

**$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok
kölcönhatása O-donor kismolekulákkal**

Doktori (PhD) értekezés

Bíró Linda

Témavezető: Dr. Buglyó Péter, egyetemi docens

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2013

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola Koordinációs Kémia programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2013. július 4.

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Bíró Linda doktorjelölt 2009-2012 között a fent megnevezett Doktori Iskola Koordinációs Kémia programjának keretében irányítással végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2013. július 4.

a témavezető aláírása

**[Ru(η^6 -arén)(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor
kismolekulákkal**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományban

Írta: **Bíró Linda** okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Doktori Iskolája
(koordinációs kémia alprogramja) keretében

Témavezető: **Dr. Buglyó Péter** egyetemi docens

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 2013.07.05.

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2013.....

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani *Prof. Dr. Fábrián István* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette számomra doktori értekezésem elkészítését az általa vezetett Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken.

Őszinte hálámot szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Dr. Buglyó Péter* egyetemi docensnek, hogy egyetemi hallgatóként bevezetett a kémiai kutatás világába, majd nagy türelemmel és odafigyeléssel irányította munkám minden lépését. Nemcsak szakmai tudásával, tapasztalatával, hanem támogatásával és biztatásával is segítette munkámat.

Köszönöm *Prof. Dr. Farkas Etelka* egyetemi tanárnak, hogy mindvégig figyelemmel kísérte munkámat és bármikor fordulhattam hozzá, ha szakmai tanácsra volt szükségem.

Köszönettel tartozom *Dr. Sóvágó Imre* professzor emeritusnak támogatásáért és *Dr. Várnagy Katalin* egyetemi docensnek az oktatásban nyújtott sokrétű segítségéért.

Szeretném köszönetemet kifejezni *Nagyné Dombi Gizella* Tanszéki irodavezetőnek, aki számos esetben volt segítségemre a hivatalos ügyek intézésében.

Köszönet illeti a *Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport* minden volt és jelenlegi tagját, akik hasznos tanácsokkal segítették munkámat. Köszönettel tartozom *Dr. Timári Sarolta* tudományos segédmunkatársnak, valamint *Fáriné Turi Ildikó*, *Grenács Ágnes* és *Dávid Ágnes PhD* hallgatóknak szakmai, emberi és baráti támogatásukért. Külön szeretnék köszönetet mondani *Szabó Orsolyának*, akire bármiben számíthattam, és akivel a hosszú évek során őszinte és mély barátság alakult ki közöttünk. Meg kell említenem *Balogh Edina*, *Hüse Dániel* és *Bihari Zsolt* volt diplomamunkás hallgatókat és *Godó Attila* műszaki ügyintézőt, akik ugyancsak segítségemre voltak munkám során.

Köszönöm *Dr. Nagy Lajosnak* és *Biri Bernadettnek* az ESI-MS, *Dr. Bényei Attilának* a röntgenkristallográfiás mérésekben és *Dr. Eugenio Garribának* a DFT számításokban nyújtott segítségüket.

Végül, de nem utolsósorban hálásan köszönöm családomnak és barátaimnak, külön kiemelve *szüleimet, testvéreimet és páromat*, szeretetüket és azt, hogy mindig mellettem álltak.

A munka a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0043 számú ENVIKUT projekt keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

TARTALOMJEGYZÉK

Az értekezésben előforduló rövidítések magyarázata.....	1
1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK	3
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
2.1. A vizsgált fémionok koordinációs kémiája.....	5
2.2. Oktaéderes Ru(III)komplexek és biológiai jelentőségük	5
2.3. A félszendvics Ru(II)komplexek és biológiai jelentőségük.....	8
2.4. A prekursorok és a félszendvics Ru(II)komplexek előállításának lehetőségei.....	10
2.5. A $[(\eta^6\text{-arén})M(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) kationok hidrolitikus sajátságai	11
2.6. A szerkezet-aktivitás kapcsolat félszendvics Ru(II)komplexekben.....	13
2.6.1. Az aromás ligandum hatása a biológiai aktivitásra.....	13
2.6.2. Az (XY) kelátképző ligandum hatása a biológiai aktivitásra.....	14
2.6.3. A Z egyfogú ligandum hatása a biológiai aktivitásra.....	16
2.6.4. A fémcentrum hatása a biológiai aktivitásra	16
2.7. A félszendvics Ru(II)komplexek alkotóegységeinek szerepe a molekula-aktiválásban.....	17
2.8. A félszendvics Ru(II)komplexek lehetséges kölcsönhatásai a biológiai rendszerekben	20
3. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK	24
3.1. Felhasznált vegyszerek és vizsgált ligandumok.....	24
3.2. A fémtartalmú dimer prekursorok előállítása	25
3.3. A félszendvics komplexek előállítása	27
3.4. A fémion törzsoldatok előállítása	29
3.5. A vizsgálati módszerek elvi alapjai, alkalmazott kísérleti körülmények	30
3.5.1. pH-potenciometria	30

3.5.2. UV-látható spektrofotometria	33
3.5.3. ¹ H NMR spektroszkópia	34
3.5.4. Elektroporlasztásos ionizációjú tömegspektrometria (ESI-TOF-MS) ..	35
3.5.5. Egyéb szerkezetvizsgáló módszerek	36
4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSŰK	37
4.1. A prekursorok előállítása	37
4.2. $[(\eta^6\text{-arén})M(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ típusú kationok hidrolitikus tulajdonságainak vizsgálata	38
4.2.1. A $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízise	38
4.2.2. $[(\eta^6\text{-arén})M(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ típusú kationok hidrolitikus tulajdonságainak vizsgálata.....	46
4.3. A $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal ...	56
4.3.1. (O,O)-donor ligandumokkal való kölcsönhatás	56
4.3.2. Tridentát koordinációjú ligandumokkal való kölcsönhatás	65
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	85
6. SUMMARY	90
7. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK	94
8. IRODALMI HIVATKOZÁSOK	99

