

Antikancerogeni potencijal kompleksnih spojeva prijelaznih metala

Vlaić, Anđela

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:420947>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-09**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
ODJEL ZA KEMIJU

Andela Vlaić

**ANTI-KANCEROGENI POTENCIJAL
KOMPLEKSNIH SPOJEVA
PRIJELAZNIH METALA**

Završni rad

Split, 2024.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split

ANTI-KANCEROGENI POTENCIJAL PRIJELAZNIH SPOJEVA KOMPLEKSNIH METALA

Andela Vlaić

Raznolika svojstva kompleksnih spojeva prijelaznih metala koji uključuju koordinacijske brojeve, geometriju, redoks svojstva, višestruka oksidacijska stanja prijelaznih metala i sposobnost da vežu mnoštvo tipova liganada daje dobru podlogu za njihove medicinske primjene. Otkrićem cisplatina, anorganskog antikancerogenog lijeka, došlo je do snažnog razvoja bioanorganske kemije koja kontinuirano teži prema razvoju novih lijekova na bazi metala. Istraživanja kompleksa prijelaznih metala, njihovih svojstava i načela djelovanja, vodi do sljedećih generacija lijekova, ali i prevladavanja nekih nedostataka povezanih s postojećim lijekovima kao što su smanjenje nuspojava, rezistencije i povećanje njihovog raspona aktivnosti.

Ključne riječi: prijelazni metali, metalni kompleksi, cisplatin, metaloterapeutici

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog Fakulteta, Sveučilišta u Splitu

Rad sadrži: 37 stranica, 36 slika i 30 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Renata Odžak

Ocjenjivači: Izv. prof. dr. sc. Renata Odžak

Doc. dr. sc. Ivana Anđelić

Kristian Nakić, mag. chem.

Rad prihvaćen: 11. rujna 2024.

Basic documentation card

University of Split

Bachelor thesis

Faculty of Science

Department of chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split

ANTICANCEROUS POTENTIAL OF TRANSITION METAL COMPLEXES

Anđela Vlaić

A variety of properties transition metal complexes, including coordination numbers, geometry, redox behavior, multiple oxidation states of transition metals and their ability to bind a wide variety type of ligands offer a strong basis for their medicinal applications. Serendipitous discovery of cisplatin, inorganic anticancer drug, led to strong development of medicinal inorganic chemistry, which continuously working towards development of new metal-based drugs. Exploration of transition metal complexes, their properties and modes of action, lead to future generations of drugs, as well as overcoming some of disadvantages associated with present drugs, including the reduction of side-effects, resistance and increasing their range of activity.

Keywords: transition metals, metal complexes, cisplatin, metal-based drugs

Thesis deposited in the library of the Faculty of Science, University of Split

Thesis consists of: 37 pages, 36 figures and 30 references. Original in: Croatian

Mentor: Renata Odžak, Ph.D. *Associate Professor*

Reviewers: Renata Odžak, Ph.D. *Associate Professor*

Ivana Anđelić, Ph.D. *Assistant Professor*

Kristian Nakić, mag. chem.

Thesis accepted: September 11th, 2024

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Rak	1
1.3. Prijelazni metali	2
1.4. Koordinacijska kemija prijelaznih metala	3
1.4.1. Koordinacijsko kovalentna veza	4
1.4.2. Ligandi	4
1.4.3. Koordinacijski brojevi i geometrija kompleksa	4
1.4.4. Izomerija	6
1.5. Magnetizam i spektroskopija metalnih kompleksa	7
1.6. Cilj rada	8
2.1. Kompleksi metala u terapiji	9
2.2. Kompleksi platine	9
2.2.1. Kompleksi platine u terapiji raka	10
2.3. Kompleksi rutenija	20
2.3.1. Kompleksi rutenija u terapiji raka	21
2.4. Kompleksi željeza	23
2.5. Kompleksi 11.skupine; bakar, zlato i srebro	24
2.5.1. Kompleksi bakra u terapiji raka	25
2.5.2. Kompleksi zlata u terapiji raka	26
2.5.3. Ostale terapijske primjene kompleksa 11.skupine	28
2.6. Kompleksi vanadija	30
2.6.1. Antikancerogeni učinak vanadijevih kompleksa	30
2.6.2. Kompleksi vanadija kao mimetici inzulina	31
2.7. Kompleksi titanija	32
3. SAŽETAK	35
4.LITERATURA	36

1. UVOD

Kemija ima značajnu ulogu u istraživanju, razvoju i dizajnu lijekova. Dobrim razumijevanjem kemije, dolazi do boljeg shvaćanja složenih pojava na molekularnoj razini. To omogućuje dizajn molekula koje su selektivno prilagođene za interakciju s određenom ciljnom biomolekulom.¹

1.1. Rak

Rak, neoplazma, novotvorina ili karcinom su nazivi koji se koriste za skupinu različitih bolesti koje karakterizira gubitak kontrole rasta i diobe stanica. Osnovna karakteristika raka je neprestana dioba stanica što dovodi do nakupina stanica koje se nazivaju tumorima. Abnormalni rast stanica vodi do primarnog tumora koji prodire i uništava okolno tkivo. Može proširiti putem krvi i limfe i na druge, udaljene dijelove tijela pri čemu se na njima stvaraju metastaze.²

2018. godine u svijetu je od raka umrlo približno 9,6 milijuna ljudi, predviđa se da će do 2040. smrtnost narasti do 27,5 milijuna. Ovi brojevi svrstavaju rak na drugo mjesto po broju uzroka smrti u razvijenim zemljama. Zbog svojih specifičnosti i dalje je veliki izazov pronaći adekvatne lijekove za njegovo liječenje.³

1.2. Kemoterapija

Terapija raka uključuje sistemsku kemoterapiju i lokalne zahvate kao što su operacija i radioterapija. Kemoterapijom pacijenti dobivaju lijekove male molekulske mase koji selektivno uništavaju tumore ili pak djelomično ograničavaju njihov rast. Ta vrsta lijekova prenosi se kroz većinu tkiva i stoga mogu uništiti stanice tumora u područjima gdje je pristup lijekovima otežan zbog fizioloških barijera ili stanice koje su u procesu metastaziranja.⁴ Mnogi kemoterapijski lijekovi koji su trenutno u kliničkoj praksi uništavaju stanice malignog tumora inhibirajući neke od mehanizama koji su uključeni u staničnu diobu. Iz toga proizlazi da su antitumorski spojevi citotoksični prema svakoj stanici koja se dijeli, uključujući i zdrave stanice. Kao posljedica njihove neselektivnosti, dolazi do neželjenih nuspojava.

S namjerom dobivanja spoja s učinkovitim farmakološkim svojstvima, nužno je znati kemijska svojstva antikancerogenog spoja, posebice njegovu topljivost i reaktivnost što je preduvjet za razmatranje njegove apsorpcije i metabolizma.¹ Nakon uspješnog početnog djelovanja lijeka, može se razviti otpornost na terapiju, što proizlazi iz izvanredne

prilagodljivosti stanica raka. Stanice mogu pokazati unakrsnu otpornost na druge strukturno nepovezane lijekove, fenomen poznat kao multirezistencija. Mehanizmi inaktivacije ili modifikacije lijeka, smanjenje propusnosti stanice za lijek ili povećani izlaz lijeka iz stanice dovode do multirezistencije.⁵ Povećanju otpornosti doprinosi i neselektivna biološka raspodjela antikancerogenih lijekova kroz tijelo, zbog čega su potrebne velike doze kako bi se postigle visoke koncentracije u tumoru te postigao željeni terapijski učinak. Dodatni problem u razvoju antikancerogenih lijekova predstavlja razlika u rezultatima predkliničkim *in vitro* i *in vivo* modelima u odnosu na rezultate kliničkih testiranja. Iako je veliki broj kliničkih testiranja u fazi razvoja i novi rezultati se neprekidno objavljuju, statistički značajni rezultati primijećeni su u jako malom broju.¹

1.3. Prijelazni metali

Prijelazni elementi obuhvaćaju središnji dio periodnog sustava, od treće do dvanaeste skupine. Ovaj veliki broj prijelaznih elemenata, njih ukupno 56, podijeljen je u tri glavne skupine: glavni prijelazni elementi ili *d*-blok elementi, lantanoide i aktinoide.⁶ Za *d*-blok elemente također se koristi naziv prijelazni metali zbog karakterističnih metalnih svojstava tih elemenata. Prema IUPAC-u, definicija prijelaznih metala opisuje metale *d*-bloka kao elemente s nepotpunom *d* podljuskom ili elemente koji mogu tvoriti katione s nepotpunom *d* podljuskom. Iako je poznato nekoliko odstupanja, metali *d*-bloka uobičajeno prate progresivno popunjavanje *3d*, *4d* i *5d* atomskih orbitala.⁷

21 Sc [Ar]3d ¹ 4s ²	22 Ti [Ar]3d ² 4s ²	23 V [Ar]3d ³ 4s ²	24 Cr [Ar] 3d ⁵ 4s ¹	25 Mn [Ar]3d ⁵ 4s ²	26 Fe [Ar]3d ⁶ 4s ²	27 Co [Ar]3d ⁷ 4s ²	28 Ni [Ar]3d ⁸ 4s ²	29 Cu [Ar]3d ¹⁰ 4s ¹	30 Zn [Ar]3d ¹⁰ 4s ²
39 Y [Kr]4d ¹ 5s ²	40 Zr [Kr]4d ² 5s ²	41 Nb [Kr]4d ³ 5s ²	42 Mo [Kr]4d ⁵ 5s ¹	43 Tc [Kr]4d ⁵ 5s ²	44 Ru [Kr]4d ⁷ 5s ¹	45 Rh [Kr]4d ⁸ 5s ¹	46 Pd [Kr]4d ¹⁰	47 Ag [Kr]4d ¹⁰ 5s ¹	48 Cd [Kr]4d ¹⁰ 5s ²
57 La [Xe]6s ² 5d ¹	72 Hf [Xe]5d ² 6s ²	73 Ta [Xe]5d ³ 6s ²	74 W [Xe]5d ⁴ 6s ²	75 Re [Xe]5d ⁵ 6s ²	76 Os [Xe]5d ⁶ 6s ²	77 Ir [Xe]5d ⁷ 6s ²	78 Pt [Xe]5d ⁹ 6s ¹	79 Au [Xe]5d ¹⁰ 6s ¹	80 Hg [Xe]5d ¹⁰ 6s ²

Slika 1. Elektronske konfiguracije prijelaznih metala⁸

Prisustvo nepotpunih unutarnjih orbitala utječe na neke određene karakteristike među prijelaznim metalima. Jako mala razlika u energiji između $(n-1)d$ i ns elektrona, omogućava prijelaznim metalima uključivanje svih ili većine ovih elektrona pri stvaranju kemijskih veza. Posljedica toga su višestruka oksidacijska stanja koje prijelazni metali pokazuju u svojim spojevima.⁹

Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
+3	+2	+1	+2	+2	+2	+2	+2	+1	+2
	+3	+2	+3	+3	+3	+3	+3	+2	
	+4	+3		+4	+4	+4	+4		
		+4	+6	+6	+6				
		+5		+7					
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
+3	+4	+3	+3	+4	+2	+3	+2	+1	+2
		+5	+4	+6	+3	+4	+3	+2	
			+5	+7	+4	+6	+4	+3	
			+6		+5				
					+6				
					+7				
					+8				
La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg
+3	+4	+4	+2	+3	+2	+2	+2	+1	+1
		+5	+3	+4	+3	+3	+3	+3	+2
			+4	+5	+4	+4	+4		
			+5	+6	+6	+6			
			+6	+7	+8				

Slika 2. Oksidacijska stanja prijelaznih metala koje mogu pokazati u spojevima¹⁰

Tipično svojstvo prijelaznih metala je formiranje kompleksnih iona. Svojstva prijelaznih metala su dobar preduvjet za nastanak kompleksnih iona: mali atomi, visoki naboj i prisustvo slobodnih orbitala. S obzirom da d elektroni imaju slabiji efekt zasjenjenja, efektivni naboj jezgre iona prijelaznih metala jače privlači ligande od iona metala glavnih skupina jednake veličine i naboja i pri tome formiraju stabilnije komplekse.⁹

1.4. Koordinacijska kemija prijelaznih metala

Koordinacijska kemija je grana kemije koja se bavi proučavanjem koordinacijskih spojeva. Ona također obuhvaća proučavanje karakteristika metala u uvjetima važnim za žive sustave. Metalni ioni u otopinama mogu biti okruženi molekulama otapala ili se mogu povezivati s drugim ionima ili molekulama u spojeve poznate kao koordinacijski spojevi, odnosno kompleksi. Metalni kompleksi su kemijske strukture koje se sastoje od centralnog metalnog atoma ili iona vezanog na molekule ili anione poznate kao ligandi.^{11,7}

1.4.1. Koordinacijsko kovalentna veza

Za razliku od tipične jednostruke kovalentne veze, u kojoj svaki atom donira jedan elektron u vezu između dva atoma, koordinacijski spojevi povezuju se vezom u kojem oba elektrona u zajedničkom elektronskom paru dolaze od istoga atoma ili molekule. Atom ili molekula koji daje elektrone u zajednički elektronski par naziva se donator, dok se atom ili molekula koji ih prima naziva akceptor. Iz tog se razloga ovakav tip veze naziva koordinacijska veza. Kod metalnih kompleksa, akceptor je atom ili ion metala kojima elektrone doniraju ligandi.¹²

