

YUPPAS NMR

Young from Universities, Polytechnics
& Polish Academy of Sciences
Nuclear Magnetic Resonance



Centrum
Badań Molekularnych
i Makromolekularnych
Polskiej Akademii Nauk

Materiały konferencyjne

Łódź, 21-22 czerwca 2017 r.

płatność - statut

malonate, kompleksy platyny(II), NMR, glutathione, cytotoxicity in vitro
malonate, platinum(II) complexes, NMR, glutathione, in vitro cytotoxicity

CHARAKTERYSTYKA SPEKTROSKOPOWA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA NOWEGO MALONOWEGO KOMPLEKSU PLATYNY(II) Z 5,7-DIFENYLO-1,2,4-TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRYMIDYNĄ

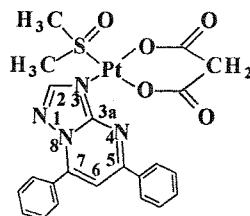
Mateusz Jakubowski¹, Iwona Łakomska¹, Jerzy Sitkowski²

¹Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń

²Narodowy Instytut Leków, ul. Chełmska 30/34, 00-975 Warszawa
e-mail: mjakub@doktorant.umk.pl

Cisplatyna (CDDP), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] to jeden z najpopularniejszych nieorganicznych chemioterapeutyków stosowany w leczeniu nowotworów w obrębie głowy, szyi i płuc. Terapeutyczne działanie CDDP jest jednak ograniczone przez słabą rozpuszczalność w wodzie i szereg efektów ubocznych, w tym znaczną nefrotoksyczność. Wspomniane niedoskonałości cisplatyny i innych leków opartych na platynie(II) sprawiają, że problem poszukiwania nowych, selektywnie działających cytostatyków jest nadal aktualny. Jak wiadomo, cytotoksyczność związków koordynacyjnych można modulować za pośrednictwem odpowiednich, bioaktywnych ligandów. Najnowsze doniesienia naukowe sugerują, iż modyfikacja sfery koordynacyjnej platyny(II) polegająca na wprowadzeniu O-donorowych dikarboksylanów oraz N-donorowych ligandów heterocyklicznych powinna doprowadzić do uzyskania kompleksów o wysokim potencjale antynowotworowym.^{1,2}

Inspirując się wspomnianymi przesłankami literaturowymi w swoich badaniach postanowiliśmy skoncentrować się na syntezie nowego mieszanego połączenia platyny(II), o wzorze [Pt(mal)(dmsO)(dptp)] (Rys. 1), gdzie: mal - malonian, dmsO - dimetylosulfotlenek, dptp - 5,7-difenylo-1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirymidyna. Dla wyizolowanego kompleksu ustaliliśmy sposób koordynacji ligandów w oparciu o badania spektroskopowe (IR oraz ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁹⁵Pt NMR). Z analizy widm heterokorelacyjnych (¹⁵N-¹H NMR) wynikało, że największe przesunięcie koordynacyjne występuje na atomie azotu N(3) ($\Delta\delta^{15}\text{N}_{\text{koor.}} = -100.9$ ppm), co jednoznacznie wskazuje na monodonorową koordynację cząsteczki dptp. Z kolei, na widmie ¹⁹⁵Pt NMR stwierdzono obecność sygnału rezonansowego przy -2606 ppm, a więc zakresie przesunięć chemicznych charakterystycznych dla chromoforów typu [PtO₂NS]. Dodatkowo zastosowanie spektroskopii NMR pozwoliło na potwierdzenie stabilności rzezonego kompleksu w roztworze, co jest niezwykle istotne z aplikacyjnego punktu widzenia. Ponadto wykonane badania biologiczne wykazały: i) znaczną cytotoksyczność nowego, malonowego kompleksu platyny(II) wobec komórek ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc (A549); ii) jego niewielką toksyczność wobec komórek normalnych (BALB/3T3; iii) mniejsze, niż cisplatyna powinowactwo do glutationu.



Rysunek 1: Wzór strukturalny kompleksu [Pt(mal)(dmsO)(dptp)]

¹ I. Łakomska, K. Hoffmann, A. Wojtczak, J. Sitkowski, E. Maj, J. Wietrzyk, *J. Inorg. Biochem.*, 2014, 141, 188.

² P. Marqués-Gallego, S. Contaldi, H. den Dulk, M. Monari, J. Brouwer, U. Jaehde, G. V. Kalayda, J. Reedijk, *J. Inorg. Biochem.*, 2009, 103, 1602.