Az értekezésben előforduló rövidítések magyarázata

bip	bifenil
Cp	ciklopentadienil anion
Cp*	pentametil-ciklopentadienil anion
dha	dihidroantracén
DMSO	dimetil-szulfoxid
DSS	nátrium-2,2-dimetil-2-szilapentán-5-szulfonát
en	etilén-diamin
ESI-TOF-MS	elektroporlasztásos ionizációjú tömegspektrometria (ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry)
9-EtA	9-etil-adenin
fac	faciális
glyglygly	glicil-glicil-glicin
Hacac	pentán-2,4-dion (acetyl-aceton)
Hala	DL-alanin
Hbha	benzohidroxámsav
H ₂ cbd	ciklobután-1,1-dikarbonsav
H ₃ citr	3-karboxi-3-hidroxi-pentándisav (citromsav)
Hcys	DL-cisztein
Hdhp	3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1 <i>H</i>)-on (piridinon)
Hgly	glicin
H ₃ gsh	glutation
Hhis	DL-hisztidin
HIm	imidazol
HInd	indazol
Hise	DL-izoszerin
Hkoji	5-hidroxi-2-hidroximetil-4 <i>H</i> -piran-4-on (kojisav)
Hlact	DL-2-hidroxi-propánsav (DL-tejsav)
Hmalt	3-hidroxi-2-metil-4 <i>H</i> -piran-4-on (maltol)
hmb	hexametil-benzol
Hmeaha	<i>N</i> -metil-acetohidroxámsav
Hmet	DL-metionin
H ₂ ox	etándisav (oxálsav)
hp	3-hidroxi-2(1 <i>H</i>)-piridon
Hpen	penicillamin
Hsal	2-hidroxi-benzoésav (szalicilsav)
Hser	DL-szerin
HSQC	„Heteronuclear Single Quantum Coherence”, kétdimenziós heterokorrelációs mérés, valamely heteroatommal (pl. ¹³ C, ¹⁵ N) közvetlen kémiai kötésben levő proton detektálására

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

Htir	dinátrium-4,5-dihidroxibenzol-1,3-diszulfonát (tiron)
H ₃ tric	3-karboxi-pentándisav (trikarballilsav)
IC ₅₀	a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció
IR	infravörös spektroszkópia (InfraRed)
L-hismer	L-hisztidin-metilészter meridionális
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia (Nuclear Magnetic Resonance)
<i>p</i> -cym	1-izopropil-4-metilbenzol (<i>p</i> -cimol)
PPh ₃	trifenil-foszfín
PTA	1,3,5-triaza-7-foszfaadamantán
tha	tetrahidroantracén
tri- <i>i</i> Pr	1,3,5-triizopropilbenzol
trop	7-oxociklohepta-1,3,5-trienolát
TSP	nátrium-3-trimetilszilil-1-propánszulfonát
UV-Vis	UV-látható spektrofotometria (UV-Visible)

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITÚZÉSEK

A daganatos megbetegedések száma a XXI. századra rendkívüli méreteket öltött, így napjainkban egyre nagyobb teret hódít a rákkutatás. Az adott tumor növekedési fázisától függően a sebészeti beavatkozás mellett radioterápiát, kemoterápiát, illetve egyre elterjedtebben immunterápiát alkalmaznak a rákos betegségek kezelésére. A síknégyzetes ciszplatin ma a legsikeresebben alkalmazott fémtartalmú gyógyszer a rák kemoterápiájában, mely főként a fej-nyaki és a nemi szervek daganatai esetén mutat jó eredményeket. Ugyanakkor nem vagy alig hatásos a tüdő valamint a vastag- és vékonybél daganatai esetében, melyek a rákos halálozások mintegy 30 %-áért felelősek. Ezen túlmenően citotoxikus mellékhatásai, továbbá a spontán vagy hosszas kezelés során kialakuló sejtrezisztencia korlátozza alkalmazhatóságát. A platinakomplexek ezen hátrányai miatt egyre nagyobb az igény az egyéb átmeneti- vagy platinafémiot tartalmazó rákellenes komplexek előállítására. Az eddigi vizsgálatok ígéretes eredményeket szolgáltatottak ón, arany, titán és főként a ruténium vegyületek esetében.

A legújabban vizsgált ozmium- és irídiumvegyületek mellett, az elmúlt csaknem három évtizedben számos ruténium(III)- és ruténium(II)-komplex tumorellenes aktivitását igazolták, melyek közül az oktaédeses KP1019 (*transz*-[Ru^{III}Cl₄(Ind)₂]HInd; Ind = indazol) és a NAMI-A (*transz*-[Ru^{III}Cl₄(Im)(DMSO)]HIm; Im = imidazol) már a klinikai tesztelés II. fázisában vannak. Kimutatták, hogy a szervezetben ezek a vegyületek redukálódnak a gyorsabb ligandumcserére képes megfelelő Ru(II)-vegyületté. Emellett az is jól ismert, hogy a fémion +2-es oxidációs állapota félszendvics szerkezetű komplexekben aromás ligandumokkal is stabilizálható. Az ilyen penta- vagy hexahapto kötémódú fémorganikus komplexekben jellegzetes, ún. zongoraszék geometria valósul meg, ahol az aromás ligandum mellett található három koordinációs hely közül kettőt általában kelátképző, míg a harmadikat valamilyen egyfogú ligandum foglalja el. Az egyes egységek módosításával befolyásolhatóak a komplexek termodinamikai és kinetikai sajátosságai, s ezáltal a biológiai hatásuk is. Kimutatták, hogy az aromás ligandum méretének növelésével a komplexek hidrofobicitása is nő, mely elősegítheti a biomolekuláris felismerést és a sejtbe való bejutást, ugyanakkor ez a molekuláris felismerés a citotoxikus hatásért is, ami

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

szintén növekszik az aromás gyűrű méretével. A különböző donoratomú kelátképző ligandumok felelősek a komplexek rákellenes hatásáért, míg az egyfogú ligandum a molekula aktív része. Ez a távozó csoport könnyen cserélődik vízmolekulára, s az így képződő komplex lép kölcsönhatásba a sejtmagban lévő DNS-sel, megakadályozva ezáltal a sejtosztódást.