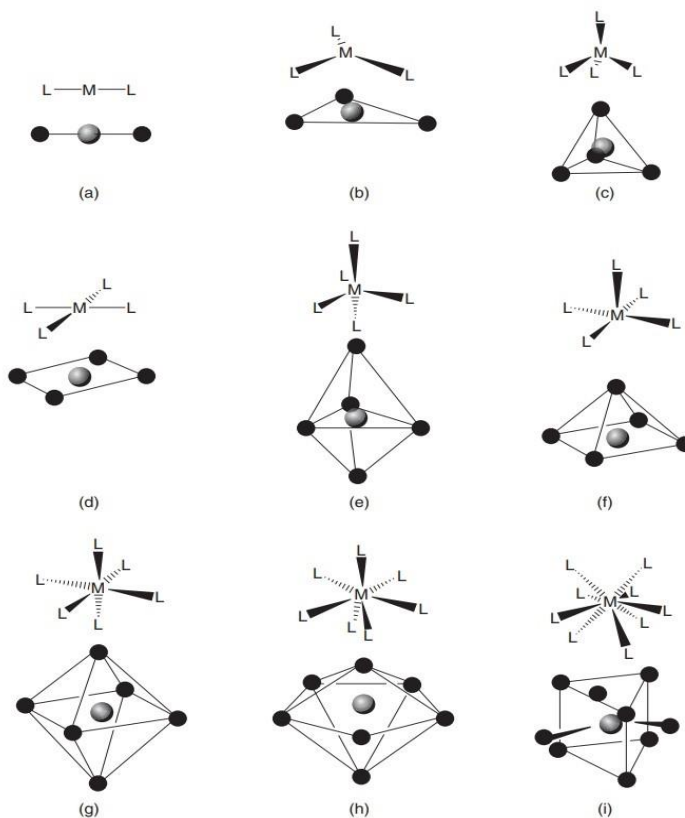
1.4.2. Ligandi

Ligandi su molekule ili ioni koji imaju odgovarajuće donorske skupine sposobne vezati se na metalni ion. Većinu liganada čine anioni ili neutralne molekule. Ligandi utječu na centralni metalni ion, često pokazuju reaktivnost te mogu sudjelovati u karakterističnim kemijskim reakcijama, čak i dok su vezani za centralni metalni ion.¹³ Kompleksi mogu biti homoleptički, svi ligandi oko metalnog iona su istog tipa, ili heteroleptički, okružen ligandima različitih vrsta. Monodentatni ligandi su koordinirani s metalnim ionom putem jednog atoma donora, za razliku od polidentatnih, koji mogu ostvariti vezu s metalnim ionom s više od jednog atoma donora. Sam pojam denticitet ukazuje na broj atoma donora unutar jednog liganda koji se vežu za metalni ion. Prefiksi za označavanje denticiteta liganada su mono-, di-, tri-, tetra-, penta- i heksa-, redom za jedan, dva, tri, četiri, pet i šest atoma donora. Posebna klasa liganada su ambidentatni ligandi koji imaju više od jednog mogućeg atoma donora za koordinaciju s metalnim ionom, ali se vezuju na metalni ion samo preko jednog od tih atoma donora u određenom trenutku. Posljednično tome, ambidentatni ligandi mogu koordinirati metalni centar na različite načine, ovisno o uvjetima reakcije.^{11,12,14} Ako ligand obuhvati metalni ion s dva ili više atoma donora, ligandi se označavaju kao kelatni, a nastali kompleksi kao kelati. Makrociklički ligandi su još jedna vrsta liganada, to su ciklične molekule koje imaju sposobnost okružiti metalni ion. Preduvjet je da makrociklični ligand ima minimalno devet atoma u prstenu, a najmanje tri atoma moraju biti donori smješteni na način da se mogu vezati na metalni ion.¹²

1.4.3. Koordinacijski brojevi i geometrija kompleksa

Struktura kompleksa ima tri ključne karakteristike: koordinacijski broj, geometriju i broje donorskih atoma u svakom ligandu. Koordinacijski broj je broj atoma liganada koji su

povezani s centralnim metalnim ionom, geometrija kompleksa opisuje smještaj liganada oko metalnog iona, a koordinacijski broj i elektronska konfiguracija metalnog iona određuju geometriju kompleksa.¹⁴

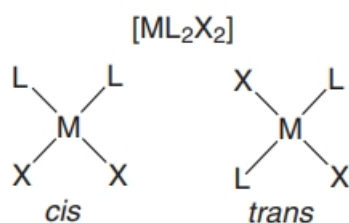


Slika 3. Geometrije metalnih kompleksa: a) linearna, b) trigonska, c) tetraedarska, d) kvadratno-planarna, e) trigonalno-bipiramidalna, f) kvadratno-piramidalna, g) oktaedarska, h) pentagonalno-bipiramidalna i i) trostruko pokrivena trigonalna prizma⁷

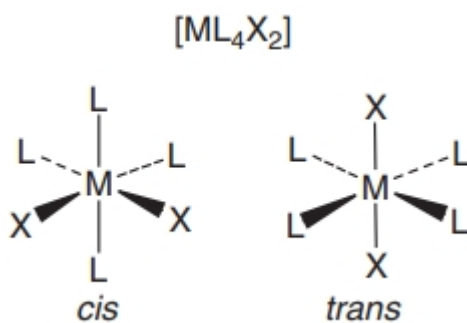
Kompleksi koordinacijskog broja dva će biti linerani. Nije uobičajeno da centralni ion bude trostruko koordiniran, no poznati su primjeri metala s popunjenom d orbitalom (d^{10} metali) koji imaju trigonsku geometriju. Kompleksi koordinacijskog broja četiri mogu imati tetraedarsku geometriju ili kvadratno-planarnu geometriju, koja je karakteristična za d^8 metale. Geometrija kompleksa koordinacijskog broja pet može biti trigonsko-piramidalna ili kvadratno-piramidalna. Iako je oktaedarska geometrija najčešće uočena u kompleksima koordinacijskog broja šest, rendgenskom analizom dokazano je postojanje trigonsko prizmatске geometrije. Iako su poznati kompleksi s koordinacijskim brojem do šesnaest, geometrije takvih kompleksa postaju prilično komplicirane te su karakteristične za $4d$ i $5d$ metale d -bloka.^{7,15}

1.4.4. Izomerija

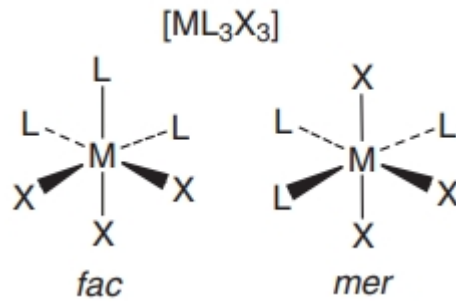
Za određene metalne komplekse, moguć je različiti strukturni raspored atoma oko metalnog iona. Različite strukture koje nastaju za istu kemijsku formulu nazivaju se izomeri. Raznolikost koordinacijskih brojeva ovih kompleksa omogućava veliki broj izomera. Geometrijski izomeri nastaju kada su atomi ili grupe atoma različito raspoređeni u prostoru u odnosu na središnji metalni ion. Takvu vrstu izomera pokazuju kompleksi kvadratno-planarne i oktaedarske geometrije.^{12,16} U slučaju kompleksa kvadratno-planarne geometrije formule $[ML_2X_2]$, u kojem A i B označavaju dva različita monodentatna liganda, moguća su dva izomera, *cis*-izomer u kojem su isti ligandi smješteni jedan do drugoga, te *trans*-izomer u kojem su isti ligandi smješteni jedan nasuprot drugog. Oktaedarski kompleksi formule $[ML_4X_2]$ također pokazuju *cis-trans* izomeriju. Dodatno, oktaedarski kompleksi formule $[ML_3X_3]$ mogu imati facijalne (*fac*) ili meridijalne (*mer*) izomere, ovisno o tome jesu li tri identična liganda smještena na istoj strani oktaedra ili ne.¹¹



Slika 4. Kvadratno-planarni kompleks: *cis*-izomer i *trans*-izomer¹¹

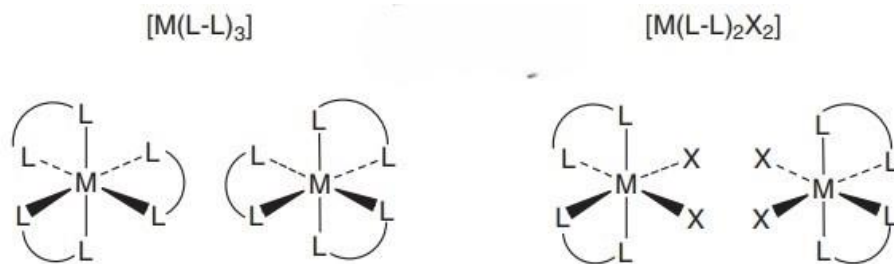


Slika 5. Oktaedarski kompleks: *cis*-izomer i *trans*-izomer¹¹



Slika 6. Oktaedarski kompleks: *fac*-izomer i *mer*-izomer¹¹

Kada su prisutni kelatni ligandi, najčešći tip izomerije koji se javlja je optička izomerija. Ako su tri didentatna liganda vezana za metalni ion u oktaedarskoj geometriji, nastaju dva izomera koji su zrcalne slike jedan drugoga koje se ne mogu preklopiti jedna s drugom. Takvi izomeri se nazivaju enantiomeri, a kompleks se opisuje kao kiralan, s desnim i lijevim oblikom.^{11,12}



Slika 7. Kiralni oktaedarski kompleksi¹¹

1.5. Magnetizam i spektroskopija metalnih kompleksa

Ukoliko je elektronska konfiguracija osnovnog stanja *d*-blok metala različita od d^0 ili d^{10} , oni stvaraju komplekse karakteristične boje. Kada kompleks apsorbira svjetlost u vidljivom dijelu spektra, opažena boja rezultat je neapsorbiranog dijela svjetlosti. Prikaz apsorpcije svjetlosti u odnosu na valnu duljinu ili frekvenciju daje elektronski spektar kompleksa, koji uobičajeno sadrži nekoliko apsorpcijskih vrpca. Prisustvo ili odsustvo nesparenih elektrona također se odražava na magnetska svojstva metalnih kompleksa. Elektronski spektri i magnetska svojstva kompleksa također imaju svoju primjenu u medicini jer pružaju uvid u elektronske strukture kompleksa.^{7,11}

1.6. Cilj rada

Cilj ovog rada je razumijevanje kemijskih osnova koji su ključni za antikancerogena svojstva kompleksa prijelaznih metala. Rad sadrži pregled terapijskih primjena odabranih metalnih kompleksa, utjecaj strukture i kemijskih karakteristika na njihovu stabilnost, selektivnost i učinkovitost u biološkim sustavima, a posljedično i na njihovu terapijsku učinkovitost.

2. RAZRADA

2.1. Kompleksi metala u terapiji

Unatoč tome što se spojevi na bazi metala koriste u liječenju različitih stanja već dugi niz godina, vodeći izazov bio je nedostatak jasne razlike između terapijskih i toksičnih doza. Iako su metali ključne komponente stanica i sudjeluju u mnogim biološkim procesima, od katalize do razmjene elektrona, također mogu biti toksični za ljudski organizam. Stoga je za normalno fiziološko stanje važna ravnoteža između stanične potrebe i količine dostupne u tijelu. Iz tog razloga, nužno je odgovarajuće doziranje lijekova koji sadrže metale kako bi se postigao optimalan terapijski odgovor te isključila mogućnost neželjene toksičnosti uzrokovane manjkom ili viškom metala u organizmu.^{17,16}

Važnu ulogu u biološkoj aktivnosti, osim metala, imaju i ligandi. Ligandi mogu utjecati na prepoznavanje ciljne lokacije, aktivnost oslobođenih liganada te na redoks procese. Modifikacija liganada oko metalnog centra pruža lijekovima mogućnost obavljanja različitih funkcija na specifičnim ciljnim lokacijama, što pomaže u borbi protiv kroničnih bolesti kao što su cerebrovaskularne bolesti, kardiovaskularne bolesti, AIDS, rak i respiratorni poremećaji. Raznolike geometrije metalnih kompleksa od velike su važnosti za biološke procese zbog mogućnosti prilagodbe kemijske reaktivnosti, odnosno mogućnosti prilagodbe brzine izmjene liganada i snage veze između metala i liganada. Literatura potvrđuje da redoks svojstva metalnih iona ili liganada mogu utjecati na mehanizam djelovanja lijeka što čini mogućim postići željeni biološki odgovor na pravom mjestu i u pravom trenutku kontroliranjem procesa izmjene liganada i/ili redoks reakcija.¹⁸

Prijelazni metali s promjenjivim oksidacijskim stanjima nude brojne mogućnosti za dizajn novih kemoterapeutika. Neki s obećavajućim antikancerogenim svojstvima već su u upotrebi u kliničkoj praksi za liječenje, dok se drugi nalaze u fazi kliničkih ispitivanja.^{18,19}

