

Supstitucione reakcije Pd(II) kompleksa sa biološki važnim biomolekulima

Aleksandar M. Mijatović, Jovana Bogojeski



Дигитални репозиторијум Рударско-геолошког факултета Универзитета у Београду

[ДР РГФ]

Supstitucione reakcije Pd(II) kompleksa sa biološki važnim biomolekulima | Aleksandar M. Mijatović, Jovana Bogojeski |
Hemijski pregled | 2017 | |

<http://dr.rgf.bg.ac.rs/s/repo/item/0005674>

Дигитални репозиторијум Рударско-геолошког факултета Универзитета у Београду омогућава приступ издањима Факултета и радовима запослених доступним у слободном приступу. - Претрага репозиторијума доступна је на www.dr.rgf.bg.ac.rs

The Digital repository of The University of Belgrade Faculty of Mining and Geology archives faculty publications available in open access, as well as the employees' publications. - The Repository is available at: www.dr.rgf.bg.ac.rs

in Computer Chemistry, Mathematics Interdisciplinary Research, Polycyclic Aromatic Compounds, Transactions on Combinatorics) нарочиту наклоност гаји према „Хемијском прегледу“, који је увек на његовом радном столу и препоручује га студентима и сарадницима.

Изванредан је популаризатор науке, хемије посебно, и никада није одбио позив да своје знање преноси на било ком месту и пред било којом публиком, јер никада није потцењивао ни задатке ни људе. Та љубав и страст за науком и вера у њену снагу га одржава и данас у пензионерским данима, уливајући му свежину духа и вољу за радом. У великој мери његовим залагањем, ПМФ у Крагујевцу је постао једна од најреспектабилнијих научних институција, а хемија која се изучава на њему, на основу објављених научних резултата, постала једна од најбоље ранжираних наука на универзитетима у Србији. Међународни углед Факултету и Универзитету донео је са места главног уредника научног часописа МАСН – Communications in Mathematical and in Computer Chemistry у којем су његова стручност, преданост и истрајност дошле до пуног изражаја. Када је 2003. године преузео уређивање овог научног часописа (којег је 1975. основао Oskar E. Polansky (1919-1989) са сарадницима) и издавачи по-

стали Универзитет у Крагујевцу и ПМФ у Крагујевцу, динамика излагања је порасла са 2 на 6 свезака годишње, а његов импакт фактор је нарастао до преко 3 (3, 858 за 2015, а 3.139 за 2016. годину).

Академику Ивану Гутману је у више наврата званично нуђено да пређе на други универзитет (на Универзитет у Београду, 1990; на Универзитет у Сегедину, 1996), али је он те понуде одбијао. И поред значајних научних признања које су му доделиле научне, просветне и друштвене институције и организације из Србије и оних бројнијих које имају међународни карактер (последње је именовање за почасног доктора наука на престижном Obuda University у Мађарској, у новембру 2017) друге путеве на којима би градио своју научну каријеру није отварао. Остао је да ради и ствара, већ непрекидно 40 година на Крагујевачком универзитету. Неприкладно је позиционирати, вршити анализе и вредновања људи и догађаја у које смо сами уткани и у чијем обликовању мање или више учествујемо, али дубоко верујем да ће за 50 година, а можда и пре, Универзитет у Крагујевцу препознати значај и славу коју му је донео професор Иван Гутман и да ће се по њему назвати: „Универзитет Иван Гутман“.



Александар МИЈАТОВИЋ, Рударско-геолошки факултет, Универзитет у Београду, Ђушина 7, 11000 Београд, Србија (e-mail: aleksandar.mijatovic@rgf.bg.ac.rs) Јована БОГОЈЕСКИ, Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Радоја Домановића 12, Р.О. Вох 60, 34000 Крагујевац, Србија (e-mail: jrosic@kg.ac.rs)

СУПСТИТУТЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ Pd(II) КОМПЛЕКСА СА БИОЛОШКИ ВАЖНИМ БИМОЛЕКУЛИМА

Испитивање комплекса Pt(II) и Pd(II) значајно је са биолошкој и медицинској аспектима. Неки комплекси Pt(II) као што су цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина интрузивно се користе у хемотерапији као антиинтиморски реагенси. Последњих 40 година велики број других палијативних једињења синтетисано је са циљем да се постипине боља активност у односу на цисплатину. Недавно, почело се са синтетом неклассичних палијативних комплекса, као што су Pt(IV) комплекси, који могу орално да се употребљавају, стерно заштићени Pt(II) комплекси, полинуклеарни Pt(II) комплекси, комплекси палијативне који садрже сумпор, Pd(II) комплекси итд. Мада јачан механизам којим Pt(II) и Pd(II) комплекси испољавају своју антиинтиморску активност није још јасно, сматра се да своју активност комплекси Pt(II) и Pd(II) испољавају ин-

ракцијом са молекулом ДНК, формирајући дифункционални производ.

За испитивање кинетике и механизма супституционих реакција комплексна једињења Pd(II) представљају погодне моделе, јер реајују 10^3 - 10^5 пута држе од аналојних комплекса Pt(II), при чему им је синтетичка и јонизација у раствору још једно и јединствено. Збој јако великој афинитету према сумпор- и азот-донорским лигандима, као и јако велике реактивности, селективности комплекса Pd(II) према бимолекулима је мала, што ограничава употребу ових једињења као антиинтиморских реагенса. Последњих година, утврђено је да неки комплекси Pd(II) имају антиинтиморску активност.

