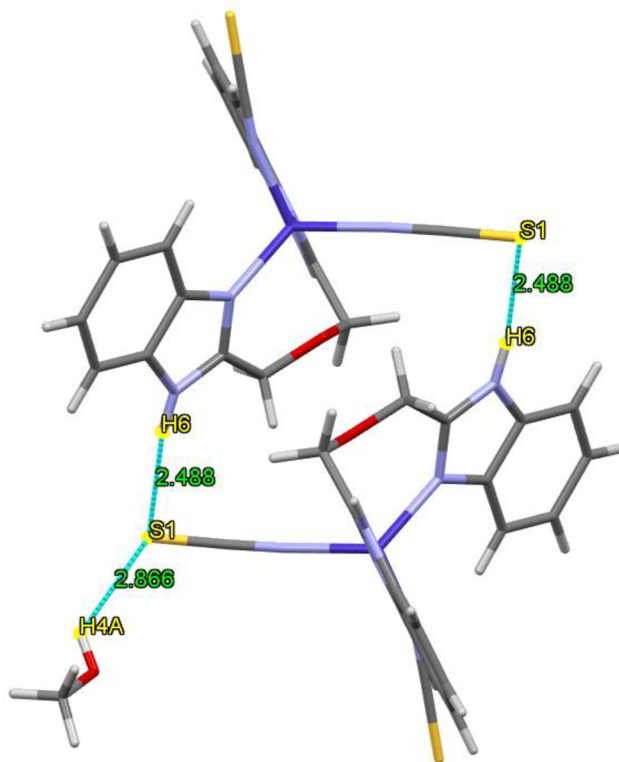
Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Pomocí rentgenové strukturní analýzy byla určena struktura tetraedrického komplexu. Jedná se o jednojaderný komplex s centrálním atomem kobaltu s koordinačním číslem 4. Na centrální atom jsou thiokyanatany vázány přes dusíky s vazebnými vzdálenostmi $Co_1 - N_4$ 1,973 Å; $Co_1 - N_3$ 1,976 Å. Dále je na centrální atom vázán bidentátně ligand *obb* přes dusíky s vazebnými

vzdálenostmi $\text{Co}_1 - \text{N}_1$ 2,032 Å; $\text{Co}_1 - \text{N}_2$ 2,023 Å. Ve struktuře jsou vodíkové vazby mezi molekulou methanolu a atomem síry se vzdáleností $\text{H}_{4\text{A}} \cdots \text{S}$ 2,866 Å a dále mezi vodíkem ligandu obb a atomem síry vedlejší molekuly se vzdáleností $\text{H}_6 \cdots \text{S}$ 2,488 Å.



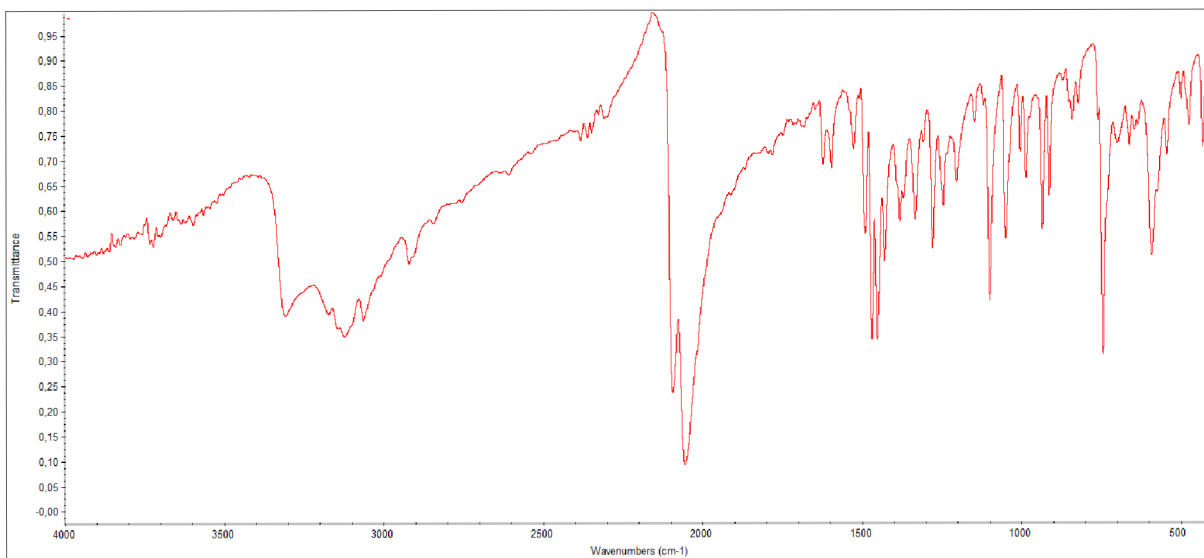
Obrázek 29: Struktura komplexu $[\text{Co}(\text{obb})(\text{NCS})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$



Obrázek 30: Struktura komplexu $[\text{Co}(\text{obb})(\text{NCS})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ s vodíkovými vazbami

Infračervená spektroskopie

Na základě naměřených FTIR spekter jsou patrné polohy píků, které náleží s mírným posunem vibračním ligandu *obb*. Posun je patrný z důsledku koordinace ligandu na atom kobaltu. Ve struktuře se navíc vyskytuje thiokyanatanová skupina $\nu(\text{C-N})$ v okolí 2050-2090 cm^{-1} (2055vs, 2094s). [49]

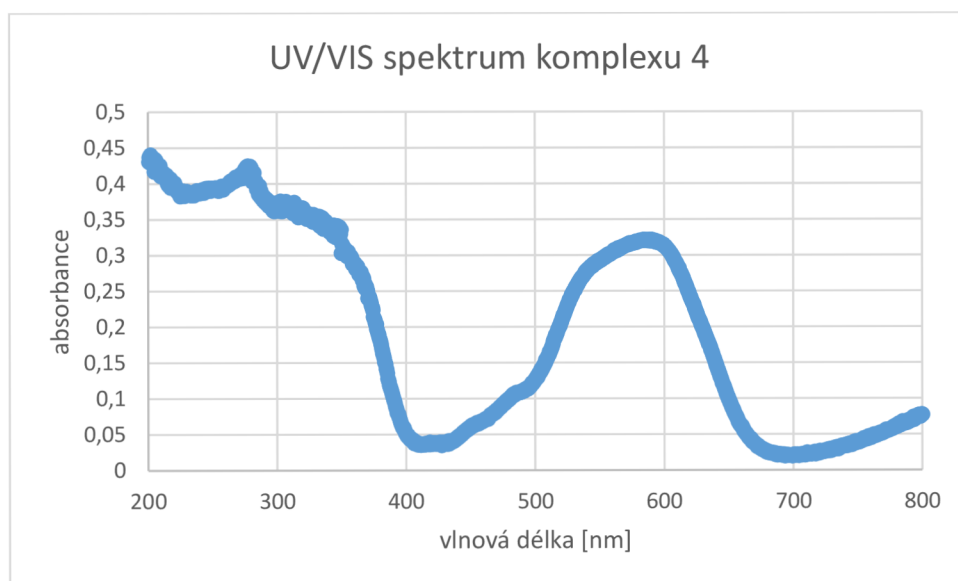


Obrázek 31: IČ spektrum komplexu $[\text{Co}(\text{obb})(\text{NCS})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 279, 588