2.2. Kompleksi platine

Platina se, uz elemente nikal, paladij i radioaktivni darmstadij, nalazi u 10. skupini periodnog sustava elemenata.⁷ Platina tvori spojeve oksidacijskih stanja od 0 do +6, uključujući i necijelobrojna oksidacijska stanja Pt(2,25), Pt(2,5), Pt(2,87), Pt(3,25) i Pt(3,5). Najčešća su +2 i +4.²⁰ Kompleksi platine(II) najčešće imaju prema kvadratno-planarnu geometriju, a kompleksi platine(IV) prema oktaedarsku geometriju. Kompleksi platine(II) imaju veliki afinitet prema ligandima koji sadrže sumpor ili dušik, a pojedini kompleksi platine(II) pokazuju

afinitet prema ligandima koji sadrže kisik. Prisustvo Pt(II) spojeva mogu znatno ubrzati reakcije supstitucije Pt(IV) kompleksa.⁶

2.2.1. Kompleksi platine u terapiji raka

2.2.1.1. Otkriće cisplatina

Cisplatin je prvi član metalnih koordinacijskih kompleksa, nove klase lijekova protiv raka, koji su našli primjenu u kemoterapiji.²¹

Prvi put ga je sintetizirao talijanski kemičar Michele Peyrone 1884. godine. U to vrijeme, cisplatin je bio poznat kao Peryneov klorid. Kasnije je kada je Barnett Rosenberg slučajno otkrio njegov potencijal u liječenju raka.²²

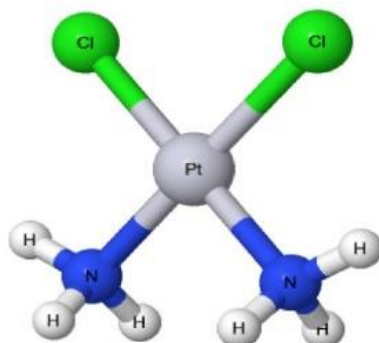
Godine 1965., Rosenberg i njegov tim istraživali su utjecaj električnog polja na stanice koje su rasle u laboratorijskim kulturama. Kako bi istražili ovaj fenomen, doktor Rosenberg i njegovi suradnici stavili su platinske elektrode u otopinu koja je sadržavala laboratorijske bakterije *Escherichia coli* te kloridne i amonijeve ione. Primjenom izmjeničnog napona na elektrodama, uočeno je da su se broj bakterija smanjio tijekom vremena. Bakterije su nastavile rasti, ali je došlo do inhibicije diobe bakterijskih stanica. Pregledom bakterija pod mikroskopom Rosenberg je uočio da su nastali dugi filamenti bakterijskih stanica. Isti ishod je bio prisutan i kada je komora s bakterijama bila fizički odvojena od platinskih elektroda. Međutim, tada još nisu znali što su otkrili. Bile su potrebne još dvije godine istraživanja kako bi došli do spoznaje da dioba stanica nije inhibirana električnim poljem, već spojem koji je nastao kemijskom reakcijom koja je uključivala amonijeve i kloridne ione uz malu količinu platine, koja je otopljena s površine elektroda.²¹

Pokušavajući sintetizirati spoj poznatim kemijskim tehnikama, doživjeli su neuspjeh jer taj isti spoj nije bio biološki aktivan. Upravo taj neuspjeh ih je doveo do novih spoznaja. Platinski spoj postoji u dva izomerna oblika: *trans*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] i *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Sintetizirani spoj bio je transplatin, termodinamički stabilan i neaktivan. Spoj zaslužan za prestanak diobe bakterija *Escherichia coli* bio je cisplatin.²³

2.2.1.2. Struktura, sinteza i način djelovanja cisplatina

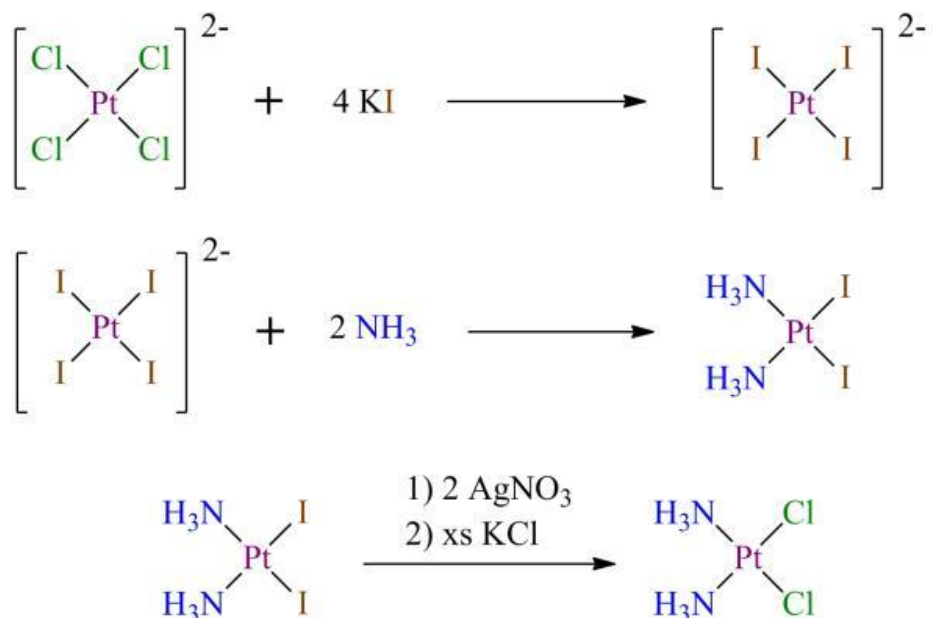
Cisplatin je neutralan, anorganski spoj čiji je centralni atom platina oksidacijskog stanja +2 okružen s dva neutralna amonijeva liganda i dva anionska kloridna liganda u *cis*-

konfiguraciji. Amonijeve ligandi čine stabilne ligande te su neaktivni u biološkim uvjetima, dok su kloridni ligandi nestabilni i lako se mogu zamijeniti nukleofilima.⁷



Slika 8. Struktura molekule cisplatina²⁴

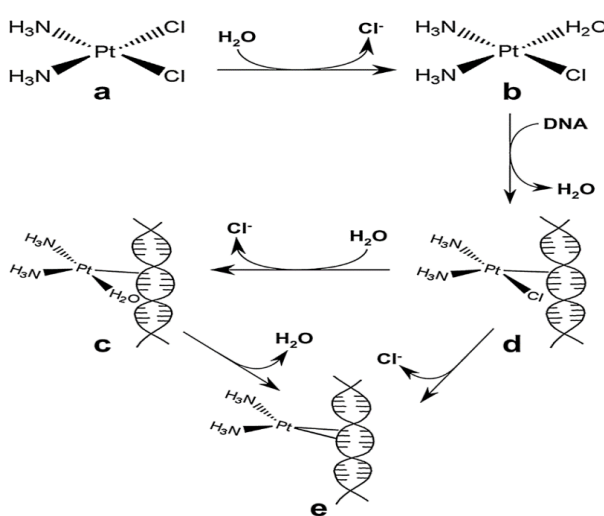
Dharova metoda je najčešće korištena metoda sinteze cisplatina. Za ovu višestupanjsku reakciju, kalijevom tetrakloroplatinatu(II), $K_2[PtCl_4]$, dodaju se četiri ekvivalenta kalijevog jodida te nastaje kalijev tetrajodoplatinat(II), $K_2[PtI_4]$. Dodatkom amonijevog hidroksida u smeđu otopinu tetrajodoplatinata(II), nastaje žuti talog *cis*-diammindijodoplatina(II), *cis*- $[Pt(NH_3)_2I_2]$. Uklanjanje jodidnih liganada zahtjeva dodavanje dva ekvivalenta otopine srebrovog nitrata što daje diakva kation, *cis*- $[Pt(NH_3)_2(OH_2)_2]^{2+}$. Uklanjanjem srebrovog jodida filtriranjem i zatim dodatkom kalijevog klorida, nastaje cisplatin, krutina žute boje.²⁵



Slika 9. Dharova metoda sinteze cisplatina²⁵

Cisplatin se primjenjuje intravenozno kao neutralni kompleks koji putuje krvotokom do ciljane stanice. Krvotok i izvanstanična tekućina sadrže visoku koncentraciju klorida, te zbog

toga cisplatin održava svoje neutralno stanje. Iako mehanizam kojim cisplatin ulazi u stanicu nije još u potpunosti shvaćen, vjerojatno su dva načina kojom molekula ulazi u stanicu pasivni transport preko stanične membrane i aktivni transport, posredovan membranskim proteinima. Unutar stanice, niža koncentracija klorida uzrokuje akvaciju cisplatina, u kojem se jedan kloridni ligand zamjenjuje molekulom vode i nastaje $cis-[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$. Pozitivno nabijeni platinski kompleks snažan je elektrofil koji je privučen od negativno nabijene DNA na N7-položaj purinskih baza DNA uz oslobađanje molekule vode. Preostali $cis-[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$ podvrgava se zatim daljnoj akvaciji u diakva spoj, $[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^+$, što omogućava cisplatinu da se veže poprečnim vezama s drugom purinskom bazom. Kvadratno-planarna geometrija cisplatina olakšava zamjenu liganada, što je važno za stvaranje DNA promjena. Tipični mehanizam reakcija supstitucije za kvadratno-planarne komplekse(+2) u vodi uključuje zamjenu liganada molekulom vode, zatim supstituciju koordinirane molekule vode. Brzina pri kojoj se te reakcije događaju važna je jer bi prespore reakcije mogle stvoriti vrijeme za dodatne konkurentne reakcije koje nisu povezane sa antitumorskom aktivnošću cisplatina. ^{15}N NMR spektroskopijom mjerena je kinetika hidrolize cisplatina i njegova kasnija kompleksacija s kratkim segmentima DNA koja sadrže susjedne gvanozine. Studije su pokazale da nestabilni platinski kompleks $[Pt(^{15}NH_3)_2Cl_2]$ ulazi u reakciju s vodom u relativno sporom koraku ($t_{1/2}$ 2.51 h) kojim nastaje monoakvatizirani kompleks $[Pt(^{15}NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$ te ga slijedi relativno brz nastanak ($t_{1/2}$ 8 min) monofunkcionalnog adukta vezanjem na dušik na N7-položaju gvanozina. Zatim slijedi zatvaranje prstena kako bi se formirao bifunkcionalni adukt brzinom koja je četiri puta brža od konkurentnih reakcija koje vode do drugih produkata.^{11,19}

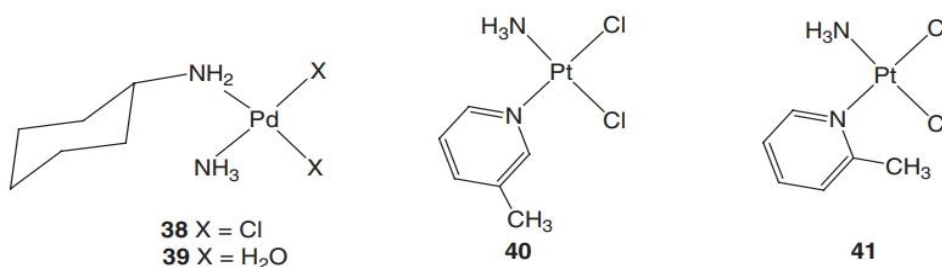


Slika 10. Prikaz reakcijskog mehanizma koji vodi do nastanka adukata između cisplatina i DNA²⁶

2.2.1.3. Uloga aaminskih liganada

Veliki broj kompleksa koji su slični cisplatinu, ali imaju različite aminske ligande, također su ispitani zbog potencijalnih antitumorskih svojstava. Priroda amina može utjecati na svojstva kompleksa na različite načine. Prvo, relativna topljivost kompleksa u lipidnim okruženjima u odnosu na vodu može se povećati dodavanjem ugljikovodičnih supstituenata na dušik. U kontekstu toga, istraživanja su pokazala da priroda alkilnih supstituenata na aaminskim ligandima $cis-[Pt(NH_2R)_2Cl_2]$, u kojem R označava alkilni supstituent, utječe na toksičnost i aktivnost kompleksa. Veće alkilne skupine pokazale su značajno manju aktivnost u odnosu na manje. Manju toksičnost i veći terapijski indeks stoga su pokazivali kompleksi koji su pokazivali slične topljivosti u vodi i lipidima. Također je veća topljivost u vodi bila povezana s većom toksičnošću, ali i većom aktivnošću. Sve ovo pokazuje da je pažljiv odabir R supstituenata važno za daljnje unapređenje svojstava derivata cisplatina.¹¹

Drugi način kojim priroda amina može utjecati na svojstva kompleksa je putem elektron donor svojstava. Oni mogu putem *trans*-efekta, utjecati na labilnost anionskog liganda koji je u *trans*-poziciji.

