

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra anorganické chemie



**Komplexy mědi se Schiffovými bázemi
odvozenými od 8-aminochinolinu a studium jejich
potenciální antibakteriální aktivity**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

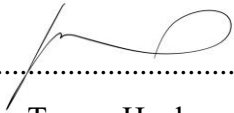
Autor:	Tereza Hankeová
Studijní obor:	Bioanorganická chemie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	prof. RNDr. Pavel Kopel, Ph.D.

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 29. 4. 2024


.....
Tereza Hankeová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucímu školiteli, panu prof. RNDr. Pavlu Kopelovi, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady při vypracování mé bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala zaměstnancům Katedry anorganické chemie panu Mgr. Peteru Antalovi, Ph.D. za měření infračervené spektroskopie a UV-VIS spektroskopie, panu Ing. Ivanu Němcovi, Ph.D. za rentgenovou strukturní analýzu, paní Mgr. Kamile Petrželové, Ph.D. za měření lipofility a paní Pavle Richterové za provedení elementární analýzy. Mé poděkování patří také zaměstnankyni Katedry fyzikální chemie paní Mgr. Lucii Hochvaldové, Ph.D. za testování antibakteriální aktivity. Děkuji také panu vedoucímu Katedry anorganické chemie panu doc. Ing. Radovanu Herchelovi, Ph.D. za umožnění vypracování mé bakalářské práce na půdě Katedry anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Tereza Hankeová
Název práce: Komplexy mědi se Schiffovými bázemi odvozenými od 8-aminochinolinu a studium jejich potencionální antibakteriální aktivity
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:

Předmětem této bakalářské práce jsou komplexní sloučeniny mědi s ligandy Schiffových bází odvozených od 8-aminochinolinu. Teoretická část práce zahrnuje provedení literární rešerše na téma Schiffovy báze. Jejím cílem je seznámit čtenáře s problematikou sloučenin od historie a základní charakteristiky včetně mechanismu nukleofilní adice až po biologickou aktivitu zahrnující antibakteriální nebo protinádorovou aktivitu. V teoretické části jsou zahrnuty i některé již v literatuře uvedené komplexy mědi s ligandy Schiffových bází shodující se s připravovanými ligandy v praktické části práce. Cílem praktické části bakalářské práce je syntéza komplexů mědi, které předchází syntéza ligandů Schiffových bází odvozených od 8-aminochinolinu se salicylaldehydem a 2-pyridinkarbaldehydem a následné testování potencionální antibakteriální aktivity těchto sloučenin. Po ověření struktury pomocí rentgenové strukturní analýzy a charakterizaci komplexů pomocí analytických metod (IČ, UV-VIS spektroskopie) byla testována antimikrobiální aktivita komplexů. Výsledkem bylo stanovení hodnot minimálních inhibičních koncentrací pro všechny testované komplexy na kmenech bakterií *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* a *Pseudomonas aeruginosa*.

Klíčová slova: komplex, měď, Schiffova báze, ligand, syntéza, antibakteriální aktivita
Počet stran: 56
Jazyk: čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Tereza Hankeová
Title: Copper complexes with Schiff bases derived from 8-aminoquinoline and study of potential antibacterial activity
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:

The subject of this bachelor thesis is copper coordination compounds with Schiff base ligands derived from 8-aminoquinoline. The theoretical part of the thesis includes a literature search on the topic of Schiff bases. It aims to introduce the reader to the compounds from the history and basic characteristics, including the mechanism of nucleophilic addition and biological activity, including antibacterial or anticancer activity. In the theoretical part, some copper complexes with Schiff base ligands already reported in the literature are included, coinciding with the ligands prepared in the practical part of the work. The aim of the practical part of the bachelor thesis is the synthesis of copper complexes preceded by the synthesis of Schiff base ligands derived from 8-aminoquinoline with salicylaldehyde and 2-pyridinecarbaldehyde and testing the potential antibacterial activity of these compounds. After structure verification by X-ray structural analysis and characterization of the complexes by analytical methods (IR, UV-VIS spectroscopy), the antimicrobial activity of the complexes was tested. As a result, minimum inhibitory concentration values were determined for all tested complexes on *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, and *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords: complex, copper, Schiff base, synthesis, antibacterial activity
Number of pages: 56
Language: Czech

OBSAH

ÚVOD	7
1 TEORETICKÁ ČÁST.....	8
1.1 Historie Schiffovýchází	8
1.2 Obecná charakterizace Schiffovýchází.....	9
1.2.1 Příprava iminů	10
1.3 Biologická aktivita Schiffovýchází	11
1.3.1 Antibakteriální vlastnosti.....	11
1.3.2 Antimykotická aktivita	13
1.3.3 Protinádorová aktivita	14
1.4 Léčiva na bázi azomethinů	15
1.5 Koordinační sloučeniny mědi.....	16
1.5.1 Měď	16
1.5.2 Chinolin	17
1.5.3 8-aminochinolin.....	17
1.5.4 Schiffovy báze odvozené od 8-aminochinolinu	18
1.5.5 Komplexy mědi se Schiffovými bázemi odvozené od 8-aminochinolinu.....	19
2 PRAKTICKÁ ČÁST	24
2.1 Použité chemikálie	24
2.2 Použité přístroje.....	24
2.3 Příprava sloučenin	25
2.3.1 Příprava ligandů Schiffovýchází	25
2.3.2 Příprava komplexů mědi se Schiffovými bázemi.....	26
2.3.3 Měření lipofility	33
3 VÝSLEDKY A DISKUZE.....	34
3.1 Charakterizace pomocí infračervené spektroskopie	34
3.2 Charakterizace pomocí UV-VIS spektroskopie	35
3.3 Rentgenová strukturní analýza	36
3.4 Měření lipofility	42
3.5 Testování antibakteriální aktivity.....	45
ZÁVĚR.....	47
POUŽITÁ LITERATURA.....	48
SEZNAM OBRÁZKŮ	53
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	55

ÚVOD

V posledních letech je příprava a zkoumání komplexních sloučenin obsahujících ve své struktuře Schiffovy báze jedním z oblíbených témat vědců. Jedním z hlavních důvodů je hledání nových potencionálních léčiv, jež by například mohly skvěle konkurovat všem známému chemoterapeutiku cis-platině ^(1, 2) v rámci léčby nádorových onemocnění, případně nahradit antibiotika v léčbě některých bakteriálních onemocnění ^(3, 4). Tyto sloučeniny obsahující ve své struktuře azomethinovou skupinu se totiž výborně uplatňují v lidském organismu například v rámci imunitního systému, konkrétně při aktivaci T-lymfocytů reakcí antigen prezentujících buněk s receptory T-lymfocytů ⁽⁵⁾. Jak bylo v mnohé literatuře dokázáno, měď je pro své vlastnosti vhodným kovem pro koordinaci s iminovou skupinou a tvorbu těchto potencionálních léčiv ⁽⁶⁾. Právě pro své prokázané antibakteriální, cytotoxické nebo protizánětlivé účinky jsou komplexy Schiffových bází předmětem zkoumání v rámci farmaceutického průmyslu ⁽⁷⁾.

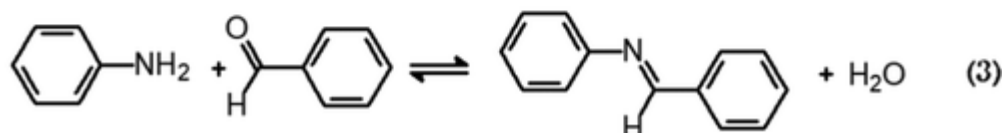
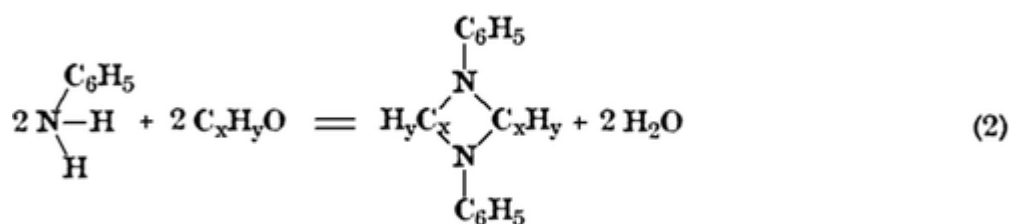
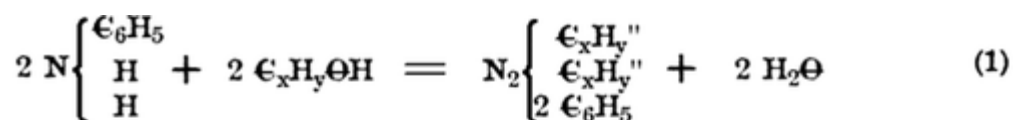
Cíle mé bakalářské práce:

- Vypracování literární rešerše na téma Schiffovy báze včetně biologické aktivity těchto sloučenin.
- Syntéza Schiffových bází odvozených od 8-aminochinolinu a následná syntéza komplexů mědi s těmito ligandy.
- Charakterizace těchto komplexů pomocí vhodných analytických metod ve spolupráci se zaměstnanci Katedry anorganické chemie.
- Testování antibakteriální aktivity připravených komplexů na různých kmenech bakterií ve spolupráci se zaměstnanci Katedry fyzikální chemie.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Historie Schiffových bází

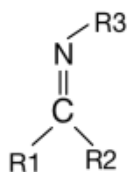
Pojem Schiffova báze je úzce spojen se jménem německého chemika Huga Schiffa, který v březnu roku 1864 v Pise jako úplně první publikoval práci, v jejíž druhé části popsal chemickou reakci primárních aminů s karbonylovými sloučeninami. Zavedl tak používání úplně nové skupiny organických látek, která se stala okamžitě předmětem nejen biologického výzkumu ⁽¹⁾. Nově objevený druh chemických sloučenin popsal ve své práci na reakci anilinu s aldehydy. Schiffova reakce č. 1 popisuje konkrétní reakci z autorovy publikace jako nukleofilní adici 2 mol anilinu s 2 moly aldehydu (ať už alifatického nebo aromatického) za vzniku 1 molu báze a 2 molů vody. Reakci č. 2, zobrazující strukturní vzorec produktu publikoval až posléze. Předpokládal, že produkt bude mít cyklickou strukturu pro dosažení plné valence dusíku, neboť neznal dvojnou vazbu a nebyl si tedy schopen ještě představit podobu iminové skupiny, kterou objevil. Reakce č. 3 popisuje současnou moderní verzi přípravy báze, v níž neodpovídá stereochemické množství reaktantů (1 mol anilinu + 1 mol benzaldehydu) Schiffově původní přípravě ⁽³⁾. Jeden z prvních způsobů přípravy těchto sloučenin kondenzací karbonylů a aminů pomocí azeotropní destilace a následné filtrace vzniklé vody pomocí molekulových sít. Později bylo objeveny i jiné metody přípravy ⁽¹⁰⁾.



Obrázek 1. Konkrétní přípravy iminů dle Huga Schiffa (1,2), Modelové strukturní schéma reakce anilinu s benzaldehydem (3) ⁽⁹⁾.

1.2 Obecná charakterizace Schiffových bází

Schiffovy báze jsou rozsáhlou skupinou sloučenin charakteristických přítomností dvojně vazby spojující atomy uhlíku a dusíku. Dle IUPAC lze tyto látky správně definovat jako iminy ⁽⁸⁾. Mnozí je však považují za obdobu azomethinů ⁽¹¹⁾. Široké spektrum těchto látek je dáno škálou různých alkylových a arylových substituentů. V koordinační chemii jsou iminy velmi často používanými ligandy odvozenými obvykle od aromatických aldehydů a alkyldiaminů ⁽¹²⁾. Iminový dusík vykazuje π -akceptorové vlastnosti, které vypovídají o jeho zásadité povaze. Ligandy tohoto typu mohou být v závislosti na množství donorových atomů (dusíků) mono, di, tri až polydentární a jejich výsledná povaha závisí jak na vlastnostech konkrétního použitého karbonylu, tak na konkrétním aminu. Zásaditost těchto sloučenin hraje roli především ve tvorbě a stabilizaci komplexů. Ligandy Schiffových bází lze jednoduše koordinovat s velkým množstvím přechodných kovů v různých oxidačních stavech ⁽¹⁰⁾. Například Schiffova báze tvořená imidazolovým kruhem poskytuje vhodné donor-akceptorové vlastnosti pro koordinačně kovalentní vazbu s Cu^{+II} ionty ⁽¹³⁾.

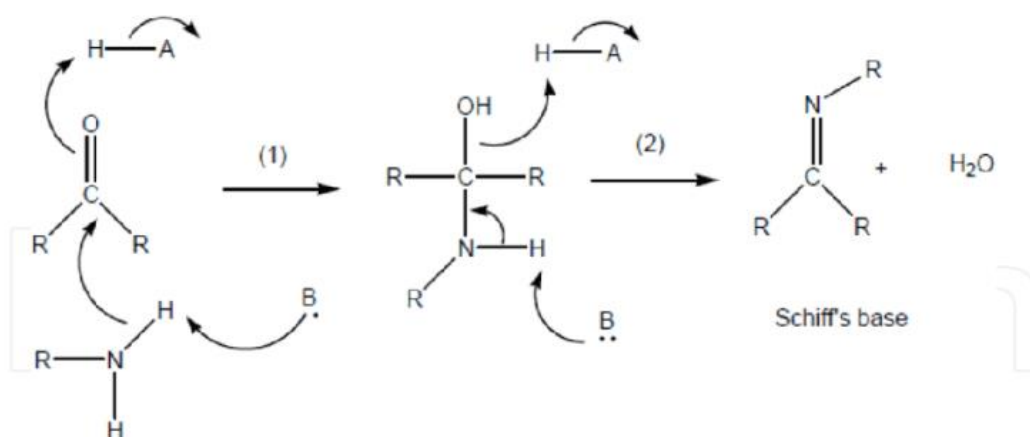


Obrázek 2. Obecná struktura Schiffovy báze. Libovolné alkyly, aryly (R_1 , R_2 , R_3).

Nalézt je lze jak volně v přírodě, tak je připravit v laboratoři ⁽⁸⁾. Corrinové komplexy se vyskytují volně v přírodě. Ve skutečnosti se ale využívají především právě ty uměle připravené. Schiffovy báze vykazují širokou škálu biologické aktivity a využívají se hojně pro průmyslové účely ⁽¹⁰⁾. Přírodními zástupci tvorby této sloučeniny mohou být například vzniklé meziprodukty mnoha metabolických drah a procesů. Vhodným příkladem může být aminokyselina alanin, která v těle reaguje s karbonylem vitamínem B₆ (pyridoxal-fosfátem) za vzniku iminové skupiny ⁽¹⁴⁾. Uměle připravené v laboratoři se pak tyto látky využívají například v katalýze nebo pro svoje antibakteriální vlastnosti. Právě z důvodu cenové přijatelnosti a dostatečné chemické a tepelné stability jsou vhodnými oxidativními katalyzátory organických substrátů ⁽¹⁵⁾. Schiffovy báze vykazují širokou škálu biologické aktivity zahrnující antibakteriální, antipyretické, antimalarické, protizánětlivé nebo antimykotické vlastnosti ⁽⁷⁾. Biologická aktivita bude popsána v dalších kapitolách práce.

1.2.1 Příprava iminů

Azomethinová skupina, charakteristická vazbou C=N, vzniká kondenzační reakcí karbonylů s primárními aminy. Celý proces nukleofilní adice je zahájen atakem volného elektronového páru primárního aminu (nukleofilu) na karbonylovou skupinu ⁽¹⁴⁾. V závislosti na použitém karbonylu pak vznikají aldiminy nebo ketiminy ⁽¹⁰⁾. Obecně ale mnohem ochotněji reagují aldehydy než ketony ⁽¹⁶⁾. Následně probíhá přenos protonu z atomu dusíku na atom kyslíku za vzniku aminoalkoholu tzv. hemiaminalu. Kyselá skupina H₃O⁺, představující katalyzátor reakce, poté ve formě protonu reaguje s kyslíkem hemiaminalové skupiny, a tím dochází k přeměně –OH skupiny na lépe odstupující skupinu (-O⁺H₂). Poté dochází k odštěpení molekuly vody a vzniká iminiový ion. Následné odštěpení protonu z atomu dusíku vede ke vzniku konečného produktu a regeneraci molekuly katalyzátoru H₃O⁺ ⁽¹⁴⁾. Rychlost této reakce typu nukleofilní adice lze ovlivnit změnou pH. Jak již bylo výše zmíněno, tak je k protonizaci neutrálního hemiaminalu za vzniku lépe odstupující skupiny (-O⁺H₂) zapotřebí přítomnosti kyselého prostředí. V případě příliš vysokého (bazického) pH tedy reakce proběhne s velmi malou rychlostí. Naopak velmi nízké (silně kyselé) pH způsobuje úplnou protonizaci primárního aminu již v prvním kroku reakce a nukleofilní adice tedy neproběhne vůbec. Optimální pH těchto reakcí je stanoveno na hodnotu 4,5, kdy vzniká kyselé prostředí, ale pouze slabě a nedochází tak k protonizaci aminu jako reaktantu. Pro dosažení maximální možné rychlosti této kondenzační reakce je tedy potřeba dodržet specifické podmínky ⁽¹⁴⁾.