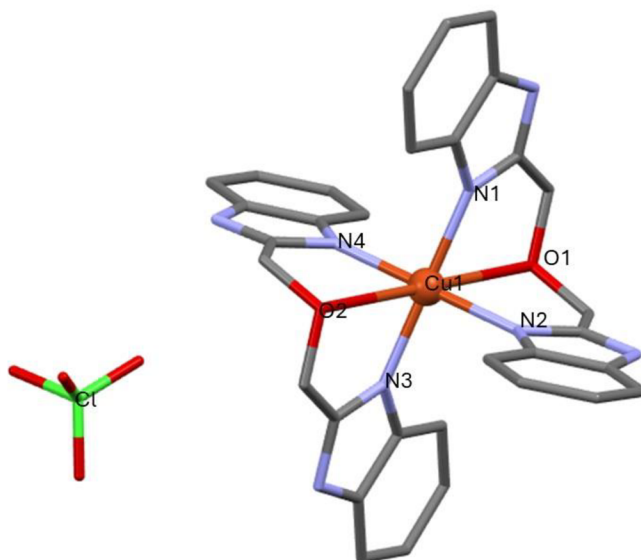


Obrázek 32: UV/VIS spektrum komplexu $[\text{Co}(\text{obb})(\text{NCS})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$

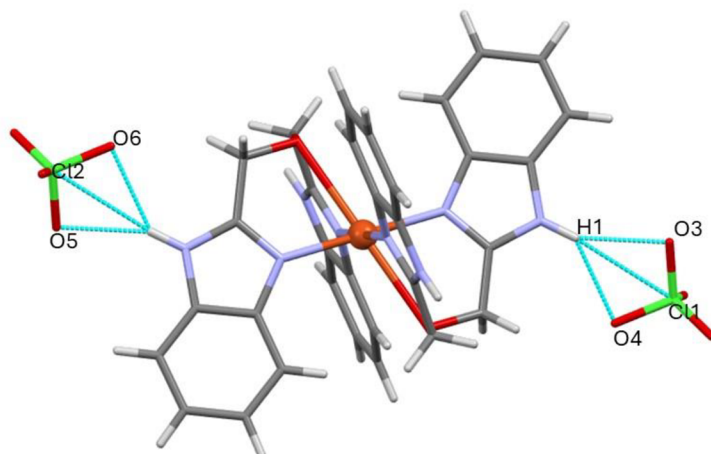
4.4.6 Komplex $[\text{Cu}(\text{obb})_2](\text{ClO}_4)_2$ (5)

Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Struktura oktaedrického komplexu byla zjištěna rentgenovou strukturní analýzou. Jedná se o jednojaderný komplex mědi s koordinačním číslem 6. Na centrální atom jsou navázány dva tridentátní ligandy obb přes donorové atomy kyslíku s délkami vazeb $\text{O}_1 - \text{Cu}_1$ 2,638 Å a $\text{O}_2 - \text{Cu}_1$ 2,638 Å. Dále přes donorové atomy dusíku s délkami $\text{N}_1 - \text{Cu}_1$ 1,983 Å; $\text{N}_2 - \text{Cu}_1$ 1,995 Å; $\text{N}_3 - \text{Cu}_1$ 1,983; $\text{N}_4 - \text{Cu}_1$ 1,995 Å. Na strukturu jsou dále vázány vodíkovými vazbami dvě molekuly chloristanu s délkami $\text{H}_1 \cdots \text{O}_3$ 2,197 Å; $\text{H}_1 \cdots \text{O}_4$ 2,289 Å; $\text{H}_1 \cdots \text{Cl}_1$ 2,8263 Å; $\text{H}_2 \cdots \text{O}_5$ 2,197 Å; $\text{H}_2 \cdots \text{O}_6$ 2,289 Å; $\text{H}_2 \cdots \text{Cl}_2$ 2,8263 Å.



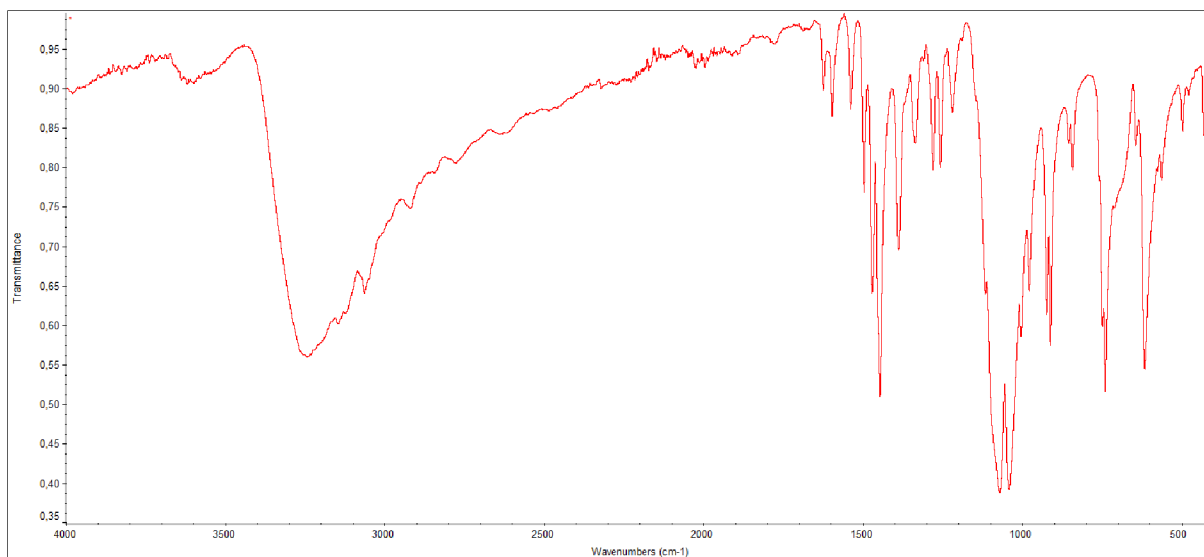
Obrázek 33: Struktura komplexu $[\text{Cu}(\text{obb})_2](\text{ClO}_4)_2$