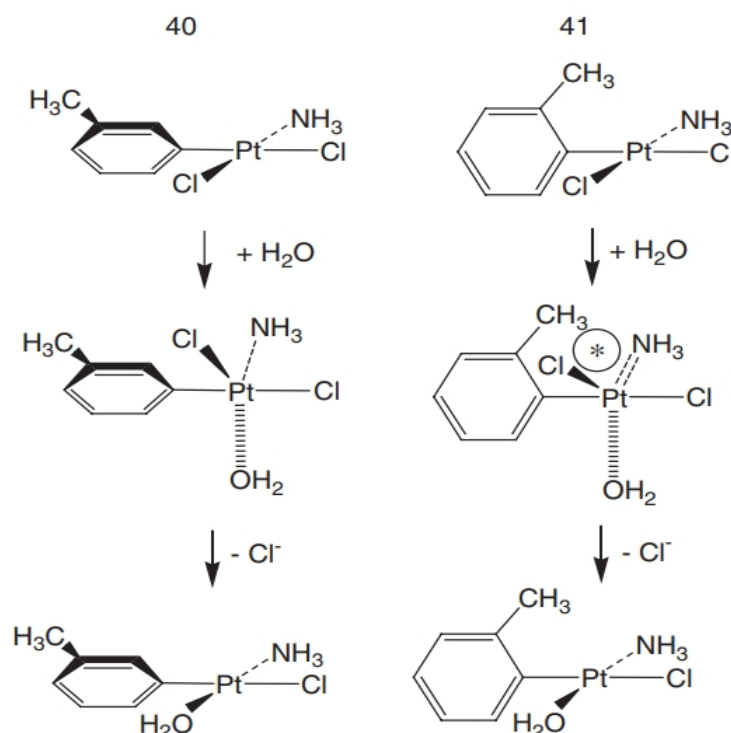


Slika 11. Strukture kvadratno-planarnih kompleksa 38 (kompleks s centralnim atomom platine(II), okružen s dva kloridna liganda, ligandom cikloheksilamina i ligandom amonijaka), kompleksa 39 (kompleks s centralnim atomom platine(II), okružen s dva liganda vode, ligandom cikloheksilamina i ligandom amonijaka), kompleksa 40 (kompleks s centralnim atomom platine(II) okružen s dva kloridna liganda, ligandom 3-metilpiridina i ligandom amonijaka) i kompleksa 41 (kompleks s centralnim atomom platine(II) okružen s dva kloridna liganda, ligandom 2-metilpiridina i ligandom amonijaka)¹¹

Takav efekt najbolje su pokazali kompleksi slike 11. Kod kompleksa 38 utvrđeno je da je *trans* klorid nestabilniji u odnosu na cikloheksilamin, jači ligand donor, dok ligandi vode kompleksa 39 koji su produkti hidrolize pokazuju pK_a vrijednosti koji ukazuju na 100 puta veću razliku u konstantama disocijacije kiseline. Utjecaj strukture aaminskog liganda također se

vidi i u kompleksima 40 i 41. Razlike u elektron donorskom kapacitetu 2-metilpiridina u odnosu na amonijak očituje se u nižoj brzini supstitucije klorida u *trans*-poziciji u odnosu na ligand 3-metilpiridina u kompleksu 40 u usporedbi s brzinom supstitucije *trans* klorida u odnosu na ligand amonijaka koji ima brzinu supstitucije malo veću nego u cisplatinu. Suprotno tome, kompleks 41 ima brzinu supstitucije *trans* klorida u odnosu na amonijak oko pet puta sporiju nego u kompleksu 40 i oko tri puta sporiju u cisplatinu pri sličnim uvjetima.¹¹

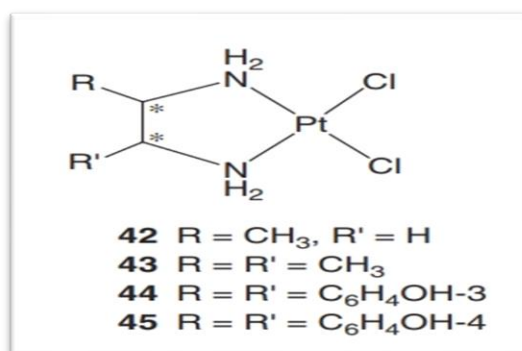
Veličina i oblik supstituenata na aminskim ligandima treći je način kojim se može utjecati na svojstva kompleksa jer mogu ometati pristup molekula otapala i reaktanata do metalnog iona. Dobiveni rezultati djelomično su povezani i s veličinom metilpiridinskog liganda, posebice u kompleksu 41 gdje 2-metilpiridin ometa pristup slobodnom aksijalnom koordinacijskom mjestu s jedne strane metalnog centra i utječe na njegovu reaktivnost putem steričkih smetnji. Steričke smetnje manje su značajne za reaktivnost kompleksa 40 jer je metilna skupina 3-metilpiridina udaljenija od metalnog centra. Svakako, ukupna reaktivnost tih kompleksa ovisi o kombiniranom utjecaju elektroničkih i steričkih svojstava liganada.¹¹



Slika 12. Ilustracija utjecaja interakcije -Cl/-CH₃ na sporiju brzinu akvacije kompleksa 41 u odnosu na kompleks 40¹¹

Kelatni efekt je još jedno svojstvo koje se može iskoristiti kod aminskih liganada. Kelatni efekt odnosi se na otkriće da su kompleksi koji sadržavaju kelatne ligande uobičajeno

imaju veće konstante stabilnosti od njihovih nekeliranih analoga. Nestabilnost aaminskih liganada može se smanjiti korištenjem diaminskih liganada. Kiralni ugljikovi atomi u cikličkom ugljikovodičnom dijelu diaminskog liganda najvažnija su strukturna značajka ovakvih kompleksa. Studije su pokazale da etan-1,2-diaminske komplekse koji sadrže različite supstituente (slika 13, kompleks 42 i 43) i sadrže po jedan, odnosno dva ugljikova kiralna ugljikova centra pokazuju značajne razlike u mutrogenosti između *R,R*, *S,S* i *R,S* izomera. Dodatno je utvrđeno da su *S,S* izomeri kompleksa 44 i 45 aktivniji od *mezo(R,S)* izomera ili racemičnih smjesa (*R,R* i *S,S*) protiv raka dojke *in vitro*. Ponuđeno objašnjenje za tu aktivnost je da ligandi imitiraju spojeve koji se mogu vezati za estrogenske receptore, koji potom selektivno vežu specifične enantiomere.¹¹



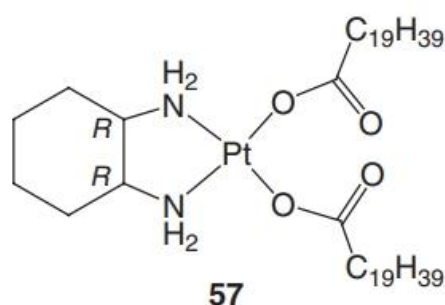
Slika 13. Kemijske strukture kompleksa etan-1,2-diamina s različitim supstutentima¹¹

Brojni drugi kompleksi koji sadrže kelatne aaminske ligande istraživani su, međutim ne odgovaraju predloženim odnosima strukture i aktivnosti. Jedan od primjera koji to opovrgava su spojevi koji ne sadržavaju NH skupinu, ali su pokazali aktivnost protiv ljudskih tumorskih staničnih linija iako je prethodno bilo navedeno da je za aktivnost potrebna najmanje jedna skupina. Svakako, aktivnost kompleksa može se razlikovati u ovisnosti o vrsti stanice, a suptilne promjene u strukturi mogu djelovati u jednom slučaju, a u drugom ne. Pažljiv odabir aaminskih liganada svakako predstavlja jedno važno sredstvo kojim je moguće kontrolirati svojstva i reaktivnost derivata cisplatina.¹¹

2.2.1.4. Uloga anionskih liganada

Za komplekse cisplatin tipa, važno svojstvo je reaktivnost anionskih liganada. Klorid je identificiran kao optimalno nestabilan u Pt(II) kompleksima kada je u prisutnosti amonijaka ili organoaminskih liganada. Brza hidroliza ili reakcije supstitucije mogu dovesti do toga da

kompleks ne dođe do svog cilja, dok bi, suprotno tome, previše inertne skupine reagirale neaktivnošću. Nestabilnost anionskih liganada može biti modificirana do određene mjere odabirom neutralnog kolidanda. Kroz različita istraživanja, pronađeno je da kompleksni spojevi koji sadrže karboksilatne ligande pružaju mogućnost strukturne varijacije jer pokazuju citotoksičnost prema stanicama tumora.¹¹



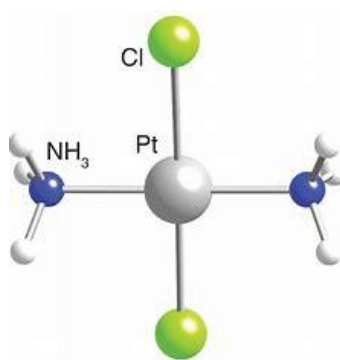
Slika 14. Kemijska struktura kompleksa 57: *cis-bis(neodekanoat)(trans-R,R-1,2-diamincikloheksan) platina(II)*¹¹

Lipofilni kompleks 57, koji može biti integriran unutar liposoma, u kliničkim ispitivanjima pokazao je aktivnost prema metastazama jetre i tumorima koji su rezistentni na cisplatin. Poboljšana lipofilnost korištenjem karboksilatnih liganda snažno je utjecao na razvoj oralnih platinskih antikancerogenih lijekova. Iako lipofilni kompleksi pokazuju bolji oralni unos, loša topljivost u vodi dovela je do lošije apsorpcije. Istraživanja topljivosti *cis*-[Pt(NH₂R)₂Cl₂] i *cis*-[Pt(NH₂R)₂Cl₄] pokazala su da kompleksi platine oksidacijskog stanja četiri u kojima je R butil ili cikloheksil, imaju veće topljivosti u vodi i kloroformu od svojih platinskih(+2) analoga. Dodatna prednost platinskih(+4) kompleksa je u tome što prilagodbom anionskih liganada moguće modificirati lipofilnost kinetički inertnog prolijeka, a da amini ligandi ostanu nepromijenjeni, što je važno za dobru antitumorsku aktivnost. Nakon što nastupi oralna primjena lijeka, u organizmu se očekuje redukcija do platinskog (+2) kompleksa i gubitak dva lipofilna anionska liganda, što dovodi do spoja s većom topljivosti u vodi i posljedično, učinkovitom apsorpcijom.¹¹

2.2.1.5. *trans*-kompleksi

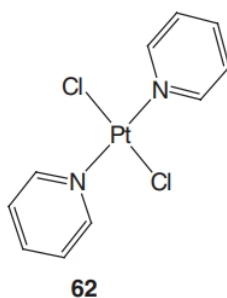
Iako se transplatin, platinski kompleks sa ammin- i kloridnim ligandima u *trans*-konfiguraciji, pokazao biološki neaktivnim, novija istraživanja pokazuju da postoje neki *trans*-kompleksi koji pokazuju citotoksičnu aktivnost *in vitro*. Transplatin se također veže za gvanin i adenin, ali su *trans*-koordinacijska mjesta udaljena oko 5 Å, za razliku od *cis*-koordinacijskih

mjesta koja su udaljena 3 Å. Razlike u toj udaljenosti uzrok su tome da transplatin ne može tvoriti 1,2-unutarlančane križne veze između susjednih baza DNA kako bi zaustavio replikaciju DNA. Osim strukturalnih razlika, važna je i kemijska reaktivnost. Dokazano je da se prva faza hidrolize transplatina odvija sličnom brzinom kao i kod cisplatina, međutim formiranje druge platin-nukleotidne veze odvija se sporije kod transplatina, što dovodi do toga da mogu nastati križne veze između DNA i drugih molekula. Takve razlike dovode do različitih bioloških posljedica.¹¹



Slika 15. Struktura transplatina²⁷

Uvođenjem masivnih piridinskih liganada u Pt(II) komplekse s *trans* geometrijom, utvrđeno je da se značajno povećava citotoksičnost u odnosu na transplatin.²⁸

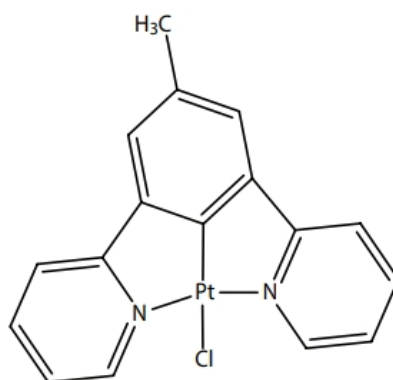


Slika 16. Kemijska struktura kompleksa 62 (kompleks s centralnim atomom platine(II) okružen s dva kloridna liganda i dva piridinska liganda)¹¹

Kompleks 62 izrazito je aktivan prema ljudskim staničnim tumorskim linijama, posebice prema staničnim linijama rezistentnim na cisplatin. Piridinski ligand u *trans* kompleksu smanjuje brzinu vezanja za DNA i povećava međulančano povezivanje DNA.²⁸

