

Univerzita Pardubice  
Fakulta Chemicko-Technologická

Využití organokovových sloučenin v medicínálních aplikacích

Dominik Vítek

Bakalářská práce

2018

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Uses of organometallic compounds in medicinal applications

Dominik Vítek

Bachelor Thesis

2018

..

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Dominik Vítek**  
Osobní číslo: **C14459**  
Studijní program: **B2830 Farmakochemie a medicínální materiály**  
Studijní obor: **Farmakochemie a medicínální materiály**  
Název tématu: **Využití organokovových sloučenin v medicínálních aplikacích**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Literární rešerše zaměřená na využití organokovových sloučenin osmé skupiny periodické tabulky prvků, zejména železa a ruthenia, v medicínálních aplikacích.
2. Literární rešerše zaměřená na využití organokovových sloučenin desáté skupiny periodické tabulky prvků, zejména platiny, v medicínálních aplikacích.
3. Literární rešerše zaměřená na využití organokovových sloučenin jedenácté skupiny periodické tabulky prvků, zejména zlata, v medicínálních aplikacích.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Marek Bouška, Ph.D.**

Katedra polygrafie a fotofyziky

Datum zadání bakalářské práce:

**28. února 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**3. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně a veškeré informace využitě pro bakalářskou práci jsou uvedeny v seznamu literatury a citací.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne:

Dominik Vitek

Tímto bych rád poděkoval zejména svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Marku Bouškovi, Ph.D. za vstřícnost, čas i poskytnutí materiálů pro vypracování bakalářské práce.

Dále bych chtěl poděkovat prof. Ing. Petru Němcovi Ph. D. za konzultaci a nasměrování tématu bakalářské práce a v poslední řadě i své rodině za podporu při vypracování.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce je zaměřena na využití organokovových sloučenin v medicíně, a to zejména sloučenin železa, ruthenia, platiny a zlata, jejich mechanismus účinku, několik syntéz vybraných léčiv a jejich výhod či nevýhod oproti současným léčivům. Navíc poskytuje náhled na problematiku vazebnosti a typů reakcí v oblasti organokovových sloučenin.

## **Klíčová slova**

Organokovy, donory, ligandy, organokovy obsahující železo, ruthenium, platinu a zlato.

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis is about common uses of certain organometallic compounds in medicine, focused mainly on substances including iron, ruthenium, platinum and gold, their mechanism of effect, several synthesis, advantages and disadvantages compared to some current treatments of diseases. Also includes a brief insight on bonding, ligands and types of reactions found in organometallic chemistry.

## **Key words**

Organometallic compounds, donors, ligands, organometals with iron, ruthenium, platinum and gold as a central atom.

## OBSAH

1 Úvod	10
1.1 Organokovy a odlišnost od organické a anorganické chemie	10
1.2 Struktura a vazby	10
1.3 Interakce ligandů a centrálního kovu	11
1.3.1 Sigma donory	11
1.3.2 Pí donory	11
1.3.3 Pí akceptory	11
1.4 Typické ligandy organokovů	12
1.4.1 Lineární pí systémy	12
1.4.2 Cyklické pí systémy	13
1.5 Reaktivita	13
1.5.1 Transmetallace	13
1.5.2 Metathese	13
1.5.3 Hydrometallace	13
1.5.4 Hydrosilylace	14
1.5.5 Uhlovodíky	14
2. Využití organokovových sloučenin 8. skupiny, zejména železa a ruthenia v medicínálních aplikacích	
2.1 Sloučeniny železa	15
2.2 Deriváty ferrocenu a jeho využití	16
2.3 Sloučeniny ruthenia	20
3. Využití organokovových sloučenin 10. skupiny, zejména platiny v medicínálních aplikacích	
3.1 Sloučeniny platiny	22
3.1.1 Mechanismus účinku organokovů obsahujících platinu	23
3.1.2 Biologický účinek cisplatiny	25
4. Využití organokovových sloučenin 11. skupiny, zejména zlata v medicínálních aplikacích	
4.1 Sloučeniny zlata	26
4.1.1 Mechanismus účinku organokovů obsahujících zlato	27
4.2 Sloučeniny mědi	30
4.3 Sloučeniny stříbra	32



5. Závěr	33
6. Seznam použité literatury	34

# 1. ÚVOD

## 1.1 Organokovy a odlišnost od organické a anorganické chemie (1,2,3)

Organokovy a jejich chemie, je chemie prvků, které obsahují vazby kov-uhlík a v současné době je to jedno z rychle se rozvíjejících odvětví. Patří sem řada rozmanitých sloučenin, které obsahují jak sigma, tak pí vazby mezi kovy a uhlíkem, mnohé clustery, které se vyznačují dvěma a více kovovými vazbami, molekuly obsahující části uhlíkových skeletů, které jsou neobvyklé nebo dosud neznáme v organické chemii a mezi těmito sloučeninami se objevili mnohé, dosud neznámé struktury s význačnou biologickou aktivitou.

Příkladem jak se značně odlišují od molekul, které jsou běžné v jak organické či anorganické chemii budiž například ligandy cyklických, delokalizovaných pí systémů (například benzen či cyklopentadienyl), které mohou vázat atomy kovů a tak vytvářet takzvané „sandwichové“ molekuly.

## 1.2 Struktura a vazby

Úkolem chemie organokovů je zejména porozumět, jak se organické ligandy váží na atomy kovů. Podrobný rozbor interakcí orbitalů kovů a ligandů je ze značné části klíčem k pochopení jak vzájemně reagují, díky němu je rovněž možné předpokládat vazebné uspořádání látek a dokonce i posoudit možné využití pro jednotlivé látky.

U většiny chemických látek je počet elektronů v molekulách často popsán takzvaným oktetovým pravidlem (2 valenční s elektrony plus 6 valenčních p elektronů). Podobně u organokovů, kdy je struktura mnohých látek založená na pravidlu 18 elektronů na centrálním kovovém atomu, a to 10 valenčních d navíc k oktetu s a p elektronů. I když mnohé látky se vymykají pravidlu 18 elektronů, stále je to důležitým prvním náhledem na molekuly mnohých komplexů a jejich možnou syntézu, případné využití, či dokonce zdali bude výsledná látka stabilní nebo bude podléhat snadno chemickým reakcím.

Jedním ze způsobů stabilizace je použití ligandů, které obsahují donorové atomy. Tato metoda považuje ligandy za donory elektronových párů kovu. Abychom mohli určit celkový počet elektronů, musíme zároveň brát v potaz i náboj na každém ligandu a určit formální oxidační stav kovu.

Příkladem může být - 18-elektronová sloučenina  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  :

V případě přechodných kovů, počítáme pouze valenční elektrony s a d schopné vazby, tudíž získáme 6 elektronů. Každá molekula CO je brána jako donor 2 elektronů, tudíž celkem 12 elektronů a proto je sloučenina  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  brána jako 18 elektronový komplex. Z tohoto uspořádání vyplývá tepelná stabilita a látka může být přivedena k varu bez rozkladu struktury. V případě například 16-elektronových komplexů je většina těchto látek tepelně labilní a tudíž se v reakci nacházejí jako intermediáty. Příkladem takového komplexu je Zeiseho sůl  $\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{C}_2\text{H}_4)] \cdot \text{H}_2\text{O}$  nebo Vaska komplex  $\text{IrCl}(\text{CO})[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$

## 1.3 Interakce ligandů a centrálního kovu

Kovy a ligandy na sebe mohou vzájemně působit mnohými způsoby. Záleží zejména na vzájemné orientaci orbitalů. Většina těchto interakcí může být rozdělena do několika skupin podle role ligandů a to jako sigma donory, pí donory a pí akceptory.

### 1.3.1 Sigma donory

Tyto ligandy mají volný elektronový pár, který se přímo účastní vazebné interakci s prázdným orbitalem kovů. V případě sigma interakcí, elektronový pár na ligandu je stabilizován vytvořením takzvaného vazebného orbitalu, zatímco prázdný orbital kovu je destabilizovaný vytvořením příslušného protivazebného orbitalu.

### 1.3.2 Pí donory

V některých případech mohou ligandy donovat elektrony přes pí vazby, například využitím obsazeného p orbitalu. Halidové ionty se mohou účastnit v tomto typu vazeb skrze donovaný elektronový pár prázdnému orbitalu kovu. (Tento orbital avšak musí mít rozdílnou orientaci nežli tomu bylo v případě sigma vazeb).

Podobně jako tomu je u sigma donorů, elektronový pár ligandu je stabilizován vytvořením vazebného orbitalu a prázdný d orbital kovu je destabilizovaný vznikem protivazebného orbitalu.