Obrázek 3. Schéma nukleofilní adice – příprava Schiffovy báze ⁽¹⁰⁾.

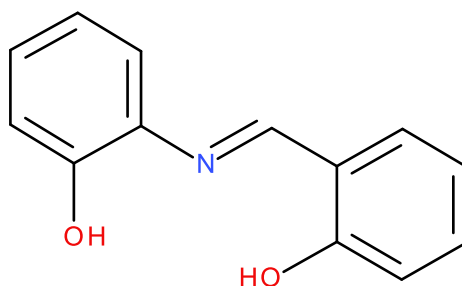
1.3 Biologická aktivita Schiffových bází

Iminové skupiny jsou přítomny jak v přírodních, tak i nepřírodních sloučeninách. Právě přítomnost této skupiny je rozhodující při popisu biologických aktivit daných látek ⁽³⁾. Ukázalo se, že právě Schiffovy báze vykazují široký rozsah biologické aktivity zahrnující antibakteriální, antifungicidní, antimalarické, antivirové, antipyretické nebo protizánětlivé vlastnosti ⁽¹⁷⁾.

1.3.1 Antibakteriální vlastnosti

Zvýšení úmrtnosti související s infekčními onemocněními je úzce spjata s bakteriemi rezistentními vůči antibiotikům. Nedostatek účinné léčby těchto onemocnění je proto velkým problémem ⁽¹⁸⁾ a tedy i předmětem zkoumání a vývinu nových léčiv ⁽⁴⁾. A právě Schiffovy báze byly v této oblasti označeny za vhodné adepty s potřebnými vlastnostmi.

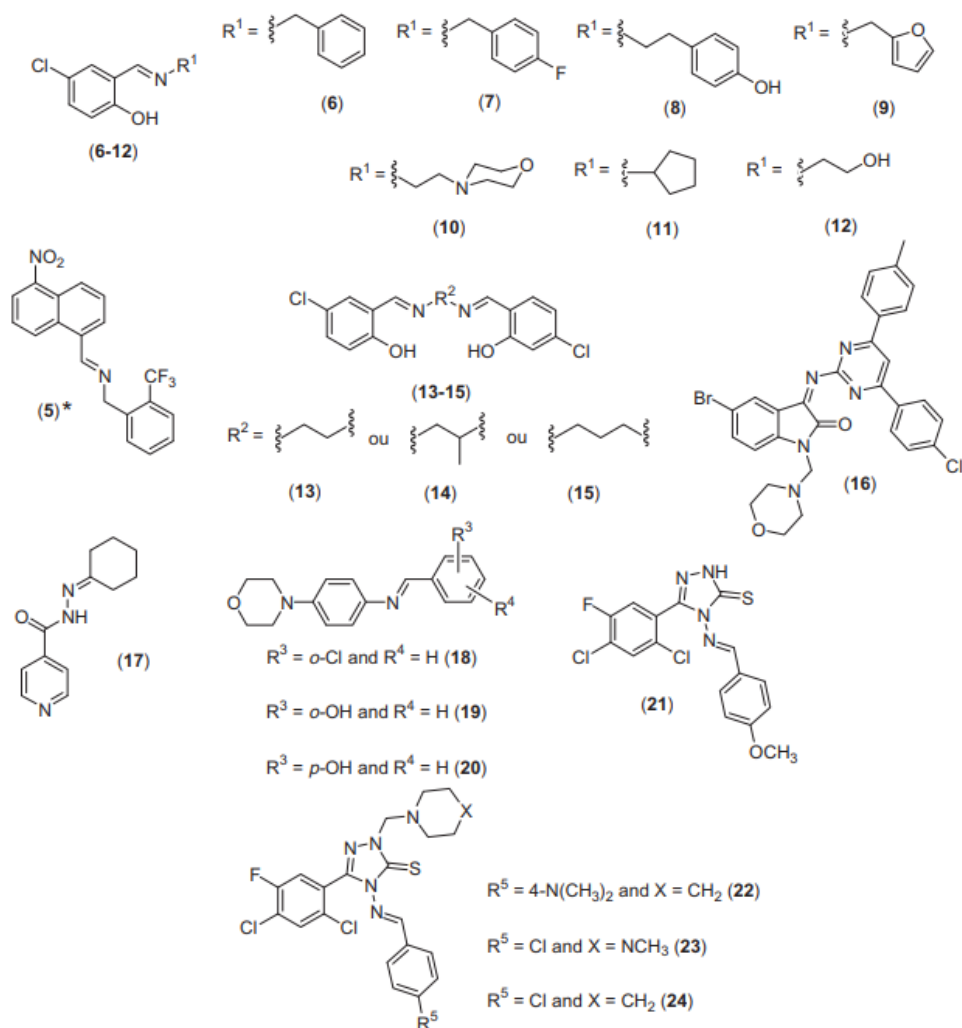
N-(salicyliden)-2-hydroxyanilin je jedním z vhodných příkladů uměle připravené látky mající antibakteriální účinky proti *Mycobacterium tuberculosis*, vykazující hodnotu minimální inhibiční koncentrace (MIC) 8 µg/ml. ⁽¹⁹⁾ Selektivita této sloučeniny byla ověřena pomocí experimentu s makrofágy J774. Výsledkem pozorování bylo, že na makrofágy nebyl vyvíjen žádný cytotoxický účinek, a to ani v případě, kdy byla látka testována s koncentrací až 1000 µg/ml. Vysoká selektivita látky byla tedy prokázána tím, že valná většina (80%) makrofágů byla schopna života i za experimentálních podmínek ⁽³⁾.



Obrázek 4. Struktura Schiffovy báze *N*-(salicyliden)-2-hydroxyanilinu vykazující antibakteriální vlastnosti.

Další publikace pak popisuje syntézy a s ní související antimikrobiální aktivitu na řadě Schiffových bází připravených kondenzací 5-chloro-salicyladehydu s primárními aminy ⁽²⁰⁾. Mezi vzniklými deriváty byly nejméně aktivní alespoň proti jednomu bakteriálnímu druhu Schiffovy báze č. 6-15 (obrázek 5). Nejčastěji inhibovaným kmenem bakterií byl *Pseudomonas fluorescens*, který byl inhibován hned 9 různými Schiffáty, konkrétně č. 6-11 a 13-15 (obrázek 5). Hodnoty minimálních inhibičních koncentrací se pohybovaly v rozmezí od 2,5 do 5,2 µg/ml.

Hodnota MIC pro referenční lék kanamycin, inhibující stejný kmen bakterií byla 3,9 $\mu\text{g/ml}$. Druhým čteně inhibovaným kmenem byly bakterie rodu *E. Coli*, proti nimž byly účinné Schiffovy báze č. 6, 7, 9, 10, 11, 14 a 15 (obrázek 5). Hodnoty MIC se v tomto případě pohybovaly mezi 1,6 – 5,7 $\mu\text{g/ml}$. *B. subtilis* byl citlivý pouze na sloučeninu č. 14 (MIC = 1,8 $\mu\text{g/ml}$) a pro *S. aureus* nabývala hodnota MIC 3,1 $\mu\text{g/ml}$ resp. 1,6 $\mu\text{g/ml}$ pro báze č. 6 a 7 (obrázek 5) ⁽²⁰⁾.



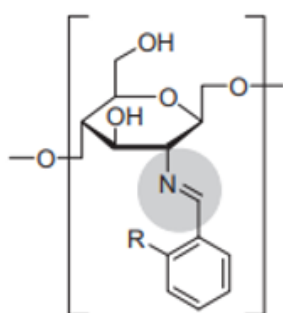
Obrázek 5. Struktury Schiffových bází zkoumaných na antibakteriální aktivitu ⁽³⁾.

1.3.2 Antimykotická aktivita

Také s plísňovými onemocněními narůstá počet život ohrožujících infekcí. Plísně totiž nepostihují pouze povrchové oblasti, ale především vnitřní tkáně ⁽²¹⁾. Zvyšující se počet infekcí souvisí například se zvyšujícím se věkem, náročnými chirurgickými zákroky, při imunosupresivní terapii, léčbě nádorů nebo AIDS ⁽²²⁾. Z těchto důvodů je velmi nezbytné hledání a vývoj nových antimykotických léčiv ⁽²³⁾ a některé Schiffovy báze se jeví jako vhodní adepti pro léčbu plísňových onemocnění.

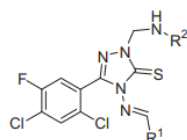
Mezi fytopatogenní houby, výrazně ovlivňující produkci různých druhů brukvovitých plodin (květáku, brokolice nebo zelí) patří *Alternaria brassicae* a *Alternaria brassicicola*. Přípravou již jednou výše zmíněné Schiffovy báze *N*-(salicyliden)-2-hydroxyanilinu (obrázek 4) o koncentraci 0,05 mg/ml a následným testováním byla zjištěna 67-68% inhibice růstu těchto hub ⁽²⁴⁾.

Schiffovy báze odvozené od chitosanu (Obrázek 6) byly taktéž prokázány jako látky s antimykotickými vlastnostmi. Inhibice růstu pomocí těchto látek byla účinná pro *Botrytis cinerea* z 26-33 % a pro *Colletotrichum lagenarium* až 35-38 %. ⁽²⁵⁾



Obrázek 6. Schiffovy báze odvozené od chitosanu ⁽³⁾.

Také Schiffovy báze obsahující ve své struktuře 2,4-dichlor-5-fluorfenylový zbytek (obrázek 7) prokazatelně inhibují růst klinicky významných patogenních hub. Řadí se zde například *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton mentagrophytes* nebo *Penicillium marneffeii*. Hodnoty minimálních inhibičních koncentrací těchto látek byly stanoveny na 6,3 – 12,5 µg/ml. Lze tedy říci, že jsou stejně účinné jako referenční léčivo flukonazol ⁽²⁶⁾.



$R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ and $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (31)

$R^1 = 3\text{-Cl-4-F-C}_6\text{H}_4$ and $R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (32)

$R^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ and $R^2 = \text{Piperonyl}$ (33)

$R^1 = 3\text{-Cl-4-F-C}_6\text{H}_4$ and $R^2 = \text{Piperonyl}$ (34)

Obrázek 7. Struktury 2,4-dichlor-5-fluorfenylových derivátů Schiffovy báze ⁽³⁾.

Celkově souhrn popisující všechny zmíněné studie Schiffových bází s antimykotickými účinky vypovídá o skromném dosavadním prozkoumání této oblasti biologické aktivity iminových sloučenin ⁽³⁾.

1.3.3 Protinádorová aktivita

Rakovina je závažné, život ohrožující onemocnění, projevující se tvorbou abnormálních buněk, které se nekontrolovatelně šíří lymfou či krví a shlukují se v nádory. Nezhoubné nádory se v těle dále nešíří a odstraňují se převážně chirurgicky. Zhoubné nádory se však šíří po celém organismu a tvoří nádory i v jiných orgánových soustavách. Léčbu zhoubných nádorů pomocí chemoterapie, hormonální terapie nebo imunoterapie doprovází spousta nežádoucích účinků, a proto jsou vyhledávány jiné alternativní možnosti léčby. I zde se jeví jako potenciálně vhodné alternativy léčiv Schiffovy báze. V posledních letech byly připraveny Schiffovy báze nebo jejich komplexní sloučeniny s přechodnými kovy vykazující slibné protinádorové vlastnosti ⁽²⁷⁾.

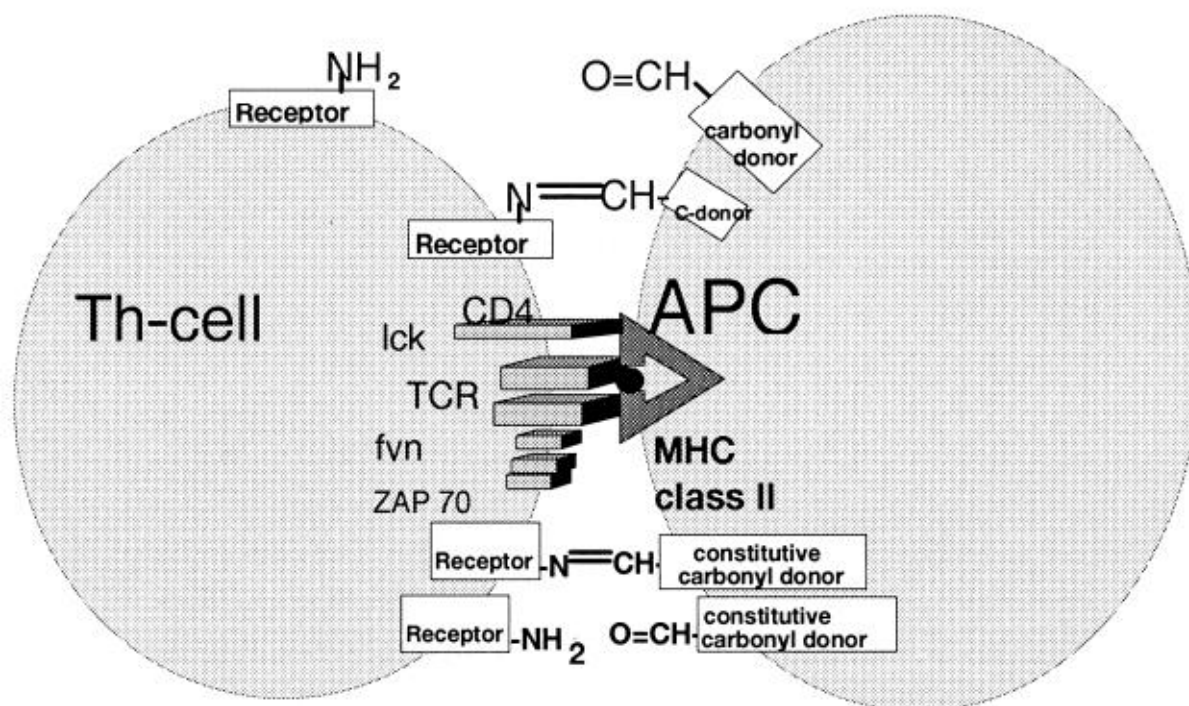
Protinádorová aktivita byla zkoumána například na komplexech mědi, zinku a kadmia se Schiffovými bázemi odvozenými 2-acetylpyridinu a L-tryptofanu. Po syntéze těchto látek následovalo zkoumání protinádorové aktivity na buňkách karcinomu prsu (MDA-MB-231). Výsledky testování ukázaly, že všechny tři syntetizované komplexy inhibovaly buněčný růst nádoru a nejúspěšnější antiproliferační účinek vykazoval komplex kadmia ⁽²⁸⁾.

Byla připravena také řada osmi platnatých komplexů se Schiffovými bázemi tvořenými substituovaným salicyladehydem a různými aminokyselinami. Poté byla testována jejich DNA interakce v lososím spermatu. Testy proběhly na buněčných liniích HL-60 (leukémie), KB (epiteliální karcinom), BGC823 (karcinom žaludku) a Bel-7402 (karcinom jaterní tkáně) pomocí testu stanovení metabolické aktivity buněk 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromidem (MTT). Bylo zjištěno, že cytotoxicita jednoho z připravených komplexů byla u buněčných linií BGC823 a HL-60 dokonce vyšší, než u cisplatinu a vykazovala slibné cytotoxické účinky i v rámci buněčné linie Bel-7402 ⁽²⁹⁾.