2.2.1.6. Fotodinamičko uništavanje stanica raka kompleksima platine

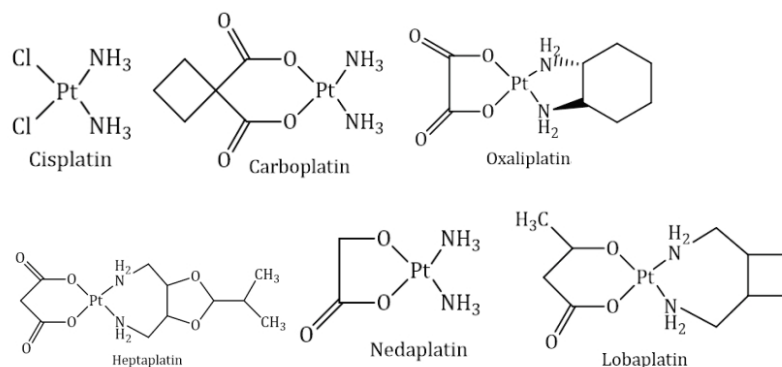
Fotodinamička terapija novi je pristup u terapiji raka. Korištenjem fotosenzibilizatora u kombinaciji s molekularnim kisikom dolazi do smrti stanica. Ova metoda pruža alternativu za klasično liječenje zbog sposobnosti fotosenzibilizatora da, pod utjecajem svjetlosnog zračenja, selektivno ciljaju tumorsko tkivo, bez ikakvog utjecaja na zdravo. Kompleksi prijelaznih metala, pogodni su za ovakvu vrstu terapije zbog intenzivne apsorpcije vidljive svjetlosti. Kompleks [Pt(2,6-dipirido-4-Me-benzen)Cl] pokazao je izrazitu učinkovitost u liječenju raka.¹⁸



Slika 17. Struktura [Pt(2,6-dipirido-4-Me-benzen)] kompleksa¹⁸

2.2.1.7. Pregled ostalih derivata cisplatina koji se koriste u liječenju raka

Platinski spojevi koji se koriste u terapiji raka imaju zajedničke strukturne osobitosti. Kao i cisplatin, to su neutralni spojevi, kvadratno-planarne geometrije i *cis* konfiguracije. Sadržavaju dva liganda amonijaka ili druge strukture koje uključuju -NH₂ skupine koje ne napuštaju kompleks nakon ulaska u stanicu i sadržavaju još dva anionska liganda koji su odlazne skupine koje napuštaju koordinacijsku sferu kao posljedica unutarstaničnih aktivacijskih procesa. S obzirom da cisplatin može uzrokovati dosta nuspojava, istraživanja su dovela do druge generacije platinskih lijekova koji pokazuju manju toksičnost.¹⁹ Mnogi platinski derivati ušli su u klinička ispitivanja, ali samo su neki dobili međunarodna odobrenja za upotrebu, dok su neki još u različitim fazama kliničkih ispitivanja.¹



Slika 18. Kemijske strukture cisplatina i njegovih derivata¹⁹

Karboplatin je po svojoj strukturi *cis*-diamin(ciklobutan-1,1-dikarboksilat)platina(II). Dobiven je zamjenom dva kloridna liganda cisplatina za ligand ciklobutan-dikarboksilata. S obzirom na dobru topljivost u vodi i visoku stabilnost, uzrokuje malo nuspojava. Način djelovanja karboplatina sličan je cisplatinu, međutim zbog bidentantnih liganada koji napuštaju koordinacijski kompleks manjom brzinom, manja je i reaktivnost karboplatina. Zbog svoje smanjene reaktivnosti, karboplatin pokazuje nižu toksičnost. To ga čini primjerenim za intenzivne kemoterapije visokih doza. Karboplatin se najčešće koristi u terapiji raka jajnika, raka pluća, glave i vrata.¹⁹

Oksaliplatin je platinski kompleks s ligandom 1,2-diamincikloheksana i oksalatom koji čini odlaznu skupinu. Razvijen je ponajprije kako bi se prevladala rezistencija na cisplatin i karboplatin. Najučinkovitiji je u liječenju kolorektalnog karcinoma koji je neosjetljiv na cisplatin. Bidentantni oksalat smanjuje reaktivnost oksaliplatina, a samim time i nuspojave. Lipofilni diamincikloheksanski ligand povećava pasivni unos oksaliplatina u odnosu na cisplatin i karboplatin. Zbog masivnijeg diamincikloheksanskog liganda, oksaliplatin inducira različite konformacijske promjene na DNA što ga čini djelotvornijim u inhibiciji sinteze DNA.¹⁹

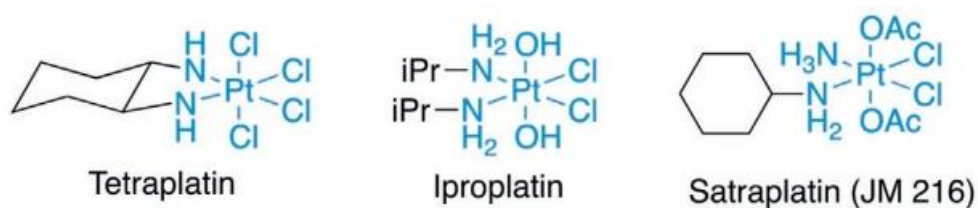
Nedaplatin sadrži dva liganda amonijaka i glikolat koji s ionom platine tvori peteročlani prsten. Glikolati prsten formira stabilne veze s nukleofilnim skupinama DNA zbog čega dolazi do stanične apoptoze. Pokazuje veću topljivost u vodi od cisplatina. Odobren je samo u Japanu gdje se koristi u liječenju karcinoma pluća, jednjaka, testisa i maternice.¹⁹

Heptaplatin sadrži malonat koji čini odlaznu skupinu te 2-(1-metiletil)-1,3-dioksolan-4,5-dimetanamin kao kelatnu skupinu. Koristi se u liječenju raka želudca. Heptaplatin ima manje i lakše nuspojave od cisplatina i pokazuje citotoksičnost prema staničnim linijama koje su rezistentne na cisplatin.¹⁹

Lobaplatin je smjesa (*RRS*)- i (*SSS*)- diastereoizomera 1,2-diamino-metil-ciklobutan platina (II)-laktata. Odobren je u Kini za liječenje raka dojke, pluća i leukemije.¹

2.2.1.8. Platinski(IV) kompleksi

Ovo oksidacijsko stanje, u *in vivo* uvjetima, pruža brojne prednosti u odnosu na Pt (II). Tijekom oksidacije do Pt(IV), kompleksi iz kvadratno-planarne geometrije prelaze u oktaedarske, uz dva dodatna aksijalna liganda. Kompleksi Pt(IV) su kinetički inertniji od Pt(II) analoga, što omogućuje njihovu jednostavniju oralnu primjenu. S obzirom da su jako stabilni u plazmi, oni dolaze na ciljno mjesto nepromijenjeni. Kada uđu u stanicu, Pt(IV) kompleksi doživljavaju promjenu u biološki aktivne Pt(II) spojeve. Hipoksična okolina unutar tumorske stanice potpomaže ovaj proces. Nekoliko Pt(IV) analoga cisplatina, kao što su iproplatin, tetraplatin, ormaplatin i satraplatin uključeni su u klinička istraživanja, međutim, nijedan nije odobren za kliničku upotrebu.^{1,18}



Slika 19. Kemijske strukture tetraplatina, iproplatina i satraplatina¹

Iproplatin pokazuje manju aktivnost u odnosu na cisplatin, dok je teraplatin pokazuje veću neurotoksičnost. Svojstva koja pokazuju ovi kompleksi kao što su veća lipofilnost, bolja topljivost, ciljanje specifičnih stanica ili molekula, uključivanje dodatnih bioaktivnih molekula i različite brzine kemijskih reakcija važne su za prilagodbu svojstava lijekova.¹⁸

2.3. Kompleksi rutenija

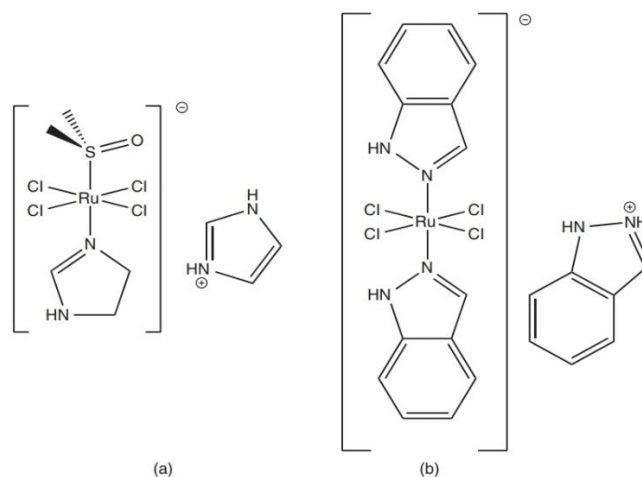
Kemijski element rutenij nalazi se u osmoj skupini periodnog sustava elemenata, uz željezo i osmij te radioaktivni element hasij.⁷ Zbog svojih svojstava, rutenij je pogodan za stvaranje koordinacijskih spojeva s biomedicinskim potencijalom. U fiziološkim uvjetima, rutenij može postojati u nekoliko oksidacijskih stanja kao što su Ru(II), Ru(III) i Ru(IV) te je energetska prepreka za prijelaz između ovih oksidacijskih stanja jako niska. U ovim oksidacijskim stanjima, metalni ion ima šest koordinacijskih veza, što daje oktaedarsku geometriju kompleksa. Spojevi Ru(III) su biološki inertniji od Ru(II) i Ru(IV) spojeva. Kako bi se prilagodila farmakološka svojstva, kompleks Ru(III) može se dizajnirati na način da se lako reducira u Ru(II) spoj. Stoga se kompleksi mogu primjenjivati kao inertni Ru(III), koji se

zatim reduciraju na aktivne Ru(II) vrste. Rezultat toga je da stanice raka postaju glavni cilj aktivnih kompleksa rutenija uz minimalne štete zdravim stanicama. Iz tog razloga, kompleksi rutenija pokazuju značajno manju toksičnost u usporedbi s kompleksima platine. Također, sposobnost rutenija da stvara nestabilne komplekse koji sudjeluju u sporijem izmjeni liganada s molekulama u biološkim okruženjima od velike je važnosti za spojeve na bazi metala. Kompleksi rutenija imaju sličnu brzinu izmjene liganada kao i Pt(II) kompleksi. Dokazano je da ion Ru(II) ima veću sklonost za ligande koji sadržavaju atome donore sumpora, kao što su glutation i metionin, a manju sklonost prema ligandima koji imaju donore kisika ili dušika. Još jedna važno svojstvo rutenija je njegova sposobnost oponašanja vezanja željeza u biološkim ciljnim molekulama iz čega proizlazi niska toksičnost rutenija.^{7,19}

2.3.1. Kompleksi rutenija u terapiji raka

Veliki broj kompleksa rutenija oktaedarske geometrije testirani su za potencijalnu antitumorsku aktivnost. Iako se u početnim istraživanjima pretpostavljalo da će rutenij stvarati koordinacijske spojeve koji će pokazivati svoju antitumorsku aktivnost putem izravne interakcije s DNA, kao i platinski spojevi, kasnije je ustanovljeno da postoji razlika u antitumorskom djelovanju između ova dva tipa antitumorskih lijekova. Rutenijski kompleksi pretežito se nakupljaju u neoplastičnim stanicama. Za ulazak u tumorsku stanicu koriste transferin. Kompleksi Ru(III) neaktivni su dok ne uđu u stanicu, gdje se reduciraju do Ru(II). Istodobno, dolazi do izmjene liganada s biomolekulama. Hipoksična okolina i kiseli pH u tumorskim stanicama potiču ovaj proces. Neki Ru(III) kompleksi pokazuju veću učinkovitost prema metastazama nego prema primarnom tumoru. Antimetastatski učinak kompleksa rutenija temelji se na sprječavanju odvajanja tumorskih stanica i širenju na nova mjesta.¹⁹

Dva kompleksa rutenija ušla su u klinička istraživanja, NAMI-A i KP-1019. To su koordinacijski spojevi u kojima je atom rutenija koordiniran Lewisovim bazama u oktaedarskoj geometriji. Oba kompleksa sadržavaju atom rutenija u centru, dok su im ligandi uobičajeno kloridne ili organske skupine. To znači da se kompleksi mogu lako hidrolizirati i pretvoriti u aktivni oblik. Iako imaju jako slične strukture, ova dva spoja pokazuju različitu antitumorsku aktivnost. NAMI-A je aktivan prema metastazama, dok je KP-1019 aktivan prema primarnim tumorima.²⁹



Slika 20. Kemijske strukture a) NAMI-A i b) KP-1019⁷

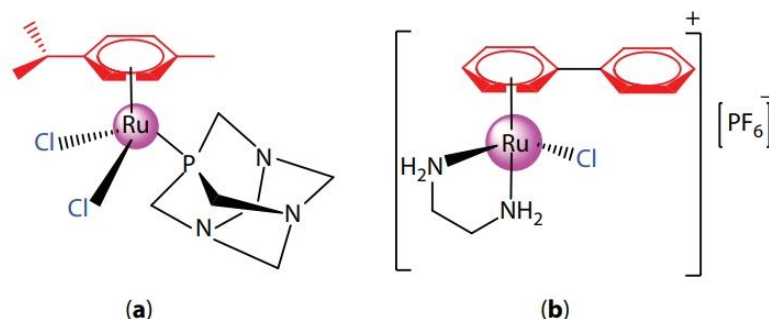
Strukturno, NAMI-A je $[\text{ImH}][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{Im})]$, *trans*-imidazoldimetil sulfoksid-tetraklororutenat(III). NAMI-A je prvi rutenijski antikancerogeni spoj testiran na ljudima. Jako je stabilan spoj u krutom stanju, dok u vodenim otopinama prolazi kroz pH-ovisne hidrolitičke procese. Pri fiziološkim uvjetima (pH 7,4), kompleks nestaje iz otopine u roku od petnaest minuta zbog brze hidrolize klorida i dimetilsulfoksida, pri čemu nastaju tamnozeleno polioksidne vrste i na kraju, crni talog. Pri srednjoj pH vrijednosti (3,0-6,0) i u čistoj vodi (pH 5,5), NAMI-A je osobito stabilna, jer je prisutna samo spora DMSO hidroliza. Zbog toga se NAMI-A primjenjuje otopljen u fiziološkoj otopini koja je blago kisela zbog prisutnosti limunske kiseline. Sinteza NAMI-A dobije se reakcijom $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ s klorovodičnom kiselinom i dimetil sulfoksidom. Zbog brze izmjene liganada, NAMI-A ne ulazi značajno u stanice, već se veže za specifične proteine na površini stanice. Taj proces povećava adheziju stanica i sprječava širenje tumorskih stanica. NAMI-A je, osim sprječavanja stvaranja metastaza, također pokazala sposobnost usporavanja rasta metastaza nakon što su se pojavile.^{7,29}