Паладијум припада платинској групи метала, у оквиру које има најмању густину и најнижу тачку

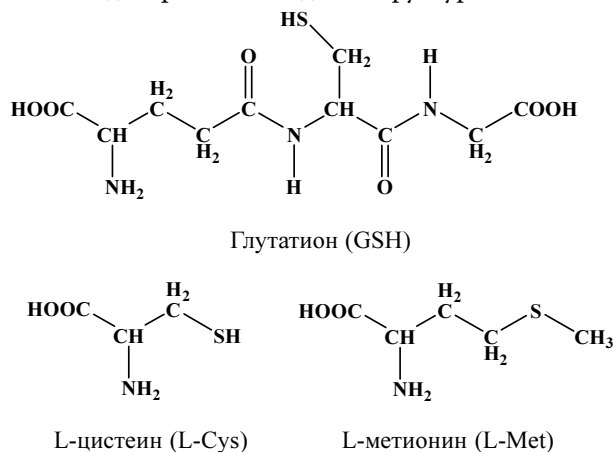
топљења. Квадратно-планарни d^8 комплекси су карактеристични за Pd(II). Највећу примену комплекси Pd(II) налазе као катализатори [1-4], пре свега као катализатори у активацији C-H везе [5]. Међутим, последњих пар година поједини комплекси Pd(II) показују и извесну антитуморску активност [6].

Данас се у хемотерапији користи неколико комплекса Pt(II), од којих највећу примену има цисплатина [6,7]. Интеракција комплекса Pt(II) са ДНК је одговорна за антитуморску активност, а токсичност комплекса на бази платинске групе метала се може приписати њиховој интеракцији са тиолним групама из протеина, тачније грађењу везе са цистеинским остацима [6-8]. Паладијум(II) комплекси показују слабију антитуморску активност, али су много реактивнији од Pt(II) комплекса (реактивнији $10^3 - 10^5$ пута). Комплекси Pd(II) се често користе као модел молекули за испитивање кинетике и механизма супституционих реакција аналогних Pt(II) комплексима због своје велике реактивности [9].

У овом раду, сумирани су наши резултати настали током истраживања у неколико прошлих деценија у области супституционих реакција Pd(II) комплекса као аналога Pt(II) комплексима. Зашто је Pd(II) хемијски значајан на овом пољу? Платина(II) комплекси су опште познати као антитуморски агенси, али су супституционе реакције ових комплекса веома споре (од неколико сати до неколико дана), а реакције Pd(II) комплекса су веома брзе (између секунде и неколико минута). Хемијско понашање у растворима структурно аналогних комплекса Pd(II) и Pt(II) је веома слично, што омогућава да се добијена сазнања о хемијском понашању комплекса Pd(II) примене на комплексе Pt(II) [9]. Паладијум(II) комплекси имају већи афинитет према сумпор и азот доворским лигандима што узрокује смањену селективност ових комплекса а потом и ограничену улогу као антитуморских агенаса.

СУПСТИТУЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ МОНО- И БИФУНКЦИОНАЛНИХ Pd(II) КОМПЛЕКСА

Значајан део наших истраживања био је усмерен ка синтези нових Pd(II) комплекса, пре свега са инертним азот-донорским лигандима, структурно сличним



у односу на Pt(II) комплексе (потенцијално антитуморски активне комплексе).

Испитивани комплекси имају структурне сличности са комплексима Pt(II) познатих као класични цитостатици (структурно слични цисплатини). То су бифункционални комплекси са *cis*-геометријом. Општа формула је $PdX_2(\text{амин})_2$, где X_2 представља два лабилна монодентатна лиганда (обично H_2O или Cl^-) или један бидентатни лиганд (*cis*-циклобутан-1,1-дикарбоксилат лиганд), а (амин)₂ су инертни азот-донорски лиганди. Неки од испитиваних комплекса садрже инертне лиганде са најмање једном NH везом [6].

Такође, изучавани су и монофункционални комплекси Pd(II). Монофункционални комплекси имају једно координационо место за супституцију, што поједностављује процес испитивања. Монофункционални комплекси се користе као модел молекули у различитим кинетичким истраживањима.

Опште је познато да, када се комплекси Pt(II) ињектују у тело, комплекс у екстрацелуларним течностима постоји у хлоридо облику (где је концентрација хлорида око 100 mM и значајна је за превенцију хидролизе комплекса). Међутим, уласком у ћелију где је концентрација хлорида много нижа (око 4 mM) долази до хидролизе комплекса и превођења у аква врсту [6]. Према томе, важно је испитивање и разумевање супституционог понашања и хлоридо и аква Pd(II) комплекса.

