

عنوان الرسالة: تحضير ودراسة الخواص المضادة لسرطان لمعقدات البلاتينيوم والبلاديوم المحتوية على متصلات ثلاثية الإعطاء

إعداد: كامله صالح علان الراشدي

إشراف: أ.د. بندر عبدالله بابقي

المستخلص

الهدف من الرسالة دراسة خصائص السمية ضد الخلايا السرطانية لمعقدات البلاتينيوم والبلاديوم الثنائي التي تحتوي على متصلات قواعد شيف ثلاثية الإعطاء. تم تحضير تسعة قواعد شيف كمتصلات من تفاعل أمينات أولية (٢-بيكولاييل أمين أو إن-فيناييل-ايتيلين دايمين أو إن-فيناييل-أورثو-فينيلين دايمين) مع مشتقات الساليسالدهيد. حصلنا على متصلة أخرى عن طريق اختزال إحدى قواعد شيف المحضرة باستخدام صوديوم بورون هيدريد. استخدمت المتصلات العشرة في تحضير عشر معقدات بلاتينيوم وخمس معقدات بلاديوم بالصيغة العامة $M[N^{\wedge}N^{\wedge}O]Cl$. تم تشخيص جميع المركبات بطيف الرنين النووي المغناطيسي للهيدروجين والكربون وطيف الكتلة كما حصلنا على أشكال بلورية بالأشعة السينية لأربعة متصلات ومعقدين. تم دراسة سلوك ارتباط المركبات بالحمض النووي الريبوزي. أسفرت الدراسة على أن سبعة من معقدات البلاتينيوم ترتبط مع الحمض النووي على مرحلتين للارتباط تبدأ بعملية إقحام متبوعة بعملية إرتباط تساهمي. على الجانب الآخر، ترتبط بقية معقدات البلاتينيوم والبلاديوم بشكل سريع مع الحمض النووي عن طريق الربط التساهمي حسب نتائج دراسة التغير في اللزوجة. بالإضافة لذلك، تم دراسة ارتباط المعقدات المحضرة مع مصلى الألبومين البقري و اقترحت الدراسة اتحاد المركبات مع البروتين تلقائياً وذلك بناء على نتائج دراسة تثبيط انبعاث البروتين بتراكيز مختلفة من المركبات. اقترحت نتائج فحص السمية ضد الخلايا السرطانية في المختبر بطريقة MTT أن معقدات البلاتينيوم المحضرة من متصلات تحوي مشتقات من ٢-بيكولاييل أمين أو إن-فيناييل-أورثو-فينيلين دايمين مع ٣-ايتوكسي ساليسالدهيد حيث يظهر المركبين سمية ممتازة ضد خلايا سرطان الكبد (٦,٩٩ و ١٠,٩٧ ميكرومولار على التوالي) وكذلك ضد خلايا سرطان الثدي (١٣,٢٧ و ١٠,٩٧ ميكرومولار على التوالي). قيم السمية ضد الخلايا السرطانية كانت أعلى من السمية السيزيلاتين. اقترحت دراسة توقيف دورة خلايا سرطان الكبد أن معقدي البلاتينيوم ينشطان موت الخلايا المبرمج عبر آلية مختلفة عن السيزيلاتين. على الجانب الآخر، اقترحت نتائج فحص السمية ضد الخلايا السرطانية في المختبر بطريقة MTT أن معقدات البلاديوم المحضرة من متصلات تحوي ٢-بيكولاييل أمين ٣-ايتوكسي ساليسالدهيد أو ٤-ثنائي ايتيل ساليسالدهيد حيث يظهر المركبين سمية ممتازة ضد خلايا سرطان الكبد (١٨,٣٠ و ٢٠,٩٠ ميكرومولار على التوالي) وكذلك ضد خلايا سرطان الثدي (٢٠,٣٠ و ١٩,٦٦ ميكرومولار على التوالي). قيم السمية ضد الخلايا السرطانية كانت مماثلة لسمية السيزيلاتين ضد نفس الخلايا السرطانية. اقترحت دراسة توقيف دورة خلايا سرطان الكبد أن المركبين ينشطان موت الخلايا المبرمج عبر آلية مختلفة عن السيزيلاتين.

Title: Synthesis and Anticancer Properties of Platinum and Palladium-containing Tridentate Ligands

By: Kamelah Saleh Allan Alrashdi

Supervised By: Prof. Dr. Bandar Abdullah Babgi

Abstract

The aim of this thesis is to study the anticancer properties of platinum and palladium complexes containing tridentate Schiff base ligands. Nine tridentate Schiff base ligands were synthesized from the reaction of {2-picolyamine, *N*-phenylethylenediamine or *N*-phenyl-*O*-phenylenediamine} with salicylaldehyde derivatives. One more ligand was obtained by the reduction of one of the Schiff bases with NaBH₄. The obtained ligands were employed in synthesizing ten platinum(II) and five palladium(II) complexes with the general formula M(N^NO)Cl.

All the compounds were characterized by ¹H, ¹³C NMR and mass spectrometry. X-ray single crystal structures were obtained for (four) ligands and two complexes. The DNA-binding behaviour of the metal complexes was studied by two techniques. Seven of the platinum(II) complexes are believed to initially bind by intercalation followed by switching to covalent binding mode with the DNA. The other platinum(II) and the palladium(II) complexes exhibit faster covalent binding to ct-DNA as estimated by changes in the DNA viscosity by the binding compounds. Binding of the complexes to bovine serum albumin (BSA) was investigated, revealing the formation of complex-BSA adducts as suggested by the static quenching process of the fluorescent BSA. The results of the anticancer screening by MTT assay suggested that platinum(II) complexes with ligand derived from *N*-phenyl-*o*-phenylenediamine or 2-picolyamine with 3-ethoxy-salicylaldehyde (Pt-PhN-OEt and Pt-Py-OEt) have the best IC₅₀ values (6.99 and 10.15 μM) respectively against HepG2–10.97 and 13.27 μM respectively against MCF-7; they have IC₅₀ values less than that for cisplatin (19.73 μM against HepG2 - 18.36 μM against MCF-7). Cell cycle arrest studies suggested that the two platinum(II) complexes activate apoptotic cell death but via a different mechanism from that of cisplatin. On the other hand, the results of the anticancer screening by MTT assay suggested that palladium(II) complexes with ligand derived from 2-picolyamine with 3-ethoxy-salicylaldehyde or 4-diethylamino-salicylaldehyde (Pd-Py-OEt and Pd-Py-NEt₂) have the best IC₅₀ values (18.30 and 20.90) μM respectively against HepG2- (20.30 and 19.66) μM respectively against MCF-7; they have IC₅₀ values comparable to that of cisplatin. Cell cycle arrest studies

suggested that the two palladium(II) complexes activate apoptotic cell death but via a different mechanism from that of cisplatin