UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Příprava a charakterizace komplexů zlata s deriváty 7-azaindolu

Autor: Pavla Vybíralová Studijní program: B 1407 Chemie Studijní obor: Chemie Typ studia: Prezenční Vedoucí práce: Mgr. Pavel Štarha, Ph.D. Termín odevzdání práce: 9. 5. 2014

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným dohledem Mgr. Pavla Štarhy, Ph.D. Veškerou použitou literaturu jsem uvedla na konci práce. Souhlasím s tím, aby práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry anorganické chemie a Katedry analytické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne

.....

Vlastnoruční podpis

Chtěla bych zde poděkovat Mgr. Pavlu Štarhovi, Ph.D. za odborné vedení a připomínky při vypracovávání této bakalářské práce a za provedení termické analýzy, změření části NMR spekter a pomoc s interpretací výsledků provedených technik. Dále děkuji Mgr. Tomáši Šilhovi a paní Erice Bartoňkové za provedení elementární analýzy, RNDr. Bohuslavu Drahošovi, Ph.D. za provedení hmotnostní spektrometrie, Mgr. Radce Křikavové, Ph.D. a RNDr. Janě Gálikové, Ph.D. za změření infračervených, Ramanových a části NMR spekter.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Pavla Vybíralová

Název práce:	Příprava a charakterizace komplexů zlata s deriváty 7-azaindolu
Typ práce:	Bakalářská
Pracoviště:	Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce:	Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2014

Abstrakt: Byly připraveny zlatné komplexy s obecným vzorcem $[Au(naza)(PR_3)] \cdot xH_2O$ s různě substituovanými, deprotonizovanými, N-donorovými deriváty 7-azaindolu (*n*aza) a P-donorovými fosfinovými ligandy (PR₃). Konkrétně byly připraveny $[Au(naza)(PPh_3)] \cdot xH_2O$ (**1-9**; x = 0 pro komplex **3-8**; 0,25 pro komplex **1** a **2** a 0,15 pro komplex **9**) a $[Au(3Claza)(PEt_3)]$ (**10**). Připravené komplexní sloučeniny byly charakterizovány metodami elementární analýzy (C, H, N), IR, Ramanovy, ¹H, ¹³C NMR a ¹⁵N NMR spektroskopie, dále hmotnostní spektrometrií (ESI+, ESI-) a termickou analýzou (TG/DTA). Z výsledků NMR spektroskopie vyplývá, že se deriváty 7-azaindolu koordinují na centrální atom přes deprotonizovaný atom dusíku N1.

Klíčová slova: Au(I) komplexy, deriváty 7-azaindolu, trifenylfosfin, triethylfosfin, NMR spektroskopie, protizánětlivá aktivita, protinádorová aktivita

Počet stran: 43

Jazyk: Čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname:	Pavla Vybíralová
Title:	Preparation and characterization of gold complexes with 7-azaindole derivatives
Type of thesis:	Bachelor
Department:	Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University in Olomouc, Czech Republic
Supervisor:	Mgr. Pavel Štarha, Ph.D.
The year of presentation:	2014

Abstrakt: The gold(I) complexes of the general formula $[Au(naza)(PR_3)] \cdot xH_2O$ with N-donor, variously substituted and deprotonated derivatives of 7-azaindole (*naza*) and P-donor phosphine ligands (PR₃), in particular $[Au(naza)(PR_3)] \cdot xH_2O$ (**1-9**; x = 0 for **3-8**; 0.25 for **1** and **2** and 0.15 for **9**) and $[Au(3Claza)(PEt_3)]$ (**10**) were prepared and characterized by elemental analysis (C, H, N, S), IR, Raman, ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR spectroscopy, mass spectrometry (ESI+, ESI-) and thermal analysis (TG/DTA). The results of NMR spectroscopy showed that derivatives of 7-azaindole coordinate to the central atom through the deprotonated N1 atom.

Keywords: Au(I) complexes, derivates of 7-azaindole, trifenylphosphine, triethylphosphine, NMR spectroscopy, anti-inflammatory activity, anticancer activity

Number of pages: 43

Language:

Czech

OBSAH

1. ÚVOD A CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE	7
2. TEORETICKÁ ČÁST	9
2.1. Zlato	9
2.2. Biologicky aktivní komplexy zlata	
2.2.1. Au(I) komplexy s protizánětlivými účinky	10
2.2.2. Další využití Au(I) komplexů	15
2.2.3. Au(III) komplexy s protinádorovou aktivitou	19
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	24
3.1. Chemikálie a přístroje	24
3.2. Syntéza komplexů [Au(naza)(PR ₃)]·xH ₂ O (1-10) s deriváty 7-azaindolu	25
4. DISKUZE	
5. ZÁVĚR	
6. POUŽITÁ LITERATURA	40

1. ÚVOD A CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Biologická aktivita byla u komplexních sloučenin zlata poprvé objevena na přelomu 19. a 20. století. První objevenou sloučeninou byl dikyanozlatnatan draselný, K[Au(CN)₂], který vykazoval anti-tuberkulózní účinky in vitro, ale pro klinické použití byl toxický [1]. Následně bylo zahájeno studium komplexních sloučenin zlata s protizánětlivými účinky, přičemž již ve 20. letech 20. století byla představena zlatná thiolátová léčiva, mezi něž patří Myocrisin, Solganol, Allochrysin, Sanochrysin a Auranofin [2]. Některá tato léčiva (např. Auranofin pro klinické použití při léčbě revmatoidní artritidy) mají i v dnešní době stálé využití [3]. Později se ukázalo, že tato léčba (tzv. chrysoterapie) není dostatečně účinná a vykazuje mnohé negativní vedlejší účinky, což vedlo k vývoji a studiu nových sloučenin s vyššími protizánětlivými účinky a/nebo mírnějšími vedlejšími příznaky. Z 80. let minulého století pak pochází první zmínky o protinádorové aktivitě komplexních sloučenin zlata doposud bylo připraveno široké spektrum Au(I) a Au(III) sloučenin s protinádorovou aktivitou, konkrétními příklady jsou [Au(dppe)₂]Cl (dppe = $Ph_2P(CH_2)_2PPh_2)$ a $[AuCl_2(damp)]$ (damp = 2-[(dimethylamino)methyl]fenyl), které měly podobnou protinádorovou aktivitu jako klinicky používané protinádorové chemoterapeutikum na bázi platiny - *cisplatina* [4]. Z výše uvedeného je patrné, že bioanorganická chemie koordinačních sloučenin zlata skýtá i nadále vysoký potenciál směrem k farmakologickému využití.

Hlavním cílem této bakalářské práce byla syntéza biologicky perspektivních Au(I) komplexních sloučenin obecného vzorce [Au(naza)(PR₃)]·xH₂O s kombinací různých P-donorových fosfinových ligandů (PR₃) a různě substituovaných, deprotonizovaných N-donorových derivátů 7-azaindolu (naza) a následná charakterizace pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod (elementární analýza, IR spektroskopie, Ramanova spektroskopie, NMR spektroskopie, hmotnostní spektrometrie, termická analýza). Celkem bylo připraveno a charakterizováno deset Au(I) komplexů dvou typů lišících se typem P-donorového ligandu, kterým byl trifenylfosfin (PPh₃) a triethylfosfin (PEt₃) v komplexech obecného vzorce [Au(naza)(PPh₃)]: xH_2O (1-9; x = 0 pro komplexy 3-8; 0,25 pro komplexy 1 a 2 a 0,15 pro komplex 9) resp. [Au(3Claza)(PEt₃)] (10). Na základě výsledků fyzikálněchemických technik lze předpokládat, že se jedná o látky lineární geometrie s fosfinovým ligandem vázaným na centrální atom přes fosfor a s deprotonizovaným derivátem 7-azaindolu, který se koordinuje přes N1 atom dusíku, což bylo jednoznačně prokázáno detailním studiem vybraných látek NMR spektroskopií. Připravené zlatné koordinační sloučeniny lze pokládat za vhodné kandidáty pro následné biologické experimenty, jako je studium *in vitro* cytotoxicity vůči vybraným lidským nádorovým liniím příp. *in vitro* protizánětlivé aktivity.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Zlato

Zlato (Au) je zařazeno do I.B. skupiny periodické soustavy prvků [**5**]. Řadí se mezi přechodné prvky, protože na tvorbě kationtů se podílejí také *d* elektrony. Elektronová konfigurace zlata je [Xe] $4f^{14}5d^{10}6s^{1}$, valenční sféra tedy obsahuje pouze jeden elektron a typickými oxidačními čísly jsou +I a +III. Molární hmotnost zlata je 196,967. Zlato je žlutý, měkký, tažný, kujný, dobře vodivý, na vzduchu stálý kov, který nepodléhá korozi. Řadí se mezi ušlechtilé kovy s vysokou hustotou. Nerozpustnost zlata v kyselinách, které mají silné oxidační účinky je dána postavením prvku v elektrochemické řadě napětí kovů, kde je zlato napravo od vodíku. Působí na něj lučavka královská (HCl + HNO₃ poměrem 3:1). Zlato je nejméně reaktivní kov z I.B. skupiny prvků, neslučuje se s kyslíkem a sírou, halogeny na něj za normální teploty působí jen povrchově. S fluoridy reaguje až za zvýšené teploty, rychlé rozpouštění zlata umožnují ionty chloridové a kyanidové [**6,7**].

Mezi charakteristické sloučeniny zlata v oxidačním stavu +I patří kyanid zlatný (AuCN), chlorid zlatný (AuCl), který lze získat termickým rozkladem chloridu zlatitého (AuCl₃) za vzniku světle žlutého prášku [**5**]. Chlorid zlatitý patří mezi sloučeniny zlata s typickým oxidačním stavem +III, lze jej získat za vyšší teploty reakcí zlata s plynným chlorem. Oxid zlatitý (Au₂O₃) lze připravit zahříváním hydroxidu zlatitého, Au(OH)₃, za vzniku hnědého prášku, který je při vyšší teplotě nestabilní a rozkládá se na kyslík a zlato [**6**]. V koordinačních sloučeninách zlato upřednostňuje oxidační stav +I a +III, a ligandy, které obsahují donorové atomy S, Se nebo P. Zlatné komplexy disproporcionují ve vodných rozpouštědlech dle rovnice $3Au(I) \rightarrow 2Au(0) + Au$ (III). Au(I) komplexy jsou diamagnetické díky elektronové konfiguraci $5d^{10}$, mají lineární strukturu a preferují koordinační číslo 2 [**8**]. Mezi dvoukoordinované komplexy patří např. [Au(PPh₃)₂]⁺, [Au(PPh₃)Cl] nebo [Au(CN)₂]⁻. Sloučeniny zlatiť mají v *d*-orbitalu 8 elektronů, tvoří komplexy s koordinačním číslem 4. Zlato je typické tvorbou klastrových sloučenin s vazbou Au–Au, příkladem je [Au₆(PPh₃)₄Co₂(CO)₈].

Zlato se vzácně vyskytuje jako ryzí kov, místa nalezišť jsou situována na Sibiři a v Kanadě. Dále lze zlato těžit amalgámovým nebo kyanidovým způsobem. Kov se využívá

hlavně k výrobě šperků, v mikroelektronice a počítačovém průmyslu. Je také součástí dentálních slitin. Velké uplatnění mají sloučeniny zlata, které se používají jako léčiva [6].