1.4 Léčiva na bázi azomethinů

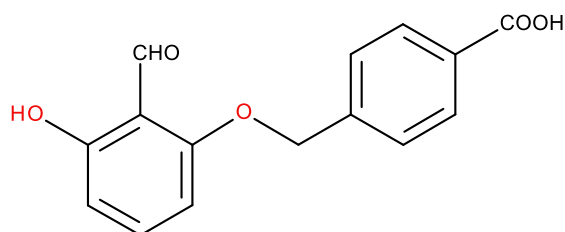
Tvorba Schiffovýchází je nezbytná pro řadu dynamických fyziologických procesů v organismu. Patří mezi ně interakce enzymu se substrátem, například při transaminaci, dekarboxylaci či jiné modifikaci aminokyselin zprostředkované pyridoxalfosfátem⁽³⁰⁾. Jinými příklady této kovalentní katalytické reakce mohou být reakce aldolasy, lysyl oxidasy nebo acetoacetát dekarboxylázy⁽³¹⁾. Ve všech těchto fyziologických reakcích, v nichž se tvoří iminová skupina je donorem karbonylu organická molekula ve formě proestetické skupiny či koenzymu (např. pyridoxalfosfátu)⁽³²⁾. Tvorba Schiffovýchází se uplatňuje také v řadě různých procesů přenosu signálu v organismu. Vhodným příkladem je reakce retinalu (aldehyd vitamínu A retinolu) a rodopsinu ve zrakovém systému. Při této reakci se tvoří Schiffova báze, která je zásadní při přeměně energie ze světla na nervový signál přenášený Na⁺ ionty⁽³³⁾.

Významnou roli hraje tvorba iminů v rámci imunitního systému zprostředkovaného T-lymfocyty. Ty řídí imunitní reakce v případě obdržení signálu na obsazení antigeny (peptidy) prostřednictvím receptorů. Studie zabývající se touto problematikou v rámci chemického zkoumání ukázaly, že interakce při, kterých z karbonylů a aminů, vyskytujících se v rámci povrchu antigen prezentujících buněk a T-lymfocytů dochází k tvorbě reverzibilních Schiffovýchází hraje klíčovou roli v aktivaci T-buněk⁽⁵⁾.



Obrázek 8. Tvorba Schiffovýchází mezi T-buňkou a antigen prezentující buňkou⁽³⁴⁾.

Malá xenobiotická molekula Tucaresol byla vyvinuta jako pravděpodobné léčivo imunitního systému. Tucaresol by měl sloužit jako náhrada fyziologických karbonylů v rámci antigenních buněk pro vazbu s aminy receptorů Th-buněk k poskytnutí signálu Th-lymfocytům (CD4 – pomocné lymfocyty). Tato systémově aktivní, perorálně biologicky vhodná látka posiluje funkci Th-buněk a cytotoxických T-buněk typu CD8, které se podílí na imunitní odpovědi organismu a jejich reakce *in vivo*. Látka je ve fázi klinického testování a její terapeutická antivirová a protinádorová aktivita již byla prokázána na myších. Tucaresol je potenciální léčivo vhodné pro léčbu chronického virového onemocnění hepatitidy B, HIV nebo maligního melanomu ⁽⁵⁾. Tvorba Schiffových bází na nukleofilních aminech v rámci plazmatické membrány T-buněk, zprostředkovaná léčivem Tucaresolem má velký vliv i na přenos Na⁺ a K⁺ iontů, což představuje souvislost i se zrakovým systémem ⁽⁵⁾.



Obrázek 9. Struktura léčiva Tucaresolu ⁽⁵⁾.

1.5 Koordinační sloučeniny mědi

1.5.1 Měď

Výsledky mnoha analýz koordinačních sloučenin mědi se Schiffovými bázemi naznačují potencionální antibakteriální či například antimykotické účinky, s čímž souvisí příprava a testování těchto látek za účelem přípravy potencionálních léčiv ⁽⁶⁾. Právě měďnaté kationty mohou být vhodným adeptem pro tvorbu těchto sloučenin, jelikož jsou hned po železe a zinku 3. nejrozšířenějším kovovým prvkem v lidském těle ⁽⁷⁾. Hrají tedy roli ve funkci mnoha enzymů, katalyzujících reakce v lidském těle. Měď je nezbytná pro správný růst a vývoj kostí a pojivových tkání nebo pro správnou funkci mozku, srdce a jiných tělesných orgánů ⁽⁷⁾. Studie mnoha různých komplexů přechodných kovů navíc ukázaly, že se jeví být slibnou alternativou platiny ⁽³⁵⁾. Měď je oblíbeným přechodným kovem používaným pro tento typ reakcí, protože je stabilní jak na vzduchu, tak ve vodném prostředí, poskytuje vhodné spektroskopické signály a také protože reaguje téměř ihned po smíchání reaktantů v roztoku ⁽⁷⁾. Ionty Cu^{II} jsou velmi stereochemicky flexibilní. Nabývají větší rozsah koordinačních geometrií než jakýkoliv jiný

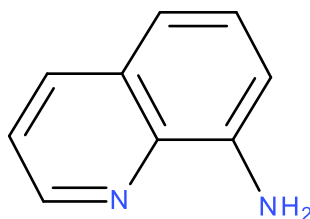
přechodný iont. To je způsobeno tím, že právě u měďnatých komplexů se projevuje Jahn-Tellerův efekt, který je důsledkem přítomnosti 1 nepárového elektronu v d-orbitalech ⁽³⁶⁾.

1.5.2 Chinolin

Chinolin je heterocyklická organická sloučenina aromatického charakteru s molekulovým vzorcem C₉H₇N. Vyznačuje se dvoukruhovou strukturou, která obsahuje benzenový kruh kondenzovaný k pyridinu na dvou sousedních atomech uhlíku. Lze jej získávat například z přírodních zdrojů, kterými jsou chinolinové alkaloidy pocházející z květů rostlin nebo z mikroorganismů. Tento dvoujaderný skelet hraje důležitou roli při vývinu nových, nejen protirakovinných léčiv, jelikož jeho deriváty vykazují silnou biologickou aktivitu včetně protirakovinných účinků. Tyto látky jsou totiž skvělými inhibitory buněčného cyklu či angiogeneze¹ ⁽³⁷⁾.

1.5.3 8-aminochinolin

8-aminochinolin je organický heterocyklus vázající do své 8. polohy aminoskupinu. Jako ligand se 8-aminochinolin obvykle vyskytuje v bidentátní formě s neutrálním nábojem, a to jako N-ligand vázající se přes oba atomy dusíku ⁽¹⁶⁾. Například při syntéze komplexních sloučenin rhenia s 8-aminochinolinem došlo právě k bidentátnímu navázání ligandu na centrální atom ⁽³⁸⁾. Sloučeniny odvozené od 8-aminochinolinu sice nevykazují obecnou antibakteriální aktivitu, nebo zatím nebyla objevena, nicméně z nich byla syntetizována léčiva sloužící pro léčbu malárie, která je způsobena parazity *Plasmodium Ovale* a *Plasmodium Vivax* ⁽³⁹⁾.

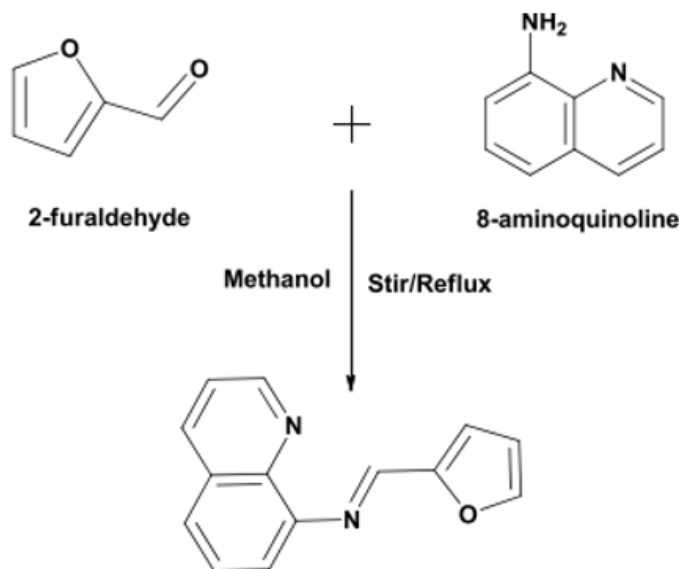


Obrázek 10. Struktura 8-aminochinolinu.

¹ Angiogeneze – Proces novotvorby krevních kapilár

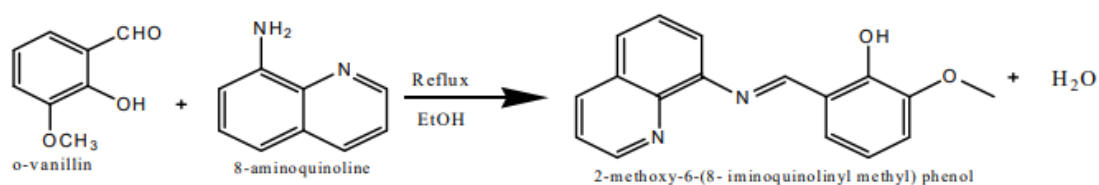
1.5.4 Schiffovy báze odvozené od 8-aminochinolinu

Schiffova báze odvozená od 8-aminochinolinu byla připravena kondenzační reakcí 8-aminochinolinu s 2-furaldehydem. Ligand (*E*)-*N*-(furan-2-yl methylen)chinolin-8-amin byl připraven pomalým smísením obou výchozích látek předem rozpuštěných v methanolu. Směs byla míchána na magnetickém míchadle a následně refluxována po dobu několika hodin za vzniku černě zbarveného mikrokrystalického pevného produktu. K přečištěnému a znovu rozpuštěnému ligandu v methanolu byly následně postupně přidávány v methanolu rozpuštěné soli kovů v poměru 2:1 (ligand:kov) za tvorby komplexních sloučenin $[ML(H_2O)_2]Cl_2$ a $[ML_2]Cl_2$ ($M = Mn^{+II}, Zn^{+II}, Co^{+II}, Cu^{+II}, Ni^{+II}$). Připravené komplexy byly charakterizovány elementární analýzou, UV-VIS, NMR spektroskopií a dalšími metodami. Následně byla zkoumána antimikrobiální aktivita proti různým patogenům *in vitro*. Z výsledků testování vyplynulo, že koordinované ligandy mají vyšší antimikrobiální aktivitu, a také lépe dokáží zachycovat volné organismu škodlivé radikály ve srovnání s volným ligandem. Nejlepší antioxidační účinky představovaly komplexy Mn^{+II} a Zn^{+II} . *In vitro* byla také testována antiproliferační aktivita na buňkách karcinomu prsu, děložního čípku, krevního karcinomu a dalších. V porovnání s volným ligandem opět komplexy vykazovaly lepší účinky. Nejúspěšnějším komplexem v rámci inhibice růstu rakovinových buněk byl opět komplex Mn^{+II} , který vykazoval aktivitu proti všem testovaným buněčným liniím ⁽⁴⁰⁾.



Obrázek 11. Struktura připravené Schiffovy báze ⁽⁴⁰⁾.

Z o-vanilinu, majícího prokazatelné antibakteriální, protivirové, nebo protizánětlivé vlastnosti ⁽⁴¹⁾, byly kondenzací v ethanolu připraveny Schiffovy báze s různými formami substituce aminochinolinu – 3/5/6/8-aminochinolinu a 4-aminochinaldinu. Struktury a vlastnosti připravených ligandů 2-methoxy-6-(3/5/6/8-iminochinolinylmethyl)fenolu a 2-methoxy-6-(4-iminochinaldinylmethyl)fenolu byly testovány a ověřovány hned několika metodami zahrnujícími například hmotnostní spektrometrii, NMR nebo UV-VIS. Následně byla opět studována antibakteriální aktivita *in vitro* zahrnující gram pozitivní bakteriální druhy jako *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* a gram negativní druhy *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Escherichia coli*. Ligandy byly testovány také na antifungální aktivitu a protinádorovou aktivitu v rámci buněčných linií rakoviny prsu a tlustého střeva. Výsledky biologické aktivity zahrnovaly tvrzení obecné vyšší antibakteriální aktivity než antifungální aktivity, a to jak pro gram pozitivní, tak gram negativní bakterie. Vhodným inhibitorem mezi testovanými sloučeninami byl 2-methoxy-6-(6-iminochinolinylmethyl)fenol s vysokou aktivitou proti *Bacillus cereus* již při nejnižší testované koncentraci 100 µg/ml. V rámci výsledků testování protirakovinné aktivity na buňkách MCF-7 (rakovina prsu) byly všechny připravené komplexy poměrně málo aktivní. Vyšších hodnot aktivity dosahovaly ligandy obsahující 3-aminochinolin, 8-aminochinolin a 4-aminochinaldin. Vůči buněčným liniím HT-29 (rakovina tlustého střeva) byly tyto ligandy neaktivní ⁽⁴²⁾.

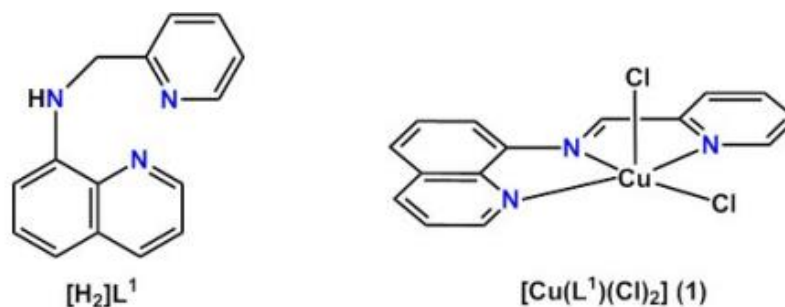


Obrázek 12. Příprava ligandu Schiffovy báze obsahující 8-aminochinolin ⁽⁴²⁾.

1.5.5 Komplexy mědi se Schiffovými bázemi odvozené od 8-aminochinolinu

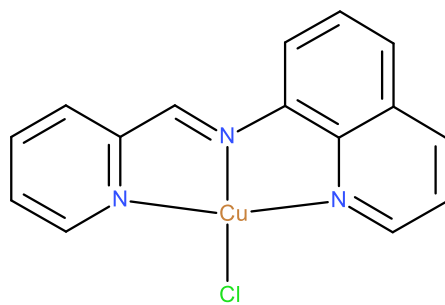
Jednojaderný měďnatý komplex typu $[\text{Cu}(\text{L}^1)(\text{Cl})_2] \cdot \text{MeOH}$ byl syntetizován ze Schiffovy báze vzniklé reakcí 8-aminochinolinu a 2-pyridinkarboxaldehydu v ethanolu. Vzniklý tridentátní N-donorový ligand *N*-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-8-amin (L^1) byl poté rozpuštěn v methanolu a za současného míchání na magnetické míchače byl přidán roztok $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Po 6 hodinách míchání za pokojové teploty byl přidán diethylether a vzniklý komplex v podobě mikrokrystalů zelené barvy byl přefiltrován, vysušen na vzduchu a rozpuštěn v methanolu. Komplex byl následně charakterizován spektroskopickými metodami IR, UV-VIS nebo EPR.

Následně bylo prokázáno, že komplex je účinným katalyzátorem oxidační reakce 2-aminofenolu na 2-aminofenoxazin-3-on, čímž napodobuje funkci enzymu obsahujícího měď fenoxazin synthasy. Tento enzym je důležitý pro biosyntézu aktinomycinu-D, jež je látka využívaná k léčbě několika druhů nádorů (např. Wilmsův nádor – zhoubný nádor ledvin) ⁽⁴³⁾.

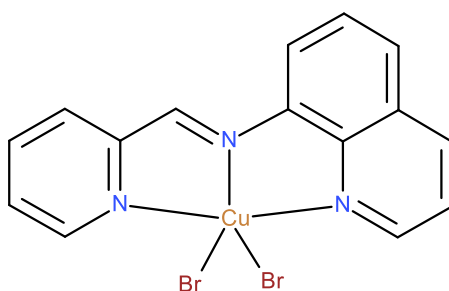


Obrázek 13. Struktura ligandu a komplexu $[Cu(L^1)(Cl)_2]$ ⁽⁴³⁾.