Obrázek 34: Struktura komplexu $[Cu(obb)_2](ClO_4)_2$ s vodíkovými vazbami

Infračervená spektroskopie

Na základě naměřených FTIR spekter jsou patrné polohy piků, které odpovídají s mírným posunem ligandu obb. Posun je patrný z důsledku koordinace ligandu na atom mědi. Dále se ve struktuře objevuje chloristanová skupina, které odpovídají píky v rozmezí $1000-1100\text{ cm}^{-1}$ (1043vs, 1072vs).^[48]

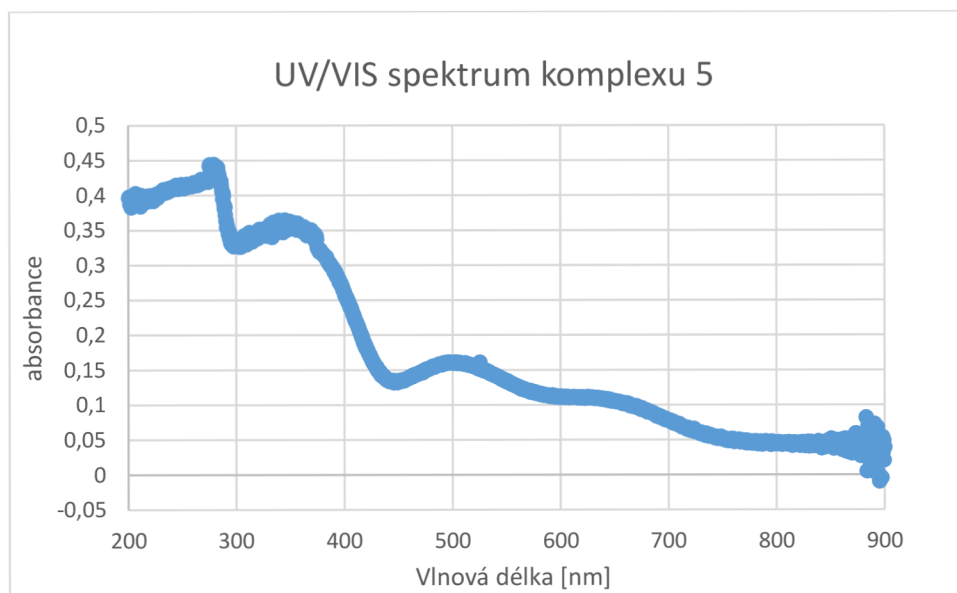


Obrázek 35: IČ spektrum komplexu $[Cu(obb)_2](ClO_4)_2$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 282, 358, 514

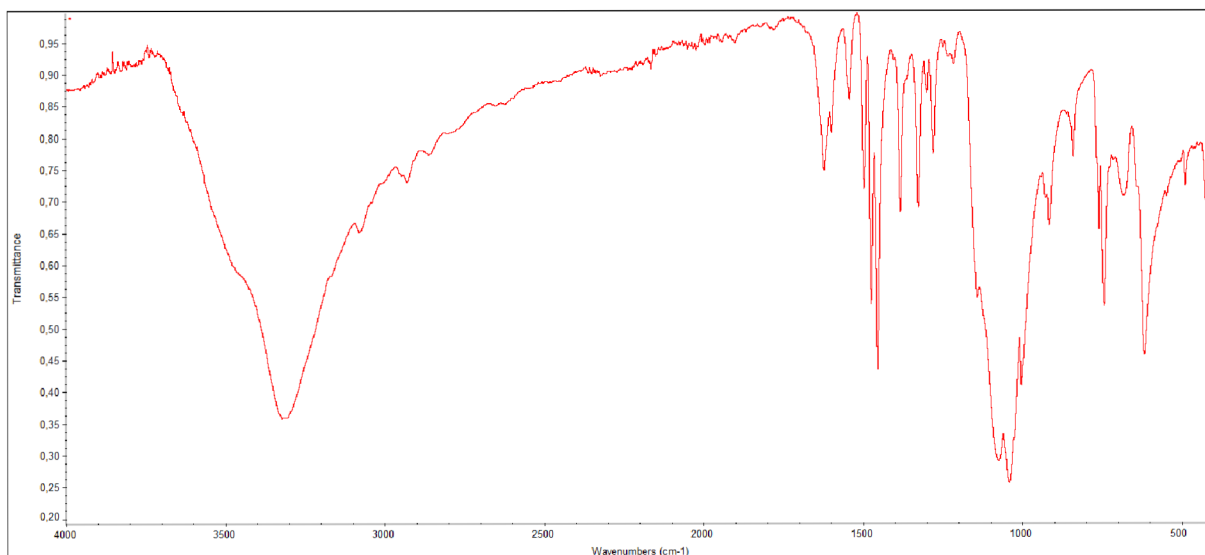


Obrázek 36: UV/VIS spektrum komplexu $[Cu(obb)_2](ClO_4)_2$

4.4.7 Komplex $[Zn(obb)_2](ClO_4)_2$ (6)

Infračervená spektroskopie

U naměřených FTIR spekter jsou viditelné polohy píků, které odpovídají ligandu obb. Ve spektru je patrný posun píků z důsledku koordinace ligandu na centrální atom zinku. Mimo to se ve struktuře nachází chloristanová skupina, která má typické vibrace v okolí $1000-1100\text{ cm}^{-1}$ (1004s, 1042vs, 1075vs, 1142s).^[48]

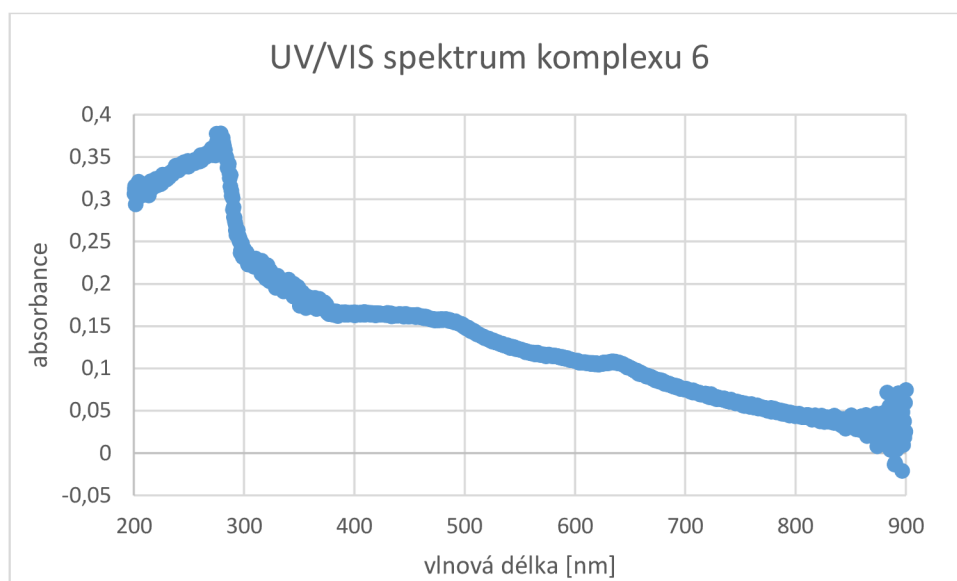


Obrázek 37: IČ spektrum komplexu $[Zn(obb)_2](ClO_4)_2$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 278, 472