2.2. Biologicky aktivní komplexy zlata

Komplexní sloučeniny zlata s různými ligandy mají širokou škálu léčebných účinků. Již v roce 1890 Robert Koch objevil antibakteriální účinky dikaynozlatnanu draselného K[Au(CN)₂], který se používal na léčbu tuberkulózy [9]. V dalších letech byly připraveny biologicky aktivní sloučeniny zlata s thioláty, u kterých zahájil Jacques Forestier, francouzský lékař, studium jejich využití k léčbě revmatoidní artritidy [10]. Au(I) thiolátová léčiva mají v dnešní době stále klinické použití, kdy zpomalují vývoj zmíněné nemoci. Příkladem je orálně podávané léčivo, známé jako Auranofin, což je triethylfosfin-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1thio- β -D-glukopyranosato-S)zlatný komplex, schválena roku 1985 pro klinické účely [3]. V roce 1980 byly poprvé popsány sloučeniny zlata s protinádorovými účinky [4]. Bylo zjištěno, že také Auranofin byl toxický k nádorovým buňkám, to vedlo k identifikaci dalších fosfinových komplexů zlata s širším spektrem protinádorové aktivity. Kromě Au(I) komplexů byly studovány také Au(III) sloučeniny, které měly podobnou protinádorovou aktivitu jako *cisplatina*, jako je např. [AuCl₂(damp)] (damp = 2-[(dimethylamino)methyl]fenyl) (viz dále) [9]. Lze konstatovat, že studium biologicky (především protinádorově a antibakteriálně) aktivních komplexů zlata intenzivně pokračuje i v dnešní době a vykazuje vysokou perspektiv směrem k farmakologickému využití.

2.2.1. Au(I) komplexy s protizánětlivými účinky

Au(I) komplexy se používají na léčbu zánětlivých onemocnění, jako je revmatoidní artritida (RA), což je zánětlivé autoimunitní onemocnění, kdy organismus reaguje na neznámou látku tvorbou protilátek a napadá vlastní strukturu buněk. RA je onemocnění synoviální tkáně, dále dochází ke změně struktury chrupavky a kloubní tekutiny. Nemoc se projevuje bolestivostí a záněty kloubů [**11**].

Mezi Au(I) komplexy využívanými k léčbě revmatoidní artritidy (léčba sloučeninami zlata se v medicíně nazývá chrysoterapie) patří: aurothiomalát sodný (Myocrisin; Obr. *1*),

aurothioglukosa (Solganol; Obr. 2), aurothiosulfát sodný (Sanochrysin; Obr. 3), aurothiopropanolsulfonát sodný (Allochrysin; Obr. 4) a Auranofin (Obr. 5) [8].



Obrázek 5: Auranofin [8]

Běžným znakem sloučenin na obrázku je jejich rozpustnost ve vodě, díky přítomnosti hydrofilních skupin nebo náboje, který se vyskytuje ve sloučenině. Z toho důvodu musí být látky podávány injekčně do svalu. Problémem těchto zlatných léčiv je akumulace v orgánech (např. v ledvinách). To vede k nežádoucímu výskytu proteinů a krve v moči. Solganol patří mezi léčiva používaná veterináři při léčbě zánětlivé pokožky zvířat. Tato nemoc má stejný charakter autoimunitního onemocnění jako RA [**12**]. Dnes se na léčbu artritidy u člověka používá Auranofin (Obr. *5*). Sloučenina má lineární vazbu P–Au–S. Léčivo se užívá orálně

v dávce 3–6 mg na den. Auranofin je lipofilní sloučenina, což způsobuje přítomnost fosfinových ligandů, které jsou nápomocné k lepší absorpci ve střevech. Odlišný profil rozpustnosti Auranofinu vede k rozdílné biodistribuci zlata po celém těle, v porovnání s výše zmíněnými ve vodě rozpustnými léčivy. Výhoda Auranofinu je v tom, že se zlato příliš nehromadí v ledvinách a neprojevují se tolik vedlejší účinky, mezi které patří zvracení, průjem, dermatitida a kovová chuť v ústech [**13**].

První generace zlatných léčiv, kam patří Solganol a Myocrisin jsou injektovány do těla a mohou přímo interagovat s cílovou buňkou. Tyto ve vodě rozpustné a nabité částice nevstupují přímo do buňky, ale vážou se k buněčné membráně pomocí thiolů na buněčném povrchu. Jsou schopny ovlivnit buněčný metabolismus a snížit nutriční příjem buňky. Auranofin, druhá generace léčiv, do buňky proniká [**14**], přičemž před vstupem je thiolátový ligand Auranofinu přemístěn na povrch buňky, zatímco zbytek sloučeniny, tedy Et_3PAu^+ , se váže do membránového transportního proteinu, kde dochází k transportu kationu buněčnou membránou. Kation je převeden do proteinu, triethylfosfin je oxidován na $Et_3P=O$ a později vyloučen ledvinami do moči. Také dochází k substituci thiolátových ligandů za biologické jako je albumin nebo glutathion. Albumin (Alb) je hlavním proteinem v krevním séru, který je bohatý na síru a obsahuje 35 cysteinových reziduí. Cystein-34 je za fyziologického pH deprotonizován a je hlavním cílem pro zlatná léčiva v krevním řečišti. Zlatná částice se tedy může navázat na albumin nebo glutathion (R´SH). To vede k vytvoření komplexu AlbS–Au– PEt₃ příp. AlbS-Au-SR' (Obr. 6). Následné reakce s přítomností albuminu vedly k tomu, že zlato bylo vloženo do proteinového klubka a dopraveno k zánětlivému místu [**13,15,16**].



Obrázek 6: Reakce Au(I) komplexu (Auranofnu) s albuminem (převzato z [15])

Kyanidový anion (CN⁻) je silným ligandem pro zlato, tudíž Au(I) sloučeniny snadno přecházejí do [Au(CN)₂]⁻ částice, která se utváří v místě zánětu. Kyanozlatnanový anion,



Obrázek 7: Biotransformace Au(I) komplexů (převzato z [18])

 $[Au(CN)_2]^{-}$, je vytvářen stimulací leukocytů. Dalším možným substrátem je thiokyanát (SCN⁻), který se získává z potravy. $[Au(CN)_2]^{-}$ je hlavním metabolitem chrysoterapie identifikovaným v moči pacienta léčeného Au(I) thiolátovými léky nebo Auranofinem [**17**]. Tvorba $[Au(CN)_2]^{-}$ je klíčová pro metabolismus zlatných léčiv. $[Au(CN)_2]^{-}$ inhibuje bílé krvinky v zánětlivém místě a tím zmírňuje chronické příznaky zánětu kloubů. Zlato se akumuluje v lysozomech buněk, kde jsou bohatá ložiska nazývaná aurosomy. Vznik Au(III) v lysozomech, který je způsoben oxidací Au(I) na Au(III) lysozomálními enzymy, které se nachází v zánětlivém místě, vede k vytvoření vlastních proteinů, které jsou degradovány a transportovány na povrch buněk (Obr. 7) [**4,18**]. To vede ke zpuštění imunitní odpovědi a projevu vedlejších příznaků.

Biologická perspektiva protizánětlivě účinných Au(I) komplexů, reprezentovaných Auranofinem klinicky používaným na léčbu revmatoidní artritidy, vedla k přípravě mnoha typů Au(I) komplexů a studiu jejich biologické aktivity. Příkladem mohou být trifenylfosfinzlatné komplexy zahrnujících ve své struktuře různé deriváty *N*6-benzyladeninu (Obr. 8) jako N-donorové ligandy [**19,20,21**].

Tyto sloučeniny, u kterých byla studována jejich protizánětlivá aktivita na úrovni *in vitro* i *in vivo*, vykazují silnou redukci produkce prozánětlivých cytokinů a jejich aplikace vede k redukci objemu zánětu u studovaných myší (Obr. 9). Testované komplexy se svojí aktivitou liší v závislosti na substituci *N6*-benzyladeninového skeletu, nicméně platí,

že některé z těchto látek svoji *in vitro* a *in vivo* protizánětlivou aktivitou překonávají samotný Auranofin (Obr. 10).





Obrázek 9: Časově závislý profil protizánětlivých sloučenin testovaných na myších (převzato z [21])



Obrázek 10: Účinnost Au(I) komplexů v porovnání s Auranofinem (převzato z [20])

2.2.2. Další využití Au(I) komplexů

Au(I) komplexy nejsou studovány pouze jako protizánětlivé látky, ale také jako protinádorové, antimikrobiální, antimalariiní, anti-astmatické a anti-HIV látky. Ukázalo se, že např. Auranofin je jak protizánětlivě, tak protinádorově aktivní, protože má vysokou toxicitu vůči nádorovým buňkám (Hela a Jurkat-T buňky) [**22**].

 $[AuS(naphth)(PEt_3)]$ (naphth = naftalimidový ligand) (Obr. 11) je blízkým analogem Auranofinu. Obsahuje triethylfosfinovou část Auranofinu a naftalimidový ligand, nahrazuje karbohydrátový. který Bioaktivní ligand naftalimidu byl vybrán na základě slibných



Obrázek 11: Aurothionaftalimid triethylfosfin (převzato z **[23]**)

preklinických výsledků s protinádorovou aktivitou vůči nádorovým buňkám tlustého střeva a prsu s IC₅₀ v rozsahu 1,9-4,6 μ M [**23,24**]. [AuS(naphth)(PEt₃)] vyvolává buněčnou smrt a inhibuje Thioredoxin reduktázu (TrxR), enzym vyskytující se v nádorových buňkách. Trx systém hraje klíčovou roli v regulaci celkové nitrobuněčné redoxní rovnováhy. Zlatný komplex se váže pomocí kovalentní vazby k cysteinu, aktivní místo TrxR, za ztráty thionaftalimidového ligandu [**25**]. Dochází ke vstupu sloučeniny do prostoru nádorových buněk a k transportu zlata k buněčnému jádru.

Široké uplatnění mají také mnohonásobné fosfinové komplexy s centrálním atomem Au(I). Důležitou sloučeninou pro tyto následující sloučeniny je 1,2-bis(difenylfosfino)ethanzlatný komplex, $[Au(dppe)_2]^+$ (Obr. 12). $[Au(dppe)_2]^+$ je bichelátový zlatný komplex, který prokazuje protinádorovou aktivitu jak *in vitro* (IC₅₀ = 0,314 µM), tak *in vivo* vůči

leukemickým buňkám [23,26]. V porovnání Auranofinem S si $[Au(dppe)_2]^+$ zachovává strukturní neporušenost v přítomnosti thiolů а lidské plazmy. Klinický vývoj



Obrázek 12: [Au(dppe)₂] Cl(převzato z [4])

bichelátového komplexu ukázal silnou toxicitu na plíce, játra a srdce, přisuzovanou mitochondriální dysfunkci. Patří do třídy protinádorových léčiv nazývaných delokalizované lipofilní kationty (DLC) [27, 28], hromadící se v mitochondriích nádorových buněk. je řízeno То membránovým potenciálem, který je charakteristickým nádorové znakem pro buňky **[4**]. Blízkou $sloučeninou[Au(dppe)_2]^+$ je chlorid 1,3-bis(di-2-pyridylfosfino)propanzlatný, $[Au(d2pypp)_2]Cl$ (d2pypp = (di-2pyridil-fosfino)propan) (Obr. 13). Di-2-pyridyl-



Obrázek 13:[Au(d2pypp)₂]Cl (převzato z **[23]**)

fosfinopropanový ligand byl navržen kvůli zachování lipofilních a kationických vlastností bischelátového komplexu, což umožňuje akumulaci látky v mitochondriích [**29**]. Je reaktivní vůči proteinovým thiolům, které jsou základem inhibice TrxR [**29**]. Ukázalo se, že, na rozdíl od $[Au(d2pypp)_2]^+$ vyvolávající nekrózu jak zdravých, tak i rakovinových buněk, je $[Au(d2pypp)_2]^+$ toxický pouze k nádorovým buňkám, ale ne ke zdravým buňkám prsní tkáně [**30**]. Dochází k selektivně vyvolané apoptóze rakovinotvorných buněk (Obr. *14*).