KP-1019, *trans*-[tetrakloro-bis(1H-indazol)]rutenat(III), rutenijev je kompleks umjerene toljivosti u vodi, međutim, dovoljno stabilan za njegovu primjenu infuzijom. Pri 25 °C, u vodenoj otopini dolazi do spore zamjene kloridnog liganda za vodu, pri čemu nastaje neutralni kompleks *mer,trans*- $[\text{RuCl}_3(\text{Ind})_2(\text{OH}_2)]$. KP-1019 se također brže hidrolizira pri većim pH vrijednostima. Sinteza KP-1019, počinje kao i kod NAMI-A, s $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, koji je otopljen u etanolnoj otopini klorovodične kiseline i tretiran sa suviškom indazola. KP-1019 inducira staničnu apoptozu u tumorskim stanicama. Vjeruje se da se KP-1019 prenosi

proteinom transferinom do tumorskih stanica koje su poznate po tome što imaju veći broj receptora transferina na staničnoj površini.^{7,29}

Noviji pristupi u sintezi antikancerogenih rutenijevih kompleksa uključuju dvije metode. Prva je kompleksacija s bidentatnim ili tridentatnim ligandima poripilidilnog tipa. Druga uključuje koordinaciju s peteročlanim ili šesteročlanim monodetatnim ili bidentatnim arenskim ligandima.¹⁹

U posljednje vrijeme, istraživanja su usmjerena prema organorutenij(II)-arenskim kompleksima koji imaju „polu-sendvič“ konfiguraciju. Kompleksi ove konfiguracije su povoljan alat za dizajn novih antikancerogenih sredstava jer se odabirom liganada mogu prilagoditi njihova biološka i farmakološka svojstva. Visoka lipofilnost ovih spojeva pridonosi boljem unosu u stanicu, a prisustvo nestabilnih liganada omogućuje bolje vezivanje za ciljno mjesto. Uz nisku toksičnost i visoku selektivnost prema stanicama raka, još jedna od prednosti ovih spojeva su njihova amfifilna svojstva. Hidrofobnim svojstavima arenskog liganda i hidrofilnim svojstavima metalnog centra postiže se ravnoteža što se očituje u boljem djelovanju lijeka. Dva glavna rutenij(II)-arenska kompleksa koja su pokazala značajan napredak u prekliničkom razvoju su RAPTA-C i RAED.¹⁸



Slika 21. Strukture antikancerogenih organorutenijskih kompleksa: a) RAPTA-C i b) RAED¹⁸

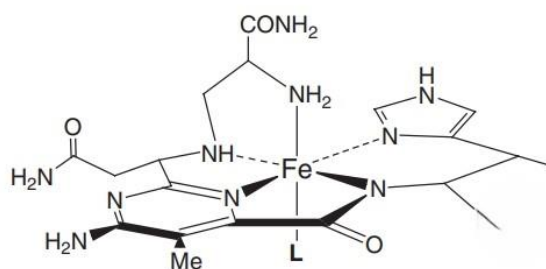
Sve se više istraživanja provodi u proučavanju mogućnosti primjene kompleksa rutenija kao imunosupresiva, antimikrobnih lijekova i antibiotika. Rutenijev kompleks, $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{Im})_2]$, stabilan je kompleks koji inhibira proliferaciju T-stanica na nanomolarnim razinama. Također, Ru(II) klorokiniski kompleks pokazao je učinkovitost u liječenju malarije.⁷

2.4. Kompleksi željeza

Najveća oksidacijska stanja željeza su Fe(VI) i Fe(IV), dok je oksidacijsko stanje Fe(V) jako rijetko. Oksidacijska stanja Fe(II) i Fe(III) su najučestalija stanja u kojima se željezo

pojavljuje. Željezo je najvažniji esencijalni metalni ion koji djeluje kao važan kofaktor za mnoge redoks enzime. Ključan je za mnoge metaboličke procese uključujući prijenos kisika, sintezu DNA i reakcije prijenosa elektrona. Za mnoge komplekse željeza je zabilježeno da pokazuju antikancerogenu aktivnost koja je često povezana s redoks reakcijama Fe(II) i Fe(III) pri fiziološkim uvjetima.^{7,29}

Bleomicin je jedan od antikancerogenih spojeva koji uključuju kompleksiranje željeza. Bleomicin je glikoprotein koji se sastoji od N-terminalnih područja koji vežu Fe(II) ion putem pet atoma donora dušika iz amina, pirimidina i imidazola. Atomi dušika amina, pirimidina i imidazola zauzimaju ekvatorijalna mjesta i jedno aksijalno mjesto. Preostalo aksijalno mjesto koristi se u reakcijama s molekulom kisika i može biti privremeno zauzeto terminalnom karbamoil skupinom disaharidne jedinice. Karbamoil skupina slabo je vezana i lako disocira, što omogućuje vezanje molekule kisika tijekom aktivacije lijeka. Vezanjem molekule kisika s Fe(II) rezultira oksidacijom i gubitkom jednog elektrona pri čemu nastaju bleomicin-Fe(III) OOH entiteti. Oni uzrokuju oštećenje DNA i stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), što dovodi do apoptoze stanica.¹¹



Slika 22. Struktura Fe³⁺ veznog područja kompleksa željezo-bleomicin, u kojem L označava molekulu kisika ili karbamoilnu skupinu bleomicina¹¹

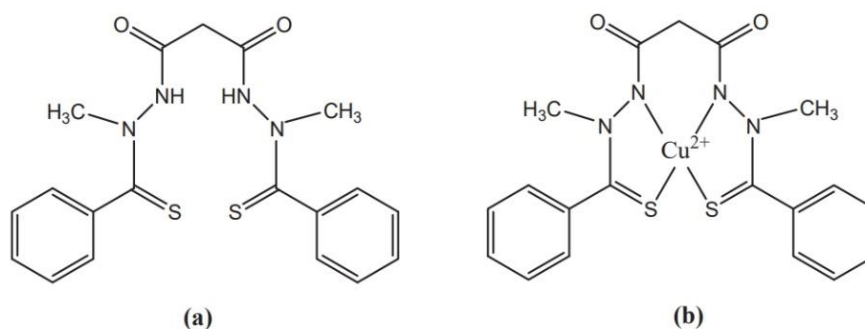
2.5. Kompleksi 11.skupine; bakar, zlato i srebro

Bakar se nalazi u jedanaestoj skupini periodnog sustava elemenata, uz zlato i srebro. Svi elementi jedanaeste skupine relativno su inertni i otporni na koroziju. Sva tri metala dobri su vodiči električne energije i topline. Zbog svoje inertnosti, zlato i srebro, ne reagiraju s kisikom i neoksidirajućim kiselinama. Najuočajan oksidacijska stanja za bakar su Cu(II) i Cu(I), zlato Au(III) i Au(I) te srebro Ag(I).⁷

2.5.1. Kompleksi bakra u terapiji raka

Bakar stvara mnoštvo koordinacijskih kompleksa oksidacijskih stanja Cu(II) i Cu(I), a poznato je i nekoliko Cu(III) spojeva. Najviše je istraživanja usmjereno na Cu(II) komplekse za koje se smatra da imaju sličan mehanizam djelovanja kao i Pt(II) kompleksi. Nekoliko je mehanizama na kojima se temelji antitumorsko djelovanje Cu(II) kompleksa. Oni uključuju umetanje kompleksa između dvaju susjednih parova baza u DNA putem van der Waalsovih veza. Oksidativnim mehanizmom stvaraju reaktivne kisikove ili dušikove reaktivne vrste u blizini DNA. Ovim procesom, Cu(II) ioni, uz prisustvo reducirajućih vrsta kao što je vodikov peroksid, reduciraju se u Cu(I) ione. Produkt ove reakcije su hidroksilni radikali, koji zajedno s drugim reaktivnim kisikovim vrstama oštećuju DNA. Hidrološki mehanizam antitumorskog djelovanja Cu(II) temelji se na reakcij Cu(II) iona s fosfatnim ionima u nukleotidima, pri čemu se razgrađuju fosfodiesterske veze u DNA. Također, mogu inhibirati topoizomerazu I i II te proteosome koji su važni za replikaciju i transkripciju DNA. Neki kompleksi bakra ušli su u fazu kliničkih ispitivanja zbog pozitivnih rezultata dobivenih u *in vivo* i *in vitro* testiranjima.¹⁹

Elesclomol je mala molekula kemijske strukture N-malonil-bis(N-metil-N-tiobenzoil hidrazid). U krvotoku, elesclomol se veže za Cu(II) ione koji su prisutni u serumu. Za razliku od slobodnog elesclomola, tumorske stanice apsorbiraju ovaj kompleks. U stanici, dolazi do redukcije Cu(II) u Cu(I). Ova reakcija stvara reaktivne kisikove vrste i uzrokuje oksidativni stres. Kako je poznato da tumorske stanice imaju povišenu razinu oksidativnog stresa, dodatno povišenje nastalo elesclomolom dovesti će do povećanja osjetljivosti tumorskih stanica na tradicionalne citotoksične kemoterapeutske agense i izazivanja smrti tih stanica.¹⁹

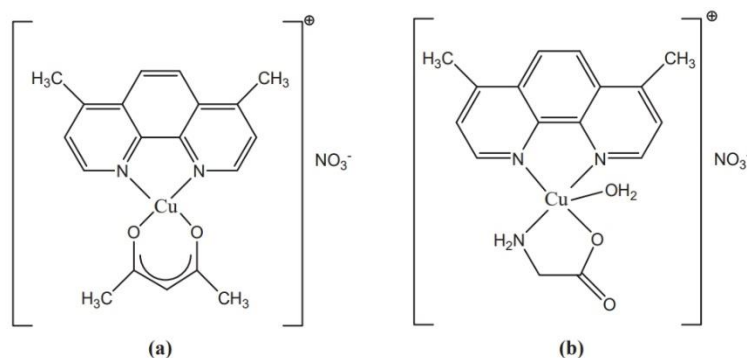


Slika 23. Kemijske strukture a) elesclomola i b) Cu(II)-elesclomol kompleksa¹⁹

Kasiopeini su mješoviti kompleksi bakra opće formule $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\text{X}-\text{Y})\text{H}_2\text{O}]\text{NO}_3$ u kojima je N-N diiminski ligand, a X-Y je bidentatni ligand. Kasopeini su pokazali citotoksičnu,

genotoksičnu, antiproliferativnu i antineoplastičnu aktivnost. Pretpostavka da se spojevi bakra lakše metaboliziraju od ostalih spojeva na bazi metala, dovelo je do razvoja kasiopeina. Dva spoja odabrana su za preklinička i klinička istraživanja: Kasiopeina III i Kasiopeina II-Gly.