Obdobným způsobem byl připraven i tridentátní ligand Schiffovy báze (2-((chinolin-8-ylimino)methyl)pyridin). 8-aminochinolin a 2-pyridinkarbaldehyd byly taktéž rozpuštěny v ethanolu, smíseny a refluxovány při 60-70 °C po dobu 6 hodin za stálého míchání pod zpětným chladičem. Žlutě zbarvená sraženina byl filtrována, a následně znovu rozpuštěna v ethanolu. K přípravě prvního komplexu $[Cu(L)Cl](ClO_4)$ byl do roztoku ligandu přidán vodný roztok $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ a směs byla za pokojové teploty míchána 5 hodin. Následně byl produkt filtrován, rozpuštěn v methanolu a byl přidán pevný $NaClO_4$ za vzniku zeleného polymerního krystalického produktu. Komplex č. 2 $[Cu(L)Br_2]$ byl připraven obdobným způsobem, ale jako měďnatá sůl byl použit $CuBr_2$. Zelené vločkovité krystaly byly získány promytím v diethyletheru po 10 dnech volné krystalizace roztoku. Pomocí spektroskopických metod byla zkoumána interakce těchto komplexů s DNA, jež odhalila, že mohou interagovat s CT-DNA (DNA telecího brzlíku) interkalačním způsobem. Výsledky testování komplexů s DNA vykazují štepnu aktivitu pro oba komplexy, a to bez jakýchkoliv dalších činidel jako je například hydroxylový radikál. Sloučeniny byly také testovány na třech různých lidských nádorových liniích. Byla prokázána protinádorová aktivita obou komplexů s poměrně nízkou hodnotou IC_{50} . Na základě provedených experimentů byla odvozena pravděpodobná inhibice buněčného cyklu těmito komplexy v S-fázi ⁽⁴⁴⁾.

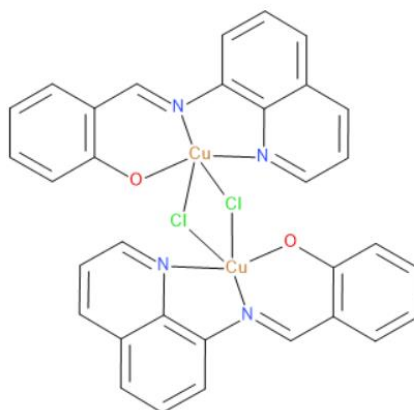


Obrázek 14. Schéma jednotky polymerního kationtu $[Cu(L)Cl](ClO_4)$, chloristan nebyl zahrnut ⁽⁴⁴⁾.



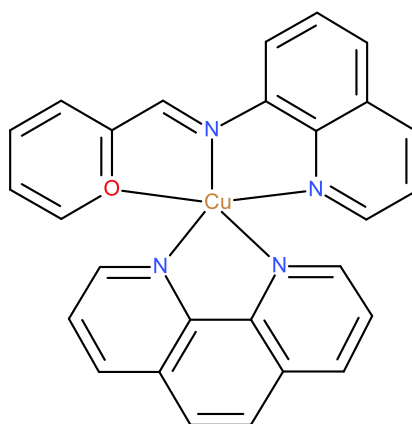
Obrázek 15. Schéma struktury komplexu $[Cu(L)Br_2]$ ⁽⁴⁴⁾.

Schiffova báze byla připravena reakcí 8-aminochinolinu rozpuštěného v methanolu v dusíkové atmosféře při 60 °C se salicylaldehydem, který byl přidáván po malých dávkách za stálého míchání po dobu asi 15 minut. Žlutý produkt byl refluxován po dobu 2 hodin a následně odpařen za sníženého tlaku. Následně byl rozpuštěn $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ v horkém methanolu a vzniklý roztok byl za stálého míchání po dobu asi 10 minut přidáván k horkému roztoku ligandu ve stejném rozpouštědle. Reakční směs byla zahřívána po dobu 1 hodiny na 60 °C a následně po dobu 12 hodin za pokojové teploty volně krystalizovala na vzduchu. Konečným produktem po filtraci a vysušení za sníženého tlaku byly zelené krystaly dimerního komplexu mědi stabilní na vzduchu a málo rozpustné v dichlormethanu nebo chloroformu ⁽⁴⁵⁾.

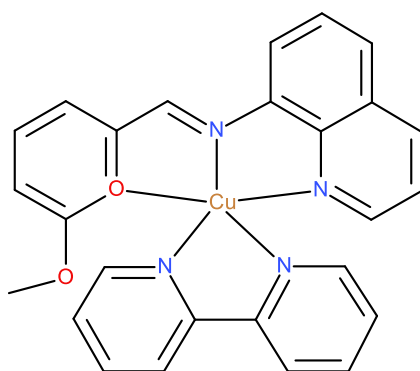


Obrázek 16. Schéma struktury dimerního komplexu ⁽⁴⁵⁾.

Reakcí 8-aminochinolinu s různě substituovaným salicylaldehydem byla připravena řada Schiffových bází (^RQYMP-H) (R=H/3,5-di-tert-butyl/3,5-di-cumyl/3-OMe). Následně byly smíseny roztoky hydrátu octanu měďnatého a 2,2'-bypiridinu (nebo nphen, či dalších ligandů) v methanolu a směs byla míchána po dobu půl hodiny. Poté byl do směsi přidán jeden z připravených ligandů Schiffovy báze např. (*E*)-2-((quinolin-8-ylimino)methyl)phenol (^HQYMP-H). Směs byla za pokojové teploty míchána po dobu 3 hodin a nakonec byl přidán chloristan sodný za vzniku zelené sraženiny. Na čtyřech buněčných liniích jako je např. HeLa (karcinom děložního čípku) nebo SCC15 (spinocelulární karcinom) byla zkoumána cytotoxicita. Výsledky testování uvádí, že všechny připravené komplexy působily efektivněji než cisplatina. Nejúčinnější pak byl komplex [Cu(^{t-butyl}QYMP)(dppz)](ClO₄), který se s hodnotou IC₅₀ = 0,37 μM jeví vůči HeLa asi 32x toxičtější než cisplatina (IC₅₀ = 11,77 μM) ⁽²⁾.



Obrázek 17. Schéma struktury komplexu [Cu(HQYMP)(phen)](ClO₄) ⁽²⁾.



Obrázek 18. Schéma struktury komplexu $[Cu(3\text{-OMeQYMP})(bpy)](ClO_4)^{(2)}$.

2 PRAKTICKÁ ČÁST

2.1 Použité chemikálie

Pro praktickou přípravu ligandů a komplexních sloučenin byly použity chemikálie 8-aminochinolin (čistota $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), salicyladehyd (čistota $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), 2-pyridinkaboxaldehyd (čistota $\geq 99\%$, Sigma-Aldrich), 2,2'-dipyridyl (čistý, Lach-Ner), 1,10-fenanthrolin (čistý, Lach-Ner), 5-nitro-1,10-fenanthrolin (čistota $\geq 97\%$ Sigma-Aldrich), 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-*N*-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)methanamin byl připraven dle ⁽⁴⁶⁾, hexahydrát chloristanu měďnatého (čistota $\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), dihydrát chloridu měďnatého (čistý, Sigma-Aldrich), trihydrát dusičnanu měďnatého (čistý, Sigma-Aldrich), monohydrát octanu měďnatého (čistý, Sigma-Aldrich), methanol (čistý, Penta).

Měření lipofility: Standardní roztok mědi TRACE-CERT (Sigma-Aldrich, 1000 mg/l), kyselina dusičná 65 % EMSURE (Merck, 0,1 % v/v), chlorid sodný (Sigma-Aldrich), oktan-1-ol (čistota $\geq 98\%$, VWR CHEMICALS)

2.2 Použité přístroje

Chemická analýza prvků C, H, N, byla provedena byla provedena pomocí přístroje Thermo Scientific Flash 2000.

K měření infračervených spekter byl použit přístroj Jasco FT/IR – 4700. Rozsah vlnočtů odpovídal 400-4000 cm^{-1} . Byla použita metoda ATR.

Pro měření spekter UV-VIS byl použit dvoupaprskový UV-VIS spektrometr Cintra 3030. Byly měřeny vlnové délky 200–800 nm.

Rentgenová strukturní analýza byla provedena za použití monokrystalového RTG difraktometru XtaLAB Synergy-i (Rigaku) s mikrofokusem RTG zdrojem PhotonJet-i (Cu) a plošným detektorem HyPix Bantam.

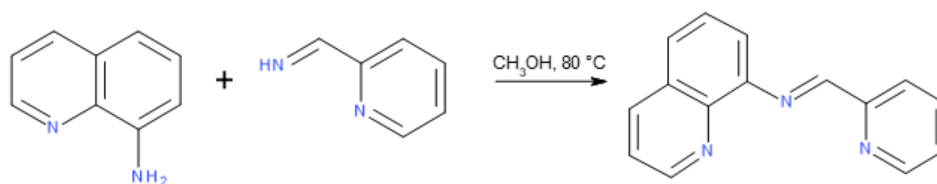
Pro stanovení lipofility byl použit přístroj plamenový atomový absorpční spektrometr iCE 3300 (Thermo Scientific) pro stanovení kovů (Cu, Pt, Fe, Au, Zn, Ru, Co, Dy) s plamenem vzduch/ $\text{C}_2\text{H}_2/\text{N}_2\text{O}$.

2.3 Příprava sloučenin

Kapitola zahrnuje podrobně popsané postupy příprav dvou různých ligandů Schiffových bází a následnou syntézu devíti komplexů mědi pomocí měďnatých solí. Dále je v této části zahrnut i postup přípravy roztoků pro měření lipofility metodou F-AAS.

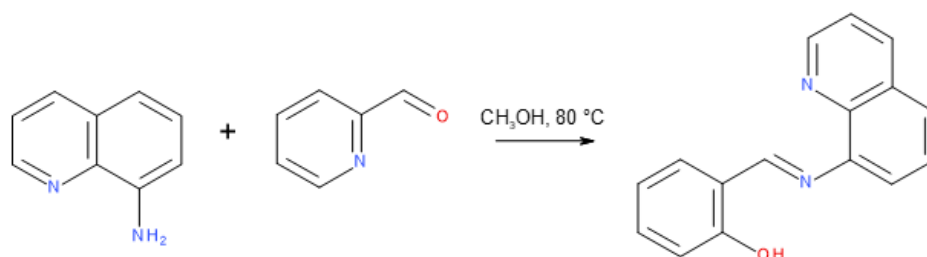
2.3.1 Příprava ligandů Schiffových bází

(E)-1-(2-pyridyl)-N-(8-quinolyl)methamin = AQP byl připraven reakcí 8-aminochinolinu (10 mmol, 1,44 g) bylo rozpuštěno v 50 ml methanolu a za stálého míchání na magnetické míchače bylo přidán 2-pyridinbenzaldehyd (10 mmol, 0,95 ml). Roztok byl povařen po dobu 20 minut za vzniku roztoku organické Schiffovy báze oranžově-hnědé barvy. Takto připravený roztok ligandu byl po vychladnutí *in situ* použit k okamžité přípravě daných komplexů. Ke krystalizaci volného ligandu bohužel nedošlo, po odpaření rozpouštědla se na dně kádinky tvořil pouze olejovitý povlak. Úspěšná příprava ligandu byla prokázána v komplexech rentgenostrukturní analýzou.



Obrázek 19. Schéma přípravy (E)-1-(2-pyridyl)-N-(8-quinolyl)methaminu.

2-[(E)-8-quinolyiminomethyl]phenol = AQSH byl připraven reakcí 8-aminochinolinu (2 mmol, 0,288 g) rozpuštěného v 30 ml methanolu a za stálého míchání byl pomalu přidáván roztok salicylaldehydu (2 mmol, 0,19 ml). Vzniklý roztok byl povařen po dobu 15 minut. Připravený roztok ligandu hnědé barvy byl po vychladnutí *in situ* použit k okamžité přípravě daných komplexů. Ke krystalizaci volného ligandu bohužel nedošlo, po odpaření rozpouštědla se na dně kádinky tvořil pouze olejovitý povlak. Přítomnost ligandu v komplexech byla prokázána rentgenostrukturní analýzou.



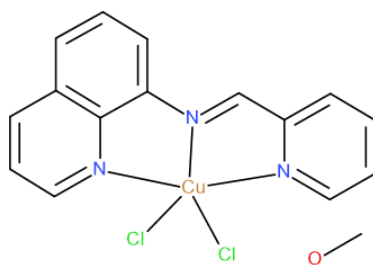
Obrázek 20. Schéma přípravy 2-[(E)-8-quinolyyliminomethyl]phenolu.

2.3.2 Příprava komplexů mědi se Schiffovými bázemi

1. $[\text{Cu}(\text{AQP})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH} = \text{CuCl-AQP-1}$

Ligand AQP byl připraven reakcí 8-aminochinolinu (1 mmol, 0,144 g) s 2-pyridinbenzaldehydu (1 mmol, 0,095 ml) v methanolu. Následně byl připraven zásobní roztok rozpuštěním dihydrátu chloridu měďnatého (10 mmol, 1,7 g) v 50 ml methanolu. 5 ml tohoto roztoku bylo přidáno k roztoku ligandu za pokojové teploty a ponecháno míchat po dobu několik hodin. Po ukončení míchání byl produkt ponechán k volné krystalizaci za vzniku zelených krystalů.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{CuN}_3 \cdot \text{CH}_4\text{O}$ vypočteno: C, 48,1 %; H, 3,8 %; N, 10,5 %; experimentálně zjištěno: C, 47,7 %; H, 3,6 %; N, 10,5 %



Obrázek 21. Schéma struktury $[\text{Cu}(\text{AQP})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH}$.

2. $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{phen})](\text{ClO}_4)_2 = \text{Cu-AQP-phen}$

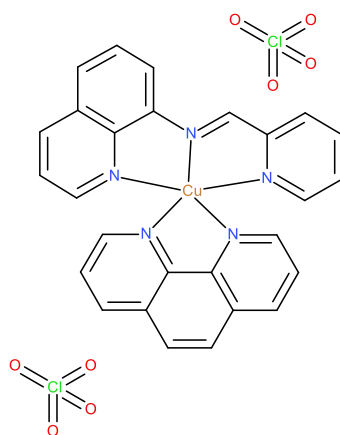
Dle výše uvedeného postupu byl připraven ligand AQP z 8-aminochinolinu (1 mmol, 0,144 g) a 2-pyridinbenzaldehydu (1 mmol, 0,095 ml) v methanolu. 50 ml roztoku hexahydrátu chloristanu měďnatého bylo připraveno rozpuštěním dané soli (10 mmol, 3,7 g) v 50 ml methanolu. Z tohoto roztoku bylo odpipetováno 5 ml, jež byly přidány za stálého míchání a pokojové teploty k roztoku ligandu za vzniku komplexu $[\text{Cu}(\text{AQP})](\text{ClO}_4)_2$. Po 15 minutách byl přidán 1,10-fenantrolin (1 mmol, 0,198 g) rozpuštěn v 10 ml methanolu a roztok byl

míchán do druhého dne a následně byl ponechán ke krystalizaci volně na vzduchu. Částice připraveného komplexu $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{phen})](\text{ClO}_4)_2$ byly práškového charakteru a tmavě zelené barvy. Bylo získáno 0,45 g této látky.

$\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{CuN}_5 \cdot 2\text{ClO}_4$ vypočteno: C, 48 %; H, 2,8 %; N, 10,4 %; experimentálně zjištěno: C, 47,9 %; H, 2,6 %; N, 10,1 %

FTIR (ATR, cm^{-1}): 465w; 500w; 570w; 618m; 672w; 723m; 768m; 797w; 839m; 865w; 945m; 1070s; 1146w; 1217w; 1255w; 1301w; 1325w; 1347w; 1391w; 1430m; 1473w; 1496m; 1581w; 1603w; 1625w; 1995w; 3062m; 3597w

UV-VIS (nm): 649



Obrázek 22. Schéma struktury $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{phen})](\text{ClO}_4)_2$.

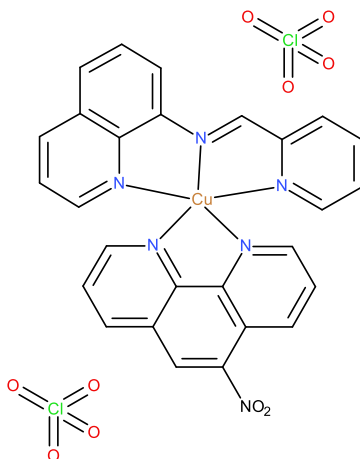
3. $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{nphen})](\text{ClO}_4)_2 = \text{Cu-AQP-nphen}$

Komplex $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{nphen})](\text{ClO}_4)_2$ byl připraven obdobně reakcí AQP v methanolu s 5 ml roztoku hexahydrátu chloristanu měďnatého v methanolu. Následně byl přidán za stálého míchání a pokojové teploty roztok 5-nitro-1,10-fenanthrolinu (1 mmol, 0,23 g) v 10 ml methanolu a výsledný roztok byl míchán do druhého dne. Po ukončení míchání byl ponechán ke krystalizaci volně na vzduchu za vzniku práškových krystalů světle zelené barvy $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{nphen})](\text{ClO}_4)_2$. Výtěžek 0,58 g.