Obrázek 14: Inhibice buněčného růstu u nádorových buněk (vlevo) a normálních buněk (vpravo) převzato a upraveno z **[18]**)

N-heterocyklické karbény jsou další skupinou ligandů s donorovými vlastnostmi podobající se fosfinovým ligandům ve způsobu interakce se zlatem, kdy série komplexů jsou si strukturně podobné. Komplexy jsou připraveny z jednoduchých imidazolových solí [**31**]. Příkladem je komplex, chlorid bis(1,3-di-isopropylimidazol-2-yliden) zlatný, [(iPr₂Im)₂Au]Cl

(Obr. 15), u kterého byla studována in vitro protinádorová aktivita vůči buňkám prsní tkáně s hodnotou $IC_{50} = 4 \ \mu M \ [32,33]$. Bylo prokázáno, že sloučenina je vysoce selektivní vůči nádorovým buňkám prsní tkáně a netoxická zdravým buňkám. Kationický komplex ke se hromadí uvnitř mitochondrií nádorových buněk, kde dochází k přemístění NHC ligandu pomocí selenocysteinu nebo cysteinu (Obr. 16), kde později nastává buněčná smrt [4,33]. Sloučeniny zlata vyvolávají buněčnou smrt pomocí v nádorových buňkách proteinů,



Obrázek 15: [(iPr₂Im)₂Au]Cl (převzato a upraveno z **[33**])

jež se vyskytují v buněčných prostorech. Inhibice thiolových a selenolových proteinů vede k programované buněčné smrti. Inhibice TrxR sloučeninami zlata v mitochondriích nebo v cytoplazmě vede ke vzrůstu reaktivních kyslíkových částic a dysfunkci genové exprese. To způsobuje buněčnou smrt.



Obrázek 16: Sloučenina akumulující se v mitochondrii (převzato z [33])

Zlatná léčiva obsahující vazbu P–Au–N se vyskytují u imidazoltrifenylfosfin zlatné sloučeniny [AuPPh₃(imidazol)] (Obr. *17*), který vykazuje značné antimikrobiální účinky vůči

grampozitivním bakteriím (stafylokoky, streptokoky) a kvasinkám. Tyto látky nevykazují žádné negativní účinky vůči gramnegativním bakteriím jako je Escherichia coli. Sloučeninou se selektivní aktivitou ke grampozitivním bakteriím je (6-merkaptonikotinát)-trifenylfosfinzlatný komplex (Obr. *18*) [**34**].

Ph₃P→ Au-

Ph₃P→Au—S N SCO₂H

Obrázek 17: [Ph₃Au(Im)] (převzato z **[13**])

U Au(I)komplexů isou studovány různé typy biologických aktivit, jednou z nich je aktivita antimalarická. Malárie je nemoc Plasmodii způsobena (zimničkou) [35]. Úsilí vyvinout léky, které by navzdory nemoci nebyly rezistentní, vedlo ke koordinaci chlorchinonových derivátů CQ na [Au(PPh₃)]⁺ za vzniku velmi aktivní sloučeniny $[Au(PPh_3)(CQ)]^+$ se (7-chlorchinolin*Obrázek 18:* [Ph₃Au(6-MNic)] (převzato z [**13**])



Obrázek 19: [Au(PPh₃)(chloroquin)]PF₆ (převzato z **[36]**)

4-yl)-*N*,*N*-diethyl-pentan-1,4-diaminem (CQ1; Obr. *19*) [**36**]. Přítomnost trifenylfosfinzlatné částice vede ke zlepšení inhibiční aktivity [**37**]. Zajímavé využití komplexů zlata bylo prozkoumáno u pacientů trpících onemocněním AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), což je syndrom získaného selhání imunity, který je způsoben virem HIV. Na inhibici viru HIV byla používaná antirevmatoidní léčiva jako aurothiomalát sodný - Myocrisin (Obr. *1*), aurothioglukosa - Solganol (Obr. *2*) a Auranofin (Obr. *5*) [**33**]. Nejúčinnější lékem se ukázal být Auranofin z toho důvodu že léčil jak pacienty s HIV,

tak revmatoidní artritidou. Je známo, že metabolit chrysoterapie [Au(CN)]⁻ zpomaluje proliferační fázi HIV. [Au(CN)]⁻ a fosfinové komplexy zlata jsou toxické, tudíž zabíjí buňky vykazující virovou aktivitu [**38**].

Prokázaná účinnost zlatných léčiv proti revmatoidní artritidě je nadále využívána při léčbě bronchiálního astma. Ukázalo se, že lidé trpící bronchiálním astmatem mají pozitivní odpověď na chrysoterapii, kdy Auranofin užívaný při léčbě RA poskytuje tlumící účinky [**39**].

2.2.3. Au(III) komplexy s protinádorovou aktivitou

Vedle komplexů Au(I) jsou studovány také komplexy Au(III), a to především pro jejich protinádorovou aktivitu. Au(III) komplexy jsou isostrukturní a isoelektrické s Pt(II) komplexy, což z nich z chemického pohledu činí perspektivní protinádorově aktivní látky [40]. Strukturně blízkou sloučeninou nejrozšířenějšímu protinádorovému chemoterapeutiku na bázi platiny *cisplatině* (*cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]) je tetramethylzlatitý komplex ([Au(CH₃)₄]⁺), který byl studován v 70. letech 20. století. Společným znakem těchto sloučenin je koordinační číslo 4 a elektronová konfigurace 5d⁸ [41]. Mnoho komplexů Au(III) je vysoce cytotoxických vůči různým nádorovým buňkám. V některých případech dochází k poškození DNA a apoptóze vyvolané cytotoxickými Au(III) sloučeninami. Hlavními cíli Au(III) léčiv jsou však mitochondrie, protože tyto látky ukazovaly účinnou inhibici TrxR (Thioredoxin reduktázy) [40]. Za fyziologických podmínek Au(III) komplexy nejsou stabilní, protože mají vysoký redukční potenciál a rychle hydrolyzují. Proto je třeba selektovat vhodné vícedentátní ligandy, které budou stabilizovat komplex. Příkladem těchto ligandů je phen (o-fenantrolin), en (ethylen-1,2-diamin) nebo dien (diethylentriamin) [42].

Sloučeniny Au(III) s protinádorovou aktivitou zapříčiňují buněčnou smrt. Většina studií sloučenin Au(III) označila mitochondrie jako biologický cíl pro protinádorová léčiva. Mitochondrie obsahují specifický enzym Thioredoxin reduktázu (TrxR), kde inhibice léčivy byla spojena se změnou permeability a docházelo k iniciaci procesu buněčné smrti [43]. Různé sloučeniny se ukázaly být potenciálními inhibitory jak mitochondriálního, tak cytosolického TrxR [44]. Obrázek 20 popisuje mechanismus buněčné smrti vyvolaný Au(III) sloučeninami. V mitochondriích dochází k produkci H_2O_2 z mitochondriálního



Obrázek 20: Mechanismus buněčné smrti vpůsobený aplikací Au(III) komplexů (převzato z [4])

(Prx). Inhibici TrxR sloučeninami Au(III) předchází redukce oxidovaného Trx. To vede k otevírání mitochondriálního, propustného kanálku a ke zvýšení propustnosti vnější membrány. H_2O_2 je uvolněn do cytosolu buňky a způsobuje oxidaci Trx1, který nemůže být redukován zpět pomocí cytosolického TrxR1. Oxidovaný Trx1 stimuluje MAPkinasy (mitogenem aktivované proteinové kinasy), které jsou zodpovědné za různé buněčné odpovědi vedoucí až k buněčné smrti [**4**].

Mezi látky vykazující protinádorové účinky vůči prsním a vaječníkovým nádorovým buňkám patří Au(III) komplex s 2-[(dimethylamino)methyl]fenylem (damp), tvořící komplex [AuCl₂(damp)] (Obr. 21), který je, s ohledem na přítomnost dvou hydrolyzovatelných chloro ligandů, analogem *cisplatiny* (IC₅₀ = 54,5-64,5 μ M pro nádorové buňky vaječníků) [**45,46**]. Tento komplex je stabilizován



Obrázek 21: [AuCl₂(damp)] (převzato z [**4**])

koordinací sigma vazeb arylové skupiny a pětičlenného chelátového kruhu [**47**]. Hlavním cílem Au(III) komplexů jsou proteiny. To vychází ze studií interakcí Au(III)-damp sloučenin s biologickými donorovými ligandy, kde dochází k jasnému upřednostňování Au(III)-damp komplexů s S-donorovými ligandy jako je glutathion a cystein [**42**].





Obrázek 23: [Au(dien)Cl]Cl₂(převzato z [48])

Obrázek 22: [Au(en)₂]Cl₃ (převzato z [48])





Obrázek 24: [Au(cyclam)](ClO₄)₂Cl (převzato z [**48**])



Bylo připraveno mnoho sloučenin s multidentátními ligandy, které měly za úkol zvýšit stabilitu Au(III) centra. Mezi tyto sloučeniny patří chlorid bis(ethylendiamin)zlatitý (Obr. 22), $[Au(en)_2]Cl_3$ (en = ethylen-1,2-diamin), chlorid chloro-diethylentriaminzlatitý (Obr. 23) [Au(dien)Cl]Cl₂ (dien = diethylentriamin), bis(chloristan)-chlorid 1,4,8,11tetraazacyklodekanzlatitý (Obr. 24), $[Au(cyclam)](ClO_4)_2Cl$ (cyclam) 1,4,8,11-= chlorido-(2,6-bis(2-pyridyl)pyridin)zlatitý tetraazacyklodekan), chlorid (Obr. 25), [Au(terpy)Cl]Cl₂, (terpy =2,6-bis(2-pyridyl)pyridin), chlorid dichlorido-1,10fenantrolinzlatitý (obrázek 26), $[Au(phen)Cl_2]Cl (phen = 1,10-fenantrolin)$ [48].

Všechny sloučeniny vykazují redoxní stabilitu za fyziologických podmínek, jejich cytotoxicita byla testována *in vitro* na lidských nádorových buňkách vaječníků, kde sloučeniny vykazovaly hodnoty IC_{50} v rozsahu 0,2-10 μ M. V nedávné době byly objeveny komplexy Au(III) s bipyridylovýmí ligandy, které mají velký





potenciál jako chemoterapeutika [**42**]. Studie ukázala značnou cytotoxicitu látek *in vitro*. Komplexy, $[Au(bpy)(OH)_2]PF_6$ (bpy = 2,2'-bipyridyl; Obr. 27) a $[Au(bpyc-H)(OH)]PF_6$ (bpyc = [6-(1,1-dimethylbenzyl)-2,2'-bipyridyl]; Obr. 29) jsou stabilní za fyziologických podmínek. Sloučeniny mají cytotoxické účinky vůči nádorovým buňkám vaječníků, kde vykazují podobný profil jako *cisplatina*, ačkoliv koncentrace potřebná k dosažení stejné účinnosti je třikrát větší [**49**].





Obrázek 27: [Au(bpy)(OH)₂]PF₆ (převzato z [**42**])

Obrázek 29: [Au(bpyc-H)(OH)]PF₆ (převzato z [42])

Srovnatelnou účinnost jako cisplatina má $[AuCl_2(esal)]$ (esal = *N*-ethylsalicyliminát) komplex; Obr. 29) s hodnotou IC₅₀ = 2,2 μ M [50]. Za fyziologických podmínek sloučenina ochotně hydrolyzuje a částečně se vytváří redukovaná Au(I) částice [42]. Mezi sloučeniny s lepšími chemoterapeutickými účinky, vyšší cytotoxicitou a nižšími vedlejšími účinky patří komplexy s dithiokarbamátovými ligandy [**51**], jako je N,N-



Obrázek 29: [AuCl₂(esal)] (převzato [**42**])

dimethyldithiokarbamát (DMDT). U komplexu [Au(DMDT)Cl₂], obsahující zmíněný ligand, byla prokázána vyšší cytotoxicita *in vitro* než u *cisplatiny* [**52**].