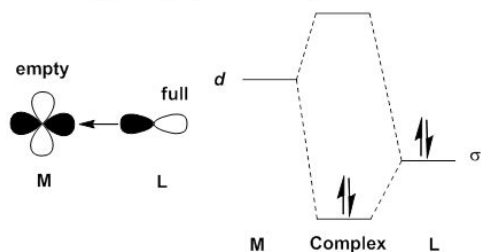
### 1.3.3 Pí akceptory

I když se většinou ligandy považují za donory elektronových párů kovům, existují případy, kdy navíc k účinku sigma donorů jsou ligandy zároveň ovlivněny přesunem elektronové hustoty z kovu do vhodných orbitalů ligandů, jako je karbonylový ligand. Tento ligand se může chovat jako sigma donor využitím elektronového páru v nejlépe zaplněném orbitalu, ale zároveň má karbonyl prázdné pí orbitaly, které jsou schopné přijmout elektronovou hustotu od příslušného kovu. (obrázek pí akceptoru)

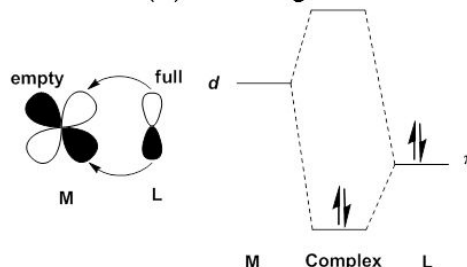
Výsledkem tohoto faktu je přesný opak sigma interakce, tudíž elektronový pár na kovu je nyní stabilizován, jakmile vznikne vazebný orbital, zatímco orbital ligandu je destabilizován a tudíž vzniká protivazebný orbital.

# Types of metal-ligand interactions

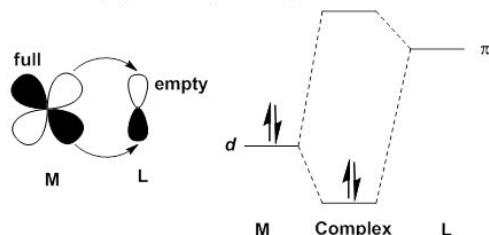
## ■ Sigma ( $\sigma$ ) donor ligands



## Pi ( $\pi$ ) donor ligands



## ■ Pi ( $\pi$ ) acceptor ligands



## Examples of donor and acceptor ligands

Sigma donor	Pi donor*	Pi acceptor*
$\text{CR}_3^-$	$\text{RO}^-$ , $\text{R}_2\text{N}^-$	$\text{CO}$ , olefin
$\text{H}^-$	$\text{F}^-$ , $\text{Cl}^-$	$\text{CN}^-$
	$\text{RCOO}^-$	$\text{PR}_3$

These ligands also act as  $\sigma$  donors.

16

Obr. 1: Vazebné interakce (29)

## 1.4 Typické ligandy organokovů

U mnohých organokovových sloučenin se setkáme s ligandy, které obsahují pí elektrony, které se mohou účastnit vazby s kovem. Mezi nejčastější tyto ligandy patří uhlovodíky a to jak lineární (ethylen a butadien), tak cyklické (benzen a deriváty cyklopropenyly.) Mnohé pí ligandy obsahují heteroatomy, jako jsou například síra, bór a dusík. Ligandy vázané touto vazbou jsou dokonce v několika případech stabilnější, nežli by byly bez vazby na kov. A některých případech by dokonce ligandy nebyly schopné samostatné existence.

### 1.4.1 Lineární pí systémy

Ethylen patří k látkám, které nacházejí časté využití jakožto ligand. Ethylen přenáší svou elektronovou hustotu kovu skrze sigma interakci, využívající svůj pí elektronový pár (Avšak rovněž je možné, aby elektronová hustota byla donována naopak ligandu skrze prázdný d orbital kovu, tudíž se jedná o pí akceptorovou vazbu). Mezi další lineární uhlovodíky, které jsou schopné stejné interakce s centrálním kovem patří například cis i trans butadien.

## 1.4.2 Cyklické pí systémy

Cyklopentadien patří ke skupině látek, které se mohou vázat na kovy mnoha způsoby, a to dle takzvané hapticity. Prvním cyklopentadienylovým komplexem byl ferrocene, který odstartoval velký rozvoj v oblasti chemie organokovů, které obsahují cp ligand. Mezi další známe cyklické pí ligandy patří cyklopropenyl, cyklobutadien, benzen a tropylium.

## 1.5 Reaktivita

### 1.5.1 Transmetallace

Obecně lze transmetallace zapsat následujícím schématem:  $M_1-R + M_2-R' \rightarrow M_1-R' + M_2-R$ , kde R může být jakýkoliv alkyl, aryl, alkynyl, allyl, halogen nebo pseudo-halogen. Reakce je většinou nevratná kvůli termodynamice a kinetice reakce.

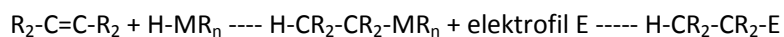
Při reakci elektroaktivního kovu M a halogen substituovaného uhlovodíku platí, že když jeden atom kovu vymění stávající kov atomu. Transmetallace je užitečná pokud vyměňujeme méně ušlechtilý kov za více ušlechtilý. Jedním z využití této reakce je například výroba beta-karotenu. (28)

### 1.5.2 Metathese

Metathese organokovové sloučeniny (MR) a halidu (EX) je široce využívaná metoda při syntéze organokovů. Možnost přípravy organokovů pomocí této reakce lze do značné míry předpovědět z acido-bazických vlastností látek či jejich elektronegativity. Uhlovodíky se převážně váží na více elektronegativní prvek: halogeny navázaný na elektroaktivní kov. Ve zkratce, alkyl a aryl skupiny se přesunují od méně k více elektronegativnímu prvku. Metathese se stejným centrálním atomem jsou často označovány jako redistribuční reakce.

### 1.5.3 Hydrometallace

Hydrometallace je druh reakce, při které dochází k adici sloučeniny obsahující vazbu vodík-kov na sloučeninu s nenasycenou dvojnou vazbou, jako například alkeny za vzniku nové látky s vazbou uhlík-kov. Kov je méně elektronegativní, nežli je vodík, tudíž opačnou reakci je beta-hydrid eliminace. Pokud je substrátem alkyn, produktem je vinyl-organokovová sloučenina.



### 1.5.4 Hydrosilylace

Hydrosilylace je rovněž nazývána jako katalytická hydrosililace popisuje adici skupiny Si-H. Ve většině případů dochází k reakci pouze za katalýzy a výsledkem jsou nenasycené sloučeniny. Alkeny a alkyny poskytují alkyl a vinyl silany, aldehydy a ketony silyl ethery. Hydrosilylace byla nazvána jako nejdůležitější aplikace platiny v homogení katalýze.

Například:  $\text{Et}_3\text{SiH} + (\text{Ph})\text{C}=\text{C}(\text{Ph}) \rightarrow \text{Et}_3\text{Si}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}(\text{Ph})$

### 1.5.5 Uhlovodíky

Methylithium (Me-Li) se vyskytuje v tetrahedrálním clusteru v pevném skupenství a v roztoku má pak rozlišnou strukturu podle použitého rozpouštědla a působí jako silná báze. I když to není typické pro Grignardy, organolithné sloučeniny mohou být použity jako silné báze. Jak Grignardy, tak organolithné sloučeniny reagují s vodou a vzniká příslušný uhlovodík. Proto je nutné při manipulaci s těmito látkami dbát na suché laboratorní sklo při manipulaci.

$\text{CH}_3\text{Li} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_4 + \text{LiOH}$

$\text{CHO} + \text{R-MgBR} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R-CH}_2\text{-OH} \quad (12)$

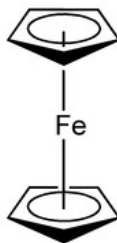
## 2. Využití organokovových sloučenin 8. skupiny, zejména železa a ruthenia v medicínálních aplikacích

Následující kapitola bude souhrnem vlastností, reakcí a využití organokovových sloučenin železa, ruthenia a osmia.

Elektronová konfigurace těchto kovů je obecně dána vzorcem:  $ns^2 (n-1)d^6$ . Všechny tyto prvky patří rovněž mezi přechodné prvky s maximálním oxidačním číslem 8, avšak u železa jsou známy sloučeniny s oxidačním číslem maximálně do 6.

### 2.1 Sloučeniny železa

Asi nejnámějším představitelem představitelem organokovových sloučenin obsahujících železo jako centrální atom je ferrocen a jeho deriváty.



obr 2: Struktura ferrocenu

CAS číslo: 102-54-5

Chemické názvy: Dicyklopentadienylželezo, biscyklopentadienylželezo

Sumární vzorec:  $C_{10}H_{10}Fe$

Molární hmotnost 186.04

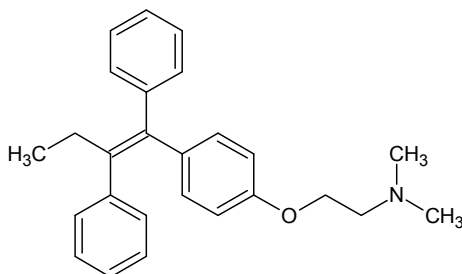
Vyskytuje se jakožto jehlice oranžové barvy v methanolu či ethanolu, bod tání  $173-174^{\circ}C$ , prakticky nerozpustný ve vodě, HCl či roztoku NaOH. Naopak je rozpustný v zředěné kyselině dusičné, koncentrované kyselině sírové za vzniku rudého roztoku s modrou fluorescencí. Molekula je diamagnetické bez dipól momentu. (4,5)