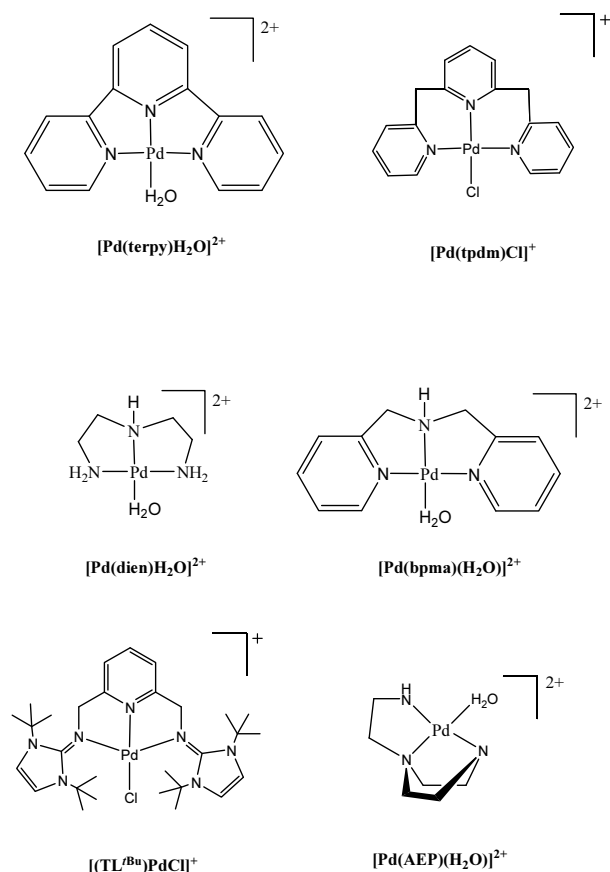
ИНТЕРАКЦИЈЕ МОНОФУНКЦИОНАЛНИХ Pd(II) КОМПЛЕКСА

Антитуморски активни комплекси на бази Pt(II) испољавају активност везивањем за молекуле ДНК у организму. Међутим, на путу од уношења комплекса Pt(II) у тело човека, до ћелије где лек показује своју активност интеракцијом са ДНК, постоји много различитих молекула (протеини, ензими, пептиди, аминокиселине и др.) који могу реаговати са комплексима и редуковати њихову активност [6,7]. Пошто протеини и пептиди садрже аминокиселине, разумевање интеракција Pd(II) комплекса као аналога Pt(II), са различитим аминокиселинама је значајно. Ми смо изабрали да пратимо супституционе реакције

Слика 1. Структурне формуле L-Met, L-Cys и GSH

монофункционалних Pd(II) комплекса са аминокиселинама L-Метионином (L-Met) и L-Цистеином (L-Cys) као и са пептидом глутатионом (GSH). Палладијум(II) као мека киселина има велики афинитет за координацију са сумпор-донорским молекулима као меким базама. Пошто је концентрација тиола, укључујући GSH и L-Cys, у интрацелуларној течности око 10 mM, претпоставља се да већи део комплекса Pt(II) бива везан за сумпор из биомолекула, пре него што дође до молекула ДНК [10-13].

Кинетика супституционих реакција неколико различитих монофункционалних Pd(II) комплекса, Слика 2, са L-Met је изучавана, а неке од добијених константи дате су у Табели 1. L-Метионин, Слика 1, је есенцијална α-амино киселина која у својој структури садржи сумпор. Сви Pd(II) комплекси показују велики афинитет према L-Met, као што се може видети на основу константи представљених у Табели 1 [14-16]. Добијени резултати су били очекивани обзиром да је L-Met сумпор-донорски нуклеофил и мека база, па може лако формирати везу са меком киселином каква је Pd(II)-јон.



Слика 2. Структурне формуле испитиваних монофункционалних комплекса.

Највећу реактивност је показао $[Pd(AEP)(H_2O)]^{2+}$ (AEP = 1-(2-аминоетил) пиперазин), затим $[Pd(tpdm)(H_2O)]^{2+}$ (tpdm = трипиридиндиметан) и $[(TL^{tBu})PdCl]^+$ (TL^{tBu} = 2,6-бис[(1,3-димерцбутилимидазолин-2-имино)метил]пиридин). Добијени резултати су изненађујући с обзиром на чињеницу да

Табела 1. Поређење константи другог реда за супституционе реакције испитиваних Pd(II) комплекса са L-Met.

	L-Met $k_2/M^{-1} s^{-1}$
$[Pd(AEP)(H_2O)]^{2+}$ [16]	$(13.5 \pm 0.5) \times 10^3$
$[(TL^{tBu})PdCl]^+$ [14]	81 ± 2
$[Pd(tpdm)(H_2O)]^{2+}$ [15]	$(7.42 \pm 0.09) \times 10^3$

оба инертна лиганда, TL^{tBu} и tpdm, имају пиридин који карактерише π-повратна електрон-донација у њиховој структури. Реактивност комплекса који садрже инертне тридентатне N,N,N-донорске лиганде са пиридинским прстеном у многоме зависи од броја и распореда пиридинских прстенова [17]. У присуству пиридинских група расте електрофилност металног центра. Посматрајући реактивност Pd(II) комплекса који садрже инертне тридентатне лиганде добијен је следећи ред реактивности $aaa < ara < aar < rap < arr < rrr$ (где је а амин, а р пиридин) [17]. Мања реактивност $[(TL^{tBu})PdCl]^+$ комплекса, без обзира на присуство пиридинског прстена у *trans* положају у односу на одлазећи лиганд, је узрокована присуством иминског доносног центра као веома базног и јаког нуклеофила.

Занимљив је $[Pd(tpdm)Cl]^+$ комплекс, који показује реактивност са L-Met [15], док слични монофункционални комплекси Pt(II) и Pd(II) са тридентатним терпиридинским лигандима не реагују са тиоетрима [10,18-20]. Добијени резултат се може објаснити стерним ефектима, наиме tpdm систем је много флексибилнији у поређењу са терпиридином из разлога што су пиридински прстенови раздвојени метил групама, а све то олакшава прилаз нуклеофила и одигравање супституционе реакције.