Série Au(III) porfyrinových komplexů ukázala silné protikarcinogenní účinky k nádorovým buňkám, kde se dále projevovala selektivita k rakovinným buňkám nad zdravými. Komplex, [Au(TPP)]Cl (TPP = tetrafenylporfyrin; Obr. *30*) vykazuje slibné hodnoty aktivity vůči hepatocelulárnímu (IC₅₀ = 0,12 μ M) a nosohltanovému karcinomu

 $(IC_{50} = 0,14 \ \mu M)$. Porfyrinové ligandy stabilizují Au(III) ion proti redukci, tudíž nemůže být redukován ani biologickými redukujícími látkami jako je glutathion [**53-55**].

Nedávné pokroky v medicinální anorganické chemii ukazují významnou perspektivu studium pro а možné farmakologické použití Au(I) a Au (III) komplexů. Značný pokrok byl dosáhnut jak u protizánětlivě, tak protinádorově aktivních látek, založený na porozumění farmakologických účinků, které bohužel stále někdy nejsou zcela jasné. Mnoho výsledků naznačuje, že sloučeniny zlata můžou být v budoucnu vhodnými kandidáty léčiv různých onemocnění.



Obrázek 30: [Au(TPP)]Cl

(převzato z [53])

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Chemikálie a přístroje

Výchozí sloučeniny 7-azaindol (azaH), 3-chlor-7-azaindol (*3Cl*azaH), 3-brom-7azaindol (*3Br*azaH), 3-jod-7-azaindol (*3I*azaH), 4-brom-7-azaindol (*4Br*azaH), 5-brom-7azaindol (*5Br*azaH), 3-chlor-5-brom-7-azaindol (*3Cl5Br*azaH), 3-jod-5-brom-7-azaindol (*3I5Br*azaH), 2-methyl-4-chlor-7-azaindol (*2CH*₃*4Cl*azaH) (Sigma-Aldrich, Acros Organics), trihydrát kyseliny tetrachlorozlatité (H[AuCl₄]·3H₂O; Acros Organics), trifenylfosfin (PPh₃; Acros Organics), triethylfosfin (PEt₃; Fluka), hydroxid sodný (NaOH; Lach-Ner) a rozpouštědla (aceton, diethylether, chloroform, methanol, *N*,*N*`-dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO); Fisher Scientific) byly zakoupeny z uvedených komerčních zdrojů a použity bez dalších úprav.

Elementární analýza (C, H, N, S) byla provedena na přístroji Flash 2000 (Thermo Finnigan). Infračervená spektra byla zaznamenána přístrojem Nexus 670 FT-IR (ThermoNicolet) v rozsahu vlnočtů 150-600 cm⁻¹ (far-IR) a 400-4000 cm⁻¹ (mid-IR) za použití techniky ATR. Ramanova spektra byla získána přístrojem NXR FT-RamanModule (Thermo Nicolet) v rozsahu vlnočtů 250-3700 cm⁻¹. Hmotnostní spektrometrie roztoků připravených látek v methanolu byla provedena přístrojem LCQ Fleet (Thermo Scientific), a to technikou ionizace elektrosprejem v pozitivním (ESI+) a negativním (ESI-) módu. Všechna hmotnostní spektra byla interpretována pomocí programu QualBrowser (verze 2.0.7, Thermo Fischer Scientific). ¹H a ¹³C NMR spektroskopie a ¹H–¹H gs-COSY, ¹H-¹³C gs-HMQC, ¹H-¹³C gs-HMBC a ¹H-¹⁵N gs-HMBC 2D NMR experimenty byly provedeny na přístrojích Varian 400 při 400,00 MHz (¹H) a 100,58 MHz (¹³C), a JEOL JNM-ECA600II při 600,00 MHz (¹H), 150,86 MHz (¹³C) a 60,80 MHz (¹⁵N); gs = gradient selected, COSY = correlation spectroscopy, HMQC = heteronuclear multiple quantum coherence, HMBC = heteronuclear multiple bond coherence. Vzorky na NMR experimenty byly rozpuštěny v DMF- d_7 (pouze komplex 10 v CDCl₃) a analyzovány při teplotě 300 K. Standard použitý pro měření byl tetramethylsilan (TMS). Štěpení signálu v¹H NMR spektrech je definované pomocí s = singlet, d = dublet, t = triplet, br = široký signál, m = multiplet. Koordinační posuny byly spočítány jako $\Delta \delta = \delta_{\text{komplex}} - \delta_{\text{ligand}}$. Simultánní

termogravimetrie (TG) a diferenční termická analýza (DTA) byla naměřena na přístroji TG/DTA Exstar 6200 (Seiko Instruments) od pokojové teploty do 850 °C (5 °C/min) v dynamické atmosféře vzduchu (50 ml/min). Orientační stanovení rozpustnosti komplexů **1-10** bylo provedeno tak, že 1 mg látky byl přisypán do 1 ml rozpouštědla (voda, acetonu, DMF, DMSO, chloroform, methanol a ethanol), kde byla pozorována rozpustnost.

3.2. Syntéza komplexů [Au(naza)(PR₃)]·xH₂O (1–10) s deriváty 7-azaindolu

Výchozí chloro-trifenylfosfinzlatný komplex, [AuCl(PPh₃)], byl připraven reakcí H[AuCl₄]·3H₂O (1 mmol; 394 mg) rozpuštěné v 30 ml diethyletheru s trifenylfosfinem (2 mmol; 524 mg) rozpuštěným v 10 ml téhož rozpouštědla. Po řádném rozpuštění obou látek se roztoky slily dohromady a míchaly 1 h při teplotě 0 °C a následně 2 h za laboratorní teploty. Reakcí vznikla bílá sraženina, která byla odfiltrována, promyta malým množstvím diethyletheru a vysušena v exsikátoru nad silikagelem. Výtěžnost reakce, která byla vícekrát opakována, se pohybovala okolo 85 %.

[AuCl(PPh₃)]: *Anal.* Vyp. pro C₁₈H₁₅PAuCl ($M_r = 494,7$): C, 43,70; H, 3,06; nalezeno: C, 44,16; H, 3,10%. FTIR (v_{ATR}/cm^{-1}): 463m, 497vs, 540s, 816w, 689vs, 713s, 745s, 843w, 929w, 997m, 1026m, 1070m, 1101vs, 1119m, 1135m, 1164m, 1177m, 1311m, 1330w, 1433vs, 1479s, 1587w, 2991w, 3067m, 3071m.

Výchozí chloro-triethylfosfinzlatný komplex, [AuCl(PEt₃)], byl připraven reakcí trihydrátu kyseliny tetrachlorozlatité (1 mmol; 394 mg) s triethylfosfinem (2 mmol; 0,294 ml) v diethyletheru (30 ml). Roztok se míchal 1 h při teplotě 0 °C a poté 2 h za laboratorní teploty, kdy změnil barvu ze žluté na bílou. Po vyfoukání diethyletheru vznikla bílá gelovitá látka, ke které byl přilit aceton, a došlo k rozpuštění. Postupným přidáváním destilované vody docházelo k vylučování bílé sraženiny, která byla odfiltrována a vysušena. Výtěžnost reakce byla 80 %.

[AuCl(PEt₃)]: Anal. Vyp. pro C₆H₁₅ClPAu (M_r = 350,58): C, 20,56; H, 4,31%; nalezeno: C, 20,10; H, 4,28%. FTIR (v_{ATR} /cm⁻¹): 444m, 551w, 638m, 710m, 737vs, 762s, 806w, 879w,

983m, 1016m, 4041vs, 1112w, 1266m, 1274m, 1378m, 1413s, 1453vs, 1502w, 1639m, 2875vs, 2905vs, 2934vs, 2963vs.

Komplexní sloučeniny [Au(aza)(PPh₃)]·0,25H₂O (1), [Au(3Braza)(PPh₃)]·0,25H₂O (2), $[Au(3Claza)(PPh_3)]$ (3), $[Au(3Iaza)(PPh_3)]$ (4), $[Au(4Braza)(PPh_3)]$ (5), $[Au(2CH_34Claza)(PPh_3)]$ (6), $[Au(5Braza)(PPh_3)]$ (7), [Au(*3Cl5Br*aza)(PPh₃)] (8), [Au(315Braza)(PPh₃)]·0,15H₂O (9) byly připraveny reakcí [AuCl(PPh₃)] (0,5 mmol; 247 mg) rozpuštěného v acetonu, ke kterému byl přilit roztok příslušného 7-azaindolu rozpuštěného v acetonu (0,6 mmol; 71 mg azaH; 92 mg 3ClazaH; 118 mg 3BrazaH, 4BrazaH, 5BrazaH; 146 mg 3IazaH; 139 mg 3Cl5BrazaH; 194 mg 3I5BrazaH; 100 mg 2CH₃4ClazaH) a připipetován 1M NaOH (0,6 ml) (Schéma 1). Po přidání NaOH docházelo k zakalení roztoku. Reakce byly prováděny ve varné 100 ml baňce při teplotě 50 °C po dobu 48 h. Po ukončení reakce byla suspenze přefiltrována a bezbarvý čirý filtrát byl vyfoukáván dusíkem. Vyloučené komplexy 1-4, 6, 8 a 9 byly odfiltrovány a vysušeny v exsikátoru nad silikagelem. Komplexy 5 a 7 se úplným vyfoukáním rozpouštědla vylučovaly ve tmavě hnědé gelovité formě, ze které následně produkty vykrystalizovaly pod diethyletherem. Poté byly i tyto látky odfiltrovány a vysušeny v exsikátoru nad silikagelem.

Komplexní sloučenina [Au(*3Cl*aza)(PEt₃)] (**10**) byla připravena reakcí [AuCl(PEt₃)] (0,4 mmol; 140 mg) s příslušným 7-azaindolem (0,5 mmol; 76 mg *3Cl*azaH), kde reakce byla prováděna po dobu 48 h v acetonu při teplotě 50 °C za přídavku 0,5 ml 1M NaOH (hydroxidu sodného) (*Schéma 1*). Po ukončení reakce byl roztok zfiltrován a filtrát vyfoukáván dusíkem, čímž došlo ke vzniku světle žlutého produktu (**10**).