Míg az utóbbi években számos félszendvics Ru(II)komplexet állítottak elő és jellemeztek szilárd fázisban, továbbá kiterjedten tanulmányozták biológiai hatásukat, addig oldatbeli viselkedésükre, hidrolitikus sajátságaira, biotranszformációs folyamataikra vonatkozóan csak elvétve található néhány adat az irodalomban. A szerkezetben ugyanis nem zárható ki a félszendvics szerkezetű komplexek részleges vagy teljes disszociációja és kölcsönhatásuk a szérum vagy más testnedvek különböző, fémionmegkötésre alkalmas komponenseivel. Így az esetleges biológiai hatás pontosabb értelmezéséhez a fémion oldatbeli viselkedésének megismerése nélkülözhetetlen.

Így a doktori munkám során célul tűztük ki a modellül választott $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvaion hidrolitikus sajátságainak részletes oldategyensúlyi vizsgálatát kloridionok jelen- és távollétében annak érdekében, hogy meghatározzuk az egyes rendszerekben képződő komplexek összetételét, termodinamikai stabilitási állandóit, továbbá javaslatot tegyünk legvalószínűbb oldatszerkezetükre.

Az irodalmi előzményeket alapul véve további célunk volt annak vizsgálata, hogy milyen hatással van a különböző penta- és hexahapto kötésmódú aromás ligandumok elektroneloszlása és térkitöltése, valamint a központi fémion minősége a $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ típusú kationok hidrolízisére.

Az említett félszendvics típusú kationok hidrolízisének ismeretében, a szerkezetbe bejuttatott potenciálisan rákellenes hatású fémkomplexből képződő részecske – bioligandum kölcsönhatás modellezésére terveink között szerepelt a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és biológiai szempontból releváns, különböző bázicitású O-donoratomot tartalmazó kismolekulák közötti kölcsönhatás tanulmányozása szilárd- és oldatfázisban egyaránt.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A vizsgált fémionok koordinációs kémiája

A **ruténium** és **ozmium** a periódusos rendszerben egymás alatt találhatók, elektronszerkezetük $(n-1)d^6ns^2$. Oxidációs számuk általában +2 és +8 között változhat. A +2, +3 és +4 oxidációs állapotban M^{n+} ($n = 2-4$) kationokat képeznek, míg nagyobb oxidációs állapotokban (+5 – +8 között) oxokationok és oxoanionok formájában vannak jelen. A ruténium esetén a +3, míg az ozmiumnál a +4 tekinthető a legstabilabb oxidációs állapotnak. A ruténium legjellemzőbb állapota az oktaéderes, kis spinszámú $[Ru(H_2O)_6]^{3+}$, de egyéb Ru(III)komplexek is ismertek, főleg N-donor ligandumokkal. A képződő komplexek kinetikai inertségét nagy különbségek jellemezhetik, ligandum szubsztitúciós reakcióik rendkívül széles skálán változhatnak (s-év). Az Os(IV)komplexek szintén oktaéderes, kis spinszámú vegyületek, elsősorban S-, N- és O-donoratom preferencia figyelhető meg. A d^6 elektronszerkezetű, ruténium(II)- és ozmium(II)-vegyületek oktaéderesek és diamágnesesek. Az Os(II) általában π -akceptor ligandumokkal (aromás aminok, foszfinok) stabilizálódik, míg a Ru(II) a σ -donor (aminok, halogenidek) és π -akceptor ligandumokkal (CN^- , CO, NO) egyaránt komplexet képez.

Az **irídium**ra szintén a kationos kémia jellemző, legjelentősebb oxidációs állapota a +3, de az oxidációs állapotok a +1 – +6 tartományban változhatnak. Az Ir(III) 6-os koordinációs számmal oktaéderes, kis spinszámú, diamágneses komplexeket képez, melyek kinetikailag általában meglehetősen inertek. A donoratom preferencia eltolódást mutat a soft karakter irányába (N, S, P, As), emellett a vegyes ligandumú komplexekben a π -akceptor ligandumok (CO, Cp) is gyakoriak.^{1,2}

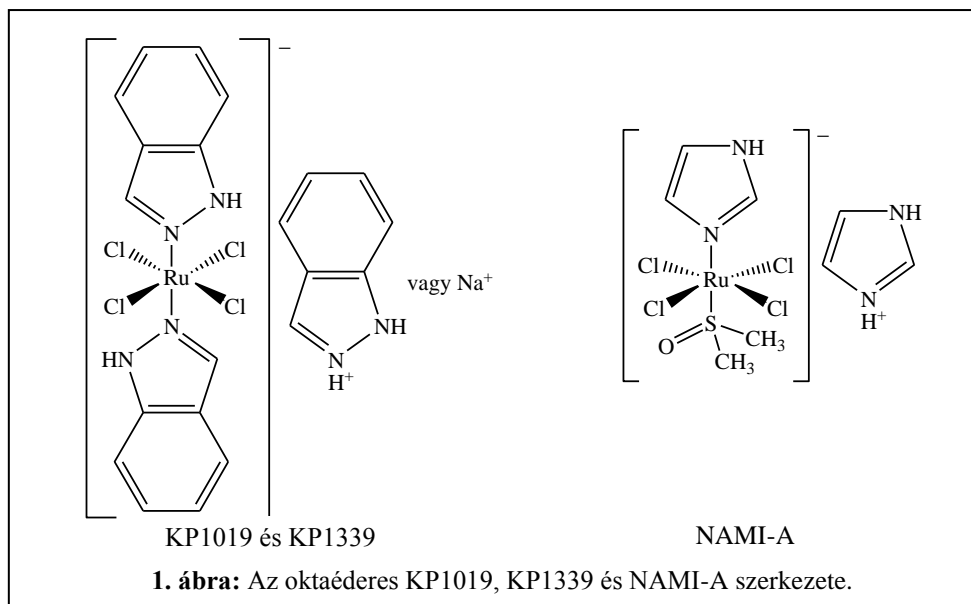
2.2. Oktaéderes Ru(III)komplexek és biológiai jelentőségük