Такође, испитиване су реакције супституције са тиолима L-Cys и GSH. L-Цистеин је аминокиселина која може бити синтетисана у људској јетри директно из есенцијалне аминокиселине L-Met. Зато је она неесенцијална аминокиселина. Бочни ланац у L-Cys често учествује у ензимским реакцијама као нуклеофил. Глутатион, GSH, је трипептид са пептидним везама између аминокиселине групе цистеина (који је нормалном пептидном везом повезан са глицином) и карбоксилне групе бочног ланца глутаминске киселине. Без обзира на велики успех Pt(II) комплекса, посебно цисплатине у третману различитих тумора, споредни ефекти и резистенција су основни недостаци ових цитостатичких реагенаса [6,12,13]. Верује се да интеракција и везивање Pt(II) јона са сумпором из тиола је одговорно за токсичне ефекте многих Pt(II) цитостатика [6].

Ми смо се оријетнисали на испитивање супституционих реакција неколико монофункционалних комплекса Pd(II), Слика 2, са тиолима L-Cys и GSH, а добијене константе су представљене у Табели 2.

Табела 2. Поређење константи брзина реакција другог реда за супституциони процес испитиваних Pd(II) комплекса са L-Cys и GSH.

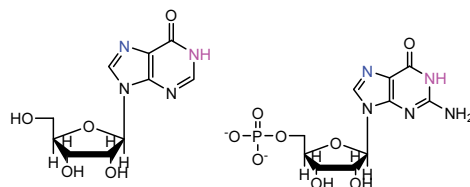
	L-Cys $k_2/M^{-1} s^{-1}$	GSH $k_2/M^{-1} s^{-1}$
[Pd(terpy)Cl] ⁺ [19]	9.6 ± 0.5	/
[Pd(bpma)Cl] ⁺	/	/
[Pd(dien)Cl] ⁺ [20]	(3.89 ± 0.02) × 10 ²	1.44 ± 0.01
[Pd(tpdm)H ₂ O] ²⁺ [15]	/	1.92 ± 0.06

Испитивани комплекси су карактеристични по томе што имају пиридин у координационој сфери. Као што је већ напоменуто, реактивност комплекса ће у многоме зависити од броја и распореда пиридинских лиганда у координационој сфери комплекса [17,21]. [Pd(terpy)(H₂O)]²⁺ (terpy = 2,2':6,2''-терпиридин) је комплекс ppp типа, а [Pd(bpma)(H₂O)]²⁺ (bpma = бис(2-пиридилметил)амин) је комплекс rar типа, а [Pd(dien)(H₂O)]²⁺ (dien = диетилентриамин) је комплекс aaa типа, па ће очекивани ред реактивности бити следећи: ppp > rar > aaa. Добијени ред реактивности је последица смањења броја пиридина у координационој сфери комплекса што смањује електрофилност јона метала а самим тим и реактивност [17,21].

Разлике у реактивности коришћених тиола су такве да је GSH између 3 и 7 пута (зависно од типа комплекса) реактивнији од L-Cys. С обзиром да је GSH трипептид са молекулом цистеина у средини, претпостављало се да би процес супституције био знатно спорији у односу на L-Cys. Међутим, експериментално добијене вредности указују на много већу реактивност GSH. То се објашњава погодном геометријском структуром молекула, која проузрокује стварање интрамолекулске водоничне везе у којој учествује протон тиол групе, услед чега је знатно повећана нуклеофилност атома сумпора, а самим тим и реактивност [22,23]. Ако поредимо вредности константи приказаних у Табелама 1 и 2, евидентно је да је константа за супституциону реакцију [Pd(tpdm)Cl]⁺ са L-Мет већа него константа за реакцију са GSH. L-Мет је тиоетар, тако да CH₃ група на атому сумпора са својим позитивним индуктивним ефектом, чини сумпор из L-Мет јаким нуклеофилом и узрокује повећање брзине реакције.

Антитуморска активност Pt(II) комплекса манифестује се везивањем комплекса за молекул ДНК, првенствено за ДНК, која је локализована у нуклеусу, а везивање са митохондријалном ДНК мање је заступљено и није одговорно за антитуморску активност [6,7]. Везивање Pt(II) комплекса за ДНК одиграва се углавном преко N7 атома гуанина, а мање уобичајено је везивање за N7 атом аденина или N1 и N3 атоме цитозина [6,7,9]. Нађено је да више од 65% Pt(II) комплекса се координује за два суседна гуанина истог ДНК ланца. Пошто се ДНК састоји из различитих секвенци пуринских и пиримидинских база, то нам даје могућност за изучавање интеракција структурно различитих Pd(II) комплекса са нуклеозидима и

нуклеотидима. Добијени резултати могу помоћи у бољем разумевању процеса везивања Pd(II) и Pt(II) комплекса са ДНК. Разумевање овог типа интеракција помоћи ће у дизајнирању нових комплекса са унапређеним особинама као антитуморских агенаса [6,7,9,12,13].



Инозин (INO) Гуанозин-5'-монофосфат (5'-GMP)

Слика 3. Нуклеозиди и нуклеотиди који су коришћени у испитивањима.