[Au(aza)(PPh₃)]·0,25H₂O (1): *Anal.* Vyp. pro C₂₅H₂₀N₂PAu (M_r = 576,38): C, 51,69; H, 3,56; N, 4,82%; nalezeno: C, 51,51; H, 3,56; N, 4,42%. ¹H NMR (DMF- d_7 , 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,14 (1H, *m*, C6–H), 7,90 (1H, *m*, C4–H), 7,73 (15H, *m*, C–H, PPh₃), 7,52 (1H, *d*, 3,1, C2–H), 6,89 (1H, *m*, C5–H), 6,38 (1H, *d*, 3,1, C3–H). ¹³C NMR (DMF- d_7 , SiMe₄, ppm): 160,1 (C7a), 141,6 (C6), 137,7 (C2), 135,2, 135,1 (C, PPh₃), 130,7, 130,6 (C, PPh₃), 129,7 (C, PPh₃), 127,7 (C4), 122,2 (C3a), 114,8 (C5), 99,8 (C3). FTIR (v_{ATR} /cm⁻¹): 434m, 462m, 498vs, 542vs, 617m, 639m, 690vs, 711s, 744vs, 774s, 793m, 851w, 895m, 931w, 949m, 987m, 1026m, 1046m, 1071m, 1099vs, 1169s, 1199m, 1265s, 1291s, 1312m, 1334m, 1351s, 1354s, 1404vs, 1433vs, 1463s, 1478m, 1555m, 1585s, 2918m, 2988m, 3007m, 3032m, 3055m, 3088m. FTIR (v_{ATR} /cm⁻¹): 241w, 328w, 434m, 462m, 499vs, 543vs, 592w. Raman



Schéma 1: Příprava komplexů [Au(*n*aza)(PR₃)]·*x*H₂O (**1-10**; *x* = 0 pro komplex **3-8** a **10**, 0,25 pro komplex **1** a **2** a 0,15 pro komplex **9**; R₂ = H pro **1-4**, **6-10** a *CH*₃ pro **6**; R₃ = H pro **1, 5-7** a *Br* pro **2**, *Cl* pro **3**, **8**, **10**, *I* pro **4**, **9** ; R₄ = H pro **1-4**, **7-10** a *Br* pro **5**, **6**; R₅ = H pro **1-6**, **10** a *Br* pro **7-9**; PR₃ = PPh₃ pro **1-9** a PEt₃ pro **10**)

(cm⁻¹): 329w, 464w, 566w, 617w, 639w, 695w, 712w, 763m, 851w, 877w, 923w, 999vs, 1028m, 1042m, 1072m, 1101m, 1160w, 1185w, 1293w, 1351w, 1407w, 1438w, 1465m, 482m,1556w, 1585s, 2954w, 3008w, 3056vs, 3108w, 3142w, 3168w. ESI+ MS (methanol, 100%; $[Au(PPh_3)_2]^+),$ 577.2 m/z): 721.2 (vyp. 721.2; (vyp. 577.1: 2%: $\{[Au(aza)(PPh_3)]+H\}^+$, 459,2 (vyp. 459,1; 2%; $[Au(PPh_3)]^+$), 119,1 (vyp. 119,1; 2%; $\{(aza)+H\}^+$). ESI- MS (methanol, m/z): 431,2 (vyp. 431,1; 50%; $\{[Au(aza)_2]-2H\}^-$), 117,1 (vyp. 117,0; 100%; {(aza)–H}⁻).

[Au(*3B*raza)(PPh₃)]·0.25H₂O (2): *Anal.* Vyp. pro C₂₅H₁₉N₂BrPAu (M_r = 655,28): C, 45,50; H, 2,98; N, 4,25%; nalezeno: C, 45,00; H, 2,86; N, 3,99%, ¹H NMR (DMF-*d*₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,23 (1H, *m*, C6–H), 7,83 (1H, *m*, C4–H), 7,74 (15H, *m*, C–H, PPh₃), 7,65 (1H, *s*, C2–H), 7,04 (1H, *m*, C5–H). ¹³C NMR (DMF-*d*₇, SiMe₄, ppm): 156,2 (C7a), 143,2 (C6), 136,9 (C7), 135,4, 135,3 (C, PPh₃), 133,4 (C2), 130,8, 130,7 (C, PPh₃), 130,4, 129,9 (C, PPh₃), 126,2 (C4), 121,1 (C3a), 115,7 (C5), 86,3 (C3). FTIR (ν_{ATR} /cm⁻¹): 435w, 450m, 498s, 524m, 542s, 588w, 617w, 688vs, 711m, 747s, 765s, 835m, 866w, 919m, 986s, 1027w, 1071w, 1103vs, 1144m, 1160w, 1181w, 1198m, 1264m, 1293s, 1320m, 1342w, 1392vs, 1433vs, 1468s, 1539w, 1585m, 1670w, 2784w, 2844w, 3029m, 3045m, 3107m, 3169w. FTIR (ν_{ATR} /cm⁻¹): 354w, 435m, 451m, 497vs, 525s, 543vs, 588m. Raman (cm⁻¹): 282w, 319w, 357w, 398w, 433w, 569w, 619w,678w, 694w, 714w, 764m, 923w, 1000vs, 1031m, 1104m, 1160w, 1185w, 1260w, 1185w, 1268w, 1297w, 1345w, 1374w, 1396w, 1437w, 1473m, 1542w, 1587s, 2955w, 2993w, 3053vs, 3110w, 3143w, 3172w. ESI+ MS (methanol, *m*/z): 721,4 (vyp. 721,2; 100%; [Au(PPh₃)]⁺), 197,1 (vyp. 197,0; 3%; {(*3B*raza)(PPh₃)]+H}⁺). ESI– MS (methanol, m/z): 589,2 (vyp. 588,9; 100%; {[Au(*3Br*aza)₂]–2H}⁻), 195,2 (vyp. 195,0; 20%; {(*3Br*aza)–H}⁻).

[Au(3Claza)(PPh₃)] (3): Anal. Vyp. pro C₂₅H₁₉N₂ClPAu (M_r = 610,82): C, 49,16; H, 3,14; N, 4,59%; nalezeno: C, 48,94; H, 3,14; N, 4,49%. ¹H NMR (DMF-*d*₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,24 (1H, dd, 4,6, 1,5, C6–H), 7,89 (1H, dd, 7,9, 1,3, C4–H), 7,75 (15H, m, C–H, PPh₃), 7,63 (1H, s, C2–H), 7,03 (1H, m, C5–H), ¹³C NMR (DMF-d₇, SiMe₄, ppm): 155,6 (C7a), 143,0 (C6), 135,4, 135,2 (C, PPh₃), 133,3 (C2), 130,8, 130,6 (C, PPh₃), 130,3, 129,7 (C, PPh₃), 125,4 (C4), 119,5 (C3a), 115,6 (C5), 101,2 (C3). FTIR (v_{ATR}/cm^{-1}): 452m, 496vs, 545s, 592m, 669vs, 712s, 747vs, 765vs, 786w, 834m, 850w, 921m, 948w, 972m, 1004s, 1027vs, 1072m, 1102vs, 1150m, 1180s, 1192s, 1204m, 1269s, 1297vs, 1324s, 1350m, 1398vs, 1434vs, 1479vs, 1545m, 1574m, 1590s, 2879m, 2914m, 3033s, 3049s, 3113m. FTIR (v_{ATR}/cm^{-1}): 202w, 231w, 248w, 330w, 397w, 431m, 451m, 498vs, 507s, 536vs, 544vs, 591m. Raman (cm⁻¹): 200w, 435w, 542w, 569w, 617w, 694w, 713w, 764m, 923w, 999vs, 1029m, 1103m, 1159w, 1185w, 1270w, 1299w, 1326w, 1345w, 1400w, 1436w, 1480s, 1545w, 1586s, 3954w, 3053vs, 3112w, 3142w, 3171w. ESI+ MS (methanol, m/z): 721,2 (vyp. 721,2; 100%; $[Au(PPh_3)_2]^+$, 611,1 (vyp. 611,1; 2%; $\{[Au(3Claza)(PPh_3)]+H\}^+$), 459,2 (vyp. 459,1; 2%; $[Au(PPh_3)]^+$). ESI- MS (methanol, m/z): 499,1 (vyp. 499,0; 70%; $\{[Au(3Claza)_2]-2H\}^-$), 151,1 (vyp. 151,0; 60%; {(*3Cl*aza)–H}⁻).

 $[Au(3Iaza)(PPh_3)]$ (4): Anal. Vyp. pro C₂₅H₁₉N₂IPAu (M_r = 702,28): C, 42,76; H, 2,73; N, 3,99%; nalezeno: C, 42,70; H, 2,44; N, 4,05%. ¹H NMR (DMF-*d*₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,20 (1H, d, 4,4, C6–H), 7,72 (17H, m, C4–H, C2–H, C–H, PPh₃), 7,03 (1H, dd, 7,5, 4,9, C5–H). ¹³C NMR (DMF-*d*₇, SiMe₄, ppm): 156,8 (C7a), 143,0 (C6), 142,0 (C2), 135,1 (C, PPh₃), 130,7, 130,6 (C, PPh₃), 130,1, 129,7 (C, PPh₃), 127,7 (C4), 124,2 (C3a), 116,0 (C5), 54,6 (C3). FTIR (v_{ATR}/cm^{-1}) : 448w, 499vs, 516m, 542vs, 587w, 616w, 689vs, 711m, 746s, 766s, 784w, 837w, 917w, 975m, 995m, 1027w, 1102vs, 1158w, 1180m, 1197m, 1215m, 1263m, 1289s, 1315m, 1332w, 1388vs, 1433vs, 1460m, 1479m, 1536w, 1552w, 1583m, 2663w, 3028m, 3047m. FTIR (v_{ATR} /cm⁻¹): 243w, 303w, 322w, 397w, 435m, 449m, 497vs, 517s, 542vs, 586m. Raman (cm⁻¹): 280w, 303w, 325w, 520w, 543w, 567w, 617w, 668w, 693w, 712w, 762m, 919w, 999vs, 1032m, 1102m, 1158w, 1183w, 1265w, 1292w, 1318w, 1340w, 1391w, 1462m, 1543w, 1586s, 2988w, 3033m, 3050vs, 3143w, 3170w. ESI+ MS (methanol, 721,2; 100%; $[Au(PPh_3)_2]^+),$ m/z): 721,4 (vyp. 703,3 (vyp. 703,0; 10%; { $[Au(3Iaza)(PPh_3)]+H$ }⁺), 459,3 (vyp. 459,1; 5%; $[Au(PPh_3)]^+$), 245,1 (vyp. 245,0; 5%; {(3Iaza)+H}⁺). ESI– MS (methanol, *m/z*): 683,0 (vyp. 682,8; 100%; { $[Au(3Iaza)_2]-2H$ }⁻), 243,1 (vyp. 242,9; 80%; {(3Iaza)-H}⁻).

 $[Au(4Braza)(PPh_3)]$ (5): Anal. Vyp. pro C₂₅H₁₉N₂BrPAu (M_r = 655,28): C, 45,82; H, 2,92; N, 4,28%; nalezeno: C, 45,67; H, 2,98; N, 3,93%. FTIR (v_{ATR}/cm^{-1}): 447w, 500s, 549vs, 690vs, 713m, 746m, 811w, 858m, 899w, 964w, 996w, 1025w, 1042w, 1058m, 1099s, 1118w, 1159s, 1231w, 1274m, 1293w, 1333m, 1380w, 1434vs, 1464m, 1479m, 1528w, 1553m, 1584m, 2681w, 3052m. FTIR (v_{ATR}/cm⁻¹): 440w, 499s, 507s, 523m, 540vs, 581m. Raman (cm⁻¹): 617w, 692w, 815w, 1000vs, 1029m, 1076w, 1100w, 1163w, 1188w, 1290w, 1362w, 1432w, 1477w, 1537w, 1685m, 3056vs, 3160w, 3520m, 3637w, 3657w. ESI+ MS (methanol, 721,2; 100%; $[Au(PPh_3)_2]^+),$ 655,2 m/z): 721,4 (vyp. (vyp. 655,0; 5%: $\{[Au(4Braza)(PPh_3)]+H\}^+$, 459,3 (vyp. 459,1; 5%; $[Au(PPh_3)]^+$), 197,1 (vyp. 197,0; 5%; $\{(4Braza)+H\}^+$). ESI- MS (methanol, m/z): 589,2 (vyp. 588,9; 100%; $\{[Au(4Braza)_2]-2H\}^-$), 195,2 (vyp. 195,0; 15%; {(*4Br*aza)–H}⁻).