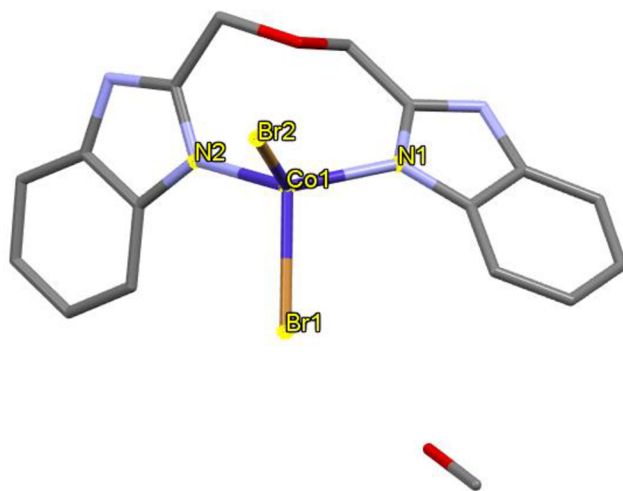


Obrázek 38: UV/VIS spektrum komplexu $[Zn(obb)_2](ClO_4)_2$

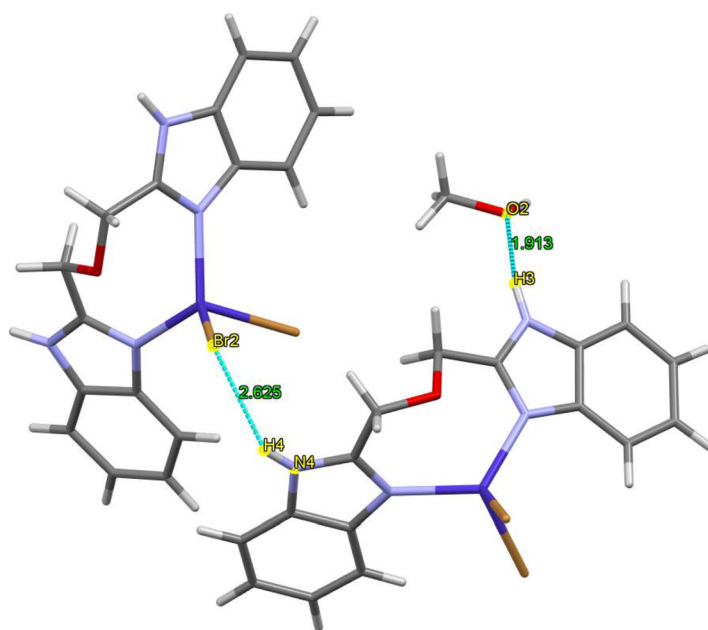
4.4.8 Komplex $[Co(obb)Br_2] \cdot CH_3OH$ (7)

Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Rentgenovou strukturní analýzou byla určena struktura tetraedrického komplexu $[Co(obb)_2Br_2] \cdot CH_3OH$. Jedná se o jednojaderný komplex s centrálním atomem kobaltu v koordinačním čísle 4. Na atom kobaltu jsou navázány dva atomy bromu s délkami vazeb $Br_1 - Co_1$ 2,454 Å; $Br_2 - Co_1$ 2,428 Å. Dále je na centrální atom bidentátně vázán ligand obb, který se váže přes dusíky s délkami vazeb $N_1 - Co_1$ 2,036 Å; $N_2 - Co_2$ 2,069 Å. Ve struktuře objevují vodíkové vazby mezi molekulou methanolu a ligandem obb s délkou $H \cdots O$ 1,913 Å a dále mezi ligandem obb a bromem vedlejší molekuly s délkou $N-H \cdots Br$ 2,625 Å.



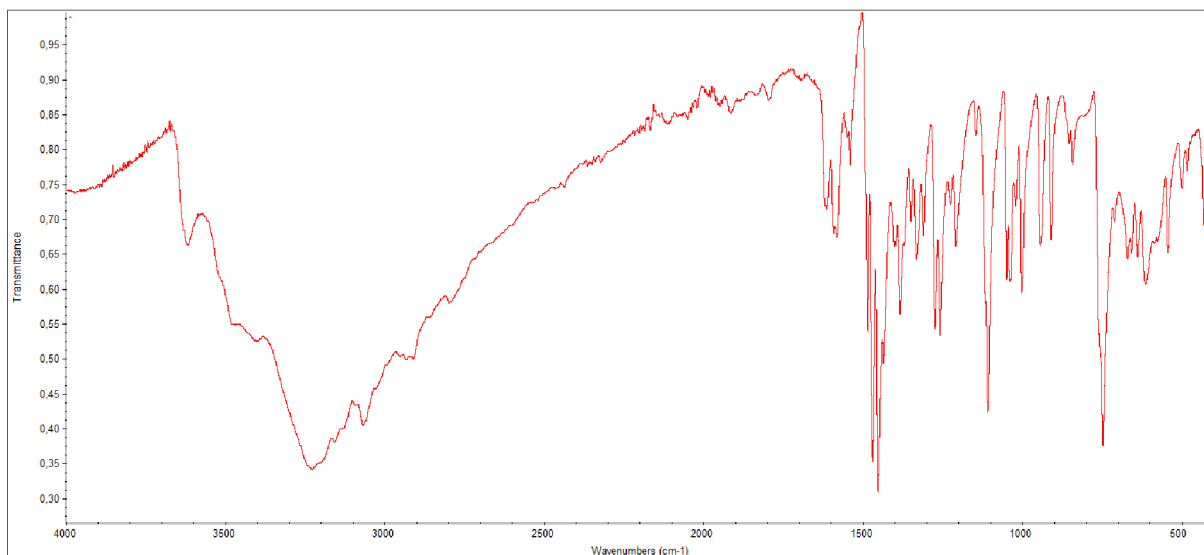
Obrázek 39: Struktura komplexu $[Co(obb)_2Br_2] \cdot CH_3OH$