$\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{CuN}_6\text{O}_2 \cdot 2\text{ClO}_4$ vypočteno: C, 45 %; H, 2,5 %; N, 11,7 %; experimentálně zjištěno: C, 44,6 %; H, 2,4 %; N, 11,4 %

FTIR (ATR, cm^{-1}): 497w; 570w; 620m; 647w; 672w; 723w; 734w; 764w; 835m; 949w; 1020m; 1075s; 1185w; 1219w; 1260w; 1307w; 1333w; 1356w; 1393w; 1422w; 1452w; 1479w; 1520m; 1536m; 1586w; 1604w; 1625w; 1997w; 3075w; 3597w

UV-VIS (nm): 639



Obrázek 23. Schéma struktury $[Cu(AQP)(nphen)](ClO_4)_2$.

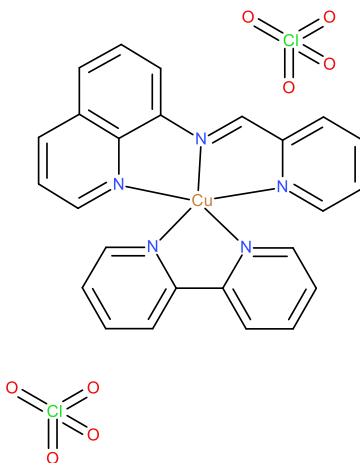
4. $[Cu(AQP)(bpy)](ClO_4)_2 = Cu-AQP-bpy$

Příprava tohoto komplexu byla totožná jako pro již výše zmíněné komplexy. Rozdílem byl přidavek roztoku 2,2'-bipyridylu (1 mmol, 0,16 g) předem rozpuštěného v 10 ml methanolu. Směs byla opět několik hodin míchána na magnetické míchačce a následně ponechána k volné krystalizaci. Po odpaření veškerého rozpouštědla došlo ke vzniku smaragdově zeleného prášku $[Cu(AQP)(bpy)](ClO_4)_2$. Výtěžek 0,38 g.

$C_{25}H_{19}CuN_5 \cdot 2ClO_4$ vypočteno: C, 46,1 %; H, 2,9 %; N, 10,7 %; experimentálně zjištěno: C, 45,9 %; H, 2,8 %; N, 10,4%

FTIR (ATR, cm^{-1}): 468w; 501w; 570w; 618m; 649w; 672w; 736w; 764m; 799w; 839m; 880w; 949w; 971m; 1067s; 1157w; 1217w; 1320w; 1356w; 1390w; 1442m; 1474m; 1495m; 1594m; 1606m; 1626w; 1994w; 2359w; 3078m; 3248w; 3598w; 3723w

UV-VIS (nm): 650



Obrázek 24. Schéma struktury $[Cu(AQP)(bpy)](ClO_4)_2$.

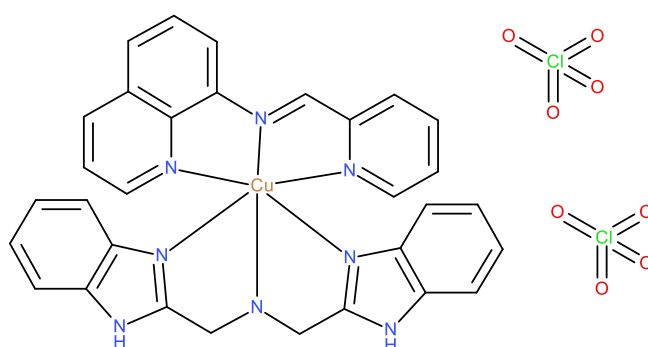
5. $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{abb})](\text{ClO}_4)_2 = \text{Cu-AQP-abb}$

Obdobně jako předešlé 3 komplexy byl připraven i komplex $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{abb})](\text{ClO}_4)_2$ s rozdílem přidaného ligandu. K roztoku ligandu AQP s chloristanem měďnatým v methanolu byl přidán 1-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)methanamin (1 mmol, 0,28 g) předem rozpuštěný v 10 ml methanolu. Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu několika hodin a následně byla ponechána ke krystalizaci volně na vzduchu za vzniku světle zelených práškových krystalů komplexu $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{abb})](\text{ClO}_4)_2$. Výtěžek 0,26 g.

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{CuN}_8\cdot 2\text{ClO}_4$ vypočteno: C, 48,2 %; H, 3,3 %; N, 14,5 %; experimentálně zjištěno: C, 48,1 %; H, 3,1 %; N, 14,2%

FTIR (ATR, cm^{-1}): 500w; 567w; 619m; 671w; 760m; 774m; 829m; 881w; 958m; 1075s; 1159w; 1223w; 1257w; 1277w; 1306w; 1322w; 1375w; 1397w; 1440w; 1476w; 1503m; 1587m; 1620w; 2017w; 2359w; 3065m; 3597m; 3724m

UV-VIS (nm): 659



Obrázek 25. Schéma struktury $[\text{Cu}(\text{AQP})(\text{abb})](\text{ClO}_4)_2$.

6. $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})] = \text{Cu-AQS-1}$

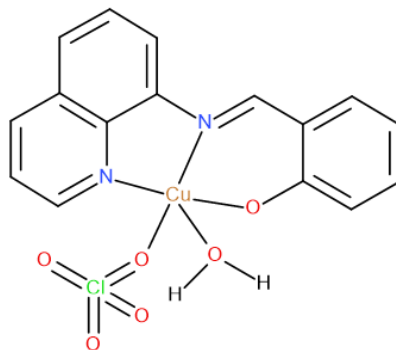
Dle výše zmíněného postupu byl připraven ligand AQS (1 mmol, 0,144 g) rozpuštěného v methanolu se salicylaldehydem (1 mmol, 0,106 ml). Po vychladnutí roztoku bylo pomalu přidáváno 5 ml hexahydrátu chloristanu měďnatého. Výsledný roztok byl při pokojové teplotě míchán na magnetické míchačce po dobu několika hodin a následně ponechán k volné krystalizaci za vzniku tmavě zelených krystalů komplexu $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})]$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClCuN}_2\text{O}_6$ vypočteno: C, 44,9 %; H, 3,1 %; N, 6,5 %; experimentálně zjištěno: C, 44,7 %; H, 3,0 %, N: 6,2%

FTIR (ATR, cm^{-1}): 441w; 472w; 513w; 542w; 564w; 617m; 665w; 735m; 757m; 781m; 806w; 828m; 925w; 967m; 979m; 1048s; 1135w; 1152w; 1170w; 1212w; 1239w; 1251w;

1302w; 1351w; 1387m; 1401m; 1431m; 1463m; 1507m; 1533m; 1588m; 1606s; 1976w;
3063m; 3350m

UV-VIS (nm): 653



Obrázek 26. Schéma struktury [Cu(AQS)(ClO₄)(H₂O)].

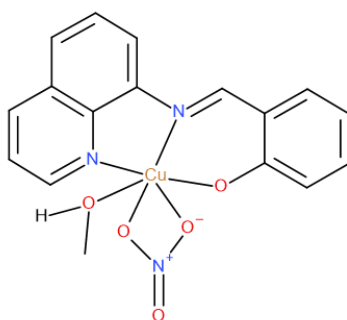
7. [Cu(AQS)(NO₃)(MeOH)] = CuN-AQS-1

Ligand AQS^H pro tuto reakci byl rovněž připraven obdobným způsobem. Následně byl připraven zásobní roztoku trihydrátu dusičnanu měďnatého (10 mmol, 2,416 g) v 50 ml methanolu. Z tohoto roztoku bylo automatickou pipetou odpipetováno 5 ml, jež byly po malých dávkách za současného míchání přidávány k roztoku ligandu AQS^H. Výsledný roztok byl opět za laboratorní teploty míchán po dobu několika hodin a následně ponechán k volné krystalizaci. Vzniklý [Cu(AQS)(NO₃)(MeOH)] měl světle zelenou barvu.

C₁₇H₁₅CuN₃O₅ vypočteno: C, 50,4 %; H, 3,7 %; N, 10,4 %; experimentálně zjištěno: C, 50,2 %; H, 3,6 %; N, 10,1%

FTIR (ATR, cm⁻¹): 430w; 466w; 514w; 539w; 562w; 616w; 665w; 731w; 750m; 783w; 825m; 906w; 926w; 974w; 1031w; 1085m; 1131m; 1155m; 1207m; 1239w; 1250w; 1307s; 1385s; 1398s; 1432m; 1463m; 1505m; 1532m; 1588m; 1606s; 2361w; 3061m; 3349s

UV-VIS (nm): 644



Obrázek 27. Schéma struktury [Cu(AQS)(NO₃)(MeOH)].

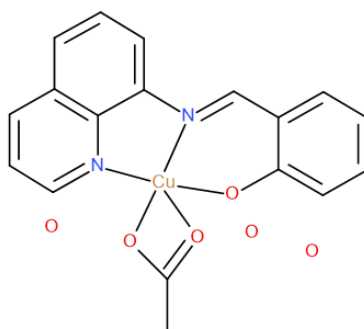
8. $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ac})]\cdot 3\text{H}_2\text{O} = \text{CuO-AQS-1}$

I v tomto případě byl nejprve dle výše uvedeného návodu připraven ligand AQS. Poté byl připraven zásobní roztok rozpuštěním monohydrátu octanu měďnatého (10 mmol, 1,996 g) v 50 ml methanolu. 5 ml tohoto roztoku bylo za stálého míchání a pokojové teploty přidáváno k roztoku ligandu. Po několika hodinách míchání a následné volné krystalizaci došlo ke vzniku olivově zelených krystalů $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ac})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Výtěžek 0,26 g.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{CuN}_2\text{O}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: C, 51 %; H, 4,8 %; N, 6,6 %; experimentálně zjištěno: C, 50,6 %; H, 4,7 %; N, 6,3 %

FTIR (ATR, cm^{-1}): 430w; 464w; 513w; 538w; 612w; 683w; 733w; 750m; 787w; 825w; 926w; 967w; 1032w; 1086w; 1133w; 1156w; 1211m; 1238w; 1250w; 1319m; 1342w; 1386s; 1400s; 1430m; 1463m; 1505m; 1530m; 1574s; 1608s; 3349s

UV-VIS (nm): 643

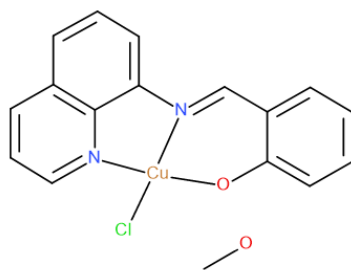


Obrázek 28. Schéma struktury $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ac})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

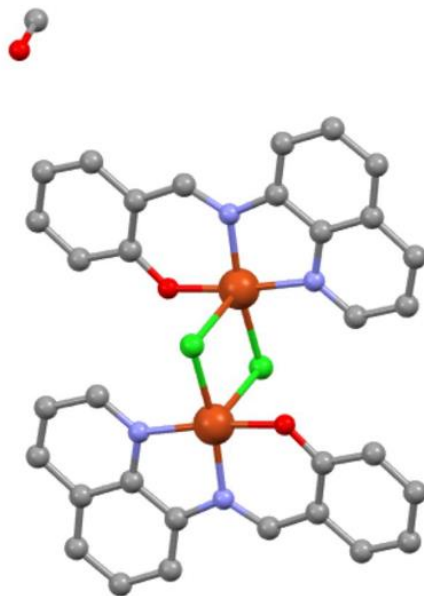
9. $[\text{Cu}_2(\text{AQS})_2(\mu\text{-Cl})_2]\cdot 2\text{MeOH} = \text{CuCl-AQS-1}$

Ligand AQS byl opět připraven obdobně. Následně bylo přidáno 5 ml předem připraveného zásobního roztoku dihydrátu chloridu měďnatého (10 mmol, 1,7 g) v 50 ml methanolu. Roztok byl ponechán míchat a krystalizovat volně na vzduchu jako v předchozích případech. Bylo získáno 0,21 g zelených krystalů sloučeniny $[\text{Cu}_2(\text{AQS})_2(\mu\text{-Cl})_2]\cdot 2\text{MeOH}$ tvořící dimer, která v minulosti byla připravena, a proto již v dalších částech práce nebude podrobněji zkoumána ⁽⁴⁵⁾.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClCuN}_2\text{O}\cdot \text{CH}_4\text{O}$ vypočteno: C, 54 %; H, 4 %; N, 7,4 %; experimentálně zjištěno: C, 53,2 %; H, 3,6 %; N, 7,3 %



Obrázek 29. Schéma $\frac{1}{2}$ dimerní struktury $[\text{Cu}_2(\text{AQS})_2(\mu\text{-Cl})_2] \cdot 2\text{MeOH}$.



Obrázek 30. Struktura dimerního komplexu $[\text{Cu}_2(\text{AQS})_2(\mu\text{-Cl})_2] \cdot 2\text{MeOH}$ ⁽⁴⁵⁾.

2.3.3 Měření lipofility

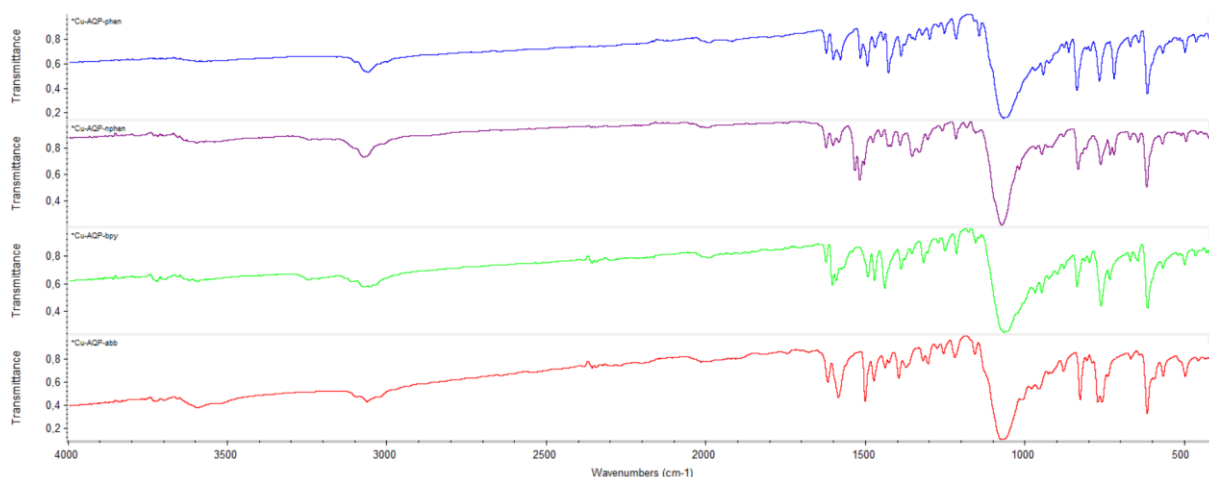
1. Pro měření lipofility byly dle vypočtených hodnot provedeny navážky krystalických komplexů Cu-AQP-phen, Cu-AQP-nphen, Cu-AQP-bpy, Cu-AQP-abb s přesností na setiny miligramu (pro každý vzorek 3x).
2. Bylo připraveno 200 ml roztoku oktanolem sycené vody a vodou syceného oktanolu tak, že bylo smíšeno 200 ml n-oktanolu s 200 ml 0,2 M roztoku chloridu sodného. Výsledný roztok byl míchán na magnetické míchače po dobu 24 hodin a následně byly obě fáze odděleny pomocí dělicí nálevky.
3. Poté byl připraven pracovní roztok mědi o koncentraci 100 mg/l v 1% kyselině dusičné ze standardního roztoku TRACE-CERT (1000 mg/l). Z tohoto roztoku byly připraveny kalibrační roztoky kovu o koncentracích 0; 10; 20; 30; 40; 50 mg/l v 0,1% kyselině dusičné, které byly následně měřeny metodou F-AAS. Jako slepý vzorek byla použita deionizovaná voda s 65% kyselinou dusičnou o koncentraci 0,1 %.
4. Zásobní roztoky komplexů kovu byly připraveny třepáním 3 μmol komplexu v 11 ml oktanolem sycené vody po dobu 1 hodiny. Směs byla odstředěna a supernatant byl odebrán. Poté došlo ke změření obsahu komplexů pomocí techniky F-AAS.
5. Dalších 5 ml zásobního roztoku bylo smícháno s 5 ml vodou syceného oktanolu a vytřepáváno po dobu další 2 hodiny. Po odstředění došlo k odebrání 3 ml vodné fáze z každého vzorku a změření obsahu kovu ve vodné fázi pomocí F-AAS.
6. Vzorky byly měřeny 3x ⁽⁴⁷⁾.