 $[Au(2CH_34Claza)(PPh_3)]$ (6): Anal. Vyp. pro C₂₅H₁₉N₂BrPAu (M_r = 655,28): C, 49,98; H, 3,39; N, 4,48%; nalezeno: C, 49,74; H, 3,29; N, 4,36%, ¹H NMR (DMF-d₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 7.97 (1H, m, C6-H), 7.74 (15H, m, C-H, PPh₃), 6.93 (1H, m, C5-H), 6.19 (1H, s, C3-H), 2,59 (3H, s, C–H, CH₃), ¹³C NMR (DMF-d₇, SiMe₄, ppm): 158,9 (C7a), 148,0 (C2), 141,0 (C6), 135,4, 135,3 (C, PPh₃), 133,4 (C4), 130,8, 130,7 (C, PPh₃), 130,4, 130,0 (C, PPh₃), 122,3 (C3a), 114,3 (C5), 96,7 (C3), 18,1 (CH₃), ¹⁵N NMR (DMF-*d*₇, ppm): 269,2 (N7), 203,3 (N1). FTIR (*v*_{ATR}/cm⁻¹): 441w, 501s, 542s, 616w, 647w, 690vs, 713m, 744vs, 781w, 804m, 859m, 959m, 996m, 1024m, 1072w, 1103vs, 1150m, 1180m, 1247s, 1294vs, 1324s, 1372m, 1398vs, 1434vs, 1480m, 1516m, 1539m, 1583s, 1664w, 2690w, 2845w, 2898m, 2935w, 2975m, 3011m, 3056m, 3086w, 3161w, 3278m, 3386s. Raman (cm⁻¹): 269w, 340w, 361w, 403w, 538m, 618w, 647w, 694w, 713w, 758w, 859w, 924w, 960w, 999vs, 1028m, 1071w, 1103m, 1160w, 1183w, 1260w, 1302w, 1330w, 1372w, 1399w, 1439w, 1479w, 1525vs, 1586s, 2849w, 2902w, 2925w, 2955w, 2988w, 3011w, 3052vs, 3109w, 3141w, 3168w. ESI+ MS (methanol, m/z): 721,4 (vyp. 721,2; 100%; [Au(PPh_3)₂]⁺), 625,2 (vyp. 625,1; 10%; {[Au(2Me4Claza)(PPh₃)]+H}⁺), 459,3 (vyp. 459,1; 5%; [Au(PPh₃)]⁺), 167,1 (vyp. 167,0; 2%; $\{(2Me4Claza)+H\}^+$). ESI- MS (methanol, m/z): 527,6 (vyp. 527,0; 100%; {[Au(2Me4Claza)₂]-2H}⁻), 165,2 (vyp. 165,0; 20%; {(2Me4Claza)-H}⁻).

[Au(*5B*raza)(PPh₃)] (7): *Anal.* Vyp. pro C₂₅H₁₉N₂BrPAu (M_r = 655,28): C, 45,82; H, 2,92; N, 4,28%; nalezeno: C, 45,63; H, 2,79; N, 4,03%. ¹H NMR (DMF-*d*₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,10 (1H, *s*, C6–H), 8,10 (1H, *s*, C4–H), 7,71 (1H, *s*, C2–H), 7,70 (15H, *m*, C–H, PPh₃), 6,65 (1H, *d*, 2,8, C3–H), ¹³C NMR (DMF-*d*₇, SiMe₄, ppm): 156,0 (C7a), 141,6 (C6), 139,9 (C2), 135,4, 135,2 (C, PPh₃), 133,7 (C4), 130,8, 130,7 (C, PPh₃), 129,7 (C, PPh₃), 124,3 (C3a), 110,1 (C5), 99,9 (C3). ¹⁵N NMR (DMF-*d*₇, ppm): 276,7 (N7), 188,9 (N1). FTIR (ν_{ATR} /cm⁻¹): 432w, 471m, 499s, 541vs, 609m, 689vs, 710s, 732s, 745s, 775w, 852w, 871m, 912w, 938m, 996m, 1026m, 1070m, 1100vs, 1165s, 1249m, 1283s, 1335m, 1385s, 1433vs, 1450s, 1478s, 1571 m, 1588m, 1682w, 2683w, 2751w, 2849m, 3054s, 3141m. FTIR (ν_{ATR} /cm⁻¹): 306w, 434w, 451m, 473m, 499vs, 507s, 541vs, 588m. Raman (cm⁻¹): 309w, 473w, 639w, 777w, 915w, 1000vs, 1030m, 1072m, 1102m, 1183m, 1289w, 1338w, 1469s, 1585s, 3056vs, 3146w, 3212w, 3345w. ESI+ MS (methanol, *m/z*): 721,4 (vyp. 721,2; 100%; [Au(PPh₃)₂]⁺), 655,2 (vyp. 655,0; 10%; {[Au(*5B*raza)(PPh₃)]+H}⁺). ESI– MS (methanol, *m/z*): 589,2 (vyp. 588,9; 100%; {[Au(*5B*raza)]–H}⁻), 195,2 (vyp. 195,0; 70%; {(*5B*raza)–H}⁻).

 $[Au(3Cl5Braza)(PPh_3)]$ (8): Anal. Vyp. pro C₂₅H₁₈N₂BrClPAu (M_r = 689,72): C, 43,53; H, 2,63; N, 4,06%; nalezeno: C, 43,25; H, 2,60; N, 3,88%. ¹H NMR (DMF-d₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 8.26 (1H, s, C6–H), 8.02 (1H, s, C4–H), 7.72 (15H, m, C–H, PPh₃), 7.72 (1H, s, C2–H). ¹³C NMR (DMF-*d*₇, SiMe₄, ppm): 154,0 (C7a), 143,2 (C6), 135,4, 135,3 (C, PPh₃), 133,4 (C2), 130,8, 130,6 (C, PPh₃), 130,2, 129,8 (C, PPh₃), 127,4 (C4), 121,1 (C3a), 110,8 (C5), 101,0 (C3). FTIR (v_{ATR}/cm⁻¹): 433m, 456m, 499vs, 541vs, 600m, 615m, 689vs, 710s, 728m, 746s, 781m, 839m, 874m, 927m, 996m, 1010s, 1026w, 1069m, 1099vs, 1147s, 1183s, 1207w, 1249s, 1290s, 1310w, 1330m, 1392vs, 1432vs, 1451s, 1476s, 1532w, 1554w, 1581w, 2682w, 2818w, 2861w, 3051m, 3084w, 3110m, 3143w, 3356w. FTIR (v_{ATR}/cm⁻¹): 311w, 431m, 447m, 500vs, 542vs, 589m. Raman (cm⁻¹): 278w, 308w, 342w, 447w, 503w, 546w, 618w, 694w, 712w, 731w, 783w, 851w, 931w, 1000vs, 1029m, 1073w, 1103m, 1159w, 1184w, 1262w, 1295w, 1310w, 1333w, 1395w, 1437w, 1456w, 1475m, 1533w, 1586m, 2987w, 3056vs, 3114w, 3142w, 3168m. ESI+ MS (methanol, *m/z*): 721,4 (vyp. 721,2; 100%; $[Au(PPh_3)_2]^+)$, 689,1 (vyp. 689,0; 5%; $\{[Au(3Cl5Braza)(PPh_3)]+H\}^+)$, 459,3 (vyp. 459,1; 10%; $[Au(PPh_3)]^+$), 231,1 (vyp. 230,9; 2%; $\{(3Cl5Braza)+H\}^+$). ESI– MS (methanol, m/z): 657,3 (vyp. 656,8; 100%; {[Au(*3Cl5Braza*)₂]–2H}⁻), 229,2 (vyp. 228,9; 45%; {(*3Cl5Braza*)– H}[−]).

[Au(*315Braza*)(PPh₃)]·0,15H₂O (9): *Anal.* Vyp. pro C₂₅H₁₈N₂BrIPAu (M_r = 781,17): C, 38,31; H, 2,35; N, 3,57%; nalezeno: C, 38,07; H, 2,14; N, 3,76%. ¹H NMR (DMF- d_7 , 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,23 (1H, *d*, 2,2, C6–H), 7,73 (17H, *m*, C4–H, C2–H, C–H, PPh₃). ¹³C NMR (DMF- d_7 , SiMe₄, ppm): 152,2 (C7a), 144,2 (C6), 143,10 (C2), 135,3, 135,1 (C, PPh₃), 132,8 (C4), 130,8, 130,7 (C, PPh₃), 130,2, 129,8 (C, PPh₃), 126,0 (C3a), 111,1 (C5), 110,8 (C5), 55,6 (C3). FTIR (ν_{ATR} /cm⁻¹): 444w, 501vs, 523m, 543s, 595m, 690vs, 709s, 747s, 774w, 842m, 876m, 929m, 985s, 1026w, 1071w, 1100vs, 1154m, 1181s, 1250m, 1288s, 1329m, 1381vs, 1433vs, 1453s, 1479m, 1577, 2889w, 3013w, 3050m, 3072w, 3100w. FTIR (ν_{ATR} /cm⁻¹): 319w, 343w, 436w, 446w, 500vs, 523s, 543vs, 589w, 596m. Raman (cm⁻¹): 279w, 285w, 321w, 346w, 435w, 500w, 600w, 618w, 693w, 712w, 778m, 931w, 1000vs, 1029m, 1071w, 1102m, 1160w, 1183w, 1252w, 1301m, 1332w, 1384w, 1436w, 1458m, 1532w, 1586s, 3019w, 3055vs. ESI+ MS (methanol, *m*/*z*): 780,9 (vyp. 780,9; 3%; {[Au(*3I5Braza*)(PPh₃)]⁺), 323,1 (vyp. 322,9; 2%; {(*3I5Braza*)+H}⁺). ESI– MS (methanol, *m*/*z*): 840,9 (vyp. 840,7; 100%; {[Au(*3I5Braza*)₂]-2H⁺), 321,2 (vyp. 320,8; 30%; {(*3I5Braza*)-H}⁻).

 $[Au(3Claza)(PEt_3)]$ (10): Anal. Vyp. pro C₁₃H₁₉N₂ClPAu (M_r = 466,70): C, 33,46; H, 4,10; N, 6,00%; nalezeno: C, 33,16; H, 4,1; N, 5,58%. ¹H NMR (DMF-*d*₇, 25 °C, SiMe₄, ppm): 8,19 (1H, d, 4,1, C6-H), 7,83 (1H, d, 7,6, C4-H), 7,24 (1H, s, C2-H), 6,89 (1H, m, C5-H), 1,80 (6H, m, C^{CH2}H), 1,16 (4H, m, C^{CH3}H). ¹³C NMR (DMF-*d*₇, SiMe₄, ppm): 154,15 (C7a), 141,80 (C6), 132,83 (C2), 124,99 (C4), 118,88 (C3a), 114,04 (C5), 100,79 (C3), 17,49, 17,25 (C^{CH2}) , 8,84 (C^{CH3}) . 15N NMR (DMF-d7, ppm): 266,7 (N7), 187,6 (N1). FTIR (v_{ATR}/cm^{-1}) : 436m, 537s, 569w, 595w, 640m, 691m, 711m, 735s, 765vs, 787m, 875w, 920m, 999vs, 1035s, 1114w, 1158s, 1192s, 1263s, 1294vs, 1323s, 1347m, 1378s, 1413m, 1452s, 1481m, 1533w, 1547m, 1590s, 1692w, 2642w, 2738m, 2876s, 2933vs, 2966vs, 3031s, 3062s, 3090s. Raman (cm⁻¹): 279w, 337w, 388w, 437w, 538w, 570w, 601w, 642w, 692w, 738w, 768vs, 924w, 982w, 1004w, 1039m, 1058w, 1267m, 1296m, 1328w, 1349m, 1380w, 1398w, 1415w, 1462w, 1482vs, 1547w, 1592w, 2737w, 2880m, 2914vs, 2934vs, 2971s, 3035m, 3063m, 3095w, 3178w. ESI+ MS (methanol, m/z): 467,3 (vyp. 467,1; 2%; {[Au(3Claza)(PEt₃)]+H}⁺), 433,3 (vyp. 433,2; 100%; [Au(PEt₃)₂]⁺), 315,2 (vyp. 315,1; 10%; [Au(PEt₃)]⁺). ESI– MS (methanol, m/z): 499,2 (vyp. 499,0; 5%; {[Au(3Claza)₂]-2H}⁻), 151,1 (vyp. 151,0; 10%; $\{(3Claza)-H\}^{-}$).

