

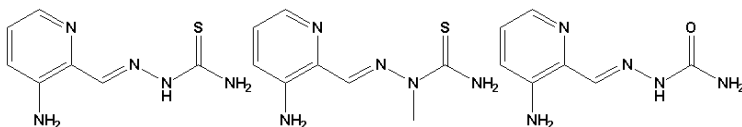
TRIAPINE SZÁRMAZÉKOK RÉZ(II)KOMPLEXEINEK  
ÖSSZEHASONLÍTÓ  
OLDATEGYENSÚLYI VIZSGÁLATA

<sup>1</sup> SZTE Eötvös Loránd Kollégium

<sup>2</sup> MTA-TTKESR Laboratórium

<sup>3</sup> SZTE TTIK Szeretlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Munkánk során egy klinikai fázis II-ben lévő antitumor hatású  $\alpha$ -N-heterociklusos tioszemikarbazon kemoterápiás gyógyszermolekula, a Triapine® (3AP) (1. ábra) [1] két, eddig még nem vizsgált származékának tulajdonságait, illetve Cu(II)-ionokkal való kölcsönhatását tanulmányoztuk vizes közegben. Az egyik molekula kén helyett oxigénatomot tartalmaz (oxo-3AP), a másik nem terminálisan N-metilezett (3-N-metil-3AP). Ezek a változtatások várhatóan jelentős hatást gyakorolnak mind a proton disszociációs folyamatokra, mind a képződő komplexek stabilitására. Célunk, hogy ezen származékok oldategyensúlyi viselkedését feltárjuk, valamint leírjuk a molekulákon történt módosítások által okozott változásokat és jellemezzük Cu(II)-ionokkal való komplexképzésüket. A vizsgálatba bevontunk két modell ligandumot, a benzaldehyd-szemikarbazon és -tioszemikarbazon (2. ábra), melyek segítségével a kétfogú koordináció erősségét kívántuk jellemezni.

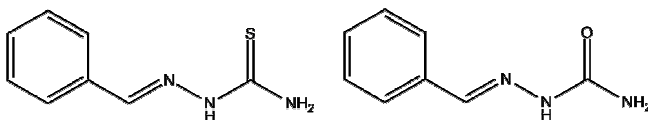


1. ábra: A 3AP, 3-N-metil-3AP és oxo-3AP szerkezeti képlete.

A ligandumok deprotonálódási folyamatait pH-potenciometriás, UV-látható spektrofotometriás, fluorimetriás és <sup>1</sup>H NMR módszerekkel követtük nyomon 30% (m/m)-os DMSO/víz elegyben; meghatároztuk a savi disszociációs állandókat és összevetettük azokat az alapligandum értékeivel. Az oxo-3AP Cu(II)-ionokkal való kölcsönhatását pH-potenciometriás, UV-látható spektrofotometriás és elektronspin-rezonancia spektroszkópiás (ESR) módszerekkel vizsgáltuk. A

3-N-metil-3AP esetén ugyanezeket a módszereket alkalmaztuk, azonban pH-potenciometriás mérések elvégzésére a ligandum és a képződő komplexek rossz oldhatósága miatt nem volt lehetőség. Leírtuk a képződő komplexek összetételét, meghatároztuk stabilitási állandóikat és valószínűsíthető kötés módjukat. A ligandumok lipofilitását hagyományos rázótolcséres technikával oktanol-víz közötti megoszlást meghatározva jellemeztük.

A modell ligandumokat is hasonlóan vizsgáltuk, megpróbáltuk meghatározni proton disszociációs állandóikat, illetve jellemeztük Cu(II)-ionokkal képzett komplexeik összetételét és stabilitását.



2. ábra: A Benz-TSC és Benz-SC szerkezeti képlete.

A ligandumok oldhatósági vizsgálata során azt találtuk, hogy 30% (m/m) DMSO-víz oldószerkeletben kellően oldódnak az oldategyensúlyi mérések elvégzéséhez szükséges koncentrációban. Megállapítottuk, hogy a ligandumok stabilisak, a mérések elvégzése közben oxidáció vagy bomlás nem lép fel. Meghatároztuk az oxo-Triapine és a 3-N-metil-Triapine proton disszociációs állandóit, (melyeket az 1. táblázatban mutatunk be), majd ezeket összevetettük a Triapine korábban a tanszéken meghatározott értékeivel, és megállapítottuk, hogy mindkét módosítás növeli a piridínium N-hez tartozó p*K*-értékét.

1. táblázat: A ligandumok proton disszociációs állandói (p*K*)  
(T = 25,0 °C, I = 0,10 M (KCl), 30% (m/m) DMSO/H<sub>2</sub>O).

	3AP <sup>[*]</sup>	oxo-3AP	3-N-metil-3AP
p <i>K</i> <sup>[a]</sup> (N <sub>pyr</sub> )	3,92 [1]	4,23(1)	4,41(2)
p <i>K</i> <sup>[b]</sup> (N <sub>pyr</sub> )		4,14(2)	4,30(1)
p <i>K</i> <sup>[c]</sup> (N <sub>pyr</sub> )		4,06(4)	4,27(2)
p <i>K</i> <sup>[d]</sup> (N <sub>pyr</sub> )		4,26(2)	4,40(2)

A zárójelben az állandókra számolt SD értékek vannak feltüntetve.