Látka se připravuje smícháním iontové sloučeniny  $Na^+C_5H_5^-$  (cyklopentadienyl sodiný, který lze připravit reakcí sodíku a cyklopentadienu s chloridem železitým). Ve struktuře ferrocenu jsou oba cp ligandy paralelní s atomem železa a takovému uspořádání se říká „sandwichové“. Vazba je mezi p orbitály ligandů a d-orbitály na atomu  $Fe^{2+}$ . Ferrocen je schopen podstoupit elektrofilní substituci na cyklopentadienylových prstencích díky svému aromatickému charakteru a oxidaci na modrý ion  $(C_5H_5)_2Fe^+$  a patří mezi první z představitelů velké skupiny metallocenů. (6)

## 2.2 Deriváty ferrocenu a jeho využití

Biochemie kancerogenních reakcí je velice komplexní, avšak platí, že volné radikály hrají významnou roli v promoci rakvinotvorných reakcích. Ať už se jedná o radikály superoxidů, peroxidu vodíku nebo hydroxidů. Radikály vznikají v lidském těle během redukce kyslíku v dýchacím cyklu. Přírozenou ochranu tvoří enzymy, jako například superoxid dismutáza, která převádí superoxidový ion na peroxid vodíku a kyslík. Peroxid vodíku je následně eliminován katalázou a glutathion peroxidázou. Kov obsahující sloučeniny jsou dobrým redukčním činidlem a tudíž i organokovy. (7)

Mnohé organokovy snadno podléhají elektron-transferovým reakcím, stejně tak jako je to u mnohých enzymů a kofaktorů. (Cytochromy a Fe-S clustery). Redoxní vlastnosti mohou být významnou vlastností organokovů, například výměna fenylových částí molekul fragmenty metallocenů, což vedlo ke vzniku léku proti rakovině prsou: tamoxifenu.



Obr. 3: Lék na rakovinu prsou Tamoxifen

I když většina derivátů se chová jako inert, deriváty ferrocifenu vykazují podobné vlastnosti a aktivitu jako tamoxifen, ale navíc ještě několik význačných vlastností. Léčivo se kompetitivně váže na estrogenový receptor alfa, a tudíž zpomaluje estradiol-založenou DNA transkripci v rakoviných buňkách. Výhodou tamoxifenu a látek jím podobných je, že jsou aktivní pouze v přítomnosti rakoviných buněk, avšak léky jsou účinné pouze, pokud dochází k nadměrnému podráždění alfa receptoru, což u zhruba třetiny pacientů neplatí.

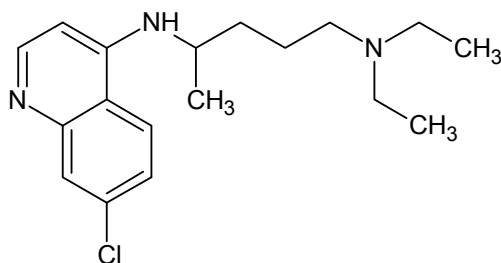
Hlavní předností, kterými ferrocifeny disponují, je stejná reaktivita oproti všem typům rakovinných buněk prsou, včetně těch, které nevykazují nadměrné podráždění alfa receptorů. Studie prokázaly, že důvodem je reversibilní redoxní povaha centrálního atomu železa v těchto sloučeninách.

Mechanismus účinku je popsán jako oxidace na trojmocné železo ve ferrocenu, což zapříčiní změnu v organické části molekuly, vedoucí k oxidaci fenolické části na methid-chinolín. Už u tamoxifenu právě tento methid-chinolín reaguje s thioley nukleových bazí a právě tomuto působení se přisuzuje účinek léku. Díky rychlé a reversibilní změně oxidačního stavu železa se metallocenům říká rovněž „redoxní anténa“.

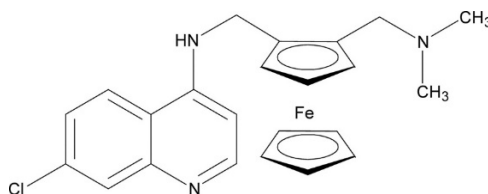


Tyto sloučeniny pak nabízí další metody léčby rakoviny prsou kromě léků vážících se na estrogení receptor.

Mezi další významné deriváty ferrocenu patří ferroquine, což je anti-malarikum, které si nevytváří cross-resistenci s chloroquinem. Ferroquin obsahuje 4-animochinolinový skelet, díky kterému dochází k akumulaci v kyselém prostředí trávicích vakuol parazita. Právě akumulace ferroquinu zabraňuje hemozoinu biomineralizaci toxických produktů hemu, které vznikají při rozpadu hemoglobinu, což zapříčiňuje smrt parazita. Zadruhé, ferroquine má ve své struktuře ferrocenovou jednotku, jejíž účinek byl zmíněný výše. Železo ve ferrocenu neustále přechází mezi dvojmocným a třímocným stavem, což by mohlo teoreticky generovat radikály jako další účinné látky na zahubení parazita. Redoxní vlastnosti ferrocenu, resp. centrálního atomu železa, hraje významnou roli i u analogu známého anti-malarika, chloroquinu. (8)

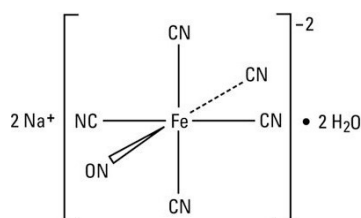


Obr. 4: Antimalarikum chloroquin



Obr.5: Struktura ferroquinu

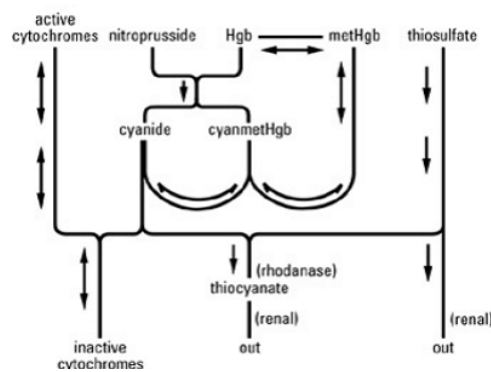
Další organokovovou sloučeninou, která má jako centrální atom železo, patří ještě nitroprussid sodný, který je klinicky používán jako kov-nitrosyl komplex.



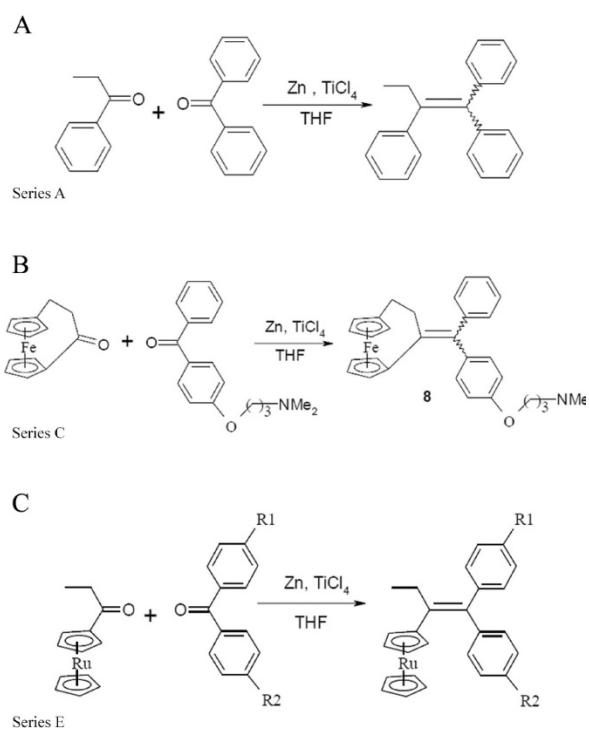
Obr. 6: Antihypertenzivum nitroprussid sodný

Využívá se zejména ke snížení krevního tlaku u lidí. Jeho hypotenzivní účinek je znatelný už za několik vteřin po infuzi a požadovaný krevní tlak jsme schopni získat už do 2 minut od podání. Rovněž se využívá u akutních případů hypertenze, infarktu a při operacích. Je avšak nutné dbát zvýšené opatrnosti na dávkování léčiva, neboť při reakci léčiva s hemoglobinem se uvolňuje kyanidový anion a kyanmethemoglobin. Kyanid vázající se na železo hemoglobinu cytochromů zabraňuje přenosu kyslíku a tím produkci ATP anaerobně, tudíž se začne hromadit v organismu kyselina mléčná. Z toho důvodu se podává současně s thiosulfátem sodným, který zpřičiňuje rychlejší odbourávání kyanidu vznikajícího jako metabolit nitroprussidu. Většina kyanidu je z těla odbourávána jako thiokyanát v moči, ale i jeho zvýšená koncentrace může mít vážné vedlejší účinky, neboť zasahuje přímo do hospodaření štítné žlázy s jódem. Terapeutický účinek této látky závisí na uvolnění oxidu dusnatého, který způsobí právě ono uvolnění svalů. (9,32)

### Metabolism of Sodium Nitroprusside



Obr. 7: Metabolismus nitroprussidu sodného v organismu (32)



Obr. 8: Vybrané syntézy Tamoxifenu, Ferrocifenů a Ruthenocifenů (11)

## 2.3 Sloučeniny Ruthenia

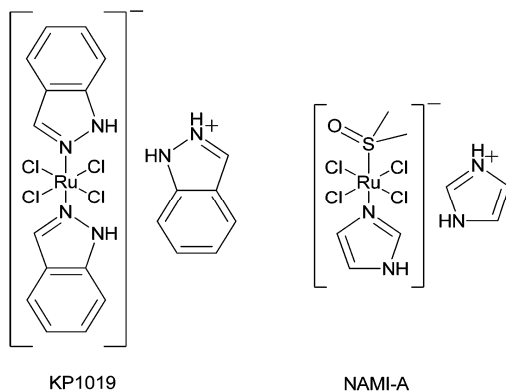
Schopnost organokovů podstoupit výměnu ligandů je poměrně známá u cisplatiny, což má za příčinu využití organokovů v rozličných odvětvích medicíny, zejména ale chemoterapeutické látky, Ru-areny. Tyto látky jsou schopny právě výše zmíněné výměny ligandů a mají úplně jiný mechanismus účinku nežli ferroceny. Jedna ze sloučenin typu  $[(n6\text{-aren})\text{Ru}(\text{ethylendiamin})(\text{Cl})]^+$  má podobné účinky jako cisplatina. V této sloučenině dochází k výměně molekuly chloru za molekulu vody. Nově vzniklá sloučenina se poté váže na DNA s vysokou afinitou k pozici N7 guaninové báze. Na rozdíl od cisplatiny se avšak ruthenium může navázat pouze jednou, přičemž platina tvoří i bifunkční adukt a DNA cross-linky.