4. DISKUZE

Výše popsanými syntetickými postupy (viz Experimentální část) bylo připraveno deset Au(I) komplexů obecného vzorce $[Au(naza)(PR_3)] \cdot xH_2O$ s P-donorovými fosfiny (PPh₃, PEt₃) a různě substituovanými deriváty 7-azaindolu (naza), konkrétně [Au(aza)(PPh₃)]·0,25H₂O (1), $[Au(3Braza)(PPh_3)] \cdot 0.25H_2O$ (2), $[Au(3Claza)(PPh_3)]$ (3), $[Au(3Iaza)(PPh_3)]$ (4), $[Au(4Braza)(PPh_3)]$ (5), $[Au(2CH_34Claza)(PPh_3)]$ $[Au(5Braza)(PPh_3)]$ (6), (7), $[Au(3Cl5Braza)(PPh_3)]$ (8), $[Au(3I5Braza)(PPh_3)] \cdot 0,15H_2O$ (9) a $[Au(3Claza)(PEt_3)]$ (10). Připravené látky jsou za laboratorní teploty dobře rozpustné v acetonu, DMF, DMSO, chloroformu, methanolu a ethanolu. Omezeně rozpustné jsou ve vodě. Reakce vycházely připraveny které byly z HAuCl₄· $3H_2O$, ze výchozí zlatné komplexy [AuCl(PPh₃)] a [AuCl(PEt₃)] reakcí s nadbytkem PR₃ (PPh₃, PEt₃). Během těchto reakcí docházelo přídavkem příslušného fosfinu ke změně ze světle žlutého roztoku výchozí sloučeniny na bílou suspenzi (v případě [AuCl(PPh₃)], který bylo možné přímo odfiltrovat) resp. čirý bezbarvý roztok (pro [AuCl(PEt₃)]). Komplex [AuCl(PEt₃)], vytvářel po vyfoukání rozpouštědla dusíkem gelovitý produkt, který bylo obtížné vyizolovat. Jako vhodný způsob se vzhledem k omezené rozpustnosti této látky ve vodě jeví použité vysrážení z acetonového roztoku postupným přidáváním destilované vody. Z výchozích Au(I) komplexů byly finální produkty připraveny reakcí s příslušným derivátem 7-azaindolu v acetonu za přídavku 1M NaOH, který sloužil jako deprotonizační činidlo pro deriváty nazaH. Po přidání NaOH docházelo k postupnému zakalení roztoků vznikajícím v acetonu nerozpustným vedlejším produktem (NaCl). Reakce probíhaly po dobu 48 h při teplotě 50 °C. Jiné reakční podmínky, které byly v rámci optimalizace syntéz použity (např. za laboratorní teploty spolu výchozí sloučeniny nereagovaly, a to ani po sedmi dnech míchání, kratší reakční doba vedla k vyizolování směsí výchozích látek a produktu), nevedly k zmíněným cílovým produktům. Po zfiltrování vzniklých suspenzí byly filtráty čiré, bezbarvé. Postupným vyfoukáním rozpouštědla vznikly suspenze, ze kterých byly odfiltrovány finální produkty. Komplexy s ligandem PPh₃ (1-9) měly žluté až hnědé zbarvení, zatímco komplex s ligandem PEt₃ (10) byl pouze žlutý.

Obecný postup přípravy studovaných Au(I) komplexů musel být u komplexů **5** a **7** upraven, protože tyto komplexy se úplným vyfoukáním rozpouštědla vylučovaly ve formě

tmavě hnědého gelu, ze které následně produkty vykrystalizovaly až pod diethyletherem v ultrazvukové lázni. Poté byly i tyto látky odfiltrovány a vysušeny v exsikátoru nad silikagelem. Vzhledem k tomu, že se podařilo připravit sérii trifenylfosfino komplexů (1– 9), byla snaha i o nasyntetizování analogické série s jiným fosfinovým ligandem (PEt₃). Ukázalo se ovšem, že ačkoli byly syntézy těchto komplexů prováděny v různě dlouhých časových intervalech (2-6 dny), za různých reakčních podmínek (míchání za laboratorní teploty, dále při teplotě 50 °C) a s různými deriváty 7-azaindolu (azaH, *3Br*azaH, *3Cl*azaH, *3I*azaH, *4Cl*azaH, *4Br*azaH, *5Br*azaH), tak syntézy nevedly (s výjimkou komplexu 10) k produktům očekávaného složení. Např. syntézy s *3I*azaH, *4Cl*azaH, *4Br*azaH a *5Br*azaH poskytly suspenze se světle žlutou barvou, které ani po rekrystalizaci neodpovídaly předpokládanému složení, dále produkty s azaH a *3Br*azaH byly vyloučeny ve formě hnědého gelu a nepodařilo se je vyizolovat do pevného skupenství.

Empirické složení připravených sloučenin bylo ověřeno pomocí elementární analýzy, kdy odchylky vypočtených hodnot procentuálního zastoupení prvků C, N a H jsou od experimentálně zjištěných hodnot menší než 0,5%. U vybraných komplexů **1**, **2**, **3**, **4** a **9** byla provedena simultánní TG/DTA termická analýza (Obr. *31*). V *Tabulce 1* jsou uvedeny experimentálně zjištěné hodnoty dílčích (desolvatace) a celkových hmotnostních úbytků z provedených analýz v porovnání s hodnotami teoretickými. Bylo prokázáno, že komplexy **1**, **2** a **9** jsou solvatované (x = 0,25 pro komplexy **1** a **2**; 0,15 pro komplex **9** v obecném vzorci [Au(*naza*)(PPh₃)]·*x*H₂O), zatímco komplex **3** a **4** jsou nesolvatované (x = 0). U solvatovaných komplexů docházelo v rozmezí 70–137 °C k hmotnostnímu úbytku doprovázeném na DTA



Obrázek 31: Grafické znázornění výsledků TG/DTA termické analýzy pro komplexy [Au(*3Braza*)(PPh₃)]·0,25H₂O (**2**; vlevo) a [Au(*3Claza*)(PPh₃)] (**3**; vpravo)

křivce charakteristickým endoefektem (Obr. *31, Tabulka 1*). Pro tyto komplexy následovalo za zmíněným hmotnostním úbytkem plato, které přecházelo v další oblast změny hmotnosti, která pokračovala až do vytvoření finálního produktu termického rozkladu, kterým je zlato (Au). Rozdíl experimentálně zjištěných a vypočítaných celkových hmotnostních úbytků se pohyboval v akceptovatelném rozmezí 0,1-2,2 %.

Komplex	Desolvatace (K· $xH_2O \rightarrow K$)				Celkem	DTA (µV)		
	X	T (°C)	$\Delta m(vyp./nal.)$	T (°C)	$\Delta m(vyp./nal.)$			
1	0.25	77-135	0,8/0,8	77-667	65,3/63,4	197en, 216en, 287en, 514ex, 578ex		
2	0.25	70-100	0,7/0,6	70-732	69,5/67,8	84en, 205en, 242ex, 392ex, 461ex, 537ex		
3	-	-	-	158-726	67,7/67,6	203en, 276ex, 509ex, 621ex		
4	-	-	-	108-763	72/73,1	190 <i>ex</i> , 507 <i>ex</i>		
9	0.15	98-137	0,3/0,3	98-723	74,5/72,3	124en, 168en, 199ex, 437ex, 491ex, 527ex		

Tabulka 1: Výsledky simultánní TG/DTA termické analýzy.

Komplexy **1–10** byly charakterizovány pomocí IR a Ramanovy spektroskopie (Obr. *32, 33*), které prokázaly přítomnost obou typů ligandů (PR₃ i *n*aza) v připravených komplexech. Hodnoty z měření jsou uvedeny v experimentální části. Spektra komplexů byla porovnána se spektry výchozích látek ([AuCl(PPh₃)], [AuCl(PEt₃)], *n*aza) a s literaturou popisující fosfinozlatné komplexy [**17**] a 7-azaindol příp. jeho deriváty a komplexy [**56-58**]. Maxima píků charakteristických vibrací PPh₃ byly pro výchozí komplex [AuCl(PPh₃)] detekovány při 689, 1100, 1435, 1478 a 3066 cm⁻¹, přičemž tyto pásy byly přítomny také ve spektrech připravených komplexních sloučenin **1–9** v rozmezí 669-690, 1099-1103, 1432-1434, 1468-1480 a 3045-3056 cm⁻¹. Analogicky platí pro PEt₃, že maxima jeho vibrací (737, 1040, 1453, 2874, 2933, 2962 cm⁻¹) byla pozorována také ve výsledném komplexu **10** (735, 1035, 1453, 2874, 2933, 2962 cm⁻¹). Z porovnání spekter výchozích a finálních Au(I) komplexů je patrné, že spektra produktů, podle očekávání, obsahují větší počet píků, což je dáno přítomností *n*aza molekul v připravených látkách **1-10**. Maxima píků charakteristických skeletálních vibrací derivátů 7-azaindolu byly ve spektrech komplexů **1-10** detekovány při 1463-1481 a 1574-1590 cm⁻¹.



Obrázek 32: IR (vlevo) a Ramanovo spektrum (vpravo) pro [Au(3Cl5Braza)(PPh₃)] (8)



Obrázek 33: IR (vlevo) a Ramanovo spektrum (vpravo) pro [Au(3Claza)(PEt₃)] (10)

V hmotnostních spektrech získaných v kladném ionizačním módu (ESI+; Obr. *34*, *35*) byla prokázána přítomnost molekulových píku { $[Au(naza)(PR_3)]+H$ }⁺ připravených komplexních sloučenin, což potvrdilo předpokládané složení připravených komplexů (viz Experimentální část). Dále byly detekovány fragmenty připravených komplexů $[Au(PPh_3)]^+$ a {(nazaH)+H}⁺. Nicméně nejintenzivnější píky v ESI+ hmotnostních spektrech studovaných komplexů odpovídaly částici $[Au(PPh_3)_2]^+$ detekované při 721,2-721,4 *m/z* (vyp. 721,2 *m/z*). Spektra pro ionizaci v záporném módu (Obr. *34*, *35*) obsahovala píky, které svojí *m/z* hodnotou a izotopovým rozložením odpovídaly částicí $[Au(naza)_2]^-$ a {naza}⁻.



Obrázek 34: ESI+ (vlevo; (vložený detail molekulového píku) a ESI- (vpravo) hmotnostní spektrum komplexu [Au(*3I*aza)(PPh₃)] (4) rozpuštěného v methanolu



Obrázek 35: ESI+ (vlevo; vložený detail molekulového píku) a ESI- (vpravo) hmotnostní spektrum komplexu [Au(3Claza)(PEt₃)] (**10**) rozpuštěného v methanolu

NMR spektroskopie je, při absenci monokrystalů vhodných pro rentgenovou strukturní analýzu, zásadní analytickou technikou pro studium složení diamagnetických koordinačních sloučenin, tedy i zde popsaných Au(I) komplexů. Pro charakterizaci připravených látek byly použity ¹H a ¹³C NMR spektroskopie včetně 2D experimentů specifikovaných výše v experimentální části této práce, které slouží k přesnému přiřazení jednotlivých signálů ve zmíněných vodíkových a uhlíkových spektrech (Obr. *36*). Signály PPh₃ byly detekovány jako multiplety okolo 7,72-7,75 ppm (¹H NMR) resp. jako série signálů mezi 129,70 a 135,40 (¹³C NMR), v případě komplexu **10** byly NMR data porovnána s literaturou popisující

triethylzlatné komplexy [**59**]. V případě derivátů 7-azaindolu jsou polohy jednotlivých signálů závislé na substituci tohoto heterocyklu, společným rysem je absence N1–H signálů, který je ve spektrech výchozích látek při 11,70-12,43 ppm, což jednoznačně potvrzuje deprotonizaci těchto organických látek vlivem přidání báze během syntéz. Porovnáním ¹H a ¹³C NMR chemických posunů výchozích látek (*nazaH*) a finálních produktů (**1-10**) dostáváme tzv. koordinační posuny (*Tabulka 2*), z jejichž hodnot lze usuzovat na způsob koordinace takových ligandů. U třech komplexů (**6**, **7**, **10**) byly provedeny také ¹H–¹⁵N gs-HMBC experimenty, z jejichž výsledků byly vypočítány koordinační posuny $\Delta\delta$ ($\Delta\delta = \delta_{\text{komplex}} - \delta_{\text{ligand}}$; ppm) obou dusíků (N1, N7) příslušných derivátů 7-azaindolu (Obr. *37*). Pro komplex **6** jsou hodnoty rovny 12,5 ppm (N7) a 68,4 ppm (N1), pro druhý studovaný komplex **7** jsou to pak hodnoty -0,8 ppm (N7) a 48,0 ppm (N1) a pro komplex **10** jsou to hodnoty -8,1 ppm (N7) a 49,4 ppm (N1). Tyto výsledky ¹H–¹⁵N gs-HMBC jednoznačně prokazují koordinaci derivátů 7-azaindolu na centrální atom přes deprotonizovaný dusík N1, což koreluje s výraznými ¹³C NMR koordinačními posuny signálů uhlíků C2 a C7a sousedících s uvedeným koordinačním místem (*Tabulka 2*).