Монофункционални комплекси, Слика 2, који су испитивани у реакцијама са сумпор-донорским лигандима, коришћени су у изучавањима супституционих реакција са азот-донорским лигандима као што су гуанозин-5'-монофосфат (5'-GMP) и инозин (INO). Добијене константе за реакције са 5'-GMP су представљене у Табели 3.

Табела 3. Поређење константи другог реда за супституционе реакције неколико Pd(II) комплекса са 5'-GMP.

	5'-GMP $k_2/M^{-1} s^{-1}$
[Pd(tpdm)Cl] ⁺ [15]	0.98 ± 0.01
[Pd(tpdm)(H ₂ O)] ²⁺ [15]	2.8 ± 0.1
[(TL ^{tBu})PdCl] ⁺ [14]	30.30 ± 0.50
[Pd(AEP)(H ₂ O)] ²⁺ [16]	(3.9 ± 0.3) × 10 ³

Поређењем константи приказаних у Табели 3, може се видети да је добијена много мања вредност константе за реакције са tpdm и TL^{tBu} лигандом. Инертни лиганди tpdm и TL^{tBu} у координационој сфери комплекса узрокују смањену реактивност на исти начин као и код испитиваних супституционих реакција са сумпор-донорским лигандима. Такође, примећује се да аква комплекс реагује брже него хлоридо комплекс, јер је вода бољи одлазећи лиганд. Супституционе реакције [Pd(AEP)(H₂O)]²⁺ комплекса испитиване су напореда са 5'-GMP и INO као нуклеофилима и добијени резултати показују да је 5'-GMP много реактивнији у односу на Pd(II) комплекса него INO [24].

СУПСТИТУЦИОНЕ РЕАКЦИЈЕ БИФУНКЦИОНАЛНИХ Pd(II) КОМПЛЕКСА

Супституционе реакције више различитих бифункционалних комплекса Pd(II), који у координационој сфери садрже различите хелатне азот-донорске лиганде испитиване су током протеклих година у нашим лабораторијама. Као нуклеофили коришћени

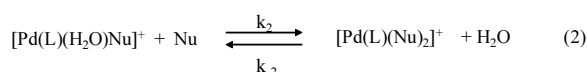
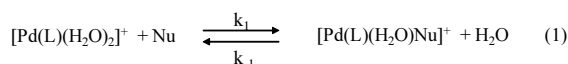
су како сумпор-донорски тако и азот-донорски лиганди. У Табели 4 су представљене вредности неколико добијених константи у поменутих реакцијама.

Табела 4. Поређење константи другог реда за супституционе реакције неколико бифункционалних Pd(II) комплекса са INO.

	INO	
	$k_1/M^{-1} s^{-1}$ <i>први корак</i>	$k_2/M^{-1} s^{-1}$ <i>други корак</i>
$[Pd(SMC)(H_2O)_2]^{2+}$ [25]	33200 ± 200	151 ± 3
$[Pd(met)(H_2O)_2]^{2+}$ [26]	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^5$	$(8.0 \pm 0.5) \times 10^3$
$[Pd(Pic)(H_2O)_2]^{2+}$ [27]	25400 ± 200	7.3 ± 0.7
$[Pd(en)(H_2O)_2]^{2+}$ [28]	13600 ± 200	933 ± 60
$[Pd(Et_4en)(H_2O)_2]^{2+}$ [28]	245 ± 4	12.40 ± 0.04

Увођење сумпор-донорских аминокиселинских лиганата у координациону сферу Pd(II) комплекса узрокује повећање реактивности комплекса.

Реакције испитиваних бифункционалних комплекса одвијају се у два одвојена корака (25,26,29). Оба реакциона корака показују линеарну зависност k_{obsd} од концентрације нуклеофила са значајним одсечком. Добијени резултати указују на то да су оба супституциона корака реверзибилна и да се одвијају у складу са реакцијама датим једначинама 1 и 2.



L = SMC, L-Met, Pic, en, Et₄en

Из Табеле 4 може се видети да разлике у донорском атому хелатног прстена утичу на реактивност квадратно-планарних комплекса. Пратећи дате константе у Табели 4, може се уочити да највећу реактивност показује комплекс са L-Met у координационој сфери комплекса $[Pd(L-met)(H_2O)_2]^{2+}$, па затим комплекса са S-метил-L-цистеином (SMC), $[Pd(SMC)(H_2O)_2]^{2+}$. У свим испитиваним реакцијама се показало да се први корак супституције одиграва брже у односу на други корак супституције. Међутим, други реакциони корак у случају $[Pd(SMC)(H_2O)_2]^{2+}$ комплекса значајно је спорији него први [25]. У овом случају први корак супституције представља супституцију молекула H₂O у *trans* положају у односу на сумпор-донорски атом из S-метил-L-цистеина, који испољава јак *trans*-екефат, што узрокује да овај молекул воде буде боље одлазећи лиганд. Спорија реакција супституције је замена другог молекула воде.

Реакција супституције $[Pd(Pic)(H_2O)_2]^{2+}$ (Pic = 2-пиридилметиламин) комплекса са INO (инозин) и 5'-IMP (инозин-5'-монофосфат), такође се одвија у два реакциона корака. Интересантно за ову супститу-

циону реакцију је то да је други реакциони корак за оба нуклеофила не зависи од концентрације нуклеофила, што је необично за овај тип супституционе реакције [27].