Obrázek 40: Struktura komplexu $[Co(obb)_2Br_2] \cdot CH_3OH$ s vodíkovými vazbami

Infračervená spektroskopie

U naměřených FTIR spekter jsou viditelné polohy píků, které odpovídají ligandu obb. Ve spektru je patrný mírný posun píků ligandu z důvodu koordinace ligandu na centrální atom kobaltu. Mimo jiné je zde i patrný pík methanolu v okolí 3500 cm^{-1} .^[46] Dále je zde viditelná vibrace vazby s bromem v okolí 1400 cm^{-1} (1453vs, 1470s, 1485s).^[50]

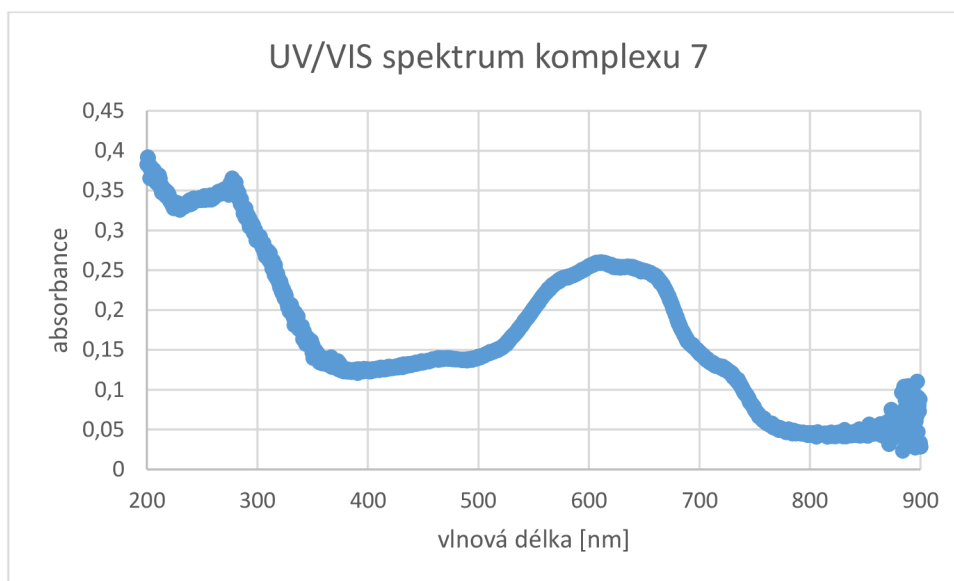


Obrázek 41: IČ spektrum komplexu $[\text{Co}(\text{obb})_2\text{Br}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 280, 473, 609

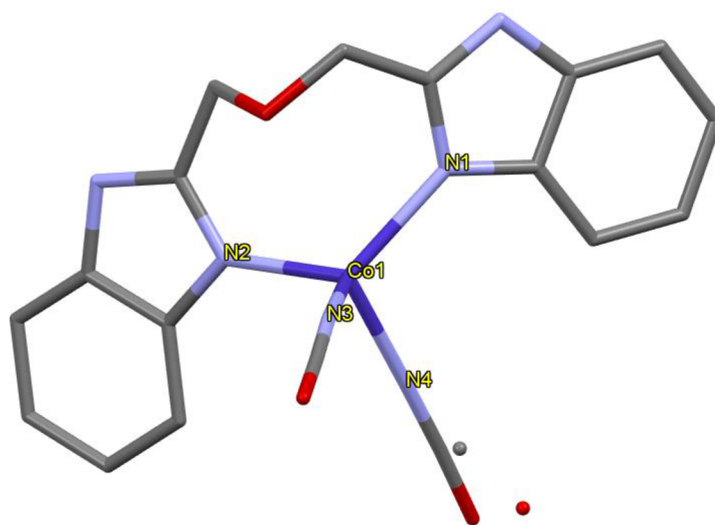


Obrázek 42: UV/VIS spektrum komplexu $[\text{Co}(\text{obb})_2\text{Br}_2]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$

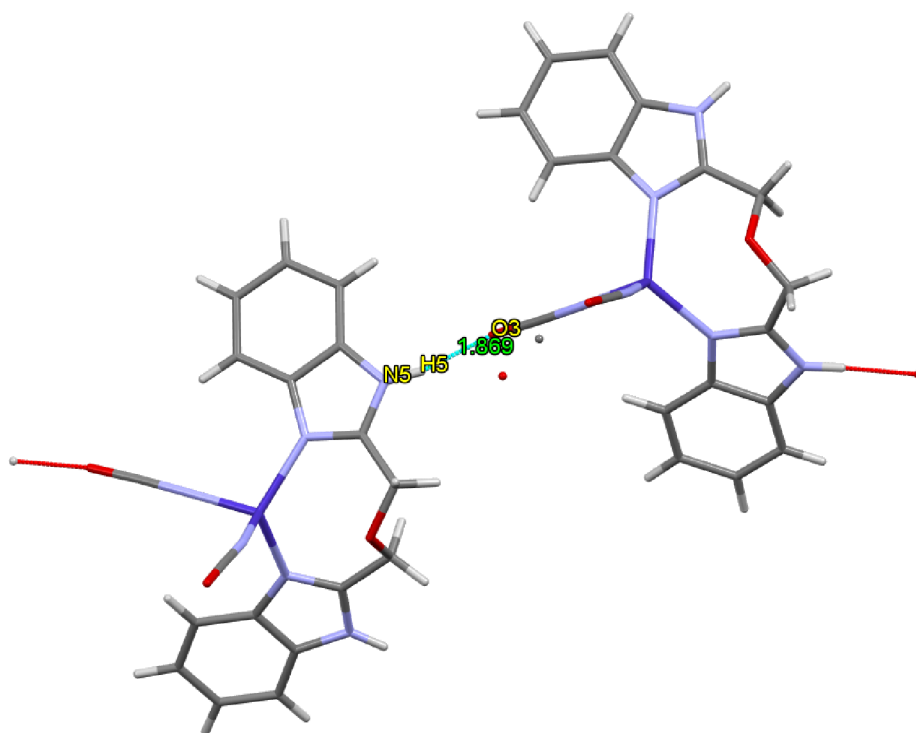
4.4.9 Komplex [Co(obb)(NCO)₂] (8)

Monokrystalová rentgenová strukturní analýza

Rentgenovou strukturní analýzou byla zjištěna struktura tetraedrického komplexu. Jedná se o jednojaderný komplex s centrálním atomem kobaltu. Na centrální atom jsou koordinovány dvě kyanatanové skupiny s délkami vazeb Co₁ – N₃ 1,957 Å a Co₁ – N₄ 1,980 Å. Další dvě koordinace místa zaujímá bidentátně vázaný ligand obb s délkami vazeb Co₁ – N₁ 2,048 Å a Co₁ – N₂ 2,030 Å. Mimo jiné se ve struktuře nachází také vodíkové vazby mezi kyslíkem kyanatanové skupiny jedné molekuly a vodíkem druhé N₅ – H₅ ⋯ O₃ 1,869 Å.