A rákellenes hatású platinakomplexek közül a síknégyszetes geometriájú *ciszplatin*, valamint az ún. második generációs *karboplatin* és *oxaliplatin* ma a legsikeresebben és legszélesebb körben alkalmazott vegyületek a rák

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

kemoterápiájában, azonban citotoxikus mellékhatásaik, és a spontán vagy hosszas kezelés során kialakuló rezisztencia korlátozza alkalmazhatóságukat.³ Az említett problémák leküzdésére, a tumor-szelektivitás fejlesztésére irányuló úttörő munka alapvetően két irányban indult el. Az egyik területet a specifikus ligandumokat tartalmazó platinakomplexek, míg a másikat a nem klasszikus platinakomplexek előállításai jelenti.^{4,5} Közel 40 platina-vegyület került a klinikai kipróbálás fázisába, közülük a legígéretesebb az oktaédes *szatraplatin*, mely kinetikai inertségének köszönhetően szájon át adagolható, szemben a jelenleg terápiás intravénás készítményekkel. A *szatraplatin* jelenleg a klinikai tesztelés III. fázisában van.⁴

Az elmúlt néhány évtizedben számos egyéb átmeneti- vagy platinafémiont tartalmazó vegyületet állítottak elő. *Alessio* és munkatársai a fémtartalmú rákellenes vegyületeket öt osztályba sorolták hatásmechanizmusuk alapján és megállapították, hogy az antitumor aktivitás függ a fémcentrum termodinamikai és kinetikai sajátosságaitól, a távozó csoport minőségétől, valamint az aktiválás kinetikájától.⁶ A ruténium-komplexek iránti érdeklődés *Clarke* felfedezése nyomán indult el, aki 1976-ban igazolta a *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$ rákellenes hatását, amely azonban korlátozott vízoldhatósága miatt nem volt alkalmas a klinikai gyakorlatban történő alkalmazásra. A ruténium-komplexekre vonatkozó preparatív és koordinációs kémiai ismeretek megfelelő alapot biztosítanak új molekulák tervezéséhez, emellett a fiziológiás körülmények között hozzáférhető +2, +3 és +4-es oxidációs állapotok, valamint a platinakomplexekkel összevethető ligandumcsere-sebesség alkalmassá teszi ezeket a vegyületeket a gyógyászatban történő alkalmazásra.⁴ A vashoz való bizonyos fokú hasonlóság következtében a szervezetbe juttatott ruténium-komplexek tárolását az albumin, míg szállításukat a laktoferrin és transferrin végzik, de emellett számos biomolekulával kölcsönhatásba léphetnek. A fehérjékkel való erős kölcsönhatás lehet a felelős a ruténium-vegyületek platinakomplexekhez viszonyított jóval kisebb toxicitásáért.^{4,7} Az utóbbi két évtizedben nagyszámú ruténium(III)- és ruténium(II)-komplex tumorellenes aktivitását igazolták.⁷ Az oktaédes Ru(III)komplexek két képviselője, a KP1019, illetve annak vízoldhatóbb nátriumsója, a KP1339 (*transz*- $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{Ind})_2]\text{Na}$; Ind = indazol) és a NAMI-A (*transz*- $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{Im})(\text{DMSO})]\text{HI}$; Im = imidazol) (1. ábra) már sikeresen túljutottak a klinikai kipróbálás I. fázisán.



Míg a KP1019 citotoxikus a rákos sejtekre és hatásos a ciszplatin-rezisztens tumorról szemben is⁸, addig a NAMI-A *in vitro* alig mérgező, de *in vivo* gátolja az áttétek kialakulását.⁹ Kimutatták, hogy a KP1019 a rákos sejtekben H₂O₂ képződését idézi elő, valamint a DNS kettős spirált is károsítja, azonban mindkét hatás megelőzhető *N*-acetyl-ciszteinnel, amely a citotoxicitást is csökkenti.¹⁰ Az eltérő biológiai hatás arra utal, hogy ezek a komplexek más módon fejtik ki hatásukat, mint a jelenleg terápiás platínakomplexek, ami egyrészt a Ru(III)komplexek oktaédeses geometriájával, másrészt a Ru^{III}/Ru^{II} redoxifolyamatokkal értelmezhető. Clarke megállapította, hogy a Ru(III)komplexek hatásmechanizmusának egyik fő lépése azok *in vivo* redukciója a gyorsabb ligandumcserére képes megfelelő Ru(II)-vegyületté^{11,12}, azaz a ruténium +2-es oxidációs állapota a biológiailag aktív forma. Ezt támasztották alá azok a kísérletek is, melyek során emlődagatanatos egereket előzőleg aszkorbinsavval, glutationnal vagy ciszteinnel redukált NAMI-A-val kezelve megnövekedett aktivitást és kisebb nefrotoxicitást mutattak ki a redukálatlan formához képest.^{13,14} A NAMI-A hidrolitikus tulajdonságainak vizsgálata során kimutatták, hogy amíg fiziológiai körülmények között a ligandumcsere gyors és a két kloridion hidrolízise két jól elkülönülő lépésben következik be, addig a

