

Srpsko hemijsko društvo



Serbian Chemical Society

**57. savetovanje
Srpskog hemijskog društva**

**KRATKI IZVODI
RADOVA
KNJIGA RADOVA**

**57th Meeting of
the Serbian Chemical Society**

**Book of Abstracts
Proceedings**

**Kragujevac 18. i 19. juni 2021.
Kragujevac, Serbia, June 18-19, 2021**

NH-P-1

Ispitivanje supstitucionih reakcija kompleksa Pd(II) sa biološki značajnim ligandima

Snežana R. Radisavljević*, Ana S. Kesić**, Edina H. Avdović**, Snežana M. Jovanović-Stević**, Biljana V. Petrović*

**Univerzitet u Kragujevcu, Prirodno-matematički fakultet, R. Domanovića 12, Kragujevac*

***Univerzitet u Kragujevcu, Institut za informacione tehnologije, J. Cvijića bb, Kragujevac*

S obzirom da su kompleksi Pd(II) poslednjih godina pokazali značajnu antitumorsku aktivnost prema mnogobrojnim kancerogenim ćelijama, ispitivanje reakcija supstitucije kompleksa Pd(II) sa biomolekulama koje sadrže azot i sumpor može značajno pomoći razvoju novih antitumorskih lekova sa poboljšanim karakteristikama. Kinetika supstitucionih reakcija kompleksa Pd(II), 3-(1-(2-hidroksipropilamino)-etilidene)-hroman-2,4-dione-paladijum(II) (C1) i 3-(1-(2-merkaptetilamino)-etilidene)-hroman-2,4-dione-paladijum(II) (C2), sa biološki značajnim ligandima kao što su L-cistein (L-cys), L-metionin (L-met) i guanozin-5'-monofosfat (5'-GMP) ispitivana je pod uslovima reakcija pseudo-prvog reda, primenom stopped-flow metode. Sve reakcije su proučavane na pH = 7.2 (u 25 mM Hepes puferu uz dodatak 50 mM NaCl) na 37 °C. Dobijeni kinetički podaci su pokazali da je kompleks C2 reaktivniji u odnosu na C1, što potvrđuje da strukturne i elektronske karakteristike ispitivanih kompleksa značajno utiču na njihovu reaktivnost prema odabranim ligandima. Reaktivnost ispitivanih nukleofila opada u nizu: L-cys > L-met > 5'-GMP.

Study of the substitution reactions between Pd(II) complexes and biologically significant ligands

Snežana R. Radisavljević*, Ana S. Kesić**, Edina H. Avdović**, Snežana M. Jovanović-Stević**, Biljana V. Petrović*

**University of Kragujevac, Faculty of Science, R. Domanovića 12, Kragujevac **University of Kragujevac, Institute for Information Technologies, J. Cvijica bb, Kragujevac*

Considering that Pd(II) complexes in recent years have shown the significant antitumor activity against numerous cancer cells, study of the substitution reactions of Pd(II) complexes with nitrogen and sulfur containing biomolecules can help to develop new antitumor drugs with improved characteristics. Kinetics of the substitution reactions of Pd(II) complexes, 3-(1-(2-hydroxypropylamino)-ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C1) and 3-(1-(2-mercaptoethylamino)ethylidene)-chroman-2,4-dione-palladium(II) (C2), with biologically relevant ligands, such as L-cysteine (L-cys), L-methionine (L-met) and guanosine-5'-monophosphate (5'-GMP) were studied under the pseudo-first order conditions, using stopped-flow method. All reactions were performed at pH = 7.2 (25 mM Hepes buffer in the presence of 50 mM NaCl) at 37 °C. The obtained kinetic data showed that C2 complex is more reactive than C1, confirming that structural and electronic characteristics of the investigated complexes strongly affect on their reactivity toward selected ligands. The reactivity of the studied nucleophiles decreases in order: L-cys > L-met > 5'-GMP.