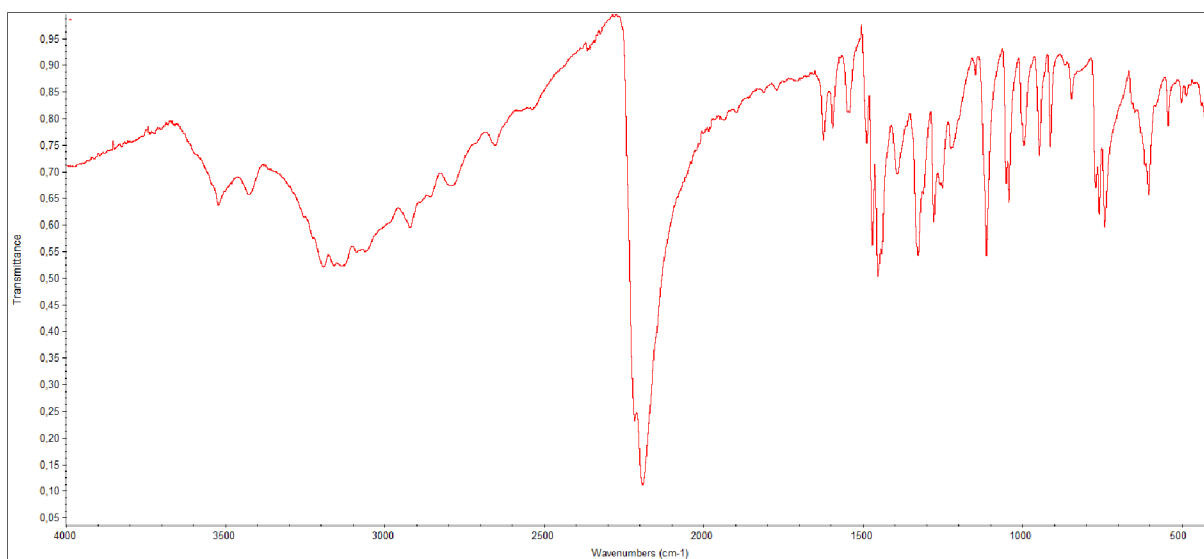
Obrázek 43: Struktura komplexu [Co(obb)(NCO)₂]



Obrázek 44: Struktura komplexu $[Co(obb)(NCO)_2]$ s vodíkovými vazbami

Infračervená spektroskopie

U naměřených FTIR spekter jsou viditelné polohy píků, které odpovídají ligandu obb. Ve spektru je patrný mírný posun píků z důsledků koordinace ligandu na centrální atom. Dále se ve struktuře vyskytuje NCO skupina jejíž vibrace je patrná v okolí 2300 cm^{-1} (2191 vs)^[51]

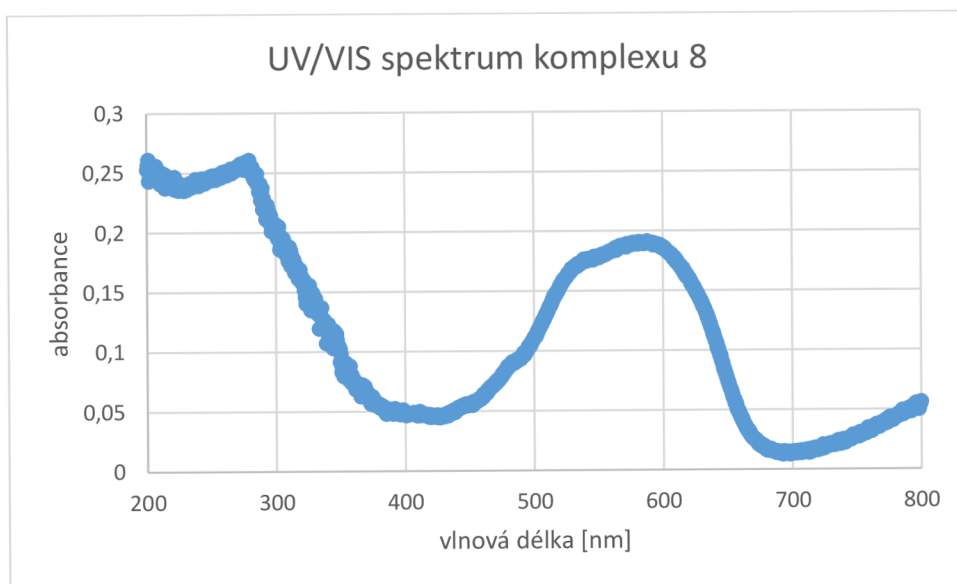


Obrázek 45: IČ spektrum komplexu $[Co(obb)(NCO)_2]$

UV/VIS spektroskopie

U komplexu bylo naměřeno difuzně reflexní UV/VIS spektrum v pevné fázi.

UV/VIS [nm]: 280, 586



Obrázek 46: UV/VIS spektrum komplexu $[Co(obb)(NCO)_2]$

Tabulka 2: Krystalografické údaje

Komplex	1	2	4	5	7	8
Space group	C2/c	P2 ₁ /c	P-1	P-1	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic
a/Å	20.2765(3)	7.93485(9)	9.0664(2)	9.5333(2)	10.1670(1)	9.0019(1)
b/Å	15.82338(19)	14.49637(18)	10.0266(2)	10.0794(2)	12.6693(2)	17.4711(2)
c/Å	23.8663(5)	15.9984(2)	12.3298(2)	11.3457(2)	14.7996(2)	13.4679(1)
α/°	90	90	83.070(1)	110.460(2)	90	90
β/°	107.220(2)	96.0832(13)	88.735(1)	100.790(2)	100.664(2)	106.162(1)
γ/°	90	90	71.242(2)	93.597(2)	90	90
Volume/ Å ³	7314.1(2)	1829.87(4)	1053.39(4)	993.60(4)	1873.39(5)	2034.43(4)
Z	8	4	2	1	4	4
ρ _{calc} /cm ³	1.668	1.598	1.531	1.369	1.876	1.375
Temperature/K	100.15	90.15	90.15	108.15	90.15	90.15
Reflections collected	74496	18754	21016	11394	15084	22129
Independent reflections	7131	3438	3926	3627	3507	3942
[R _{int}]/[R _{sigma}]	0.0956/0.0339	0.0280/ 0.0185	0.0447/0.0277	0.0270/0.0254	0.0359/ 0.0263	0.0284/0.0189
Data/restraints/parameters	7131/10/556	3438/0/238	3926/0/273	3627/22/260	3507/0/237	3942/6/260
Goodness-of-fit on F ²	0.995	1.056	1.040	1.044	1.043	1.049
R index [I>2σ (I)] R ₁	0.0450	0.0290	0.0340	0.0440	0.0320	0.0382
wR ₂	0.1339	0.0709	0.0903	0.1191	0.0867	0.0991
R index [all data] R ₁	0.0545	0.0299	0.0355	0.0460	0.0334	0.0411