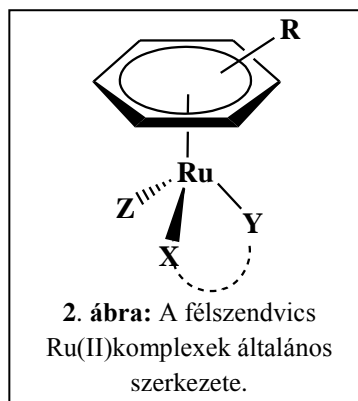
[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

daganatos sejtekre is jellemző savasabb körülmények között az axiális pozícióban lévő DMSO cserélődik ki lassan vízmolekulára. Az is ismert, hogy a rákos sejtekben jelenlévő oxigénhiányos állapot és a kis mennyiségben jelenlévő redukálószer, mint a glutation, elősegítik a Ru(III)-Ru(II) átalakulást. A hatásmechanizmust tekintve azonban máig sem tisztázott, hogy az áttétellenes hatást a redukált forma vagy a hidrolízis termékek váltják-e ki.¹³ Vizsgálták az olyan NAMI-A származékokat, melyekben az azol ligandumot szisztematikusan változtatták és megállapították, hogy az imidazolt a KP1019-ben is megtalálható indazolra cserélve jelentősen megnő az *in vitro* áttétellenes hatás.¹⁵ Ciklikus voltammetriás mérésekkel kimutatták, hogy a ligandum bázicitásának növekedésével egyre negatívabb értékek felé tolódik el a redoxipotenciál, nehezebben megy végbe a Ru(III)-Ru(II) redukció¹⁶, ugyanakkor a vizsgált azoltartalmú komplexekre kapott 0,25 – 0,35 V értékek még megfelelőnek bizonyultak ahhoz, hogy a komplexek aktiválódni tudjanak a tumoros sejtekben.¹⁵ Azt is megállapították, hogy a NAMI-A típusú vegyületek erősen kötődnek az albuminhoz és transferrinhez.^{15,17} Tanulmányozták a különböző Ru(II)-dimetil-szulfoxid komplexekben a halogénidek és a kelátképző ligandumok szerepét is.^{18,19}

2.3. A félszendvics Ru(II)komplexek és biológiai jelentőségük

A Ru(II)komplexek közül elsőként a Ru(II)-aminofoszfinok rákellenes hatását igazolták, azonban csekély vízoldhatóságuk következtében ezeket a vegyületeket nem fejlesztették tovább.⁵

Régóta ismert, hogy a ruténium +2-es oxidációs állapota aromás ligandumokkal stabilizálható, így intenzív kutatások kezdődtek a különböző félszendvics típusú ruténium(II)-monoarén komplexek előállítására és tulajdonságainak megismerésére vonatkozóan. A $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})(\text{Z})]$ általános összetételű félszendvics komplexekben a 2. ábrán látható ún. zongoraszek geometria valósul meg: a hexahapto kötőmódú aromás ligandum mellett található



három koordinációs hely közül kettőt általában (XY) kelátképző, míg a harmadikat

valamilyen egyfogú ligandum – leggyakrabban halogenid – foglalja el. A félszendvicset alkotó egységek módosításával befolyásolhatóak a vegyületek termodinamikai és kinetikai sajátságai, s ezáltal a biológiai hatásuk is. Az egyes komplexalkotók szerepe az alábbiak szerint foglalható össze:

I. Az aromás ligandum a fémiont +2 oxidációs állapotban stabilizálja, hidrofobicitásának köszönhetően elősegítheti a biomolekuláris felismerést és a sejtbe való bejutást a nagy stabilitású félszendvics vízdékonyságának jelentős lecsökkenése nélkül, ugyanakkor ez az egység felelős a citotoxikus hatásért is.

II. A Z távozó csoport a molekula ún. aktív része, hiszen ezen monodentát ligandum vízre való kicserélődése során képződő komplex képes a DNS-hez kötődve megakadályozni a sejtosztódást. A megfelelő biológiai hatás elérése érdekében tehát lényeges, hogy a koordinálódott vízmolekula még ne deprotonálódjon fiziológiás pH-n.

III. A kelátképző (X,Y) ligandum módosításával változtatható a komplexek rákellenes hatása⁵⁷

A szerkezetből adódó nagyszámú variációs lehetőség következtében kiterjedten tanulmányozták többek között *Sadler*, *Dyson* és *Keppler* kutatócsoportjaiban a $[(\eta^6\text{-arén})M(\text{XY})Z]$ ($M = \text{Ru}^{\text{II}}, \text{Os}^{\text{II}}$) típusú komplexekben a kelátképző ligandum^{7-20,21,22,23}, a központi fémion^{21,22,24,25} és a hexahapto kötőmódú aromás ligandum^{21,22,26} hatását a komplex hidrolízisére és antitumor aktivitására.

A félszendvics Ru(II)-vegyületek között említést érdemelnek a *Dyson* nevéhez fűződő vízdékonú ún. RAPTA-komplexek (Ru-Arén-PTA, PTA = 1,3,5-triaza-7-foszfadamanantán). Míg a legtöbb RAPTA-komplex nem, vagy csak alig aktív *in vitro* a rákos sejtekkel szemben (miközben nem toxikusak az egészséges sejtekre), addig igen jelentős hatást mutatnak *in vivo* az áttétek ellen.²⁷ Kimutatták, hogy ez a biológiai hatás nem elsősorban a DNS-sel való kölcsönhatásnak köszönhető. A jelenlegi elképzelések alapján a legvalószínűbb a fehérjékkel, ezen belül pedig az enzimek aktív centrumában lévő cisztein aminosav kénatomjával való kölcsönhatás. Tömegspektrometriásan igazolták, hogy a RAPTA-vegyületek adduktumot képeznek a fehérjékkel, és proteinek jelenlétében jelentősen különbözik a ciszplatin és a RAPTA-C reaktivitása.^{28,29} Számos kísérlet történt a RAPTA-komplexek szerkezetének módosítására, s ezáltal az áttétkellenes hatás

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

növelésére.³⁰ Vizsgálták például az aromás gyűrűn elektronszívó fluortartalmú szubsztituensek hatását és megállapították, hogy azok jelentősen befolyásolják a komplexek oldatbeli tulajdonságait.³¹