Acknowledgement: Serbian Ministry of Education, Science and Technological Development (Agreements No. 451-03-9/2021-14/200122 and 451-03-9/2021-14/200378)



Ispitivanje supstitucionih reakcija kompleksa Pd(II) sa biološki značajnim ligandima

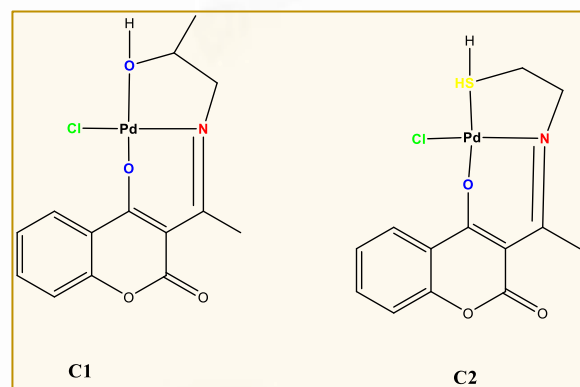
Study of the substitution reactions between Pd(II) complexes and biologically significant ligands

Snežana R. Radisavljević*, Ana S. Kesić, Edina H. Avdović**, Snežana M. Jovanović-Stević**, Biljana V. Petrović***

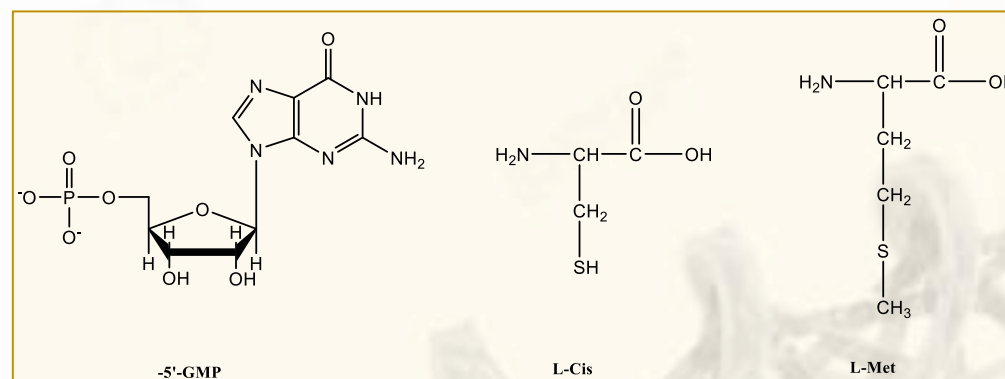
*Univerzitet u Kragujevcu, Prirodno-matematički fakultet, R. Domanovića 12, Kragujevac

**Univerzitet u Kragujevcu, Institut za informacione tehnologije, J. Cvijića bb, Kragujevac

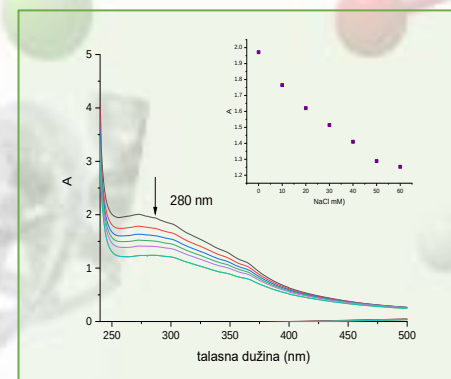
S obzirom da su kompleksi Pd(II) poslednjih godina pokazali značajnu antitumorsku aktivnost prema mnogobrojnim kancerogenim ćelijama, ispitivanje reakcija supstitucije kompleksa Pd(II) sa biomolekulama koje sadrže azot i sumpor može značajno pomoći razvoju novih antitumorskih lekova¹. U ovom radu izučavana je kinetika supstitucionih reakcija monofunkcionalnih kompleksa Pd(II) sa 3-(1-(2-hidroksipropilamino)-etilidene)-hroman-2,4-dionom (C1) i 3-(1-(2-merkaptotetilamino)-etilidene)-hroman-2,4-dionom (C2)² i biološki značajnih liganada, kao što su L-cistein (L-Cis), L-metionin (L-Met) i guanozin-5'-monofosfat (5'-GMP).



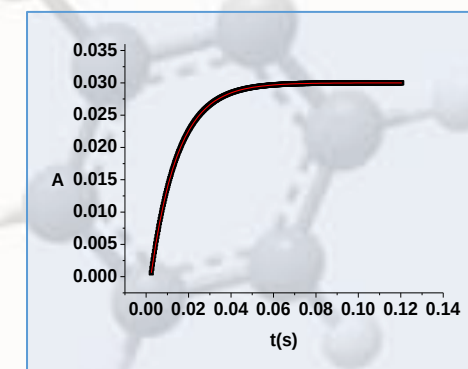
Slika 1. Strukturne formule ispitivanih Pd(II) kompleksa