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

Výše uvedené připravené komplexy mědi se Schiffovými bázemi odvozené od 8-aminochinolinu byly charakterizovány pomocí infračervené spektroskopie a UV-VIS spektroskopie v pevné fázi. Struktura některých komplexů byla prokázána pomocí rentgenové strukturní analýzy. Pro 4 z uvedených komplexů byla testována lipofilita a všechny z uvedených komplexů byly testovány také na potencionální antibakteriální aktivitu vůči kmenům bakterií *E. coli*, *S. aureus*, *P. aureginosa* a *E. faecalis*.

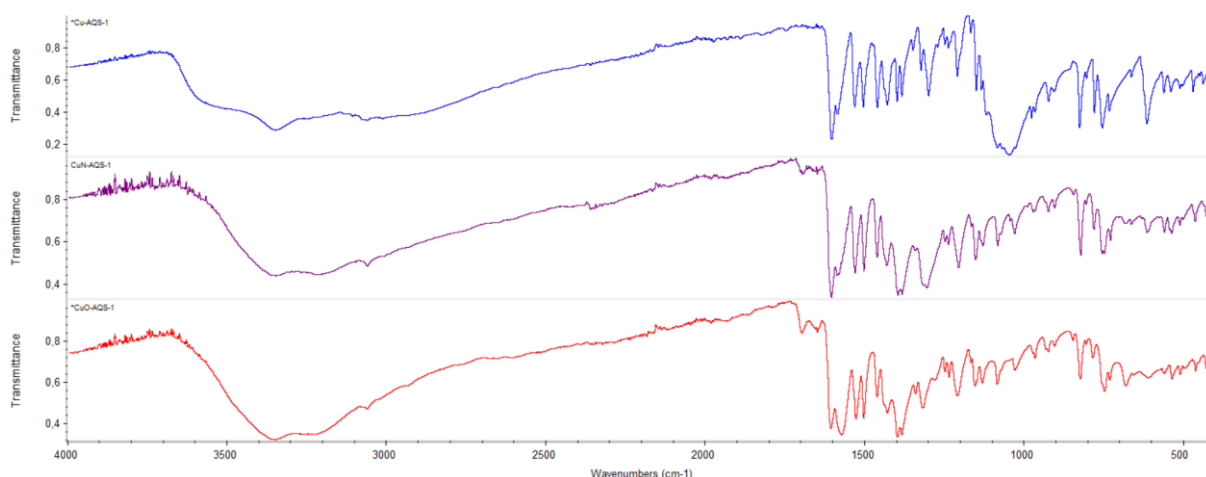
3.1 Charakterizace pomocí infračervené spektroskopie

Byla naměřena infračervená spektra metodou ATR pro komplexy mědi č. 2, 3, 4 a 5 s koordinovaným ligandem AQP a dalšími N donorovými ligandy. Dále byla provedena IČ spektroskopie komplexů č. 6, 7 a 8. V tomto případě je na centrální atom koordinován deprotonizovaný ligand AQS⁻.



Graf 1. IČ spektra komplexů č. 2, 3, 4 a 5.

V IČ spektrech komplexů č. 2, 3, 4 a 5 jsou viditelné píky v oblasti okolo 3000 cm^{-1} odpovídající vazbám $\nu(\text{O-H})$. Oblast $1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ náleží aromatickým jádrům přítomným ve strukturách $\nu(\text{C=C})$. Výraznější pík s hodnotou asi 1500 cm^{-1} patří azomethinové skupině $\nu(\text{C=N})$ ⁽⁵¹⁾. Dále je přítomen silný pík s hodnotou přibližně 1050 cm^{-1} náležící $\nu(\text{ClO}_4^-)$ ⁽⁵²⁾.



Graf 2. IČ spektra komplexů č. 6, 7 a 8.

Pro IČ spektra komplexů č. 6, 7 a 8 je přítomen široký pík odpovídající $\nu(\text{O-H})$. Píky od 1500 po 1600 cm^{-1} odpovídají aromatickým jádrům $\nu(\text{C=C})$. Hodnota přibližně 1600 cm^{-1} odpovídá Schiffově bázi $\nu(\text{C=N})$. Hodnota 1300 cm^{-1} náleží $\nu(\text{C-O})$ ⁽⁵¹⁾. Pík kolo 1300 cm^{-1} ve spektru komplexu č. 7 lze pravděpodobně přiřadit $\nu(\text{NO}^{3-})$ a silný pík s hodnotou 1000 cm^{-1} v komplexu č. 6 pravděpodobně náleží $\nu(\text{ClO}^{4-})$ ⁽⁵²⁾.

3.2 Charakterizace pomocí UV-VIS spektroskopie

Pomocí UV-VIS spektroskopie byly v pevné fázi změřeny difuzně reflexní spektra komplexů č. 2, 3, 4, 5, 6, 7 a 8 v rozmezí 200-800 nm. V ultrafialové oblasti (200-400 nm) lze pozorovat absorpční pásy pravděpodobně odpovídající $\pi \rightarrow \pi^*$ přechodům, případně CT přechodům. V UV oblasti dochází k absorpci ligandů. Absorpční pásy, pozorované ve viditelné oblasti (400-800 nm) byly přiřazeny vzniklé komplexní sloučenině, respektive centrálnímu atomu a lze předpokládat, že pravděpodobně odpovídají d-d přechodům. Hodnota těchto pásu je ve všech případech blízka 650 nm. Hodnoty absorbancí pro tvorbu grafů byly normalizovány dle rovnice 1.

$$A_x = \frac{|A_N - A_{MIN}|}{|A_{MAX} - A_{MIN}|}$$

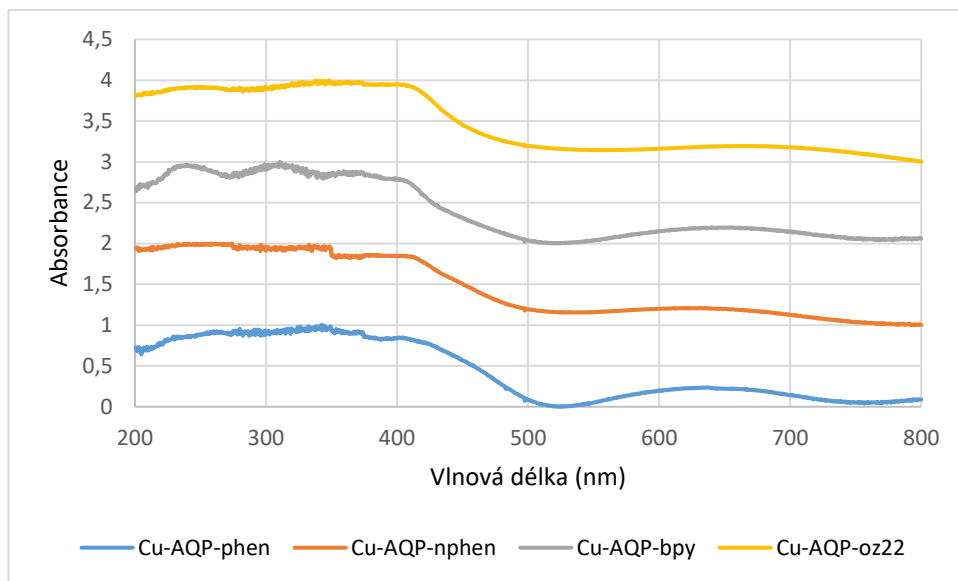
Rovnice 1. Vzorec pro normalizaci hodnot absorbance.

A_x – normalizovaná hodnota absorbance

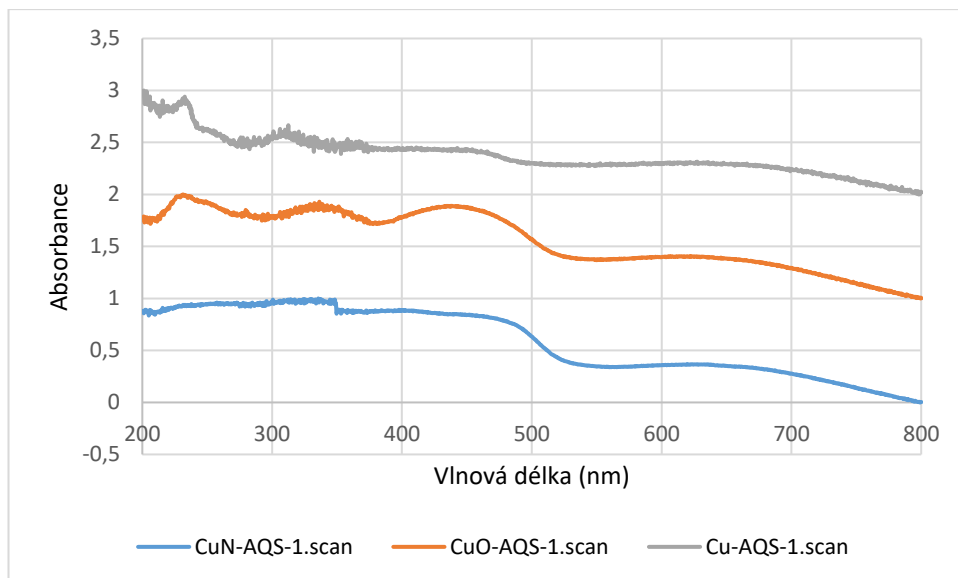
A_N – změřená hodnota absorbance

A_{MIN} – minimální hodnota absorbance

A_{MAX} – maximální hodnota absorbance



Graf 3. Normalizovaná UV-VIS spektra komplexů č. 2, 3, 4, 5.



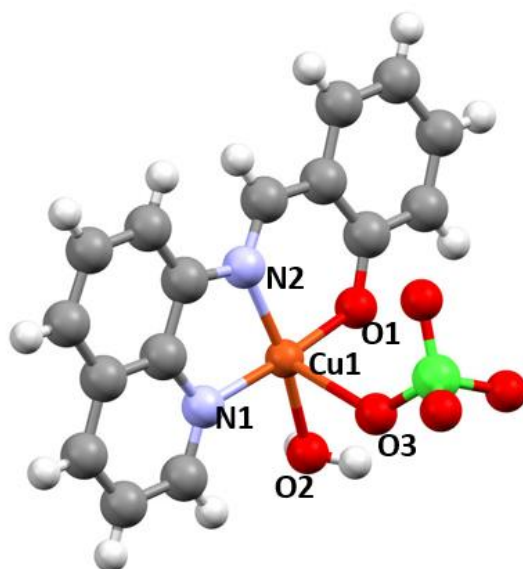
Graf 4. Normalizovaná UV-VIS spektra komplexů č. 6, 7 a 8.

3.3 Rentgenová strukturní analýza

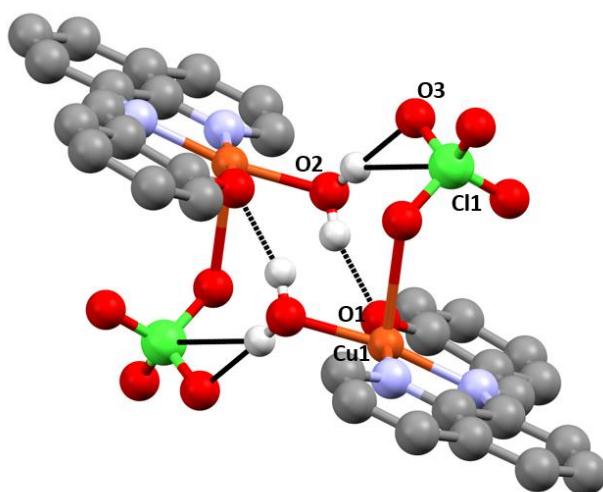
$[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})] = \text{Cu-AQS-1}$

Rentgenová strukturní analýza komplexu Cu-AQS-1 byla provedena při 90 K zářením $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$). Tento komplex krystalizuje v triklinické soustavě a prostorová grupa je P-1. Na centrální atom je tridentátně koordinován ligand AQS^- , a to přes 2 atomy dusíku poskytované 8-aminochinolinem a jedním atomem kyslíku ze salicylaldehydu. Vazebné délky v tomto případě odpovídají hodnotám 1,979(1) Å pro vazbu Cu-N1, 1,950(1) Å pro Cu-N2 a 1,898(1) Å pro vazbu Cu-O1. Na centrální atom je koordinovaná i molekula vody, vazebná

délka Cu-O2 odpovídá hodnotě 1,973(1) Å. Dále je prostřednictvím kyslíku koordinován chloristan, vazebná délka Cu-O3 se rovná 2,516(2) Å. Tato vazba je výrazně delší, a tedy i slabší než vazby ostatní, to je způsobeno Jahn-Tellerovým efektem. Obrázek 32 zobrazuje přítomnost dvou vodíkových vazeb jednak mezi koordinovaným kyslíkem z vody, chlórem a kyslíkem v chloristanu druhé molekuly. Vzdálenosti těchto interakcí odpovídají hodnotám O2···H-Cl 2,793 Å a O2···H-O3 1,915 Å. Třetí nevazebná interakce stejného typu je viditelná mezi molekulou vody a kyslíkem v salicylaldehydu druhé molekuly, vzdálenost O2···H-O1 je rovna 1,828 Å. Zbylé atomy vodíku byly z důvodu přehlednosti na tomto obrázku maskovány.



Obrázek 31. Struktura $[Cu(AQS)(ClO_4)(H_2O)]$.



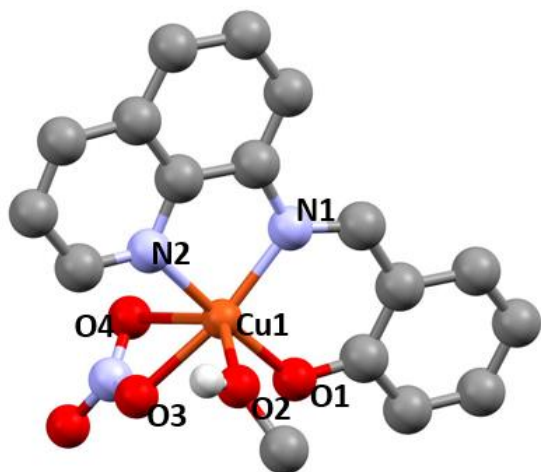
Obrázek 32. Vodíkové můstky ve struktuře $[Cu(AQS)(ClO_4)(H_2O)]$.

Tabulka 1. Krystalografická data komplexu [Cu(AQS)(ClO₄)(H₂O)].