Реакција 5'-GMP са $[Pd(Pip)(H_2O)_2]^{2+}$ (Pip = пиперазин) комплексом се одвија у два корака [30]. Међутим, други реакциони корак је много спорији и изненађујуће је скоро независан од концентрације нуклеофила. Ова независност указује да је равнотежа померена према грађењу $[Pd(Pip)(N_7-GMP)(H_2O)]^+$ честице. Слично понашање примећено је у реакцији $[Pd(Pip)(H_2O)_2]^{2+}$ са 5'-IMP [29], као и за реакцију $[Pd(L-His)(H_2O)_2]^{2+}$ (L-His = L-хистидин) са 5'-GMP, 5'-AMP и 3'-AMP (AMP = аденозин-монофосфат) као нуклеофилима [31].

Уочено је да у супституционим реакцијама $[Pd(en)(H_2O)_2]^{2+}$ и $[Pd(Et_4en)(H_2O)_2]^{2+}$ (en = етилендиамин) комплекса са сумпор-донорским нуклеофилима и азот-донорским нуклеофилима, етиленске групе етилендиаминског лиганда успоравају супституциони процес услед стерних сметњи.

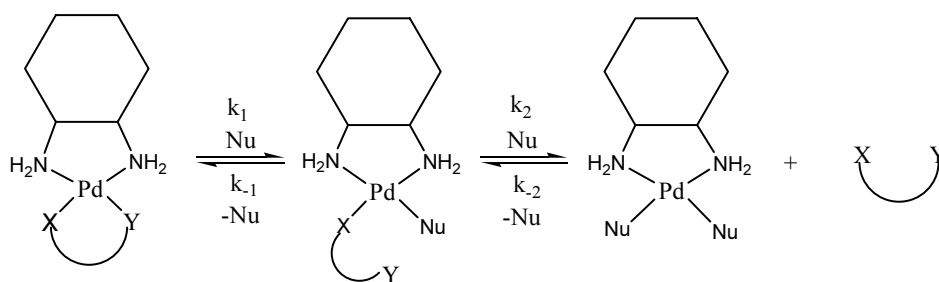
Кинетика супституционих реакција неколико различитих бифункционалних Pd(II) комплекса са L-Met је изучавана, а неке од добијених константи представљене су у Табели 5. Супституциона реакција $[Pd(Pip)(H_2O)_2]^{2+}$ комплекса са L-Met се одвија у два реакциона корака у којима су оба молекула воде супституисана L-Met [32-34].

Оба корака показују линеарну зависност у односу на концентрацију L-Met са значајним одсечком. Друга испитивања су показала да бифункционални комплекси Pd(II) и Pt(II) реагују у два реакциона корака [25,35,36], где је први корак знатно бржи него други, при чему је обично други корак хелатизација тј. формирање S,O- или S,N- хелата [32,36] и обично овај корак не зависи од концентрације нуклеофила.

Табела 5. Поређење константи другог реда за супституционе реакције неких Pd(II) комплекса са L-Met.

$[Pd(Pip)(H_2O)_2]^{2+}$ [30]	$[(BL^{iPr})Pd(H_2O)_2]^{2+}$ [14]
$k_2/M^{-1} s^{-1}$	$k_2/M^{-1} s^{-1}$
$(62 \pm 5) \times 10^3$	81 ± 2

Комплекс $[Pd(Pip)(H_2O)_2]^{2+}$ (Pip= пиперазин) је 1000 пута реактивнији него други бифункционални комплекси $[(BL^{iPr})Pd(H_2O)_2]^{2+}$, (BL^{iPr} = 1,2-бис(1,3-диизопропил-4,5-диметилимидазолин-2-имино)етан). Смањена реактивност $[(BL^{iPr})Pd(H_2O)_2]^{2+}$ комплекса је последица утицаја имино групе која има базни карактер и изразиту нуклеофилност којом утиче на смањење електрофилности јона метала тј. Pd(II). Поред тога присуство изопропил група утиче на смањење реактивности услед стерних сметњи. Комплекс $[(BL^{iPr})Pd(H_2O)_2]^{2+}$ показује ред реактивности сличан Pt(II) аква комплексима, тако да би могао да има потенцијалну антитуморску активност, што би накнадним тестовима могло да се потврди.



Шема 1. Супституционе реакције серије Pd(II) комплекса који садрже dach лиганд у својој структури са азот-донорским лигандима INO, 5'-GMP и 5'-IMP.

Један део наших испитивања био је усмерен ка праћењу супституционих реакција низа Pd(II) комплекса који у својој структури садрже dach лиганд. Изучавани су следећи бифункционални комплекси: [Pd(dach)Cl₂], [Pd(dach)(H₂O)₂]²⁺, [Pd(dach)(O,O-циклобутан-1,1-дикарбоксилато)], [Pd(dach)(cbdca)], [Pd(dach)(N,O-глицин)]⁺, [Pd(dach)(Gly)], [Pd(dach)(N,S-метионин)]⁺, [Pd(dach)(L-Met)], [Pd(dach)(O,O-оксалато)]⁺ и [Pd(dach)(ox)]⁺ а као нуклеофили су коришћени азот-донорски лиганди INO, 5'-GMP и 5'-IMP [37]. Ови комплекси имају сличност са оксиплатином. Као и код предходно описаних супституционих реакција бифункционалних комплекса супституција се одвија у два узастопна корака као што је приказано Шемом 1.