Obrázek 36: ¹H NMR (vlevo) a ¹³C NMR (vpravo) spektrum pro komplex [Au(*3Claza*)(PPh₃)] (**3**) s přiřazením signálů příslušného derivátu 7-azaindolu

Komplex	C2H	СЗН	C4H	C5H	C6H	C2	C3	C3`	C4	C5	C6	C7`
1	-0,03	-0,12	-0,08	-0,18	-0,13	11,60	-0,30	2,20	-0,47	-0,84	-1,18	10,97
2	-0,13	-	-0,05	-0,17	-0,11	7,49	-1,37	1,82	-0,38	-0,88	-1,03	8,33
3	-0,10	-	-0,08	-0,17	-0,11	9,88	-1,48	1,82	-0,43	-0,82	-1,29	8,18
4	-0,09	-	-0,02	-0,17	-0,11	11,00	0,72	1,66	-0,59	-0,79	-1,20	8,16
6	-	-0,07	-	-0,19	-0,07	8,43	-0,24	1,19	-0,26	-2,18	-2,01	7,97
7	-0,08	-0,15	-0,10	-	-0,20	11,69	-0,99	2,19	3,43	-1,00	-1,30	8,52
8	-0,11	-	-0,14	-	-0,13	7,85	-1,13	1,79	-0,51	-0,98	-1,35	8,20
9	-0,16	-	-0,17	-	-0,12	12,84	2,56	-3,08	-0,30	-1,70	-0,22	8,32
10	-0,49	-	-0,14	-0,31	-0,16	9,38	-1,89	1,20	-0,84	-2,38	-2,49	6,73

Tabulka 2: Hodnoty ¹H a ¹³C NMR koordinačních posunů pro připravené komplexy.



Obrázek 37: ¹H–¹⁵N gs-HMBC spktrum pro [Au(*5Br*aza)(PPh₃)] (**7**)

5. ZÁVĚR

Bakalářská práce se zabývá syntézou a charakterizací deseti připravených koordinačních sloučenin obecného vzorce $[Au(naza)(PR_3)] \cdot xH_2O,$ konkrétně $[Au(aza)(PPh_3)] \cdot 0.25H_2O$ (1), $[Au(3Braza)(PPh_3)] \cdot 0.25H_2O$ (2), $[Au(3Claza)(PPh_3)]$ (3), $[Au(3Iaza)(PPh_3)]$ (4), $[Au(4Braza)(PPh_3)]$ (5), $[Au(2CH_34Claza)(PPh_3)]$ (6), $[Au(5Braza)(PPh_3)]$ (7), $[Au(3Cl5Braza)(PPh_3)]$ (8), $[Au(3I5Braza)(PPh_3)] \cdot 0,15H_2O$ (9) a [Au(3Claza)(PEt₃)]. Pomocí použitých technik (elementární analýzy (C, H, N, S), IR, Ramanovy, ¹H, ¹³C a ¹⁵N NMR spektroskopie, dále hmotnostní spektrometrií (ESI+, ESI-) a termickou analýzou (TG/DTA)) bylo možné připravené komplexní sloučeniny charakterizovat. Na základě výsledků se předpokládá, že sloučeniny mají lineární geometrii. IR spektroskopie poskytla charakteristické vibrace PPh₃, PEt₃ a naza v připravených komplexních sloučeninách. NMR spektroskopie poskytla informace o způsobu koordinace organických ligandů nazaH na centrální atom, z koordinačních posunů zjištěných na N1 v porovnání s N7 je možné usuzovat, že ke koordinaci dochází přes atom N1 azaindolu. Studium látek by mělo do budoucna pokračovat biologickým testováním, v rámci kterého by měla být studována biologická aktivita (např. in vitro protinádorová nebo protizánětlivá) připravených komplexních sloučenin.

6. POUŽITÁ LITERATURA

- 1. Koch R.: Dtsch. Med. Wochenschr. 16, 756 (1890).
- 2. Sutton B. M.: Gold Bull., **19**, 15 (1986).
- 3. Sutton B. M. a kol.: J. Med. Chem. 15, 1095 (1972).
- 4. Alessio E.: *Bioinorganic medicinal chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany 2011. ISBN 978-3-527-32631-0.
- Greenwood N. N., Earnshaw A.: *Chemie prvků*. Informatorium, Praha 1993. ISBN 80-85-427-38-9.
- Kameníček J., Šindelář Z., Pastorek R.: *Anorganická chemie*. UP v Olomouci, Olomouc 2009. ISBN 978-80-244-2387-6.
- 7. Helslop R. B. a kol.: *Anorganická chemie, průvodce pro pokročilé studium*. SNTL-Nakladatelství technické literatury, Praha 1982.
- 8. Cotton F. A., Wilkinson G.: Anorganická chemie. Academia Praha, Praha 1973.
- 9. Benedek T. G.: J. Hist. Med. All. Sci. 59, 50 (2000).
- 10. Kean W. F. a kol.: Semin. Arthritis. Rheum. 14, 95 (1985).
- 11. [online]. [cit. 2013-listopad-13]. Dostupné z: http://old.lf3.cuni.cz/studium/materialy/ revmatologie/zanetliva.html
- 12. Abdou H. A. a kol.: Structures and properties of gold(I) complexes of interest in biochemical applications,1661 (2009).
- 13. Gielen M. a kol.: *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents*. John Wiley & Sons Inc, England 2005. ISBN 0-470-86403-6.
- 14. Bau J. a kol.: J. Am. Chem. Soc. 120, 9380 (1998).
- 15. Graham G. G. a kol.: Biochem. Pharmacol. 11, 1697 (1990).
- 16. Graham G. G. a kol.: Metal-Based Drugs. 1, 395 (1994).
- 17. Elder R. C. a kol.: J. Reumatol. 20, 268 (1993).

- 18. Sadler P. J. a kol.: Metal complexes in medicine 4, 863 (1998).
- 19. Hošek J. a kol.: Effect of 2-Chloro-Substitution of Adenine Moiety in Mixed-Ligand Gold(I) Triphenylphosphine, (2013).
- 20. Dvořák Z. a kol.: Influence of gold(I) complexes involving adenine derivatives on major drug–drug interaction pathway, 2331 (2013).
- 21. Trávníček Z. a kol.: Anti-inflammatory Active Gold(I) Complexes Involving 6substituted Purine Derivates **55**, 4568 (2012).
- 22. Gautier A. a kol.: Advances in metal–carbene complexes as potent anti-cancer agents, 23 (2011).
- 23. Ott, I.: On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs, 1670 (2009).
- 24. Brana M. F. a kol.: Curr. Med. Chem. -Anticancer Agents 1, 37 (2001).
- 25. Mayer A. a kol.: Phosphine-bridged dinuclear gold(I) alkynyl complexes: Thioredoxin redustase inhibition, 72 (2013).
- 26. Berners-Price S. J. a kol.: Cancer Res., 5486 (1986).
- 27. Berners-Price A. J. a kol.: Coord. Chem. Rev. 186, 303 (1998).
- 28. Liu J. L. a kol.: J. Inorg. Biochem. 102, 303 (2008).
- 29. Humphreys A. S. a kol.: Dalton Trans., 4943 (2007).
- 30. Caruso F. a kol.: Biochem. Pharmacol. 73, 773 (2007).
- 31. Baker M. V. a kol.: Dalton Trans., 3708 (2006).
- 32. Matthew M. J. a kol.: Carcinogenesis Advance Access, 2008.
- 33. Berners-Price S. J. a kol.: Metallomics. 3, 863 (2011).
- 34. Nomiya K. a kol.: J. Inorg. Biochem. 78, 363 (2000).
- 35. [online]. [cit. 2014-Duben-05]. Dostupné z: http://nemoci.vitalion.cz/malarie/
- 36. Navarro M. a kol.: Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases.40, 1937 (1997).

- 37. Kataoka K. a kol.: J. Biol. Chem. 276, 34074 (2001).
- 38. House T. G.: *Use of inorganic chemistry in medicine*. The Royal Society of Chemistry, Manchester 1999. ISBN 0-85404-444-2.
- 39. Hall T. J. a kol.: Inflamm. Res. 45, 230 (1996).
- 40. Wang X. a kol.: Towards the rational design of platinum(II) and gold(III) complexes as antitumour agents, 1521 (2008).
- 41. Abdou E. H. a kol.: Structures and properties of gold(I) complexes of interest in biochemical applications, 1661 (2009).
- 42. Kostova I.: Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 6, 19 (2006).
- 43. Rigobello M. P. a kol.: Free Radical Biol. Med. 43, 370 (1998).
- 44. Saggioro D. a kol.: Chem. Biol. 14, 1128 (2007).
- 45. Kelly J. a kol.: Cycloaurate Gold(III) Possible Alternatives to cisplatin, 102 (2009).
- 46. [online]. [cit. 2014-Duben-30]. Dostupné z: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/ assay.cgi?aid=202495
- 47. Parish R. V. a kol.: Inorg. Chem. 35, 1659 (1996).
- 48. Motley D. M.: Synthesis and Characterization of Square-Planar Gold(III) Comlexes with various ligands. ProQuest, 2008.
- 49. Marcon G. a kol.: J. Med. Chem. 45, 1627 (2002).
- 50. Bruno B. a kol.: Structure and Cytotoxic Properties of Some Selected Gold(III) Complexes **72**, 221 (1999).
- 51. Ronconi L. a kol.: Inorg. Chem. 44, 1867 (2005).
- 52. Dabrowiak J. C.: *Metals in Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd., United Kingdom 2009. ISBN 978-0-470-68197-8.
- 53. To Y. F. a kol.: Gold(III) porphyrin complex is more potent than cisplatin in inhibiting growth of nasopharyngeal **124**, 1971 (2009).
- 54. Sun R. W.Y. a kol.: Coord. Chem. Rev. 253, 1682 (2009).

- 55. Sun R. W.Y. a kol.: Some use of transition metal complexes as anticancer and anti-HIV agents, 4884 (2007).
- 56. Karthikeyan, B.: Spectrochimica Acta Part A 64, 1083 (2006).
- 57. Poitras, J. a kol.: Can. J. Chem. 70, 2846 (1992).
- 58. Štarha, P. a kol: J. Inorg. Biochem. 115, 57 (2012)
- 59. Saeed, A. a kol.: J. Inorg. Biochem. 88, 44 (2002).