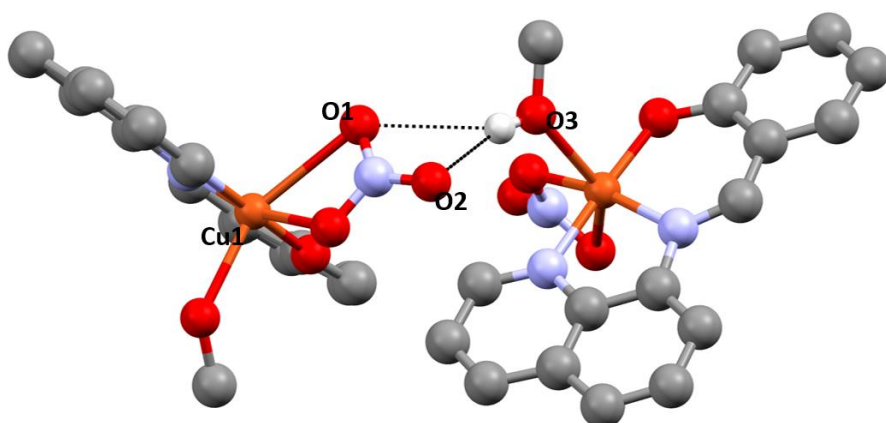
a/Å	7.870(16)
b/Å	9.015(19)
c/Å	11.578(2)
α/°	72.346(18)
β/°	86.940(17)
γ/°	85.023(17)
Volume/Å ³	779.40(3)
Z	2
ρ _{calc} g/cm ³	1,825

[Cu(AQS)(NO₃)(MeOH)] = CuN-AQS-1

Provedením rentgenové strukturní analýzy byla stanovena struktura komplexu CuN-AQS-1. Měření proběhlo při 295 K zářením CuKα ($\lambda = 1.54184$). Tento jednojaderný komplex krystalizuje v kosočtverečné krystalové soustavě. Prostorová grupa je Pbc_a. Na centrální atom je tridentátně koordinován ligand AQS⁻ a to prostřednictvím dvou atomů dusíku poskytovaného 8-aminochinolinem a jednoho atomu kyslíku, pocházejícího ze salicylaldehydu. Vzdálenosti donorových atomů od centrálního atomu se rovnají hodnotám 1.9606(15) Å pro vazbu Cu-N1, 1.892 (1) Å pro Cu-N2 a 1.987(1) Å pro vazbu Cu-O1. Dále je na centrální atom koordinovaná molekula methanolu. Vazebná délka odpovídá pro Cu-O2 hodnotě 2.360(2) Å. Přes dva atomy kyslíku se na centrální atom váže i molekula dusičnanu. V tomto případě odpovídají vazebné délky hodnotám 2,050(1) Å a 2,682(2) Å pro Cu-O3 a Cu-O4. Opět lze pozorovat vliv Jahn-Tellerova efektu a výrazné prodloužení vazeb Cu-O4 a Cu-O2 oproti zbylým vazebným délkám. Obrázek 34 zobrazuje tvorbu dvou vodíkových můstků mezi dvěma atomy kyslíku v a kyslíkem v koordinovaném methanolu druhé molekuly. Délky vodíkových vazeb odpovídají hodnotám 2,660 Å pro O1⋯H-O3 a 2,116 Å pro O2⋯H-O3. Zbylé atomy vodíku byly z důvodu přehlednosti na tomto obrázku taktéž maskovány.



Obrázek 33. Struktura $[Cu(AQS)(NO_3)(MeOH)]$.



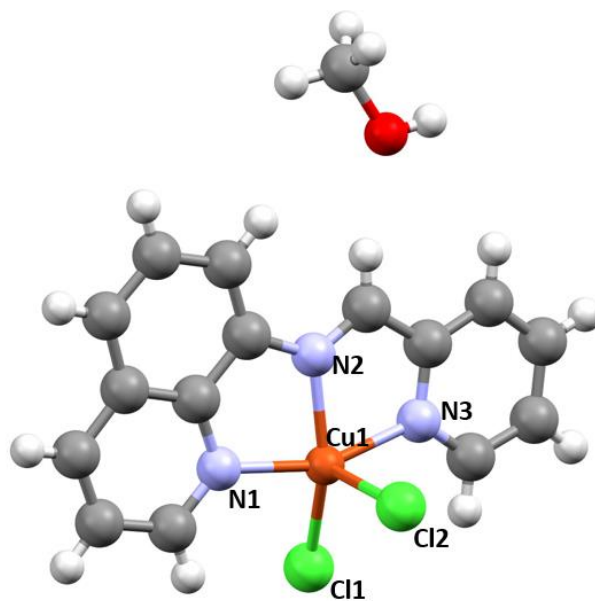
Obrázek 34. Vodíkové můstky ve struktuře $[Cu(AQS)(NO_3)(MeOH)]$.

Tabulka 2. Krystalografická data komplexu $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{NO}_3)(\text{MeOH})]$.

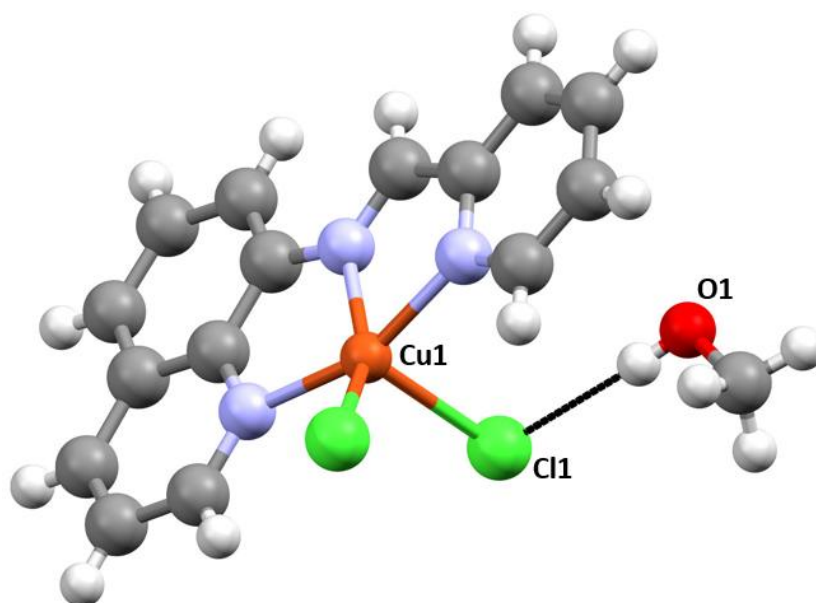
a/Å	11.201(10)
b/Å	16.234(2)
c/Å	18.558(2)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	3374.32(6)
Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.594

$[\text{Cu}(\text{AQP})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH} = \text{CuCl-AQP-1}$

Pomocí rentgenové strukturní analýzy byla stanovena struktura komplexu CuCl-AQP-1 při teplotě 90 K zářením $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54184$). Strukturu tvoří jednojaderný komplex, krystalizující v monoklinické krystalové soustavě a prostorová grupa komplexu je $\text{P}2_1/\text{c}$. Na centrální atom mědi je tridentátně koordinován ligand AQP prostřednictvím dvou dusíků z 8-aminochinolinu a jednoho poskytnutého dusíku z pyridylkarbaldehydu. Vazebné délky odpovídají hodnotám 2,023(2) Å pro Cu-N1, 1,991(2) Å pro Cu-N2 a 2,031(2) Å pro Cu-N3. Dále jsou na centrální atom koordinovány dva atomy chlóru. Vazebné délky se rovnají 2,514(5) Å pro Cu-Cl1 a 2,250(6) Å pro Cu-Cl2. Přítomnost některých výrazně delších vazeb opět odpovídá Jahn-Tellerovu efektu. Obrázek 36 opět znázorňuje přítomnost vodíkové interakce, tentokrát mezi atomem chlóru a kyslíkem v methanolu mimo koordinační sféru. Délka této interakce odpovídá hodnotě 2,339 Å.



Obrázek 35. Struktura [Cu(AQP)Cl₂]·MeOH.



Obrázek 36. Vodíkové můstky ve struktuře [Cu(AQP)Cl₂]·MeOH.

Tabulka 3. Krystalografická data komplexu [Cu(AQP)Cl₂]·MeOH.

a/Å	9.552(2)
b/Å	8.740(2)
c/Å	18.961 (4)
α/°	90
β/°	95.923(2)
γ/°	90
Volume/Å ³	1574.42(6)
Z	4
ρ _{calc} g/cm ³	1.686

3.4 Měření lipofility

Lipofilita je označení pro schopnost léčiv být rozpouštěny nebo absorbovány v tucích. Ovlivňuje chování léčiv v těle, a to především jejich absorpci, distribuci a ukládání. Lipofilní charakter sloučenin může hrát významnou roli v rámci farmakokinetiky či celkového účinku v organismu. Molekuly s vysokou hodnotou lipofility lépe pronikají buněčnými membránami, a tak se jednodušeji dostávají do krevního oběhu. Vysoká hodnota lipofility ale může být i škodlivá, neboť negativně ovlivňuje rozpustnost látek ve vodě ⁽⁴⁸⁾.

Proces měření lipofility je založen na principu rozdělování složek směsi v soustavě 2 navzájem nemísitelných kapalin (organická látka-voda). Protože obě kapalné složky jsou navzájem nemísitelné, rozpouštěné potencionální léčivo pak přechází do fáze, v níž je lépe rozpustné ^(48, 49).

Hodnoty log P je hodnota umožňující číselně vyjádřit, zda je testovaná neutrální sloučenina spíše lipofilního nebo hydrofilního charakteru. Je to hodnota, vypovídající o poměru koncentrace kovu v oktanolové a vodné fázi (rovnice 2). Hodnoty log P větší než 0 vypovídají o tom, že koncentrace kovu byla větší v oktanolové fázi, a tudíž o lipofilním charakteru. Hodnoty log P menší než nula znamenají hydrofilní charakter a větší koncentraci kovu ve vodné fázi ⁽⁴⁹⁾.

$$\log P = \log \frac{C_{oct}}{C_{aq}}$$

Rovnice 2. Obecný význam hodnoty log P⁽⁴⁹⁾.

P – míra diferenciální rozpustnosti látky ve dvou nemísitelných rozpouštědlech

C_{oct} – Koncentrace komplexu v oktanolové fázi.

C_{aq} – Koncentrace komplexu ve vodné fázi.

Pomocí výše uvedeného celkového postupu došlo ke stanovení hodnot lipofility čtyř měďnatých komplexů odvozených od 8-aminochinolinu tvořících Schiffovy báze (Cu-AQP-phen, Cu-AQP-nphen, Cu-AQP-bpy, Cu-AQP-abb). Z výsledných hodnot lipofility lze odvodit, že všechny připravené vzorky vykazují spíše hydrofilní charakter (jsou rozpustné ve vodě), neboť hodnoty log P vypočítané z hodnot naměřených jsou záporné. Průměrná hodnota log P všech výsledků činí -1,3238. Hodnota log P Cu-AQP-bpy je nejdlehlší od hodnoty průměrné. Komplex Cu-AQP-phen s hodnotou log P nejbližší 0 (log P = -0,1840) bude mít tedy vyšší potenciál být alespoň velmi slabě lipofilní nežli komplex č.3, jehož záporná hodnota log P je nejvzdálenější od nuly. Pro transport těchto hydrofilních látek do místa určení lze použít lipozomy. Tato malá, umělá, kulovitá struktura tvořená lipidovou dvouvrstvou slouží jako transportér přepravující např. vitamíny nebo jiná léčiva v organismu. Připraveny mohou být z cholesterolu a fosfolipidů účinkem ultrazvuku⁽⁵⁰⁾.

Tabulka 4. Hodnoty log P vypovídající o hodnotě lipofility pro testované komplexy.

Měření	1.			2.			3.			1.			2.			3.		
	Blank	Cu - AQP - phen	Cu - AQP - nphen	Cu - AQP - phen	Cu - AQP - nphen	Cu - AQP - bpy	Cu - AQP - phen	Cu - AQP - nphen	Cu - AQP - bpy	Cu - AQP - phen	Cu - AQP - nphen	Cu - AQP - bpy	Cu - AQP - phen	Cu - AQP - nphen	Cu - AQP - bpy	Cu - AQP - phen	Cu - AQP - nphen	Cu - AQP - bpy
Název vzorku	Blank																	
Hmotnost (g)	0	0,00205	0,00203	0,0023	0,00218	0,00214	0,00218	0,00214	0,00196	0,00196	0,00196	0,00196	0,00196	0,00196	0,00219	0,00213	0,00214	0,00214
Molární hmotnost (g/mol)	0	675,95			720,92			651,90			772,03							
Objem (ml)	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Absorbance před extrakcí	0,0009	0,8065	0,8494	0,7759	0,8133	0,6944	0,8714	0,8714	0,7436	0,7930	0,8609	0,7882	0,8222	0,7751				
Absorbance po extrakci	0,0028	0,7589	0,8028	0,7303	0,7745	0,6490	0,8444	0,8444	0,7229	0,7684	0,8442	0,7486	0,7801	0,7455				
Koncentrace před extrakcí (mg/l)	0,03227	17,7228	18,7336	17,0049	17,8824	15,0937	19,2527	19,2527	16,2477	17,4063	19,0055	17,2922	18,0928	16,9862				
Průměrná koncentrace před extrakcí (mg/l)		17,8205			17,4096			17,5532			17,4571							
Koncentrace po extrakci (mg/l)	0,073648	16,6062	17,6363	15,9344	16,9727	14,0685	18,6150	18,6150	15,7618	16,8283	18,6105	16,3655	17,1042	16,2916				
Průměrná koncentrace po extrakci (mg/l)		16,7257			16,5521			17,0668			16,5871							
log P		-1,1840			-1,2856			-1,5452			-1,2803							

3.5 Testování antibakteriální aktivity

Pro testování antimikrobiální aktivity byly použity standardní referenční bakteriální kmeny mikroorganismů: *E. coli* CCM 3954, *S. aureus* CCM 4223, *E. faecalis* CCM 4224 a *P. aeruginosa* CCM 3955 z České sbírky mikroorganismů Masarykovy univerzity Brno.

Vyhodnocení antimikrobiální aktivity bylo stanovováno na základě hodnot minimální inhibiční koncentrace (MIC) testovaných vzorků komplexních sloučenin, jež dosahovaly viditelné celkové inhibice růstu daného kmene bakterií po inkubaci při 35 ± 1 °C po dobu 18 ± 2 hodin. Stanovení bylo provedeno na základě standardní mikrodiluční metody odpovídající metodice EUCAST (Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti) a CLSI (Ústav pro klinické a laboratorní standardy).

K testování bylo použito 96 jamkových mikrotitračních destiček, do kterých se přidávalo kultivační médium (Mueller Hinton Broth, BD Difco, Francie) sloužící ke zředění. Bakterie byly při 35 ± 1 °C kultivovány na krevním agaru po dobu 24 h a pro každý test antimikrobiální aktivity z byla připravena čerstvá bakteriální suspenze. Po správném zředění byla získána výchozí koncentrace 10^6 CFU/ml vycházející z optické hustoty bakteriálního inokula stanoveného na hodnotu 1 pomocí denzitometru (Densi-La-Meter, LACHEMA).

Tabulka 5. Hodnoty MIC (mg/ml) připravených komplexů pro dané kmeny bakterií.

MIC [mg/ml]		<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. aureus</i>
1	Cu-AQP-bpy	0,39	0,78	0,78	0,20
2	Cu-AQP-nphen	0,78	0,10	0,39	0,05
3	Cu-AQP-abb	0,39	0,78	0,39	0,10
4	Cu-AQP-phen	0,10	0,20	0,20	0,02
5	Cu-AQS-1	6,25	12,5	1,56	1,56
6	CuCl-AQS-1	0,10	0,39	0,05	0,05
7	CuN-AQS-1	0,20	0,39	0,10	0,10
8	CuO-AQS-1	0,39	3,13	0,20	0,10

Výše uvedená tabulka 5 shrnuje veškeré hodnoty stanovených minimálních inhibičních koncentrací (mg/ml) vůči kmenům bakterií *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecium* a *S. aureus*. Proti bakteriálnímu kmeni *E. coli* se jeví nejúčinnějšími komplexy Cu-AQP-phen a CuCl-AQS-1, jejichž minimální inhibiční koncentrace byla stanovena na 0,1 mg/ml. Nejnižší hodnota MIC, konkrétně 0,1 mg/ml proti bakteriím *P. aeruginosa* byla přiřazena komplexu Cu-AQP-nphen. Komplexu CuCl-AQS-1 náležela nejnižší hodnota MIC (0,05 mg/ml) pro kmen *E. faecium* a vůči bakteriím *S. aureus* byl nejúčinnější komplex Cu-AQP-phen (MIC = 0,02 mg/ml). Z dat

na první pohled také vyplývá, že nejméně účinným byl pro všechny 4 bakteriální kmeny komplex Cu-AQS-1, jehož hodnoty MIC pro všechny kmeny byly výrazně vyšší než u zbylých komplexů.

ZÁVĚR

V rámci této bakalářské práce byla vypracována literární rešerše na téma Schiffovy báze, která se zaměřuje především na biologickou aktivitu ať už jako samotných sloučenin nebo koordinovaných v komplexních sloučeninách. Biologická aktivita koordinovaných iminů je v mnoha případech vyšší, než je tomu pro samostatné Schiffovy báze. Zahrnuta je historie, obecná charakteristika těchto sloučenin a v neposlední řadě některé komplexní sloučeniny mědi s koordinovanými ligandy odpovídajícími mnou připravovaným ligandům AQP a AQSH, které se již v literatuře objevují. Cílem praktické části byla příprava komplexních sloučenin mědi se Schiffovými bázemi odvozenými od 8-aminochinolinu. Ligandy AQP a AQSH byly připraveny reakcí 8-aminochinolinu s karbonyly 2-pyridinkaboxaldehydem, respektive salicylaldehydem. Připravené ligandy byly *in situ* ihned použity k přípravě komplexů s různými měďnatými solemi. Struktura ligandů a některých z nich připravených komplexů byla prokázána rentgenovou strukturní analýzou. Většina komplexů byla také charakterizována pomocí UV-VIS spektroskopie. Absorpční pásy centrálního atomu ve viditelné oblasti odpovídaly hodnotám blízkým 650 nm. Dále byla provedena infračervená spektroskopie, která potvrdila přítomnost hlavních funkčních skupin. Na základě provedení testování lipofility pro čtyři komplexy obsahující ligand AQP bylo zjištěno, že jsou tyto sloučeniny spíše hydrofilního charakteru a pro jejich transport do místa určení mohou sloužit lipozomy. Nakonec bylo provedeno testování antibakteriální aktivity osmi připravených komplexů s výsledným stanovením hodnot MIC (mg/ml) pro bakteriální kmeny *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* a *E. faecalis*.