Добијени ред реактивности за први супституциони корак је: [Pd(dach)(Gly)] > [Pd(dach)(ox)] > [Pd(dach)(cbdca)] >> [Pd(dach)(L-Met)]. Ови резултати јасно показују утицај хелатног (X-Y) одлазећег лиганда на брзину супституционе реакције [37]. Комплекси [Pd(dach)(cbdca)] и [Pd(dach)(L-Met)] реагују најспорије. У оба комплекса одлазећи лиганд је наградио шесточлани прстен са Pd(II) јоном. Награђени шесточлани прстенови имају конфигурацију лађе услед чега успоравају нуклеофилни напад тако да реакција постаје спорија у поређењу са [Pd(dach)(Gly)]. Познато је већ да комплекси са cbdca хелатима, нпр. [Pt(NH₃)₂(O,O-cbdca)], су стабилни и реагују спорије са нуклеофилима као што су 5'-GMP, L-Met и GSH [37].

Други реакциони корак је много спорији него први и представља потпуну супституцију хелата X-Y другим молекулом 5'-GMP, при чему настаје 1 : 2 комплекс, [Pd(dach)(N7-5'-GMP)₂]. Добијен је исти тренд реактивности као и код првог корака. [Pd(dach)(L-Met)] комплекс је један од најинертнијих комплекса из проучаване серије, а [Pd(dach)(Gly)] и [Pd(dach)(ox)] имају скоро исту реактивност.

Инозин је много реактивнији за све испитиване бифункционалне комплексе него 5'-GMP и 5'-IMP. Ово може бити последица делимичне преасоцијације комплекса са фосфатном групом у 5'-IMP и 5'-GMP, због којих је супституциони процес успорен.

У случају INO, није присутна фосфатна група па до интеракције не долази.

ПЕРСПЕКТИВА И ЗАКЉУЧЦИ

Комплекси Pd(II) су погодни модели за изучавање интеракција са различитим биомолекулима јер они реагују око 10⁴-10⁵ пута брже него њихови Pt(II) аналози, а структура и пошање у раствору су врло слични. У поређењу са дисплатином, одговарајући *cis*-[Pd(NH₃)₂Cl₂] комплекс не показује антитуморску активност. Требало би, међутим, напоменути да је растворљивост Pd(II) комплекса боља у поређењу са Pt(II) комплексима. Последњих година, међутим, показало се да извесни Pd(II) комплекси показују антитуморску активност [38,39]. Pd(II) комплекси који су показали антитуморску активност су структурно веома различити. Неки од њих су структурно слични активним Pt(II) комплексима, али и комплекси који имају *trans* конфигурацију поседују извесну интересантну активност [38]. Ново поље истраживања укључује и динуклеарне Pd(II) комплексе као и хетеронуклеарне Pd(II) – Pt(II) комплексе, који такође показују значајну антитуморску активност [39,40].

Наша истраживања у овој области ће се наставити у правцу увођења читавог спектра лиганада који ће редуковати реактивност и селективност Pd(II) комплекса. Таква смањена реактивност је већ добијена увођењем волуминозних имидазолин-2-иминских лиганада у комплекс. Због тога, развој сличних лиганада и комплекса може обезбедити боље антитуморске карактеристике Pd(II) комплекса.

Наведена истраживања могу допринети бољем разумевању понашања Pd(II) и Pt(II) комплекса у биолошким системима. Детаљно познавање интеракција између комплекса прелазних метала и биомолекула, као и стабилности насталих производа, под различитим експерименталним условима, од фундаменталног је значаја за будућа истраживања нових фармаколошких средстава и открића алтернативних поступака лечења тумора.

Abstract

SUBSTITUTION REACTION OF Pd(II) COMPLEXES WITH BIOLOGICALLY IMPORTANT BIOMOLECULES

Aleksandar MIJATOVIĆ, Jovana BOGOJESKI

University of Belgrade, Faculty of Mining and Geology, Dušina 7, 11000 Beograd, Serbia; Faculty of Science,

University of Kragujevac, Radoja Domanovica 12, P.O.Box 60, 34000 Kragujevac, Serbia

The chemistry of the Pt(II) and Pd(II) complexes is important from the biological and medical point of view. Some Pt(II) complexes, viz. cisplatin, carboplatin and oxaplatin, are extensively used in chemotherapy as anticancer drugs. Over the last 40 years many other platinum drugs have been developed in an attempt to improve on cisplatin. More recently, there have been efforts to direct the design of non-classical platinum complexes, such as orally active Pt(IV) complexes, sterically hindered Pt(II) complexes, polynuclear Pt(II) complexes, sulfur-containing platinum complexes, Pd(II) complexes etc. Although the precise mechanism of an anti-tumour action of Pt(II) and Pd(II) drugs is not completely understood, the activity has been explained by the interactions between the complex and DNA primarily by forming bifunctional adducts. For kinetic and mechanistic studies, Pd(II) complexes are suitable model compounds since they react ca. 10^3 - 10^5 times faster than their Pt(II) analogues, whereas their structural and equilibrium behaviour are very similar. Because of their strong affinity towards sulphur and nitrogen donor ligands, as well as their high reactivity, the selectivity of certain Pd(II) complexes towards biomolecules is lower, limiting the possibility of developing compounds with antitumor reactivity. In recent years, however, it has been shown that certain Pd(II) complexes can also show antitumor activity.