Zvláštní pozornost je dána těmto látkám, neboť vyznačují cytotoxicitu vůči buňkám nádoru, podobně jako komplexy platiny, nicméně nedochází ke vzniku žádné cross-resistence s cisplatinou a mohou mít dokonce i menší toxicitu na zdravou tkáň využíváním transportu železa. Komplexy ruthenia vykazují podobnou výměnu ligandů z hlediska kinetiky jako dvojmocná platina a to díky schopnosti ruthenia napodobovat vazbu železa, využívajíc faktu že lidský organismus má enzymy na transport tohoto prvku.

Sloučeniny ruthenia se především shromažďují v neoplastických tkáních oproti zdravé, což znamená, že předpokládaným mechanismem účinku je využívání transferrinu, který je právě podobný železu, aby se látka přednostně hromadila v nádoru. Komplex transferrin-ruthenia může být aktivně transportován přímo k nádoru, neboť právě nádory mají vyšší množství transferrin-receptorů. Jakmile se látka naváže, transferrin uvolní ruthenium přímo do nádoru a nereaguje s okolní tkání. Až dosáhne nekontrolovaně bující tkáně, kde je méně kyslíku a nižší pH, než je vlastní tělu, dojde k redukci na dvojmocné ruthenium. Této reakci se říká „aktivace redukcí“ a díky ní dochází k selektivní toxicitě vůči postižené tkáni a navíc působí i proti hypoxickým nádorům, které jsou známé pro svojí resistenci na chemo a radioterapii.

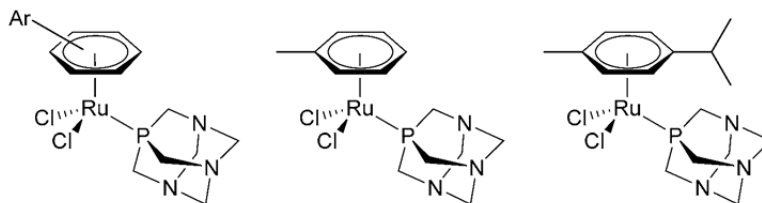
Ruthenium se v místě působení váže na DNA, mění její konformaci jinak než cisplatina a její analogy. Komplexy ruthenia exhibují uvolňováním oxidu dusnatého a mají i některé vasodilatační účinky. Už jednoduché struktury ruthenia jsou neobvykle efektivní z hlediska potlačení imunity díky inhibici množení T-buněk.

Jednou z poměrně nových látek ruthenia je NAMI-A [Imidazolium trans-(tetrachloro(DMSO)(imidazol)ruthenitý)] a KP1019 trans-[tetrachlorobis(1h-indazol)ruthenitý]] (9)



Obr. 9: Sloučeniny ruthenia KP1019 a NAMI-A

Mezi další pozoruhodné sloučeniny ruthenia patří ruthenium-aren nesoucí název RAPTA [Ru( $\eta^6$ -aren)Cl<sub>2</sub>(1,3,5-triaza-7-fosfatricyklo(3.3.1.1)dekan)].



Obr. 10: Ukázky sloučeniny ruthenia RAPTA (30)

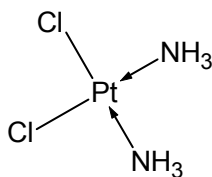
V případě studia rakoviny u myši byla tato látka schopna potlačit metastázi u nádorů, aniž by jakkoliv změnila růst hlavního nádoru, což vedlo k zaměření se na dva enzymy: thioredoxin reduktázu a cathepsin B. Oba tyto enzymy obsahují cystein ve svém aktivním jádře. I když se zatím RAPTA prokázala jako slabý inhibitor thioredoxin reduktáze, byla stále schopna plně inhibovat cathepsin B koordinací dvojmočného ruthenia na cystein v aktivním centru. (10)

### 3. Využití organokovových sloučeniny 10. skupiny, zejména platiny v medicínálních aplikacích

10. Skupina periodické tabulky rovněž obsahuje přechodné kovy, a to konkrétně nikl, palladium a platinu, s obecnou elektronovou konfigurací  $ns^2 (n-1)d^8$ . V této kapitole se budeme zejména věnovat využití a vlastnostem organokovů obsahující platinu.

#### 3.1 Sloučeniny platiny

Významným představitelem organokovů obsahující platinu je cisplatina.



Obr 11. Struktura cisplatiny

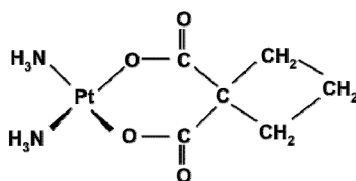
Chemické názvy: cis-diamindichlorplatina, cis-platina II, cis-DDP

Sumární vzorec:  $Cl_2H_6N_2Pt$

Molekulová hmotnost: 300.05 g/mol (13)

Cisplatina se vyskytuje jakožto bílý prášek nebo nažloutlé krystaly rozpustné ve vodných roztocích s bodem tání 270°C. Při vlastní aplikaci cisplatiny jako léčiva je nutné zabránit jejímu styku s hliníkem, což by mělo za příčinu snížení účinku tohoto léčiva. Tento organokov rovněž nelze použít v přítomnosti kyselin, bazí a oxidačních činidel (jako například nitráty, peroxidy, prechlóry), neboť může dojít ke vznícení či explozi. K rozpadu sloučeniny dochází už při 100°C. (14)

Cisplatina patří mezi významné chemoterapeutika, která se využívají na léčbu řady rakoviných bujení, avšak zároveň působí i nefrotoxicky, což má za následek omezené podávání tohoto léčiva. Kromě toho také působí vazokonstrikčně a může mít za následek zánětlivou odezvu. Kvůli tomu se rovněž využívá i jiná sloučenina na bázi platiny: karboplatina, která má o poznání menší toxicitu vůči lidskému organismu. (15).



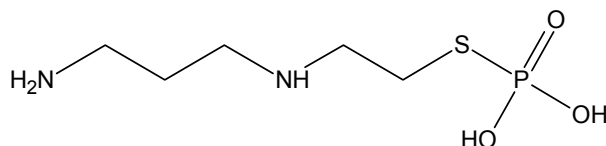
Obr. 12: Chemoterapeutikum karboplatina (25)

### 3.1.1 Mechanismus účinku organokovů obsahujících platinu

Aby cisplatina mohla dosáhnout svého požadovaného účinku na reprodukci rakovinných buněk, musí se látka nejprve doručit k cílenému nádoru, což může být obtížné díky možným vedlejším reakcím s cukry, proteiny a tuky v krevním oběhu. Typickým donorem, který je schopný se vázat na kov je kyslík, z části ve formě vody, karboxylátů a hydroxidových skupin bílkovin. Podobné je to u sloučenin, které obsahují dusík v N-heterocyklech (jako je například imidazolový kruh u histidinu), purinových a pyrimidinových bází u nukleových kyselin a dokonce i síra u thioetherů a thiolových skupin jako u methioninu a cysteinu.

V chemii platiny je známá velká afinita tohoto kovu k síře, což má za následek silný úbytek počtu proteinů obsahujících thiolovou skupinu v ledvinách při opakovaném podání léčiva. Při průchodu léčiva organismem je důležitým faktorem také vysoká koncentrace chloridových iontů v krevním oběhu, které zabraňují hydrolyze celého komplexu, dokud se nedostane do místa působení. Jakmile se organokov dostane do nádorové buňky, dojde k poklesu koncentrace chloridových iontů a to má za následek hydrolyzu cisplatiny na  $\text{cis}-[(\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O}))]^+$ . Tento intermediát je častým výsledkem substituce u dvojmocné platiny a je mnohem reaktivnější vůči organickým molekulám, nežli je dichlorid. K úplné hydrolyze cisplatiny v těle pacientů dochází zhruba za 2 hodiny od podání.