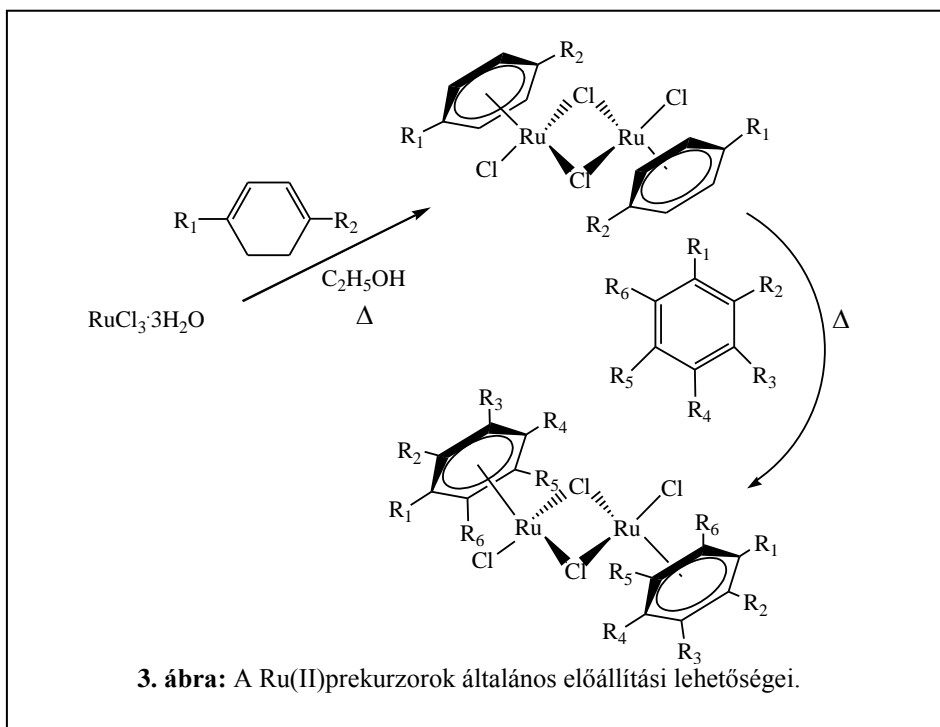
Egy másik jelentős vegyületcsalád a *Sadler* és munkatársai által kifejlesztett félszendvics $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ (en = etilén-diamin) származékok, melyekre a RAPTA-komplexekhez való szerkezeti hasonlóság ellenére a ciszplatinhoz hasonló hatásmechanizmus jellemző. Míg a vérben, ahol a $[\text{Cl}^-]$ viszonylag nagy (~104 mM) a Ru-Cl kötés hidrolízise nem számottevő, addig a sejtben jelenlévő 25-ször kisebb kloridion koncentráció elősegíti az akvakomplex képződését, amely a DNS-ben lévő guanin 7-es helyzetű nitrogénjéhez kapcsolódva gátolja a sejtosztódást.^{28,29,32} Ezt a kölcsönhatást kísérletileg is igazolták NMR spektroszkópiás és röntgenkristallográfiás módszerekkel.²⁸

2.4. A prekursorok és a félszendvics Ru(II)komplexek előállításának lehetőségei

A félszendvics szerkezetű Ru(II)komplexek előállítására számos változatos szintetikus lehetőség áll rendelkezésre²³; leggyakrabban a $[(\eta^6\text{-arén})\text{RuCl}_2]_2$ dimert reagáltatják a megfelelő kelátképző ligandummal.

A fémkomplexek előállításához szükséges dimer prekursorok többsége ciklohexa-1,3- vagy 1,4-diének és $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ között etanolban lejátszódó diszproporciós reakcióban állítható elő (3. ábra).^{33,34,35} Amennyiben a dién nem áll rendelkezésre, úgy az előállítható a megfelelő aromás vegyület Birch-redukciójával (cseppfolyós ammóniás közegben nátriummal vagy lítiummal végzett redukció).^{36,37,38,39,40,41}

Van néhány aromás ligandum, mint például a hexametil-benzol (hmb), melyet rendkívül nehéz diénné redukálni. Az ilyen vegyületek félszendvics Ru(II)prekursorait általában a kloridhidas $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ dimerből állítják elő oly módon, hogy azt a bevinni kívánt, nagy feleslegben alkalmazott aromás ligandum oldatában vagy olvadékában huzamosabb ideig refluxoltatják (3. ábra).^{42,43}



A fémionokat összekötő kloridhidak vizes közegben felbomlanak, a dimer szétesik monomerjeire és az így szabaddá váló koordinációs helyeket elfoglaló víz- vagy egyéb oldószermolekulák könnyen helyettesíthetők.

2.5. A $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) kationok hidrolitikus sajátságai

A szervezetbe kerülve végbemehet a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})(\text{Z})]$ típusú komplexek részleges vagy teljes disszociációja, így nem zárható ki a pseudo-oktaéderez $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex képződése sem. Ebből kifolyólag, a félszendvics vegyületek és a szervezetben található kis- és nagy molekulatömegű biomolekulák közötti kölcsönhatás tanulmányozásához elengedhetetlen az akvakomplex hidrolitikus tulajdonságainak megismerése. Az akvakomplexben a fémion hat koordinációs helyéből hármat a hexahapto kötésmódú π -donor sajátságú aromás ligandum foglal el. A ligandum nemkötő π -pályáin lévő elektronok

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

kölcsönhatásba lépnek a fémion üres d_{π} pályáival, ugyanakkor a fémion d -elektronpályáinak azokról a lebenyeiről, amelyek átfedésbe kerülnek a ligandum üres π^* -pályáival, a pályák energiaviszonyaitól függően lehetővé válhat a fémion oldaláról történő viszontkoordináció. Ez a hatás növeli a kialakuló M–C kötés erősségét, így vizes oldatban – néhány kivételtől eltekintve, lásd 2.7. fejezet – nem következik be az aromás gyűrű elvesztése, míg a fémion másik három koordinációs helyét elfoglaló oldószermolekulák könnyen lecserélődhetnek egyéb ligandumokra.