[a] pH-potenciometria alapján számolt

[b] UV-látható spektrofotometria alapján számolt

[c] fluoreszcencia spektroszkópia alapján számolt

[d] <sup>1</sup>H NMR alapján számolt

[\*] p*K* (N<sub>hidrazin</sub>) = 10,78 [1]

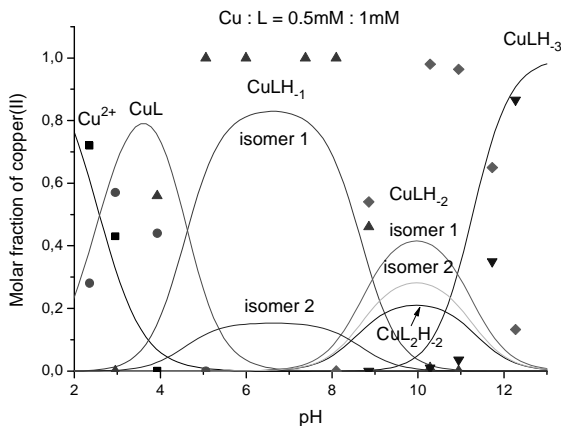
A meghatározott  $pK$ -k alapján fiziológiás pH-n mindkét ligandum semleges formában van jelen. A ligandumok a lipofilitását megoszlási hányadossal jellemeztük (2. táblázat), melyet a kísérleti körülmények optimális megválasztása miatt megoszlási állandónak is tekinthetünk. Azt találtuk, hogy a kén-oxigén csere csökkentette; a metilezés, illetve a piridin nitrogén hiánya növelte a molekula lipofilitását. Ez az információ a későbbi biológiai aktivitásvizsgálatok és molekulatervezés szempontjából bír jelentőséggel.

2. táblázat: A ligandumok megoszlási állandói ( $\lg D_{7,4}$ )  
( $T = 25,0$  °C,  $pH = 7,4$ ,  $I = 0,1$  M KCl).

	<b>3AP</b>	<b>oxo-3AP</b>	<b>3-N-metil-3AP</b>	<b>Benz-SC</b>	<b>Benz-TSC</b>
$\lg D_{7,4}$	0,85(8) [2]	0,22(1)	1,17(4)	1,06(3)	1,55(4)

A pH-potenciometria, UV-látható spektrofotometria és elektronspin-rezonancia spektroszkópia együttes alkalmazásával meghatároztuk mindkét ligandum Cu(II)-ionokkal képződő komplexeinek összetételét, stabilitási szorzatát, illetve a legvalószínűbb kötésmódokat. Cu(II)-ionok jelenlétében mindkét ligandummal stabilis komplexek képződését tapasztaltuk. Megállapítottuk, hogy főként egy ligandumot tartalmazó komplexek képződnek, azonban az oxo-Triapine esetében nagy pH-n lehetőség van egy  $[CuL_2H_{-2}]$  összetételű biszkomplex képződésére is. ESR-mérésekkel kizártuk a kétmagvú komplexek jelenlétét, valamint bizonyítottuk, hogy a  $[CuLH_{-1}]^+$  és a  $[CuLH_{-2}]$  összetételű egyes hidroxidokomplex két-két kötési izomerrel rendelkezik (3. ábra).

Úgy találtuk, hogy a metilezett Triapine-származék jobb rézkötő képességgel rendelkezett, mint az alapmolekula, azonban a kén-oxigén csere csökkentette a képződő komplexek stabilitását. A kapott stabilitási állandók segítségével különböző koncentrációeloszlási görbéket számoltunk, melyek azt mutatták, hogy a fiziológiás pH tartományban mindkét ligandum esetében az  $[CuLH_{-1}]$  részecske a domináns (3. ábra).



3. ábra: Az 1:2 arányú réz(II)–oxo-3AP rendszer ESR vizsgálata alapján számolt koncentrációeloszlási görbék.

Két modell ligandumot is vizsgáltunk (2. ábra); protondiszociációs állandóikat nem tudtuk meghatározni, mivel kívül estek a jól mérhető pH-tartományon. Vizsgáltuk továbbá Cu(II)-ionokkal való kölcsönhatásukat, és úgy találtuk, hogy a (N,O) koordinációra képes benzaldehid-szemikarbazon egyáltalán nem, a (N,S) koordinációra képes benzaldehid-tioszemikarbazon pedig kis mértékben képes koordinálódni a Cu(II)-ionokhoz.  $[\text{CuL}]^{2+}$ ,  $[\text{CuLH}_1]^+$  és  $[\text{CuL}_2]^{2+}$  összetételű komplexek képződnek, azonban ezek stabilitása messze elmarad a háromfoglú ligandumok analóg komplexeiétől.

3. táblázat: Az 1:1 arányú fém-ligandum rendszerekre különböző pH-kon számolt pM értékek ( $\text{pM} = -\lg[\text{M}]$ ) ( $\text{M:L}=1:1$ ,  $c_L=1 \mu\text{M}$ ).

pH	3AP	oxo-3AP	3-N-metil-3AP	Benz-TSC
4,0	6,50	6,01	8,23	6,00
7,4	8,30	6,86	9,04	6,39

A stabilitási állandók segítségével számolt pM értékek alapján azt találtuk, hogy a ligandumok Cu(II)-ionokkal képzett komplexeinek stabilitása a 3-N-metil-Triapine > Triapine > oxo-Triapine > benzaldehid-tioszemikarbazon sorrendben csökken.

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2–11–1–2012–0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság” Program projekt keretei között valósult meg.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Enyedy É. A., Nagy N. V., Zsigó É., Kowol C. R., Arion V. B., Keppler B. K., Kiss T.; *European Journal of Inorganic Chemistry* **11**, 1717–1728., 2010
- [2] Enyedy É. A., Zsigó É., Nagy N. V., Kowol C. R., Roller A., Keppler B. K., Kiss T.; *European Journal of Inorganic Chemistry* **25**, 4036–4047., 2012