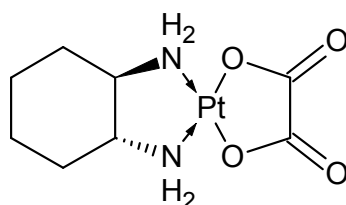
Uvnitř buňky je takto hydrolyzované léčivo vystaveno několika potenciálním reaktantům a stále jako potenciálně nejreaktivnější se nabízí sloučeniny obsahující síru, které jsou poměrně bohatě zastoupeny v cytosolu a nukleu buněk. Nicméně více termodynamicky stabilní jsou vazby s dusíkem. Modelová sloučenina  $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]^+$  skutečně nejprve reaguje se sírou S-guanosyl-homocysteinu, nicméně do dvou hodin komplex platiny vytváří více stabilní produkt vazbou s dusíkem N7 guanosylu. Je možné, že prvotní vazba cisplatiny na síru, jakožto donor, může sloužit jako dočasné „skladování“ komplexu, odkud se následně váže na další reaktivní místa buňky. Právě kvůli těmto vlastnostem je snaha o vytvoření chránících skupin cisplatiny, které by mohly značně snížit toxicitu pro ledviny bez postihu celkového účinku hlavně proti nádorům na vaječniku. Další studie potvrdili, že fosforovaný aminothiol Amifostine způsobuje značně sníženou renální, neurologickou i hematologickou toxicitu cisplatiny nehledě na její účinek.



Obr. 13: Struktura amifostinu

Zmíněný aminothioliol se také využívá v kombinaci s karboplatinou, která oproti cisplatině má menší toxické a nežádoucí účinky. Karboplatina obsahuje cyklopropyl malonáto substituovaný ligand, a tudíž nemá stejné vlastnosti jako cisplatinu s dvěma snadno odstupujícími atomy chlóru. V kyselém prostředí dochází ke ztrátě substituovaného malonátu, což se má za příčinu enzymatická katalýza. Karboplatina dále reaguje rovněž s thiolovými ligandy cysteinu či glutathionu a přímo se následně váže na guanosin. (16,17)

Další sloučeninou platiny využívanou pro léčbu rakoviny je oxaliplatina, která obsahuje 1,2-diaminocyklohexanový ligand. Tato látka prokázala jak in vitro tak in vivo účinek na mnohé typy rakovinných buněk, mezi kterými jsou i takové, které jsou resistantní vůči cisplatině i karboplatině. Zadržování 1,2 – diaminocyklohexanového cyklu aktivovanou oxaliplatinou zapříčiňuje vznik platina-DNA aduktů. Tyto adukty jsou účinnější v oblasti blokace replikace poškozené DNA a zároveň jsou více cytotoxické, nežli adukty, které vznikají při podání cisplatinu. Díky svému širšímu spektru působení proti rakovinným buňkám, předpokládá se, že oxaliplatina má jiný mechanismus účinku nebo jiný cíl působení nežli zbytek chemoterapeutik založených na platině. (31)

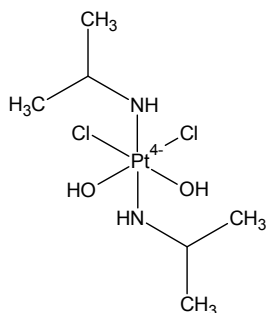


Obr. 14: Oxaliplatina

Většina komplexů platiny, které jsou v klinických testech, má velice podobné vlastnosti a strukturu. Obecně lze říci, že aby komplex platiny byl bio-aktivní, musí mít cis-koordinaci s chelátujícími amino ligandy, nebo dvěma aminy a dvěma dobře odstupujícími skupinami (chlorid, síran, citrát, oxalát). Snahou je docílit snížení toxicity cisplatinu a vznikající resistance vůči léčivu u některých typů nádorů, či rozšířit účinnost léku. (V současné době se cisplatinu používá zejména na léčbu rakoviny varlat a vaječníku.) (9)

Mezi nové objevy na poli komplexů patří takzvané trans-1-dach (1R,2R-cyklohexandiamin) diaminy a diiminy obsahující myrtenyl. Podobným směrem se ubírá i chemie palladia, například dichloro[(1R,2R)-(-)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bis((1R)-(-)-myrtenyl)-1,2-diaminocyklohexan]-palladnatý x 1.5 H<sub>2</sub>O komplex, který rovněž potlačuje rakovinné bujení, a to dokonce zhruba 2x více nežli je komerčně dostupná oxaliplatina, iproplatina a cisplatinu. (12)

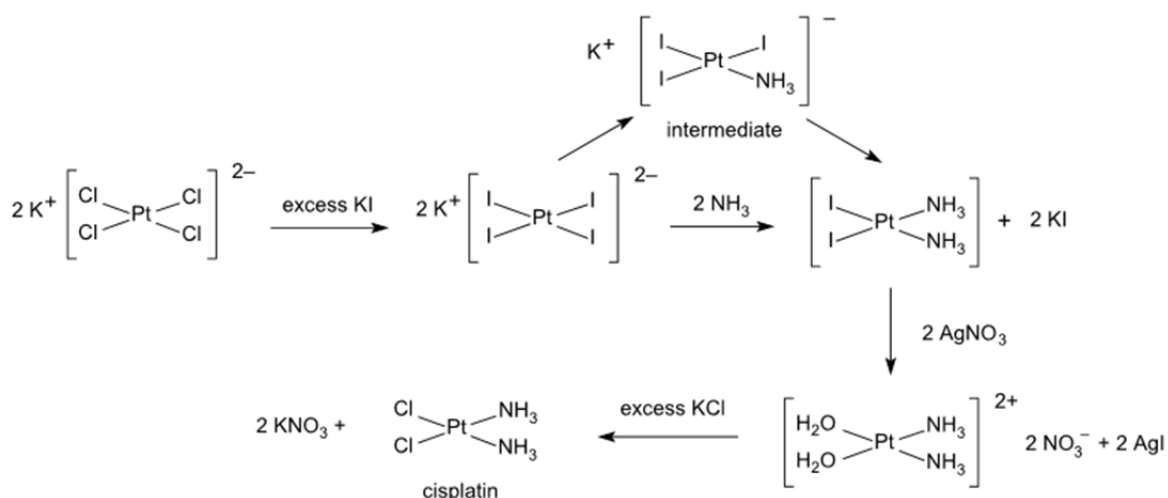




Obr. 15: Struktura iproplatiny

### 3.1.2 Biologický účinek cisplatiny

Cisplatinu způsobuje v místě účinku mitotické potlačení, což napovídá o účinku přímo na DNA jakožto léku proti rakovině. Přímo způsobuje zpomalení syntézy DNA, nicméně syntéza RNA je zpomalena méně. Tento fakt byl později potvrzen nedostatkem enzymů opravujících DNA u buněk bakterie *E. coli* při klinických testech. Kromě inhibice syntézy DNA, cisplatinu zároveň reaguje s fosfolipidy a tak může přímo narušovat skelet DNA. Dvoušroubovice DNA je složena ze dvou cukerných, fosfátových skeletů, které jsou spojeny komplementárními vazbami nukleových bází. Vazba platiny s DNA je vytvořena mezi jedním donor atomem DNA za vzniku jednofunkčního aduktu ve formě  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{DNA})]^{2+}$ , nebo dokonce mezi dvěma donor atomy, což vede k vytvoření dvoufunkčního aduktu  $[\text{Pt}(\text{NH})_2(\text{DNA})]^{2+}$ . Zároveň je ale možný výskyt cross-linků mezi proteiny dvou různých molekul skeletu DNA. Jak již bylo zmíněno, platina se převážně váže na dusík organických sloučenin, a to přesně na N7 dusík guanosinu. Mezi další vazebná místa patří N7 dusík adenosinu, N3 dusík cytosinu a N1 dusík thyminu. (16)



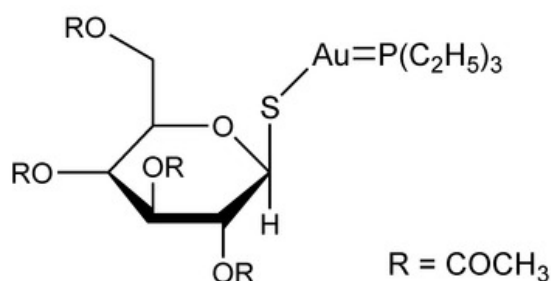
Obr. 16: Syntéza cisplatiny (40)

## 4. Využití organokovových sloučeniny 11. skupiny obsahujících zlato v medicínálních aplikacích

11. Skupina periodické tabulky obsahuje ušlechtilé kovy a to konkrétně měď, zlato a stříbro s obecnou elektronovou konfigurací  $ns^1 (n-1)d^{10}$ , mají vysoké teploty tání, jsou netěkavé a kujné s vysokou tepelnou i elektrickou vodivostí. V této kapitole se budeme zejména věnovat využití a vlastnostem organokovových sloučenin zlata.

### 4.1 Sloučeniny zlata

Mezi významné představitele této skupiny organokovů patří auranofin, látka, která se využívá při léčbě revmatické artritidy.