POUŽITÁ LITERATURA

1. LI, Li-Jun, et al. Water-soluble platinum (II) complexes of reduced amino acid Schiff bases: synthesis, characterization, and antitumor activity. *Research on Chemical Intermediates*, 2013, 39: 733-746.
2. LIN, Rong-Kai, et al. Syntheses, Structures and Anticancer Activity of NNO-Tridentate Schiff Base Copper (II) Complexes. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2014, 61.12: 1333-1340.
3. DA SILVA, Cleiton M., et al. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2011, 2.1: 1-8.
4. RICE, Louis B. Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochemical pharmacology*, 2006, 71.7: 991-995.
5. CHEN, H.; RHODES, J. Schiff base forming drugs: mechanisms of immune potentiation and therapeutic potential. *Journal of molecular medicine*, 1996, 74.9: 497-504.
6. IFTIKHAR, Bushra, et al. Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu (II) complexes and their precursors. *Journal of Molecular Structure*, 2018, 1155: 337-348.
7. KARLIN, Kenneth D.; TYEKLÁR, Zoltán. *Bioinorganic chemistry of copper*. Springer Science & Business Media, 2012.
8. RACZUK, Edyta, et al. Different Schiff bases—structure, importance and classification. *Molecules*, 2022, 27.3: 787.
9. FABBRIZZI, Luigi. Beauty in chemistry: making artistic molecules with Schiff bases. *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, 85.19: 12212-12226.
10. AKITSU, Takashiro (ed.). *Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry*. BoD—Books on Demand, 2023.
11. MOSS, G. P.; SMITH, P. A. S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and applied chemistry*, 1995, 67.8-9: 1307-1375.
12. HERNANDEZ-MOLINA, R.; MEDEROS, A. i. Acyclic and macrocyclic Schiff base ligands. *ChemInform*, 2004, 35.48.
13. COZZI, Pier Giorgio. Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chemical Society Reviews*, 2004, 33.7: 410-421.

14. MCMURRY, John. *Organická chemie*. Přeložil Jan BUDKA, et al. Překlady vysokoškolských učebnic. Brno: Vysoké učení technické v Brně, nakladatelství VUTIUM, 2015. ISBN 9788021447691.
15. SHELDON, Roger. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*. 1. 1. New York: Academic Press, 1981. ISBN 9780323150040.
16. GAIRE, Sanjay, et al. (8-Amino) quinoline and (4-amino) phenanthridine complexes of Re (CO) 3 halides. *Journal of organometallic chemistry*, 2020, 921: 121338.
17. PRZYBYLSKI, Piotr, et al. Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols. *Current Organic Chemistry*, 2009, 13.
18. BAQUERO, Fernando. Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1997, 39.suppl_1: 1-6.
19. SOUZA, Ana O. de, et al. Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds. *Química Nova*, 2007, 30: 1563-1566.
20. SHI, Lei, et al. Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *European journal of medicinal chemistry*, 2007, 42.4: 558-564.
21. SUNDRIYAL, Sandeep; SHARMA, Rohit K.; JAIN, Rahul. Current advances in antifungal targets and drug development. *Current medicinal chemistry*, 2006, 13.11: 1321-1335.
22. NUCCI, Marcio; MARR, Kieren A. Emerging fungal diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41.4: 521-526.
23. MARTINS, C. V. B., et al. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 63.2: 337-339.
24. REHMAN, Wajid, et al. Characteristic spectral studies and in vitro antifungal activity of some Schiff bases and their organotin (IV) complexes. *Chinese Science Bulletin*, 2004, 49: 119-122.
25. GUO, Zhanyong, et al. Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan. *Carbohydrate research*, 2007, 342.10: 1329-1332.
26. KARTHIKEYAN, Mari Sithambaram, et al. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2, 4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2006, 14.22: 7482-7489.
27. HOSSAIN, Md Saddam, et al. Selected Schiff base coordination complexes and their microbial application: A review. *Int. J. Chem. Stud*, 2018, 6.1: 19-31.

28. ZHANG, Nan, et al. Syntheses, crystal structures and anticancer activities of three novel transition metal complexes with Schiff base derived from 2-acetylpyridine and l-tryptophan. *Inorganic Chemistry Communications*, 2012, 22: 68-72.
29. LI, Li-Jun, et al. Water-soluble platinum (II) complexes of reduced amino acid Schiff bases: synthesis, characterization, and antitumor activity. *Research on Chemical Intermediates*, 2013, 39: 733-746.
30. JOHN, Robert A. Pyridoxal phosphate-dependent enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1995, 1248.2: 81-96.
31. FHERST, A. Covalent catalysis. *Enzyme structure and mechanism*, 2nd edn. Freeman, New York, 1984, 69-97.
32. VAN DER MEER, Robert A.; DUINE, Johannis A. Covalently bound pyrroloquinoline quinone is the organic prosthetic group in human placental lysyl oxidase. *Biochemical Journal*, 1986, 239.3: 789-791.
33. STRYER, L. Excitable membranes and sensory systems. *Biochemistry*, 1981, 883-894.
34. SNELL, Esmond E.; DI MARI, Samuel J. 7 Schiff Base Intermediates in Enzyme Catalysis. In: *The Enzymes*. Academic Press, 1970. p. 335-370.
35. EASMON, Johnny, et al. Synthesis, cytotoxicity, and antitumor activity of copper (II) and iron (II) complexes of 4 N-azabicyclo [3.2. 2] nonane thiosemicarbazones derived from acyl diazines. *Journal of medicinal chemistry*, 2001, 44.13: 2164-2171.
36. AKILA, Ekamparam, et al. Synthesis, spectroscopic characterization and biological evaluation studies of mixed ligand schiff base with metal (II) complexes derived from o-phenylenediamine. *Chemical Science Review and Letters*, 2012, 1.4: 181-194.
37. JAIN, Shweta, et al. Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 2019, 12.8: 4920-4946.
38. SARKAR, Rupa; RAJAK, Kajal Krishna. Synthesis and characterization of rhenium (I) complexes based on O, N, N coordinating ligands: DFT/TDDFT studies on the electronic structures and spectral properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2015, 779: 1-13.
39. BAIRD, J. Kevin. Primaquine toxicity forestalls effective therapeutic management of the endemic malaras. *International journal for parasitology*, 2012, 42.12: 1049-1054.

40. SHAKIR, M., et al. Pharmacologically significant complexes of Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) of novel Schiff base ligand,(E)-N-(furan-2-yl methylene) quinolin-8-amine: Synthesis, spectral, XRD, SEM, antimicrobial, antioxidant and in vitro cytotoxic studies. *Journal of Molecular Structure*, 2015, 1092: 143-159.
41. BEAUDRY, Francis, et al. Pharmacokinetics of vanillin and its effects on mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2010, 24.4: 525-530.
42. BATTIN, S. N., et al. Synthesis, spectral, antibacterial, antifungal and anticancer activity studies of Schiff bases derived from o-vanillin and aminoquinolines. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 2017, 10.5: 660-668.
43. PODDER, Nirmalya; MANDAL, Sukanta. Aerobic oxidation of 2-aminophenol catalysed by a series of mononuclear copper (ii) complexes: phenoxazinone synthase-like activity and mechanistic study. *New Journal of Chemistry*, 2020, 44.29: 12793-12805.
44. LU, Jing, et al. Two water-soluble copper (II) complexes: synthesis, characterization, DNA cleavage, protein binding activities and in vitro anticancer activity studies. *Journal of inorganic biochemistry*, 2014, 137: 46-56.
45. CHIARI, B., et al. Exchange interaction in multinuclear transition-metal complexes. 13. Exchange coupling in $\text{Cu}_2\text{L}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ (LH= 8-(salicylideneamino) quinoline), a new compound with a temperature-dependent structure. *Inorganic Chemistry*, 1989, 28.11: 2141-2145.
46. KOPEL, Pavel, et al. Biological activity and molecular structures of bis (benzimidazole) and trithiocyanurate complexes. *Molecules*, 2015, 20.6: 10360-10376.
47. ŠTARHA, Pavel; DVOŘÁK, Zdeněk; TRÁVNÍČEK, Zdeněk. Half-sandwich Ir (III) and Rh (III) 2, 2'-dipyridylamine complexes: Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity against the ovarian carcinoma cells. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2018, 872: 114-122.
48. GIAGINIS, Costas; TSANTILI-KAKOULIDOU, Anna. Alternative measures of lipophilicity: from octanol–water partitioning to IAM retention. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2008, 97.8: 2984-3004.
49. BHAL, Sanjivanjit K. Lipophilicity descriptors: Understanding when to use logP & logD. *Application Note.(Advanced Chemistry Development, Inc. Toronto, Canada, 2007)*, 2007, 27.

50. GUMULEC, Jaromir, et al. Modulation of induced cytotoxicity of doxorubicin by using apoferritin and liposomal cages. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15.12: 22960-22977.
51. ÜNVER, Hüseyin. Synthesis and spectroscopic studies in some new Schiff bases. *Spectroscopy letters*, 2001, 34.6: 783-791.
52. KLOPROGGE, J. Theo, et al. Infrared and Raman study of interlayer anions CO₃²⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻ and ClO₄⁻ in Mg/Al-hydrotalcite. *American Mineralogist*, 2002, 87.5-6: 623-629.

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Konkrétní přípravy iminů dle Huga Schiffa (1,2), Modelové strukturní schéma reakce anilinu s benzaldehydem (3) ⁽⁹⁾	8
Obrázek 2. Obecná struktura Schiffovy báze. Libovolné alkyly, aryly (R1, R2, R3).	9
Obrázek 3. Schéma nukleofilní adice – příprava Schiffovy báze ⁽¹⁰⁾	10
Obrázek 4. Struktura Schiffovy báze N-(salicyliden)-2-hydroxyanilinu vykazující antibakteriální vlastnosti.	11
Obrázek 5. Struktury Schiffových bází zkoumaných na antibakteriální aktivitu ⁽³⁾	12
Obrázek 6. Schiffovy báze odvozené od chitosanu ⁽³⁾	13
Obrázek 7. Struktury 2,4-dichlor-5-fluorfenylových derivátů Schiffovy báze ⁽³⁾	14
Obrázek 8. Tvorba Schiffových bází mezi T-buňkou a antigen prezentující buňkou ⁽³⁴⁾	15
Obrázek 9. Struktura léčiva Tucaresolu ⁽⁵⁾	16
Obrázek 10. Struktura 8-aminochinolinu.	17
Obrázek 11. Struktura připravené Schiffovy báze ⁽⁴⁰⁾	18
Obrázek 12. Příprava ligandu Schiffovy báze obsahující 8-aminochinolin ⁽⁴²⁾	19
Obrázek 13. Struktura ligandu a komplexu [Cu(L ¹)(Cl) ₂] ⁽⁴³⁾	20
Obrázek 14. Schéma jednotky polymerního kationtu [Cu(L)Cl](ClO ₄), chloristan nebyl zahrnut ⁽⁴⁴⁾	21
Obrázek 15. Schéma struktury komplexu [Cu(L)Br ₂] ⁽⁴⁴⁾	21
Obrázek 16. Schéma struktury dimerního komplexu ⁽⁴⁵⁾	22
Obrázek 17. Schéma struktury komplexu [Cu(HQYMP)(phen)](ClO ₄) ⁽²⁾	22
Obrázek 18. Schéma struktury komplexu [Cu(3-OMeQYMP) (bpy)](ClO ₄) ⁽²⁾	23
Obrázek 19. Schéma přípravy (E)-1-(2-pyridyl)-N-(8-quinoly)methaminu.	25
Obrázek 20. Schéma přípravy 2-[(E)-8-quinolyiminomethyl]phenolu.....	26
Obrázek 21. Schéma struktury [Cu(AQP)Cl ₂]·MeOH.....	26
Obrázek 22. Schéma struktury [Cu(AQP)(phen)](ClO ₄) ₂	27
Obrázek 23. Schéma struktury [Cu(AQP)(nphen)](ClO ₄) ₂	28
Obrázek 24. Schéma struktury [Cu(AQP)(bpy)](ClO ₄) ₂	28
Obrázek 25. Schéma struktury [Cu(AQP)(abb)](ClO ₄) ₂	29
Obrázek 26. Schéma struktury [Cu(AQS)(ClO ₄)(H ₂ O)].....	30
Obrázek 27. Schéma struktury [Cu(AQS)(NO ₃)(MeOH)].....	30
Obrázek 28. Schéma struktury [Cu(AQS)(ac)]·3H ₂ O.....	31
Obrázek 29. Schéma ½ dimerní struktury [Cu ₂ (AQS) ₂ (μ-Cl) ₂]·2MeOH.	32

Obrázek 30. Struktura dimerního komplexu $[\text{Cu}_2(\text{AQS})_2(\mu\text{-Cl})_2] \cdot 2\text{MeOH}^{(45)}$	32
Obrázek 31. Struktura $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})]$	37
Obrázek 32. Vodíkové můstky ve struktuře $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{ClO}_4)(\text{H}_2\text{O})]$	37
Obrázek 33. Struktura $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{NO}_3)(\text{MeOH})]$	39
Obrázek 34. Vodíkové můstky ve struktuře $[\text{Cu}(\text{AQS})(\text{NO}_3)(\text{MeOH})]$	39
Obrázek 35. Struktura $[\text{Cu}(\text{AQP})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH}$	41
Obrázek 36. Vodíkové můstky ve struktuře $[\text{Cu}(\text{AQP})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH}$	41

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

abb – 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-*N*-(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)methanamin

AIDS – syndrom získaného selhání imunity

AQP – (*E*)-1-(2-pyridyl)-*N*-(8-quinolyl)methamin

AQSH – 2-[(*E*)-8-quinolyliminomethyl]phenol

Bel-7402 – karcinom jaterní tkáně

BGC823 – karcinom žaludku

bpy – 2,2'-dipyridyl

CD8 – typ bílých krvinek

CLSI – Ústav pro klinické a laboratorní standardy

CT – pásky přenosu náboje

CT-DNA – DNA telecího brzlíku

CuCl-AQP-1 – [Cu(AQP)Cl₂]·MeOH

Cu-AQP-abb – [Cu(AQP)(abb)](ClO₄)₂

Cu-AQP-bpy – [Cu(AQP)(bpy)](ClO₄)₂

Cu-AQP-nphen – [Cu(AQP)(nphen)](ClO₄)₂

Cu-AQP-phen – [Cu(AQP)(phen)](ClO₄)₂

Cu-AQS-1 – [Cu(AQS)(ClO₄)(H₂O)]

CuCl-AQS-1 – [Cu₂(AQS)₂(μ-Cl)₂]·2MeOH

CuN-AQS-1 – [Cu(AQS)(NO₃)(MeOH)]

CuO-AQS-1 – [Cu(AQS)(ac)]·3H₂O

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EPR – elektronová paramagnetická rezonance

EUCAST – Evropská komise pro testování antimikrobiální citlivosti

F-AAS – atomová absorpční spektrometrie

HeLa – karcinom děložního čípku

HIV – virus ztráty obranyschopnosti člověka

HL-60 – leukémie

HT-29 – karcinom tlustého střeva

IC₅₀ – poloviční maximální inhibiční koncentrace

IČ (IR) – infračervená spektroskopie

IUPAC – Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii

KB – epiteliální karcinom

MDA-MB-231 – karcinom prsu

MIC – minimální inhibiční koncentrace

MTT – 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazolium bromid

NCF-7 – karcinom prsu

NMR – nukleární magnetická rezonance

nphen – 5-nitro-1,10-fenanthrolin

phen – 1,10-fenanthrolin

SCC15 – spinocelulární karcinom

UV-VIS – spektroskopie v ultrafialové a viditelné oblasti

X-ray – rentgenové záření