Slika 2. Strukturne formule ispitivanih N-donorskih i S-donorskih nukleofila

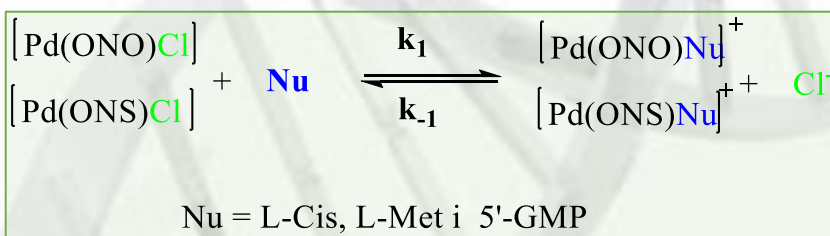


Slika 3. Apsorpcioni spektri rastvora kompleksa **C1** (25 mM Hepes,) pri različitim koncentracijama NaCl, [**C1**] = 1×10^{-4} M, [NaCl] = $(1-6) \times 10^{-4}$ M. Insert: Grafik zavisnost absorbance od koncentracije NaCl na 280 nm.

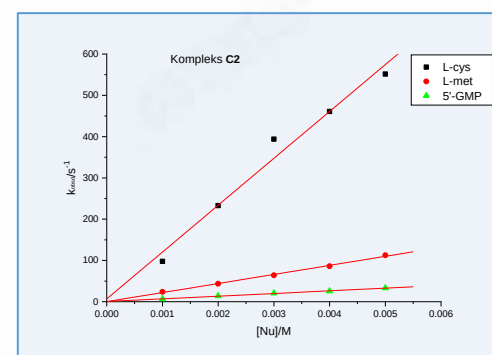
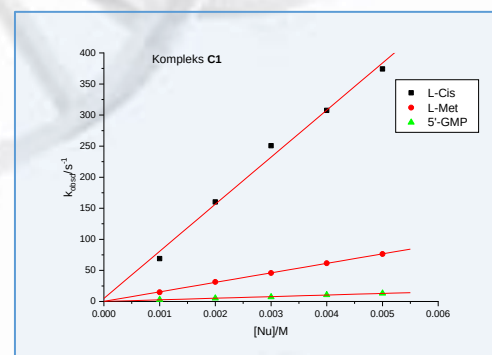


Slika 4. Kinetička kriva za reakciju supstitucije kompleksa **C2** (1×10^{-4} M) i L-Met (4×10^{-3} M) u 25 mM Hepes puferu i 50 mM NaCl (pH=7.2) na 37 °C.

Kinetika supstitucionih reakcija ispitivana je pod uslovima reakcija *pseudo*-prvog reda, primenom stopped-flow metode. Sve reakcije su proučavane na pH = 7.2 (u 25 mM Hepes puferu uz dodatak 50 mM NaCl) na 37 °C.



Šema1. Šematski prikaz pretpostavljenog mehanizma supstitucije ispitivanih kompleksa paladijuma(II)



Slika5. Zavisnost konstante brzine reakcije *pseudo*-prvog reda, k_{obs} , od koncentracije liganada za supstitucione reakcije kompleksa **C1** i **C2** u 25 mM Hepes puferu, 50 mM NaCl (pH = 7.2).

Complex	Ligand	k_1 [$\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$]
C1	L-Cis	76000 ± 4000
	L-Met	15300 ± 200
	5'-GMP	2600 ± 100
C2	L-Cis	110000 ± 10000
	L-Met	21900 ± 800
	5'-GMP	6500 ± 200

Tabela 1. Konstante brzine za substitucione reakcije kompleksa **C1** i **C2** sa L-Cis, L-Met i 5'-GMP na pH = 7.2 (25 mM Hepes, 50 mM NaCl) na 37 °C.

Zaključak:

- Kompleks **C2** je reaktivniji od kompleksa **C1**.
- Reaktivnost liganada u oba slučaja opada u nizu L-Cys > L-Met > 5'-GMP.
- Redosled reaktivnosti se objašnjava strukturnim i elektronskim karakteristikama ispitivanih kompleksa i liganada.

Reference:

- [1] Ž.D. Bugarčić, J. Bogojeski, R. van Eldik, Coord. Chem. Rev. 292 (2015) 91–106.
- [2] E. H. Avdović, D. L.J. Stojković, V. V. Jevtić, M. Kosić, B. Ristić, Lj. Trajković, M. Vukić, N. Vuković, Z. S. Marković, I. Potoc, S. R. Trifunović, Inorg. Chim. Acta, 466 (2017) 188–196.