A [(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ akvaionok a megfelelő [(η^6 -arén)RuCl₂]₂ dimer sztöchiometrikus mennyiségű ezüstsóval történő kloridmentesítésével állíthatóak elő. Az akvakation hidrolízise* során [{(η^6 -arén)Ru}₂(μ^2 -OH)₃]⁺ típusú hidroxidohidas komplexek képződhetnek, a [{(η^6 -benzol)Ru}₂(μ^2 -OH)₃]Cl·3H₂O szerkezetét röntgenkristallográfiásan is igazolták a hetvenes években⁴⁴, továbbá előállították a szintén hidroxidohidas [{(η^5 -Cp*)Ir}₂(μ^2 -OH)₃](OH)·11H₂O komplexet is.⁴⁵ A [(η^6 -benzol)RuCl₂]₂ dimert vizes közegben nátrium-karbonáttal reagáltatva négymagvú, [{(η^6 -C₆H₆)Ru(μ^2 -OH)₄](SO₄)₂·12H₂O összetételű komplex képződését írták le és igazolták szerkezetét.⁴⁶ *Merbach* és munkatársai előállították a [(η^6 -C₆H₆)Ru(H₂O)₃]²⁺ kation szulfátsóját és ¹⁷O NMR spektroszkópia alkalmazásával tanulmányozták a vízcseresebességet különböző hőmérsékleteken és nyomásokon.⁴⁷ A monomer Ru(II)- és Os(II)komplexek oldatbeli viselkedését *Taube* és csoportja foglalták össze. Megállapították, hogy savas körülmények között a [(η^6 -arén)M(H₂O)₃]²⁺ összetételű részecske van jelen vizes oldatban, valamint meghatározták a [(η^6 -C₆H₆)M(XY)(H₂O)]²⁺ (M = Ru, Os; XY = en, 2xNH₃) vegyületekben a vízmolekula savi disszociációs állandóját.⁴⁸ A fémionok nemcsak hidroxido, hanem klorido- vagy alkoxidohidakkal is összekapcsolódhatnak dimerré.^{49,50} Kimutatták, hogy az anion koncentrációjától függően az akvakomplex mellett [(η^6 -arén)RuCl(H₂O)₂]⁺, [(η^6 -arén)RuCl₂(H₂O)], [(η^6 -arén)RuCl₃]⁻, és [{(η^6 -arén)Ru}₂(μ^2 -Cl)₃]⁺ összetételű részecskék is képződhetnek.^{50,51} A félszendvics prekursorokat vízben oldva a pH-tól függően egyes hidroxido-kloridohidas kétmagvú komplexek képződését is leírták, ezeket a vízben és poláris szerves oldószerekben egyaránt jól oldódó [{(η^6 -arén)Ru}₂(μ^2 -

* Hidrolízis alatt a fémionhoz koordinálódó vízmolekulák pH függvényében bekövetkező reverzibilis proton-disszociációs folyamatait értjük.

$\text{Cl})_2(\mu^2\text{-OH})]^+$ típusú vegyületeket perrenátsóik formájában izolálták és karakterizálták.⁵⁰ A fémionok nemcsak egy, hanem két hidroxidhídon keresztül is összekapcsolódhatnak, a $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2(\mu^2\text{-LL})]^+$ általános összetételű komplexekre számos példa ismert az irodalomban.^{52,53,54} Kutatócsoportunkban korábban tanulmányozták a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvaion hidrolízisét 0,20 M KCl ionerősség jelenlétében pH-potenciometriás és ^1H NMR módszerekkel. A $\text{pH} > 4,0$ tartományban lejátszódó hidrolitikus folyamatokat a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$ és $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ összetételű részecskék feltételezésével tudták értelmezni és meghatározták a képződő komplexek stabilitási állandóit.⁵⁵

2.6. A szerkezet-aktivitás kapcsolat félszendvics Ru(II)komplexekben

2.6.1. Az aromás ligandum hatása a biológiai aktivitásra

A komplexek farmakológiai alkalmazása szempontjából egyik igen fontos jellemző azok hidrofobicitása, mely az aromás ligandum jelenlétének köszönhető.

Részletesen tanulmányozták a hexahapto kötésmódú aromás gyűrűk szerepét azok szisztematikus változtatásával a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ (arén = benzol, *p*-cimol, bifenil (bip), dihidroantracén (dha) és tetrahidroantracén (tha); en = etilén-diamin) összetételű komplexekben és megállapították, hogy az aromás ligandum méretének növekedésével a hidrofobicitás mellett a komplexek citotoxicitása is nő.²² Legaktívabbnak pedig a policiklusos aromás szénhidrogént tartalmazó félszendvics Ru(II)komplexek bizonyultak.²³ További vizsgálatok során kimutatták, hogy az aromás gyűrűhöz kapcsolódó poláris csoportok (amid, észter, alkoholát) jelentősen csökkentik az aktivitást,²³ míg a hidrofób csoportok kedvezően befolyásolják a citotoxicitást.⁵⁶ Alessio és munkatársai ugyanakkor a Ru(II)-tritiaciklononán származékok tanulmányozása során azt feltételezték, hogy az aromás gyűrű más ligandumokkal is helyettesíthető, s az így képződő komplexek citotoxicitása hasonló a megfelelő fémorganikus vegyületekéhez.⁵⁷

Az utóbbi években a félszendvics szerkezetű komplexek egy új családja, a pentahapto kötésmódú, $[\text{CpRu}(\text{XY})\text{Z}]^{n+}$ (Cp = $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) összetételű Ru(II)-ciklopentadienil vegyületek is az érdeklődés középpontjába kerültek, mivel számos képviselőjük még a ciszplatinnál is hatékonyabbnak bizonyult.⁵⁸ A $[(\eta^5\text{-$

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

$\text{C}_5\text{H}_5\text{Ru}(\text{bipy})(\text{PPh}_3)]^+$ (TM34) komplexről kimutatták, hogy amíg az A2780 típusú petefészekrák-sejtekkel szemben a ciszplatintól mintegy 15-ször aktívabb, addig a nem rákos sejtekben szignifikánsan lecsökken az aktivitása. Ezen szelektivitás mellett a TM34 más daganattípusok esetén is hatékonyan bizonyult, így ígéretes, széles spektrumú antitumor hatású vegyületnek tekinthető.⁵⁹

2.6.2. Az (XY) kelátképző ligandum hatása a biológiai aktivitásra

Kimutatták, hogy ha az X és Y koordinációs helyeket monodentát ligandumok helyett (pl. acetonitril) kétfogú ligandumok foglalják el, jelentősen megnő a biológiai hatás.²²