Obr. 17: Zástupce organokovů obsahující zlato, auranofin

Chemické názvy: [1-(Thio-kS)-beta-D-glukopyranosa-2,3,4,6-tetraaceto](triethylfosfín)zlato, (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-beta-D-glukopyranosato-S)(triethylfosfín)]-zlato,(1-thio-beta-D-glukopyranosato)(triethylfosfín)zlato 2,3,4,6-tetraacetát

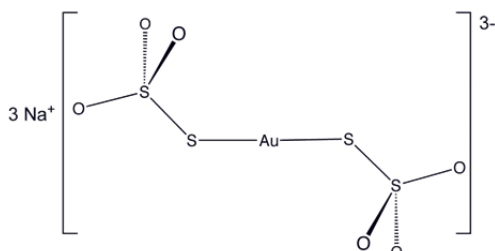
Sumární vzorec:  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{AuO}_9\text{PS}$

Molekulová hmotnost: 678.48 g/mol

Jedná se o bílou, krystalickou a bezpachou látku s bodem tání 112-115°C a je jen nepatrně rozpustný ve vodě a dobře rozpustný v alkoholu. Auranofin je nestálý na světle a teple. (18)

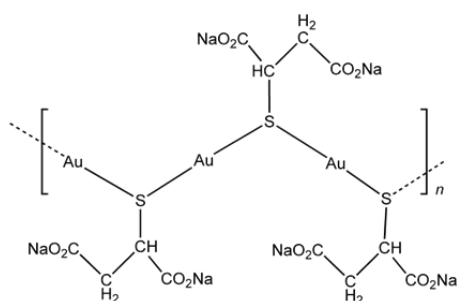
### 4.1.1 Mechanismus účinku komplexů zlata

Mnohé sloučeniny zlata jsou využívány pro léčbu revmatické artritidy. Všechny  $\text{Au}^{+1}$  komplexy zlata společně s thiolátovými ligandy jako například čistě anorganický Snochrysin:  $\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}-\text{SO}_3)_2]$ , který obsahuje bithiosulfato-zlatný anion, ve kterém je atom zlata  $\text{Au}^+$  vázán na terminální atomy síry obou thiosulfátů.

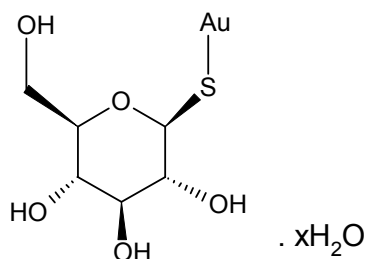


Obr. 18: Antirevmatikum snochrysin (26)

Komplexy zlata jsou víceméně proléčivo, neboť samotné nepředstavují biologicky aktivní sloučeniny, nicméně jsou zdrojem biologicky aktivního zlata, tudíž hlavním účinkem ligandů je rozpustnost zlatých komplexů a jejich stabilizace, aby se mohla látka dostat na své místo působení. Triethyl fosfínový ligand u Auranofinu, který je podáván orálně, je vysoce lipofilní a tím zajišťuje prostupnost membránami. U látek založenými na stejné bázi, jako například Myochrysin, je tato vlastnost dána látce karboxylovými skupinami, hydroxylovými skupinami u Solganolu a sulfonovými u Allochrysinu.



Obr. 19: Struktura myochrysinu



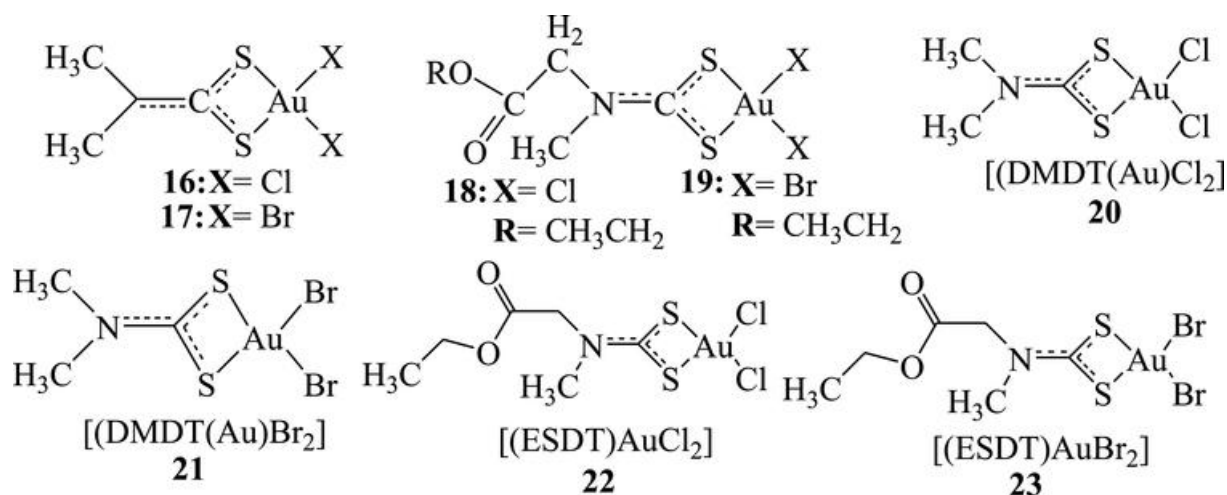
Obr. 20: Struktura solganolu

Krátce po podání léčiva se ligandy odločí od centrálního atomu zlata a aktivní ion  $Au^+$  se přenesou na místa působení. Afinita zlatého kationtu vůči thiolátům je důvodem proč se také váže následně na volné thiolové skupiny proteinu či glutathion v krvi. Hlavním působištěm zlata jsou lysosomy, membránové intracelulární kompartmenty, které uschovávají enzymy, což mají za příčinu rozklad tkáně a to konkrétně thioredoxin reduktáza. Inhibice právě těchto enzymů, které jsou schopné rozkládat tkáň kloubů, je právě účinkem komplexů zlata. Mimo jiné mají komplexy zlata také protizánětlivé účinky. I když je pro zlato typické nacházet se v oxidačním stavu Au (I), v místech zánětů, kde se uvolňuje kyselina chlorná je natolik silným oxidantem, že se v těle může nacházet zlato i v oxidačním stavu Au(III). Konkrétně bylo prokázáno, že trojmocné zlato vyvolává přímý účinek na T-lymfocyty. Trojmocné zlato v těle dále vytváří peptidové komplexy, což vede k oxidaci těchto proteinů. Příkladem jsou thiolové skupiny, kterou mohou být oxidovány, za vzniku disulfidových můstků, či thioetherická skupina methioninu, která může být oxidována na sulfoxid. Obě tyto oxidace mají za příčinu značnou změnu ve struktuře proteinů, což má za příčinu že tělu se látka chová jako cizí a není rozpoznána imunitním systémem těla a tudíž takové proteiny nemohou vyvolávat zánětlivou reakci.

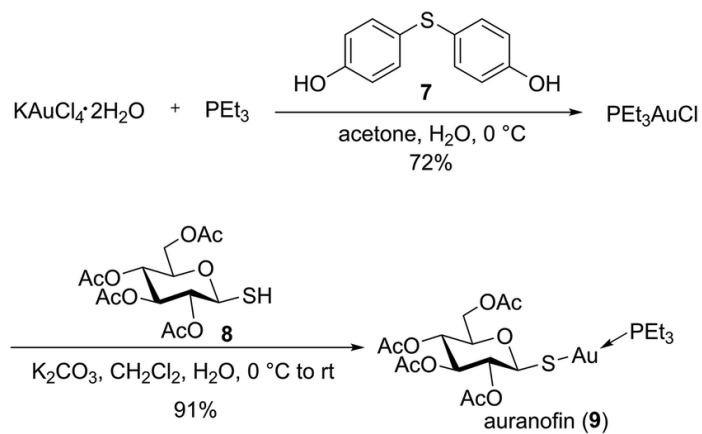
Vysoká toxicita zlata při vyšších dávkách zapříčiňuje, že kyanidové komplexy zlata jsou jednou z látek schopných vázat zlato přímo v organismu. Tento fakt je podpořen tím, že komplexy kyanidu a zlata byly nalezeny v moči pacientů, kteří se léčí auranofinem a jsou tvořeny v místech zánětu. Kyanid se nemusí podávat do těla, je přímo vytvářen z glycinu a thiokyanátů dostupných uvnitř buněk. (19, 20, 21)

I když komplexy zlata nebyly známy pro své účinky proti nádorům, byly pokusy o vytvoření skupiny látek, které na rakovinu působí. Základní myšlenkou byla příprava potenciálních proti-rakovinných látek vazbou jak jedno tak třímocného zlata na látky, které už mají potenciální protinádorové účinky a zároveň dobře váží kovy. Například komplexy nukleotidů trifosfín-fenyl-zlata s 2-thiouracilem, 5-fluorouracilem, 5-fluorodeoxyuridinem, thymidinem a 6-merkaptopurinem. I když některé z látek mají potenciální protinádorové účinky, je problémem vysoká toxicita těchto komplexů, neboť zlatité ionty nejsou v tomto případě nijak ovlivněny přítomností séra albuminem, které má vázat jak jednomocné tak třímocné zlato. (22)

Mezi jednou z prvních takových látek používaných v praxi je komplex dithiokarbamat zlatitý, který má ještě lepší cytotoxický účinek, nežli doposud spíše používaná cisplatina a rovněž je schopen působit i na nádory s resistencí vůči jiným chemoterapeutikům. Zlatité komplexy a jejich ligandy jsou demonstračně silné inhibice růstu a množení rakovinných buněk a způsobují jejich apoptózu změnou permeability mitochondriální membrány, což vede k vypuštění cytochromu C a následné smrti rakovinné buňky. (23)



Obr. 21: Některé dithiokarbamáty zlatité (27)