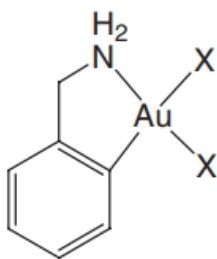
Kasiopeina III je kelatni kompleks Cu(II) s 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin i acetilacetonatom, a Kasiopeina II-Gly s 4,7-dimetil-1,10-fenantrolin i glicinom. Ovi spojevi djeluju na tumorske stanice interkalacijom u DNA strukturu sprječavajući tako njenu replikaciju te biokemijskim mehanizmima koji dovode do programirane stanične smrti. Kasnijim istraživanjima je utvrđeno da ovi spojevi još pokazuju antitumorski učinak inhibicijom staničnog ciklusa i reguliranjem transformacijskih ciklusa u fibroblastima. Dodatna prednost Kasiopeina je povećanje imunosti pacijenata u usporedbi s drugim citotoksičnim lijekovima.¹⁹



Slika 24. Kemijske strukture a) kasiopeina III i b) kasiopeina II-Gly.¹⁹

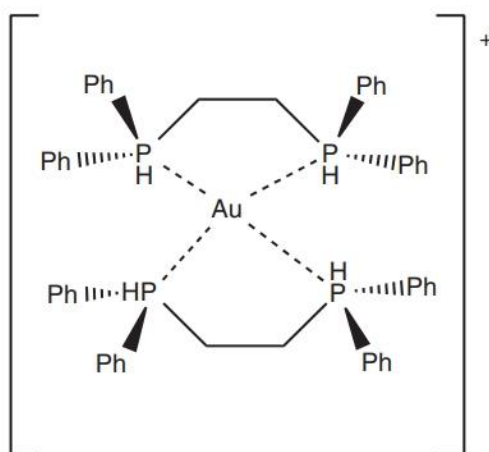
2.5.2. Kompleksi zlata u terapiji raka

Izoeletričnost d^8 Au^{3+} i d^8 Pt^{2+} i kvadratno-planarna gemoterija Au^{3+} spojeva dovela je do razmišljanja da bi Au^{3+} spojevi mogli imati antikancerogenu aktivnost. Kompleksi oblika $[AuLCl_3]$ u kojem je L=N-metilimidazol, metilbenzoaksazol ili dimetilbenzoaksazol pokazuju umjerenu citotoksičnost i antitumorsku aktivnost u živim organizmima. Međutim, *in vivo* redukcija Au^{3+} u Au^+ predstavlja veliki problem u primjeni Au^{3+} kompleksa. Stoga je za kontrolu kemije sustava važan odabir odgovarajućih liganada. Prisutnost ortho-metiliranogaminskog liganda(damp) u spoju $[Au(damp)X_2]$ u kojem je X_1 čine Cl, O_2CCH_3 ili SCN, a X_2 mogu biti C_2O_4 ili $CO_2CH_2CO_2$, sprječava redukciju Au^{3+} centra, a ovi spojevi pokazuju aktivnost protiv niza staničnih tumorskih linija.¹¹



Slika 25. Kemijska struktura $[\text{Au}(\text{damp})\text{X}_2]^{11}$

Citotoksičnost Au(I) kompleksa ponajprije ovisi o ligandima. Veliki broj Au(I) fosfinskih kompleksa pokazali su citotoksičnost prema kancerogenim stanicama u kulturi.²⁸

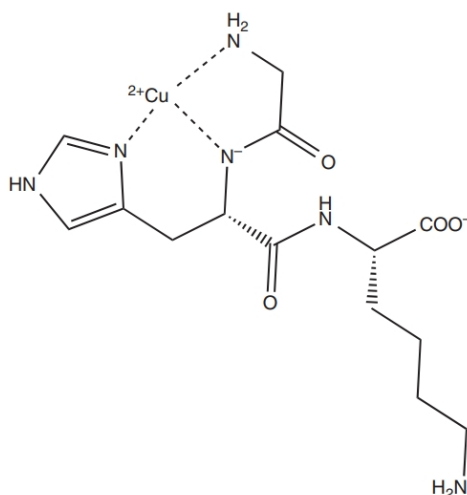


Slika 26. Kemijska struktura $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ ⁷

Difosfinski kompleksi pokazali su se aktivnim *in vivo*. Njihova aktivnost značajno ovisi o supstituentima na fosforu. Najveća je aktivnost za fenil, dok je najniža za etil. Iako su difosfinski kompleksi sami po sebi aktivni, njihova učinkovitost je mala, zbog lake oksidacije. Tetraedarski Au (I) kompleks *bis*(difenilfosfino)etana, $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$, pokazuje aktivnost u različitim modelima raka i bio je kandidat za klinička ispitivanja, ali je dokazano da je previše kardiotoksičan za kliničku upotrebu. Za razliku od cisplatina, usmjeren je na mitohondrije, gdje uništava membranske potencijale. Prema istraživanjima, Au(I) monofosfinski kompleksi nisu pokazali aktivnost zbog svoje prevelike reaktivnosti prema komponentama plazme, što im onemogućava da dođu do tumorskih stanica.²⁸

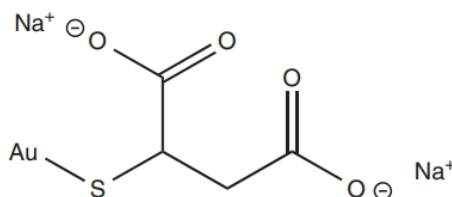
2.5.3. Ostale terapijske primjene kompleksa 11.skupine

Za zdravstvenu industriju najvažnija su antimikrobna svojstva bakra. Glicil-L-histidil-L-lizin (GHK) je tripeptid koji ima visok afinitet za povezivanje s Cu^{2+} . Kompleks GHK-Cu(II) djeluje kao protuupalno sredstvo koje štiti tkivo od oksidativnog oštećenja nakon ozljede, ali djeluje i kao aktivator u samom procesu zarastanja rana jer potiče obnovu tkiva.⁷



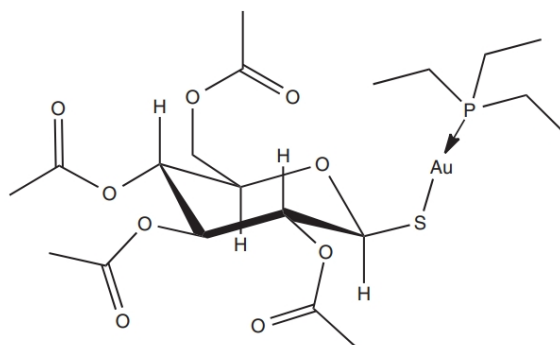
Slika 27. Kemijska struktura GHK-Cu (II) kompleksa⁷

Mnogobrojni spojevi zlata koriste se u liječenju reumatoidnog artritisa. Svi Au(I) kompleksi, koji sadržavaju tiolatne ligande i čine prvu generaciju lijekova za liječenje reumatoidnog artritisa, su na bazi zlata. Tiolatna skupina stabilizira oksidacijsko stanje Au^+ , što sprječava njegovo disproporcioniranje u $\text{Au}(0)$ i $\text{Au}(\text{II})$. Natrijev aurotiomalat, $\text{Na}_3[\text{Au}(\text{S}-\text{SO}_3)_2]$, je anorganski spoj koji sadrži bis(tiosulfato)zlato(I) u kojem je Au^+ vezan za terminalne atome sumpora dvaju tiosulfatnih iona. Prva generacija lijekova dobro je topljiva u vodi zbog svojih hidrofilnih skupina te se primjenjuju intramuskularno i oni izravno djeluju na stanice. Vežu se za stanične membrane preko tiolnih skupina i ometaju normalne stanične signalne puteve.¹¹



Slika 28. Kemijska struktura natrijevog aurotiomalata⁷

Auranofin je lijek druge generacije koji se koriste za liječenje reumatoidnog artritisa. Obilježje Auranofina je linerna S-Au-P geometrija.⁷

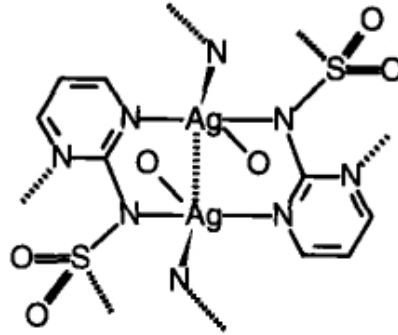


Slika 29. Kemijska struktura auranofina

Lipofilnost auranofina dovodi do oralne primjene ovog spoja. Lipofilnost trietilfosfinskog liganda omogućuje dobru topljivost kompleksa u membranama. Nakon unosa lijeka, ligandi se oslobađaju iz kompleksa, a Au⁺ ion se prenosi na proteine.¹¹

Srebro i njegovi spojevi koriste se u medicini već duže vrijeme kao antimikrobna sredstva. Korištenje 1% otopine srebrovog nitrata za sprječavanje sljepoće novorođenčadi uvedeno je još 1884., međutim zbog dobrih rezultata, još uvijek se koristi u nekim zemljama. Ipak, danas se spojevi srebra najviše koriste za liječenje opekline. Prednost srebra je što je aktivno pri niskim koncentracijama i ima nisku toksičnost.³⁰ Također se smatra da je toksičnost srebra prema ljudskim stanicama niža od toksičnosti prema bakterijskim stanicama. Srebro kao i mnogi drugi prijelazni metali, reagira s tiolnim, fosfatnim, karboksilnim, amino i imidazolnim skupinama.⁷

Srebrov(I) sulfadiazin koristi se kao antimikrobno i antifungalno sredstvo koje se koristi za sprječavanje infekcija u slučajevima teških opekline. To je netopljivi polimerski spoj koji polako otpušta Ag⁺ ione. Još su se neki srebrovi spojevi pokazali aktivnim prema velikom broju mikroorganizama, uključujući i *Candida albicans*. Tetraedarski Ag(I) bis-difosfinski kompleksi kao što je [Ag(depe)₂]NO₃, (depe=Et₂P(CH₂)₂PPh₂), pokazali su se aktivni prema različitim bakterijama i gljivicama. Neutralan, umjereno topljivi Ag(I)-imidazolski kompleks, [Ag(imd)]_n pokazuje antimikrobnu aktivnost prema bakterijama, gljivicama i plijesni. Još jedan učinkoviti antimikrobni spoj je monomerni, kationski i u vodi topljivi [Ag(Himd)₂]NO₃.²⁸



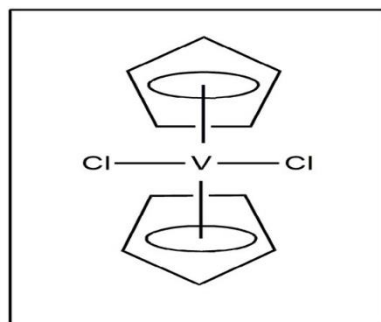
Slika 30. Kemijska struktura srebrovog (I) sulfadiazina²⁸

2.6. Kompleksi vanadija

Vanadij pokazuje širok raspon oksidacijskih stanja, a u fiziološkim uvjetima dostupan je u +3, +4 i +5 oksidacijskim stanjima. U oksidacijskom stanju +3 vanadij je prisutan kao V^{3+} ion s uglavnom oktaedarskom geometrijom. Vanadij u oksidacijskom stanju +4 nalazi se u obliku vanadil-iona, VO^{2+} , kvadratno-planarne geometrije. Kompleksi vanadija u +5 oksidacijskom stanju mogu sadržavati diokso ion, VO_2^+ , različitih geometrija s pet do sedam veza, ovisno o vrsti liganada. U oksidacijskom stanju +5 vanadij također može oblikovati tetraedarske komplekse s vanadatnim ionom, VO_4^{3-} . Za medicinske primjene, najvažnija oksidacijska stanja su V(+4) i V(+5) zbog sudjelovanja u vanstaničnim i unutarstaničnim ravnotežama. Toksični učinci vanadija ovise o načinu primjene i kemijskom obliku.¹¹

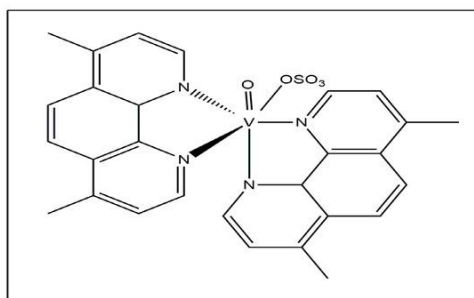
2.6.1. Antikancerogeni učinak vanadijevih kompleksa

Vanadocen, lijek koj pripada skupini metalocena, u kojem je vanadij povezan s dvjema ciklopentadienilnim skupinama, pokazao je antikancerogena svojstva. Prvi uzorak vanadocena koji je pokazao značajne rezultate u prekliničkim istraživanjima je vanadocen diklorid, $[VCp_2Cl_2]$. Pri fiziološkom pH, $[VCp_2Cl_2]$ pretvara se u $[VCp_2(OH)_2]$, a zatim se dva OH^- iona zamjenjuju karbonatima, oksalatima, fosfatima i laktatima, pri čemu nastaju aduktivi kompleksi s tim ligandima. Antikancerogenu aktivnost protiv T-limfocitnih stanica leukemije pokazali su metil- i metoksilni derivati vanadocena diklorida.³⁰



Slika 31. Kemijska struktura vanadocen diklorida³⁰

Metvan, [bis(4,7-dimetil-1,10-fenantrolinato) sulfato-oksovanadij(IV)], također je pokazao antitumorski učinak prema nekoliko ljudskih kancerogenih staničnih linija. Metvan je zbog svojih pozitivnih farmakodinamičkih svojstava i niske toksičnosti, kandidat za prvi vanadijev kompleks koji će se koristiti umjesto tradicionalne kemoterapije na bazi platine.³⁰

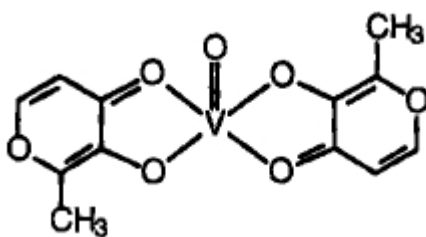


Slika 32. Kemijska struktura metvana³⁰

2.6.2. Kompleksi vanadija kao mimetici inzulina

Nakon otkrića da dijabetički pacijenti izlučuju manje glukoze u urinu poslije tretmana vanadatom, koji sadrži V(+5) u VO_4^{3+} , došlo je do značajnog interesa u istraživanju spojeva prijelaznih metala u liječenju dijabetesa. Najviše interesa pokazalo se za metalne komplekse koji bi mogli imati primjene u liječenju dijabetesa tipa II, gdje je inzulin izlučen, ali nije učinkovit.¹¹