4.5 Stanovení biologické aktivity komplexů

Komplexy 2-8 byly testovány na biologickou aktivitu na buňkách akutní lymfoblastické leukémie CEM a na normálních kožních fibroblastech BJ. V Tabulce č.2 jsou znázorněné hodnoty koncentrace zásobního roztoku, které byly následně zředěny na výsledné koncentrace 50 μM a 16,7 μM . Hodnoty % viability znázorňují počet buněk, které přežily při testování cytotoxicity daných látek.

Tabulka 3: Výsledky testování cytotoxické aktivity

Látka	ředění 150 x		% viability			
	zásobní roztok	koncentrace (μM)	CEM		BJ	
[Cu(obb) ₂](ClO ₄) ₂ (5)	7,5 mM	50	93	95	67	75
		16,7	108	109	91	97
[Zn(obb) ₂](ClO ₄) ₂ (6)	7,5 mM	50	62	62	117	101
		16,7	80	88	109	95
[Co(obb) ₂](ClO ₄) ₂ (3)	7,5 mM	50	12	12	76	74
		16,7	17	16	77	72
[Co(obb)Cl ₂]·CH ₃ OH (2)	7,5 mM	50	13	13	71	73
		16,7	18	16	78	68
[Co(obb)Br ₂]·CH ₃ OH (7)	7,5 mM	50	15	15	69	73
		16,7	22	21	71	66
[Co(obb)(NCO) ₂] (8)	7,5 mM	50	13	14	78	71
		16,7	18	19	83	68
[Co(obb)(NCS) ₂]·CH ₃ OH (4)	7,5 mM	50	11	12	78	77
		16,7	18	18	91	89

Komplexy 5 a 6 nebyly aktivní při nízké, tak i při vysoké koncentraci. Zbylé komplexy 2, 3, 4, 7 a 8 prokázaly dobrou cytotoxickou aktivitu proti buňkám akutní lymfoblastické leukémie CEM za vysoké i nízké koncentrace (viz. Tabulka č.2). Mimo jiné bylo prokázáno, že jsou připravené komplexy selektivní na nádorové buňky, jelikož byly zdravé buňky normálních kožních fibroblastů postiženy minimálně.

ZÁVĚR

V teoretické části této bakalářské práce byla vypracována literární rešerše na téma benzimidazol, jeho biologické účinky, syntetizovaná léčiva na bázi benzimidazolu a byly představeny jeho komplexní sloučeniny s mědí a kobaltem.

V praktické části práce byl syntetizován ligand obb, který je jednou z výchozích látek pro přípravu komplexních sloučenin označených 1-8. U sloučenin 2-8 byla stanovena elementární analýza jednotlivých prvků C, H, N a S. IČ spektra byla proměřena pro sloučeniny 1-8 a ligand obb, přičemž byla výsledná data podrobně charakterizována. Dále byla u sloučenin 1, 2, 4, 5, 7, 8 provedena monokrystalová rentgenová strukturní analýza, jejíž struktury byly rovněž charakterizovány. Všechny připravené komplexy byly charakterizovány také pomocí UV/VIS spektroskopie a na závěr byly komplexní sloučeniny 2-8 podrobeny testování cytotoxické aktivity na buňkách akutní lymfoblastické leukémie CEM a na normálních kožních fibroblastech BJ. Testované komplexní sloučeniny s centrálním atomem kobaltu (2, 3, 4, 7 a 8) se projeví jako vysoce účinné, a navíc selektivní pro nádorové buňky.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Tahlan, S., S. Kumar, and B. Narasimhan, *Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: a review*. *Bmc Chemistry*, 2019. **13**(1).
2. Hernández-Romero, D., et al., *First-row transition metal compounds containing benzimidazole ligands: An overview of their anticancer and antitumor activity*. *Coordination Chemistry Reviews*, 2021. **439**.
3. Yadav, G. and S. Ganguly, *Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review*. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015. **97**: p. 419-443.
4. Wright, J.B.J.C.r., *The chemistry of the benzimidazoles*. 1951. **48**(3): p. 397-541.
5. Barker, H., et al., *Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5, 6-dimethylbenzimidazole*. 1960. **235**(2): p. 480-488.
6. Pathare, B. and T.J.R.i.C. Bansode, *biological active benzimidazole derivatives*. 2021. **3**: p. 100200.
7. Patil, A., S. Ganguly, and S.J.R.J.C. Surana, *A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent*. 2008. **1**(3): p. 447-460.
8. Faheem, M., et al., *A review on the modern synthetic approach of benzimidazole candidate*. 2020. **5**(13): p. 3981-3994.
9. Deshmukh, S.R., A.S. Nalkar, and S.R.J.L.i.O.C. Thopate, *Water-Mediated Green Synthesis of Benzimidazoles Using Pyruvic Acid: A Comparable Study of Ultrasonication versus Conventional Heating*. 2022. **19**(7): p. 511-519.
10. Šindelář, Z. and P.J.I. Kopel, *Bis (benzimidazole) Complexes, Synthesis and Their Biological Properties: A Perspective*. 2023. **11**(3): p. 113.
11. Yang, Y.-H., et al., *Design, synthesis, and anti-tumor evaluation of novel symmetrical bis-benzimidazoles*. 2009. **44**(4): p. 1808-1812.
12. Shinde, V.S., et al., *Synthesis of benzimidazole nucleosides and their anticancer activity*. 2020. **498**: p. 108178.
13. Galal, S.A., et al., *Synthesis and antitumor activity of novel benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their transition metal complexes as topoisomerase II inhibitors*. 2010. **45**(12): p. 5685-5691.
14. Alpan, A.S., et al., *Biological activity of bis-benzimidazole derivatives on DNA topoisomerase I and HeLa, MCF7 and A431 cells*. 2009. **24**(3): p. 844-849.
15. Negi, D.S., et al., *Antibacterial activity of benzimidazole derivatives: a mini review*. 2017. **6**: p. 18-28.
16. Achar, K.C., K.M. Hosamani, and H.R.J.E.j.o.m.c. Seetharamareddy, *In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives*. 2010. **45**(5): p. 2048-2054.
17. Veerasamy, R., et al., *Structure–activity relationship analysis of benzimidazoles as emerging anti-inflammatory agents: An overview*. 2021. **14**(7): p. 663.
18. Paramashivappa, R., et al., *Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors*. 2003. **13**(4): p. 657-660.
19. Cheng, Y. and S.A.J.E.o.o.i.d. Hitchcock, *Targeting cannabinoid agonists for inflammatory and neuropathic pain*. 2007. **16**(7): p. 951-965.
20. Sondhi, S.M., et al., *Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases*. 2006. **14**(11): p. 3758-3765.
21. Grant, S.J.C. and M.L. Sciences, *Therapeutic protein kinase inhibitors*. 2009. **66**(7): p. 1163-1177.