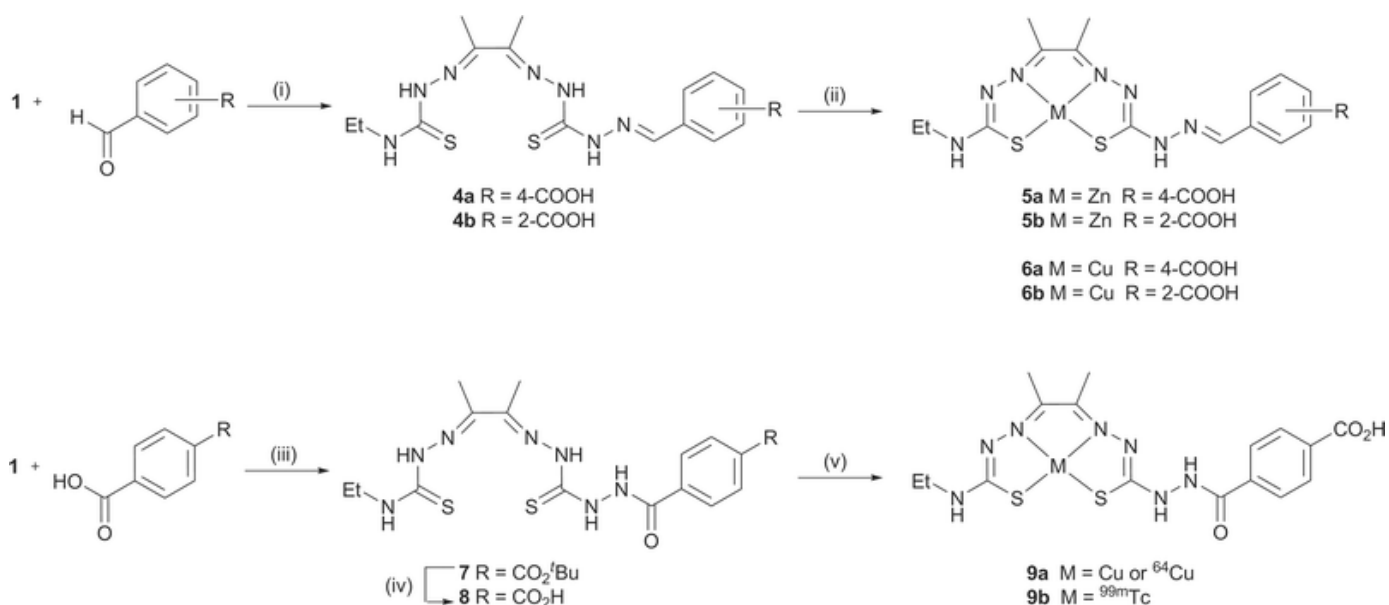
Obr. 22: Syntéza Auranofinu (38)

## 4.2 Sloučeniny mědi

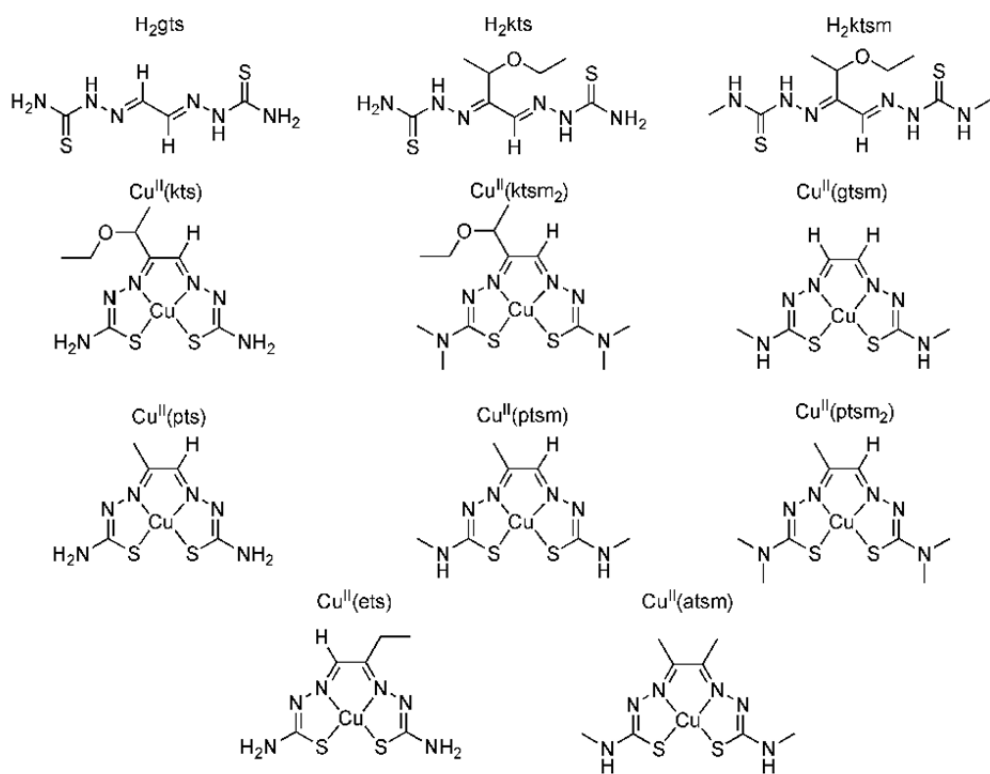
Zástupcem sloučenin mědi v medicíně je bis(thiosemikarbazon) měďnatý. Redukční potenciál a lipofilita tohoto komplexu může být nezávisle změněna alkylací diketonového skeletu a terminálního dusíku, vedoucí k optimalizaci látky sloužící jako radiofarmaceutika silně selektivního vůči tkáním trpícím hypoxií.

Hypoxie u rakovinných nádorů může značně ztížit léčbu, neboť takové tkáně jsou poměrně rezistentní vůči chemoterapii kvůli nedostatku reaktivního kyslíku. Radiofarmaceutika mají za úkol zmapovat místa v organismu, ve kterých dochází k hypoxii. Radionuklidy se stávají nadějnou skupinou izotopů, neboť obsahují jak izotopy pro diagnózu tak potenciální léčbu nádorů. Bis(thiosemikarbazon) měďnatý se proto využívá jak jako chemoterapeutikum, tak jako neselektivní „marker“. Komplex je schopen rychlého prostupu do buněk skrze difúzi díky své poměrně nízké molekulové hmotnosti, lipofilitě a planaritě. Jakmile se látka dostane do buňky, je v ní následně zachycena nevhledě na typ tkáně, ve které se nachází pravděpodobně důsledkem redukce měďnatého atomu na měďný.

Na základě těchto vlastností je snaha o přípravu analogů bis(thiosemikarbazonu), které by byly zachyceny pouze v buňkách se zvýšeným obsahem kyslíku jakožto redukčním činidlem. Výsledkem by mohl být komplex, schopen označit rakovinnou tkáň, ve které je nedostatek kyslíku a dochází v ní k hypoxii. (33,34)



Obr. 23: Vybrané syntézy bis(thiosemikarbazonů) (35)

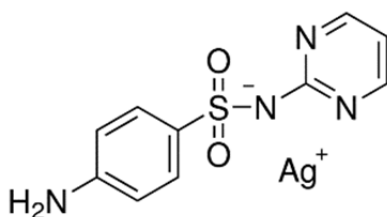


Obr. 24: Příklady využívaných bis(thiosemikarbazonů) měďnatých (36)

### 4.3 Sloučeniny stříbra

Stříbro patří k biologicky aktivní látce a mezi jednu z prvních sloučenin stříbra je sulfadiazin stříbrný. Jedná se o komplex stříbra a sulfadiazinového ligandu (N1-pyrimidin-2-ylsulfonilamid, 2-sulfanilamidopyrimidin) v podobě nerozpustného polymeru, který postupně uvolňuje stříbrné ionty a zabraňuje infekci těžkých popálenin. Atomy dusíku pyrimidinu koordinují dva atomy stříbra a vytváří tak polymerní řetězec. Každý atom stříbra je rovněž koordinován k jednomu atomu kyslíku sulfonylové skupiny. Druhý identický řetězec je spojen s prvním řetězcem skrze koordinaci stříbra na imido-dusík protilehlých molekul spolu s vodíkovými můstky amino-vodíků a sulfonylových kyslíků za vzniku trigonální bipyramidy. Mechanismus cytotoxicity pro bakterie a houby u stříbrných iontů je neznámý, nicméně podstatou může být popálená tkáň, jelikož reaguje s enzymem Cys150 fosfomanóizomerázy, který je esenciálním enzymem pro biosyntézu buněčné stěny. (37)

Za zmínku patří i stříbrné nanočástice, které se využívají jako nosiče léků a mohou i zvýšit účinnost již existujících antibiotik.



Obr. 25: Lék proti infekci popálenin sulfadiazin stříbrný (38)



## 5. Závěr

Tato bakalářská práce obsahuje stručný úvod o vazebnosti, základních vlastnostech a možnostech příprav organokovů včetně základních odlišností od čistě organických a anorganických látek. Následuje přehled několika vybraných kovů, které se využívají jako centrální atomy pro organokovové sloučeniny pro léčbu řady nemocí. Mezi některé z těchto chorob patří i zhoubná rakovina, revmatická artritida, prevence vůči infekci u vážných popálenin či malárie.

