

Streszczenie

Kompleksy chromu(III) są powszechnie stosowane w farmaceutyce jako tak zwane syntetyczne źródła biochromu, zalecanymi jako środki wspomagające leczenie otyłości, arteriosklerozy, a głównie cukrzycy typu drugiego. Składnikami aktywnymi stosowanymi obecnie w tych preparatach są kompleksy chromu(III) z kwasem pikolinowym, kwasem nikotynowym, cysteiną lub glicyną. Jednym z celów pracy „*Synteza, kinetyka i mechanizmy reakcji in vitro kompleksów chromu(III) z aminokwasami stanowiących potencjalne źródło biochromu*” była synteza kompleksów chromu(III) z aminokwasami mogących stanowić, alternatywne do stosowanych obecnie, źródła biochromu. Były to związki o postaci: $[\text{Cr}(\text{Asn})_3]^0$, $[\text{Cr}(\text{Asp})_2]^-$, $[\text{Cr}(\text{Ala})_3]^0$, $[\text{Cr}(\text{ox})_2(\text{Gln})]^{2-}$, $[\text{Cr}(\text{ox})_2(\text{Glu})]^{2-}$, $[\text{Cr}(\text{Cys})_2]^-$ oraz ich akwapochodne. Niniejszy projekt przedstawia rezultaty badań nad reakcją hydrolitycznego rozpadu otrzymanych kompleksów w środowisku kwasowym oraz zasadowym, a także nad reakcją utleniania wymienionych związków przez nadtlenek wodoru w środowisku zasadowym. Dodatkowo, zbadano kinetykę i mechanizm reakcji utleniania nadtlenkiem wodoru kompleksów *mer*- $[\text{Cr}(\text{pic})_3]^0$ oraz $[\text{Cr}(\text{Cys})_2]^-$ wobec wodorowęglanów, w warunkach imitujących biologiczne pH.

Nowo otrzymane połączenia zostały wyizolowane przy użyciu kolumnowej chromatografii jonowymiennej oraz scharakteryzowane metodą spektroskopii elektronowej UV-Vis. Reakcje substytucji ligandów oraz reakcję utleniania chromu(III) do CrO_4^{2-} monitorowano spektrofotometrycznie. Do identyfikacji chromu(V) oraz rejestrowania zmian stężeń chromu(V) w czasie zastosowano spektroskopię EPR. Uzyskane dane kinetyczne opracowano przy użyciu programów ENZFITTER i SPECFIT.

Stwierdzono, że w aktywacji chemicznej badanych kompleksów kluczową rolę odgrywają procesy otwierania pierścieni chelatowych, tworzonych przez ligandy aminokwasowe. Kinetyka przebiegu dalszych przekształceń (hydrolitycznych i redoksowych) determinowana jest przez czynniki hamujące szybkość ponownego zamykania pierścienia chelatowego. Otrzymane wyniki pozwoliły porównać reaktywność kompleksów chromu(III) w zależności od rodzaju aminokwasu znajdującego się w wewnętrznej sferze koordynacyjnej. Określono warunki, w jakich dochodzi do utlenienia chromu(III) do związków chromu(VI) i chromu(V). Zwrócono uwagę na łatwość przekształcania nietoksycznych farmaceutyków

chromowych(III) w mutagenne i kancerogenne połączenia chromu na wyższych stopniach utlenienia pod wpływem nadtlenu wodoru, już przy pH około 8.

Przedstawiona praca nawiązuje do współczesnych badań nad związkami koordynacyjnymi chromu, koncentrującymi się nad wyjaśnianiem biologicznego znaczenia połączeń chromu(III) oraz kontrowersji dotyczących bezkrytycznej suplementacji chromem(III), który w warunkach fizjologicznych może przekształcać się do kancerogennych i mutagennych związków, zawierających chrom na wyższych stopniach utlenienia. Wytypowano nowe związki mogące zastąpić stosowane obecnie źródła biochromu.

Emilia Niecyporowska

Abstract

Chromium(III) dietary supplements, advertised as source of synthetic biochromium, are still important group of supplements on the pharmaceutical market. The active component of these products are chromium(III) complexes with picolinic acid, nicotinic acid, cysteine or glycine. In the polish drug store the most popular is trispicoliniatochromium(III) complex, isomer *mer*-[Cr(pic)₃]⁰. These pharmaceutical products are advertised as sources of active chromium helpful in preventing mild forms of diabetes, arteriosclerosis and, first of all, in preventing obesity. One of the aims of the work: *Synthesis, kinetic and mechanisms studies on in vitro reaction of chromium(III) complexes with aminoacids as potential biochromium sources* was synthesis of chromium(III) complexes with amino acids which can be new biochromium sources, replacing currently used compounds, i.e. [Cr(Asn)₃]⁰, [Cr(Asp)₂]⁻, [Cr(Ala)₃]⁰, [Cr(ox)₂(Gln)]²⁻, [Cr(ox)₂(Glu)]²⁻, [Cr(Cys)₂]⁻ and their aqua-derivatives. The presented project is focused on kinetics and mechanism of hydrolytic reactions of the obtained complexes in acidic and alkaline media and on chromium(III) oxidation by hydrogen peroxide in alkaline solution. Additionally, the oxidation was performed for two known complexes: the most popular *mer*-[Cr(pic)₃]⁰ and *fac*-[Cr(Gly)₃]⁰. Furthermore, trispicoliniatochromium(III) and biscysteinatochromium(III) ([Cr(Cys)₂]⁻) complexes were also oxidized in bicarbonate solution, which mimics biological conditions of the pH value.

The new complexes were separated and purified using ion exchange column chromatography and characterized by UV-Vis spectroscopy. The substitution and oxidation reactions were monitored spectrophotometrically in two spectral ranges: visible range for *d-d* transition in Cr(III) complexes and UV range where *CT* transitions in [Cr(Cys)₂]⁻ complex and CrO₄²⁻ anion are very characteristic. The rate of reactions was monitored spectrophotometrically using DIODE-ARRAY instruments. Chromium(V) species (intermediate in the process of Cr(III) oxidation by H₂O₂) were detected and identified by the use of EPR spectroscopy. EPR signal intensity changes during the oxidation process were used also for kinetic purpose – to evaluate of Cr(V) rate formation and the rate of its decay. Absorbance changes within a wide spectral range were analyzed using SPECFIT and ENZFITTER programs.

The partial dechelation in chromium(III) complexes with amino acids is the main role in the chemical activation of obtained compound. The rate of subsequent processes (hydrolytic and oxidation) are determined by factors which inhibits rate of the chelate ring closure. Based on the obtained kinetic parameters it was possible to compare reactivity of chromium(III) complexes and to evaluate the role of the ligands played in the overall processes. The conditions of redox transformation of chromium(III) to chromium on higher oxidation states were established. It is worth to note that chromium(III) oxidation in bicarbonate medium proceeds quite fast even at pH ~ 8 at room temperature.

The project relates to important contemporary research on the biological and therapeutic role of chromium complexes. Some new chromium(III) compounds were selected as potential biochromium sources based on their high chemical reactivity and very low cytotoxicity. Determination of the reactivity and mechanisms of redox transformation of the studied complexes demonstrates the risk from application of chromium(III) supplements for human. Nontoxic chromium(III) complexes can be transformed in physiological conditions into carcinogenic and mutagenic compounds with chromium on the higher oxidation states.

Emilia Niecypanowska