22. Banoglu, E., et al., *Identification of novel benzimidazole derivatives as inhibitors of leukotriene biosynthesis by virtual screening targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP)*. 2012. **20**(12): p. 3728-3741.
23. Sardella, R., et al., *Chromatographic separation and biological evaluation of benzimidazole derivative enantiomers as inhibitors of leukotriene biosynthesis*. 2014. **89**: p. 88-92.
24. Gaba, M. and C.J.M.C.R. Mohan, *Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions*. 2016. **25**: p. 173-210.
25. Sachs, G., et al., *The clinical pharmacology of proton pump inhibitors*. 2006. **23**: p. 2-8.
26. Chandrika, N.T., et al., *Synthesis and investigation of novel benzimidazole derivatives as antifungal agents*. 2016. **24**(16): p. 3680-3686.
27. Kathiravan, M.K., et al., *The biology and chemistry of antifungal agents: a review*. 2012. **20**(19): p. 5678-5698.
28. Kanwal, A., et al., *Recent advances in antiviral benzimidazole derivatives: a mini review*. 2019. **53**: p. 179-187.
29. Olbe, L., E. Carlsson, and P.J.N.r.d.d. Lindberg, *A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole*. 2003. **2**(2): p. 132-139.
30. Rezaei, Z., et al., *Design, synthesis and antifungal activity of some new imidazole and triazole derivatives*. 2011. **344**(10): p. 658-665.
31. Sheehan, D.J., C.A. Hitchcock, and C.M.J.C.m.r. Sibley, *Current and emergingazole antifungal agents*. 1999. **12**(1): p. 40-79.
32. Kumar, S., et al., *Drug targets for cancer treatment: an overview*. 2015. **5**(3): p. 115-123.
33. Boussios, S., et al., *Veliparib in ovarian cancer: a new synthetically lethal therapeutic approach*. 2020. **38**: p. 181-193.
34. Mateo, J., et al., *A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective*. 2019. **30**(9): p. 1437-1447.
35. Van Cleave, C. and D.C.J.I. Crans, *The first-row transition metals in the periodic table of medicine*. 2019. **7**(9): p. 111.
36. Marques, H.M.J.J.o.I.B., *The inorganic chemistry of the cobalt corrinoids—an update*. 2023: p. 112154.
37. Czarnek, K., S. Terpiłowska, and A.K.J.C.E.J.o.I. Siwicki, *Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body*. 2015. **40**(2): p. 236-242.
38. Żwieretło, W., et al., *Bioelements in the treatment of burn injuries – The complex review of metabolism and supplementation (copper, selenium, zinc, iron, manganese, chromium and magnesium)*. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2020. **62**: p. 126616.
39. Hernández-Romero, D., et al., *First-row transition metal compounds containing benzimidazole ligands: An overview of their anticancer and antitumor activity*. 2021. **439**: p. 213930.
40. Apohan, E., et al., *Synthesis, cytotoxic and antimicrobial activities of novel cobalt and zinc complexes of benzimidazole derivatives*. 2017. **828**: p. 52-58.
41. Lopez-Sandoval, H., et al., *Synthesis, structure and biological activities of cobalt (II) and zinc (II) coordination compounds with 2-benzimidazole derivatives*. 2008. **102**(5-6): p. 1267-1276.
42. Conry, R.R.J.E.o.I. and B. Chemistry, *Copper: inorganic & coordination chemistry*. 2011.

43. Sączewski, F., et al., *Synthesis, crystal structure and biological activities of copper (II) complexes with chelating bidentate 2-substituted benzimidazole ligands*. 2006. **100**(8): p. 1389-1398.
44. Arjmand, F., B. Mohani, and S.J.E.j.o.m.c. Ahmad, *Synthesis, antibacterial, antifungal activity and interaction of CT-DNA with a new benzimidazole derived Cu (II) complex*. 2005. **40**(11): p. 1103-1110.
45. Wang, X., et al., *Synthesis, structure and biological properties of benzimidazole-based Cu (II)/Zn (II) complexes*. 2019. **105**: p. 97-101.
46. Pashchevskaya, N., et al., *Effect of the Condition of Synthesis on the Composition and Structure of Copper(II) Complexes with Benzimidazole*. Russian Journal of Inorganic Chemistry, 2010. **55**: p. 1425-1432.
47. Vandembroucke, S.S., et al., *An IR spectroscopy study of the degradation of surface bound azido-groups in high vacuum*. 2021. **37**(43): p. 12608-12615.
48. Kelly, J.T., et al., *Probing the propensity of perchlorate anions for surface solvation by infrared photodissociation spectroscopy*. The Journal of Chemical Physics, 2018. **148**(22).
49. Bailey, R.A., et al., *Infrared spectra of complexes of the thiocyanate and related ions*. Coordination Chemistry Reviews, 1971. **6**(4): p. 407-445.
50. Moon, S.Y., T.H. Noh, and O.-S. Jung, *Insight into the crystallization process: relationships between crystal structures and properties of copper(ii) coordination polymers containing dimethylbis(4-pyridyl)silane*. CrystEngComm, 2013. **15**(19): p. 3854-3861.
51. Bansagi, T., T.S. Zakar, and F.J.A.C.B.E. Solymosi, *An FTIR study on the formation of NCO surface complexes over Rh/CeO₂*. 2006. **66**(1-2): p. 147-150.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

COX – cyklooxygenáza

CB – kanabinoidevní receptor

B1, B2 – receptor bradykininu 1, 2

CDK – cyklin-dependentní kináza

GSK – glykogen syntáza kináza

LT – leukotrieny

IPP – inhibitor protonové pumpy

CYP450 – cytochrom P450