Z mého hlediska organokovy mají široké uplatnění a jsou klíčem pro léčbu nemocí, které nejsou jinak léčitelné, nebo jen s velkými obtížemi. Organokovové sloučeniny nabízejí alternativu, často i méně toxickou a škodlivou pro lidský organismus, která nevytváří stejnou resistenci bakterií a parazitů při dlouhodobém užívání čistě organických látek. Nutno vyzdvihnout i unikátní fyzikální a chemické vlastnosti, které organokovové sloučeniny mají a díky nim existují i sloučeniny, které by jako čistě organické a anorganické nebyly stabilní.

V této oblasti stále probíhá rozsáhlý výzkum a organokovovým sloučeninám se hodlám i nadále věnovat v příštím studiu.

## 6. Seznam použité literatury:

1. DEFOSENKA, Chris. *Practical Guide to Flexible Polyurethane Foams*. Smithers Rapra Technology: **2013**, 2, s. 25, ISBN: 978-1-84735-974-2
2. MINGOS, P., MICHAEL, D., CRABTREE H., Robert. *Comprehensive organometallic chemistry III*. Elsevier: **2007**, 1, s. 1-3, ISBN: 978-0-0804-4590-8
3. SPESSARD O., Gary, MIESSLER L., Gary. *Organometallic Chemistry*. Oxford University Press: **2010**, 1,2,3, s. 1-60. ISBN: 978-0-19-533099-1
4. Ferrocene. *The Merck Index\* online* [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, ©2018. Last Revised 2013 [cit. 12. 6. 2018]. Dostupné z: <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m5334/ferrocene?q=authorize>
5. EULA, Bingham, COHRSEN, Barbara. *Patty's Toxicology (6th Edition)*. John Wiley: **2012**, 4, s. 27. ISBN: 978-0-470-41081-3
6. DAINITH, John, MARTIN, Elizabeth. *Dictionary of science (6th Edition)*. Oxford University Press: **2010**, 5, s. 223. ISBN: 978-0-19-920463-2
7. CARRAHER E., Charles, PITTMAN U., Charles. *Organometallic Compounds in Biomedical applications*. Mississippi State University: **2004**, s. 6.
8. GASSER, Gilles, METZLER-NOLTE, Nils. *The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry*. University of Zurich: **2012**, s. 2-10.
9. ANILANMERT, Beril. GALLELLI, Luca (Ed.). *Therapeutic Organometallic Compounds*. InTech: **2012**. In Tech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/pharmacology/therapeutic-organometallic-compounds->
10. JAOUEN, Gérard, METZLER-NOLTE, Nils. *Medicinal Organometallic Chemistry*. Springer: **2010**, 55, s. 229-232. ISBN: 978-3-642-13184-4

11. BELLOTTI DE SOUZA, Nicolli, CAROLINE CAMPOS AGUIAR, Anna, CABRAL DE OLIVEIRA, Alane. *Antiplasmodial activity of iron(II) and ruthenium (II) organometallic complexes against plasmodium falciparum blood parasites*. Universidade Federal de Alagoas: **2015**, s. 981-988.
12. MUDI S. Y., USMAN M. T., IBRAHIM S. *Clinical and Industrial application of organometallic compounds and complexes: a review*. American Journal of Chemistry and Applications: **2015**, s. 151-158. ISSN: 2381-4527
13. Cisplatin. *The Merck Index\* online* [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, ©2018. Last Revised 2013 [cit. 13. 6. 2018]. Dostupné z: <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m3586/cisplatin?q=authorize>
14. POHANISH P., Rochard. *Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens (Seventh edition)*. Elsevier: **2017**, s. 867-868. ISBN: 978-0-323-52773-6
15. MCQUEEN A., Charlene, BOND, James, LAMB, James, RAMOS, Kenneth. *Comprehensive toxicology*. Elsevier: **2010**, s. 178. ISBN: 978-0-08-046868-6
16. JONES, Chris, THORNBACK, John. *Medicinal applications of coordination chemistry*. Royal Society of Chemistry: **2007**, s. 236-241. ISBN: 978-0-85404-596-9
17. HAY W., Robert. *Reaction Mechanisms of Metal Complexes*. Horwood Publishing Limited: **2000**, s. 109-114. ISBN: 978-1-898563-41-9
18. Auranofin. *The Merck Index\* online* [online]. Whitehouse Station (New Jersey): Royal Society of Chemistry, ©2018. Last Revised 2013 [cit. 14. 6. 2018]. Dostupné z: <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m2139/auranofin?q=authorize>
19. BERTINI, Ivano, GRAY B, Harry, STIEFEL I., Edward. *Biological Inorganic Chemistry – Structure and Reactivity*. University Science Books: **2007**, s. 111-112. ISBN: 978-1-891389-43-6

20. LIPPARD J, Stephen, BERG M., Jeremy. *Principles of Bioinorganic Chemistry*. University Science Books: **1994**, s. 16-18. ISBN: 978-0-935702-72-9
21. JONES, Chris, THORNBACK, John. *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*. Royal Society of Chemistry: **2007**, s. 284-291. ISBN: 978-0-85404-596-9
22. FARRELL P., Nicholas. *Uses of Inorganic chemistry in medicine*. Royal society of Chemistry: **1999**, s. 49-52. ISBN: 978-0-85404-444-3
23. HASSAN, Firas, MOHAMMED ABD AIQADEEM, Salam, ANIL, Philip. *Gold (III) Complexes as Breast cancer drug*. Systematic Reviews in Pharmacy: **2017**, s. 76-77.
24. Valeant Pharmaceuticals North America LLC. **2016**: dostupné z: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=123c61ec-d930-499e-a27a-0cd82d2bd8ce&type=display>
25. NDAGI, Umar, MHLONGO, Ndumiso, E. SOLIMAN, Mahmoud. *Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective*. Dove Press: **2017**, s. 604-608.
26. SSUBHANKAR, Singha, DOKYOUNG, Kim, HYEWON, Seo, KYO HAN, Ahn. *Fluorescence sensing systems for gold and silver species*. Pohang University of Science and Technology: **2014**, s.1.
27. PANTANJALI, Pooja, RAMESH, Kumar, AMIT, Kumar. *Reviewing Gold(III) complexes as effective biological operators*. Main Group Chemistry: **2018**, s. 35-52.
28. SPESSARD, Gary, MIESSLER, Gary. *Organometallic Chemistry*. Oxford University Press. ISBN: 0195330994
29. FLETCHER, Andrea. *Ligands and electron counting in organometallic chemistry*. Dostupné z: <http://slideplayer.com/slide/6922597/>

30. LEE F. S., Ronald, ESCRIG, Stéphane, MACLACHAN, Catherine. *The Differential Distribution of RAPTA-T in Non-Invasive and Invasive Breast Cancer Cells Correlates with its Anti-invasive and Anti-metastatic effects*. Int. J. Mol. Sci: **2017**, s. 18.
31. RAYMOND, E., FAIVRE, S., WOYNAROWSKI JM., CHANEY, SG. *Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity*. Department of Medicine, Institut Gustave Roussy: **1998**.
32. Nitropress. RxList: **2016**. Dostupné z: <https://www.rxlist.com/nitropress-drug.htm#medguide>
33. DEARLING L. J., Jason, LEWIS S., Jason, MCCARTHY W., Deborah. *Redox-active metal complexes for imaging hypoxic tissues: structure-activity relationships in copper(II) bis(thiosemikarbazone)*. Chem. Commun.: **1998**, s. 2531-2532.
34. DEARLING L., Jason, LEWIS S., Jason, MULLEN E., Gregory, WELCH J., Michael. *Copper bis(thiosemikarbazone) complexes as hypoxia imaging agents: structure-activity relationships*. Journal of Biological Inorganic Chemistry: **2002**, s. 249-259.
35. HUETING, Rebekka, CHRISTLIEB, Martin, DILWORTH R., Jonathan. *Bis(thiosemikarbazones) as bifunctional chelators for the room temperature 64-copper labeling of peptides*. Royal Society of Chemistry: **2010**, s. 3620-3632.
36. PATERSON M, Brett, DONNELLY S., Paul. *Copper complexes of bis(thiosemikarbazones): from chemotherapeutics to diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals*. Chemical Society: **2011**, s. 3005-3018.
37. MUNOZ, Bonilla, CERRADA, Alexandra, FERNÁNDEZ L., María. *Polymeric materials with antimicrobial activity – from synthesis to applications*. Royal Society of Chemistry: **2014**, s. 161-163. ISBN: 978-1-84973-807-1
38. *Silver (I) Sulfadiazine*. Merck KGaA, Darmstadt: **2018**. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/481181?lang=en&region=CZ>
39. JUNCHANG, Wang, XUEMENG, Mi, JIAZHE, Wang, YOU, Yang. *An efficient approach to chloro(organophosphine) gold(I) complexes for the synthesis of auranofin*. Royal Society of Chemistry: **2016**, s. 634-637.

40. JESCHONEK, Katharina, HANLON, Alina, NOLZEN, Alexander, KNOCHE, Stefan. *Cisplatin*. Dostupné z: [https://www.chemie.tu-darmstadt.de/media/ak\\_fessner/damocles\\_pdf/2011\\_1/Cisplatin.pdf](https://www.chemie.tu-darmstadt.de/media/ak_fessner/damocles_pdf/2011_1/Cisplatin.pdf)