Najviše istraživanja usmjerilo se prema bis(maltolato) oksovanadijskom(IV) kompleksu, BMOV. U krutom stanju, kompleks ima kvadratno-piramidalnu geometriju s okso ligandom u aksijalnom položaju te maltol ligandima u *trans*-konfiguraciji. Pri otapanju u vodi ili metanolu u anaerobnim uvjetima, kompleks veže otapalo u obliku metoksida ili hidroksida u *cis* položaj u odnosu na okso ligand i postaje kompleks s šest koordinacijskih mjesta.³⁰ U eksperimentima nakon oralne primjene, primjećeno je sniženje razine glukoze u krvi za 50%.¹¹

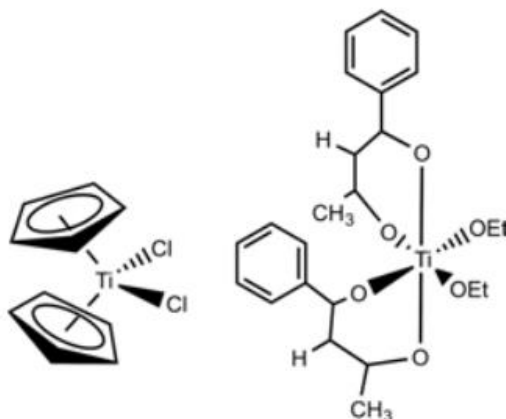


Slika 33. Kemijska struktura BMOV kompleksa²⁸

2.7. Kompleksi titanija

Titanij je element koji se nalazi u četvrtoj skupini periodnog sustava elemenata. Najstabilnije oksidacijsko stanje titanija je +4 te se mnogi titanijevi spojevi nižih oksidacijskih stanja lako oksidiraju do Ti(IV). Koordinacijski spojevi Ti(IV) u vodi lako hidroliziraju zbog velikog afiniteta d^0 metala siromašnog elektronima prema ligandima koji sadrže kisik.^{7,29}

Dva kompleksa titanija, titanocen diklorid i budotitan, ušli su u klinička istraživanja. Najveći problem kod kliničke upotrebe ovog razreda spojeva predstavlja brza hidroliza titanijevih spojeva, što potencijalno može dovesti do nastanka titanijeva dioksida, koji je netopljiv u vodi.⁷

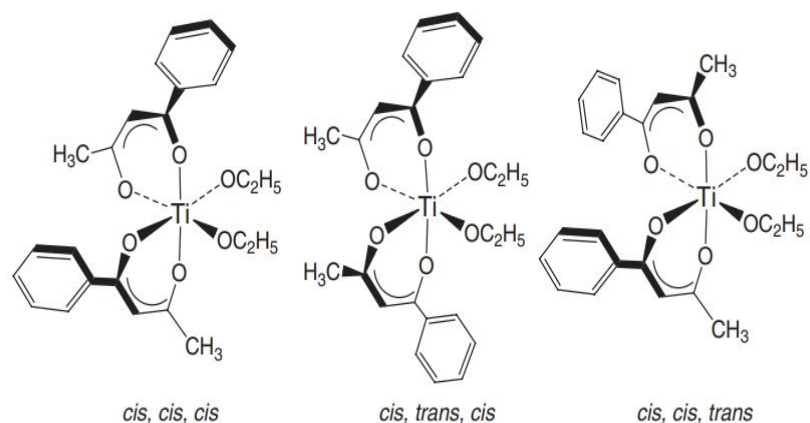


Slika 34. Kemijske strukture titanocen diklorida i budotitana⁷

Titanocen diklorid, $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$, je kompleks u kojem je Ti(IV) koordiniran dvama ciklopentadienilnim ligandima i dvama kloridnim ligandima. Istraživanja o hidrolizi titanocen diklorida pokazala su nestabilnost pri pH vrijednostima ispod 5,5, pri čemu dolazi do brzog gubitka nestabilnih kloridnih liganada. Nakon toga slijedi hidroliza ciklopentadienilnih prstenova, koji daju produkte netopljive u vodi. Hidroliza titanijevih spojeva postala je prepreka

za primjenu u liječenju, te su se istraživanja preusmjerila prema povezanim spojevima različitih supstitucija.^{7,29}

Budotitan je oktadearski Ti(IV) β-diketonato kompleks. Budotitan je najaktivni kompleks iz serije kompleksa opće formule $[M\{C_6H_5C(O)CHC(O)CH_3\}X_2]$ u kojima je X uninegativni ligand kao što je Cl⁻ ili C₂H₅O⁻. Važne strukturalne značajke budotitana su nesupstituirani aromatski prsteni, koji pozitivno doprinose citotoksičnoj aktivnosti i hidrolizabilna skupina. Veliki nedostatak budotitana za kliničku primjenu je prisutnost izomera. U otopini, razlikuju se tri izomera koja se međusobno izmjenjuju i razlikuju u orijentaciji β-diketonatnih liganada. Relativni udjeli izomera u otopini su 60% *cis,cis,cis*; 21% *cis,trans,cis*; i 19% *cis,cis,trans*. Prisutnost ovih izomera otežava razumijevanje mehanizma djelovanja budotitana jer nije poznato koji izomer pokazuje antikancerogenu aktivnost.¹¹

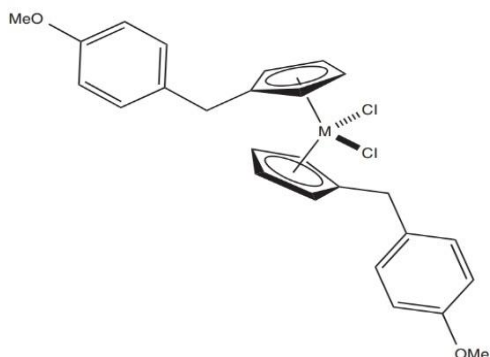


Slika 35. Izomeri budotitana¹¹

Slaba topljivost i nestabilnost titanocena dovela su do novih istraživanja spojeva susstituiranih nestabilnih kloridnih liganada i ciklopentadienilnih prstenova. Većina supstitucija nestabilnih liganada sa drugim monoanionskim skupinama nisu značajno unaprijedile antikancerogenu aktivnost kompleksa. Ionski derivati sa poboljšanom topljivošću pokazali su *in vivo* učinkovitost. Međutim, značajniji utjecaj na antikancerogene osobine kompleksa uočene su kroz supstitucije na manje reaktivnim ciklopentadienilnim prstenovima. Različite supstitucije često utječu na simetriju kompleksa, a samim time i na kiralnost, što je bitno za broj stereoizomera prisutnih u otopini.²⁹

Serijski kompleksa koja je uključivala supstituirane benzilne ili aromatske prstenove na jednom ili oba ciklopentadienilna prstena pokazali su značajno poboljšanje u učinkovitosti. Ovi

spojevi su akiralni čime se izbjegao problem s prisutnošću enantiomera u otopini. Jedan od takvih spojeva, titanocen Y, pokazao je aktivnost sličnu cisplatinu te aktivnost prema različitim ljudskim tumorskim staničnim linijama u različitim *in vitro* eksperimentima.²⁹



Slika 36. Kemijska struktura titanocena Y⁷

3. SAŽETAK

Rak je drugi najučestaliji uzrok smrti u svijetu, iza kardiovaskularnih bolesti. Kemoterapija, kao najučinkovitiji tretman za liječenje raka, uključuje primjenu lijekova male molekulske mase koji selektivno uništavaju tumore ili ograničavaju njihov rast.

Kompleksni spojevi su kemijske strukture koje se sastoje od centralnog metalnog atoma ili iona na koji su vezani ligandi. Prijelazni metali imaju niz karakteristika koje čine dobar preduvjet za nastanak metalnih kompleksa. Primjena metala za medicinske svrhe poznata je još od ranih civilizacija, međutim, pravi preokret u korištenju metalnih spojeva u liječenju, dogodio se otkrićem platinskog spoja, cisplatina. Uspješna klinička primjena cisplatina dovela je do istraživanja novih metalnih kompleksa kao potencijalno učinkovitih terapijskih sredstava. Kompleksi rutenija, bakara, zlata, željeza, vanadija i titanija također pokazuju antitumorsko djelovanje. Zbog svoje raznolikosti u djelovanju, ovi kompleksi također pokazuju i antimikrobnu, antiviralnu i antidijabetičku aktivnost.

4.LITERATURA

1. Avendaño, C., & Menéndez, J. C. (2015). Medicinal chemistry of anticancer Drugs. Elsevier.
2. Fajterica. (2016, October 26). Što je rak - Onkologija. Onkologija. <https://www.onkologija.hr/sto-je-rak/>
3. Nacionalni strateški okvir protiv raka do 2030. (n.d.). https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2020_12_141_2728.html
4. Thurston, D. E. (2006). Chemistry and Pharmacology of anticancer drugs. CRC Press.
5. Senthebane, D. A., Rowe, A., Thomford, N. E., Shipanga, H., Munro, D., Mazeedi, M. a. M. A., Almazyadi, H. a. M., Kallmeyer, K., Dandara, C., Pepper, M. S., Parker, M. I., & Dzobo, K. (2017). The role of tumor microenvironment in chemoresistance: To survive, keep your enemies closer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1586. <https://doi.org/10.3390/ijms18071586>
6. Cotton, F. A., Wilkinson, G., Murillo, C. A., & Bochmann, M. (1999). *Advanced Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons.
7. Strohfeldt, K. A. (2015b). *Essentials of inorganic chemistry: For Students of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences and Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons.
8. Libretexts. (2023, May 3). Chapter 2.4: Electronic Structure of the Transition Metals. ChemistryLibreTexts.[https://chem.libretexts.org/Courses/Prince_Georges_Community_College/CHEM_2000%3A_Chemistry_for_Engineers_\(Sinex\)/Unit_1%3A_Atomic_Structure/Chapter_2%3A_Atomic_Structure/Chapter_2.4%3A__Electronic_Structure_of_the_Transition_Metals](https://chem.libretexts.org/Courses/Prince_Georges_Community_College/CHEM_2000%3A_Chemistry_for_Engineers_(Sinex)/Unit_1%3A_Atomic_Structure/Chapter_2%3A_Atomic_Structure/Chapter_2.4%3A__Electronic_Structure_of_the_Transition_Metals)
9. Mido, M. S. & Y. (2010). *Chemistry of transition elements*. Discovery Publishing House.
10. General Reactivity, Chemistry tutorial. (n.d.). <https://www.tutorsglobe.com/homework-help/chemistry/general-reactivity-78755.aspx>
11. Jones, C. J., & Thornback, J. (2007). *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*. Royal Society of Chemistry.
12. Gerloch, M., & Constable, E. C. (1994). *Transition Metal Chemistry: The Valence Shell in d-Block Chemistry*. Wiley-VCH.
13. Lawrance, G. A. (2009). *Introduction to Coordination Chemistry*. Wiley.
14. Silberberg, M. S. (2006). *Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change*. McGraw-Hill Companies.
15. Miessler, G. L., Fischer, P. J., & Tarr, D. A. (2013). *Inorganic chemistry: Pearson New International Edition*. Pearson Higher Ed.
16. Frezza, M., Hindo, S., Chen, D., Davenport, A., Schmitt, S., Tomco, D., & Dou, Q. P. (2010). Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. *Current Pharmaceutical Design*, 16(16), 1813–1825. <https://doi.org/10.2174/138161210791209009>

17. Ndagi, U., Mhlongo, N., & Soliman, M. (2017). Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug Design Development and Therapy*, Volume 11, 599–616. <https://doi.org/10.2147/dddt.s119488>
18. Ul-Islam, S., Hashmi, A. A., & Khan, S. A. (2020). *Advances in metallodrugs: Preparation and Applications in Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons.
19. Hangan, A. C., & Lucaciu, R. L. (2023). *Metal-Based drugs: Past, Present and Future*. Mdpi AG.
20. Melnik, M., & Holloway, C. E. (2006). Stereochemistry of platinum coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 250(17–18), 2261–2270. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.02.020>
21. Prestayko, A. W. (2013). *Cisplatin: Current Status and New Developments*. Academic Press.
22. Discovery – Cisplatin and the treatment of testicular and other cancers. (2014, May 30). Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>
23. Lippert, B. (1999). *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. John Wiley & Sons.
24. El-Sheikh, A., & Khired, Z. (2021). Interactions of Analgesics with Cisplatin: Modulation of Anticancer Efficacy and Potential Organ Toxicity. *Medicina*, 58(1), 46. <https://doi.org/10.3390/medicina58010046>
25. Wilson, J. J., & Lippard, S. J. (2013). Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes. *Chemical Reviews*, 114(8), 4470–4495. <https://doi.org/10.1021/cr4004314>
26. Trudu, F., Amato, F., Vañhara, P., Pivetta, T., Peña-Méndez, E., & Havel, J. (n.d.). Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, 13(2), 79–103. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2015.03.003>
27. Wikipedia contributors. (2024, June 8). Transplatin. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Transplatin>
28. Guo, Z., & Sadler, P. J. (1999). *Medicinal Inorganic Chemistry. Advances in inorganic chemistry (Vol. 49)*. Academic press. [https://doi.org/10.1016/s0898-8838\(08\)60271-8](https://doi.org/10.1016/s0898-8838(08)60271-8)
29. Sigel, A., Sigel, H., Freisinger, E., & Sigel, R. K. (2018). *Metallo-Drugs: Development and action of anticancer agents*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
30. Satya, N., Hashmi, K., Gupta, S., Siddique, A., & Joshi, S. (2023). Vanadium Complexes as Potential Anticancer Agents. *Engineering Proceedings*. <https://doi.org/10.3390/asec2023-15263>