ЛИТЕРАТУРА

- X. Wu & M. Tamm, *Coord. Chem. Rev.*, **260**, 2014, 116.
- S. Haneda, C. Ueba, K. Eda & M. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2007, 833.
- J. Durand, S. Gladiali, G. Erre, E. Zangrando & B. B. Milani, *Organometallics*, **26**, 2007, 810.
- U. Fekl & K. I. Goldberg, *Adv. Inorg. Chem.*, **54**, 2003, 259.
- J. J. Verendel, O. Pàmies, M. Diéguez & P. G. Andersson, *Chem. Rev.*, **114**, 2014, 2130.
- (a) B. Lippert, *Cisplatin Chemistry and Biochemistry of Leading Anticancer Drugs*, Wiley-VCH, Zurich, 1999; (b) D. Wang & S. J. Lippard, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **4**, 2005, 307; (c) S. van Zutphen & J. Reedijk, *Coord. Chem. Rev.*, **24**, 2005, 2845; (d) H. Zorbas & B. K. Keppler, *ChemBioChem*, **6**, 2005, 1157. (e) Ž. D. Bugarčić, J. Bogojeski, B. Petrović, S. Hochreuther & R. van Eldik, *Dalton Trans.*, **41**, 2012, 12329.
- E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- M. A. Fuertes, C. Alonso & J. M. Perez, *Chem. Rev.*, **103**, 2003, 645.
- A. Sigel & H. Sigel, *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker, New York, 1996.
- X. Y. Zhou & N. M. Kostić, *Polyhedron*, **9**, 1990, 1975.
- R. Karkalić & Ž. D. Bugarčić, *Monatsh. Chem.*, **131**, 2000, 819.
- N. P. E. Barry & P. J. Sadler, *Chem. Commun.*, **49**, 2013, 5106.
- L. Ronconi & P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.*, **251**, 2007, 1633.
- J. Bogojeski, R. Jelić, D. Petrović, E. Herdtweck, P. G. Jones, M. Tamm & Ž. D. Bugarčić, *Dalton Trans.*, **40**, 2011, 6515.
- B. Petrović, Ž. D. Bugarčić, A. Dees, I. Ivanović-Burmazović, F. Heinemann, R. Puchta & R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, **51**, 2011, 1516.
- T. Soldatović, M. Shoukry, R. Puchta, Ž. D. Bugarčić & R. van Eldik, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 2261.
- D. Jaganyi, A. Hofmann & R. van Eldik, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 2001, 1680.
- G. Annibale, M. Brandolisio, Ž. D. Bugarčić & L. Cattalini, *Trans. Met. Chem.*, **23**, 1998, 715.
- R. Karkalić & Ž. D. Bugarčić, *Monatsh. Chem.*, **131**, 2000, 819.
- Ž. D. Bugarčić, D. M. Jančić, A. A. Shoukry & M. M. Shoukry, *Monatsh. Chem.*, **135**, 2004, 151.
- A. Hofmann, D. Jaganyi, O. Q. Munro, G. Liierh & R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, **42**, 2003, 1688.
- Ž. D. Bugarčić, F. W. Heinemann & R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2004, 279.
- Ž. D. Bugarčić & B. V. Đorđević, *Monatsh. Chem.*, **129**, 1998, 1267.
- R. van Eldik, T. Asano & W. J. Le Noble, *Chem. Rev.*, **59**, 1989, 93.
- Ž. D. Bugarčić, M. M. Shoukry & R. van Eldik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 3945.
- T. Soldatovic, V. Vasic? & Ž. D. Bugarčić, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 2006, 1889.
- T. Rau, M. Shoukry & R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, **36**, 1997, 1454.
- S. Suvachittanont, H. Hohmann, R. van Eldik & J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, **32**, 1993, 4544.
- L. Zhu & N. M. Kostić, *Inorg. Chim. Acta*, **217**, 1994, 21.
- A. Shoukry, M. Brindell & R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2007, 4169.
- J. Rosić, B. Petrović?, M. I. Djuran & Ž. D. Bugarčić, *Monatsh. Chem.*, **138**, 2007, 1.
- T. G. Appleton, J. W. Connor & J. R. Hall, *Inorg. Chem.*, **27**, 1988, 130.
- F. F. Prinsloo, J. J. Pienaar & R. van Eldik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1995, 3581.
- T. Rau, R. Alsfasser, A. Zahl & R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, **37**, 1998, 4223.
- J. Bogojeski, Ž. D. Bugarčić, R. Puchta & R. van Eldik, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 5439.
- N. Summa, W. Schiessel, R. Puchta, N. van Eikema Hommes & R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, **45**, 2006, 2948.
- B. Petrović, Ž. D. Bugarčić & R. van Eldik, *Dalton Trans.*, 2008, 807.
- A. S. Abu-Surrah & M. Kettunen, *Curr. Med. Chem.*, **13**, 2006, 1337.
- E. Gao, M. Zhu, H. Yin, L. Liu, Q. Wu & Y. Sun, *J. Inorg. Biochem.*, **102**, 2008, 1958.
- A. I. Matesanz, J. Perles & P. Souza, *Dalton Trans.*, **41**, 2012, 12538.