A Ru(II)-aminofoszfinok antitumor sajátosságából kiindulva kezdetben az (N,N)-donor etilén-diamin származékokat vizsgálták. Ezen vegyületek nukleinsavakkal való kölcsönhatásának tanulmányozása során fény derült arra, hogy az aminocsoport fontos szerepet játszik a rákellenes hatás kialakításában azáltal, hogy H-kötés jön létre az en NH-csoportja és a nukleinbázis guanin C(6) oxigénje között.⁶⁰ Az en kelátképző szerkezetének változtatásával csökken az aktivitás²², mert az N-szubsztituált származékoknál nincs lehetőség H-kötés kialakulására. Hasonló okokkal magyarázható az (N,N)-donor biperidin, azopiridin, azopirazol és fenantrolin származékok inaktivitása is.^{7,23,61} Vizsgálták a redoxiaktív diamin ligandumú Ru(II)komplexeiket is és megállapították, hogy a megfelelő diiminné történő oxidáció a citotoxikus aktivitás elvesztését idézi elő.⁶²

Az (N,N)-donor ligandumot (N,O)-donor aminosavakra cserélve kedvezőtlen hatást mutattak ki a rákellenes aktivitásra nézve, mely a fiziológias körülmények között mutatott fokozottabb hidrolízishajlammal és a képződő komplex relatíve nagy méretével értelmezhető.^{7,23} Os(II)- és Ru(II)-pikolinamid komplexek vizsgálata során azt tapasztalták, hogy ha az aromás gyűrűn elektronszívó csoport van, akkor a rákos sejtekre citotoxikus (N,N)-kelátos komplex jön létre, míg az elektronszívó csoportokkal szubsztituált származékok esetében (N,O)-koordinációval inaktív komplex képződik.⁶³ Az (N,O)-donor ligandumokkal képződő inaktív fémorganikus komplexek egyik ellenpéldája a *Kepler* és munkatársai által előállított $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{oxin})(\text{azol})]\text{X}$ típusú (M = Ru, Os; Hoxin = 8-hidroxi-kinolin; azol = pirazol, imidazol, indazol; X = Cl^- , NO_3^- , PF_6^-) vegyületek. Az oxintartalmú gallium-komplexeik és az azol ligandumú

KP1019 és NAMI-A jól ismert rákellenes tulajdonságát felhasználva vegyes ligandumú, vízdoldható (N,O)-kelátos félszendvics komplexeket állítottak elő, melyek több ráksejt-tenyészetben is kitűnő citotoxikus hatást mutattak ($IC_{50} = 3,3 - 9,4 \mu M$).⁶⁴

Az (O,O)-kelátot tartalmazó félszendvics Ru(II)komplexekre vonatkozóan az (N,N)-koordinációjú vegyületekhez viszonyítva jóval kevesebb példa található az irodalomban. Vizsgálták a hattagú kelátgyűrű kialakítására képes H-kötés akceptor acetyl-acetonáttal és annak származékaival képződő Ru(II)komplexeket, melyek gyengébben kötődnek a nukleobázisokhoz, de néhány képviselőjük elfogadható aktivitást mutatott az A2780 ráksejt-tenyészetben.^{20,23,65} Dyson és munkatársai a RAPTA-komplexekben lévő kloridionokat kelátképző oxalát és ciklobután-1,1-dikarboxilát ligandumokra cserélték le. Azt találták, hogy a citotoxicitás lecsökkent a megfelelő platinakomplexek, az oxaliplatinéhoz és a karboplatinéhoz képest, és az egyéb mellékhatásuk is kevesebb lett.^{28,66} Kimutatták a szintén (O,O)-donor ligandumon alapuló félszendvics Ru(II)-flavonoidok *in vitro* antitumor hatását is. Ezek a flavonoid-komplexek kovalensen kötődnek a DNS-hez és hatásos inhibitorai a replikációs folyamatban fontos szerepet betöltő II. típusú topoizoméráz enzimnek.⁶⁷ Tanulmányozták a keláttagszám hatását is a biológiai aktivitásra. Megállapították, hogy a négytagú kelátgyűrű kialakítására képes acetáttal képződő komplex inaktív⁶⁸, valamint az öt- és hattagú kelátot tartalmazó komplexek aktivitása között nincs jelentős különbség.²³ Az (O,O)-donor ligandumok egyik fontos csoportját alkotják a hidroxámsavak, melyek néhány képviselője bizonyítottan rákellenes tulajdonságú. A '80-as években olyan oktaéderes Ru(II)komplexeket állítottak elő, ahol a ruténium hat koordinációs helyéből négyet kelátképző (N,N)-donor ligandum (2,2'-bipiridin vagy 2-fenilazopiridin) foglal el, a maradék két helyet elfoglaló karbonátionokat vagy vízmolekulákat pedig hidroxámsavakkal való reakcióban (O,O)-kelátra cserélték le. Megállapították, hogy a hidroxamát, de különösen a hidroximáto-kelátok jelenléte csökkenti a Ru^{III}/Ru^{II} redoxipotenciál értékeket.^{69,70} A Ru(III)-EDTA és monohidroxámsavak közti reakcióban (O,O)-koordinációval $[Ru(H_2edta)(HA)]$ (HA = hidroxamát) típusú stabilis vegyes komplexeket állítottak elő és jellemeztek.^{71,72} Szintén tanulmányozták a Ru(III) és primer hidroxámsavak között lejátszódó, nitrogén-monoxid képződését eredményező redoxireakciót és

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

megállapították, hogy az a hidroxámsavcsoport savasságának növekedésével kerül előtérbe a pH = 3-6 tartományban.⁷² Kutatócsoportunkban korábban vizsgálták a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és egy szekunder monohidroxámsav, az *N*-metil-acetohidroxámsav (Hmeaha) közötti oldatbeli kölcsönhatást és kimutatták, hogy ez a ligandum széles pH-tartományban erősen köti a fémiont. Néhány új, félszendvics típusú M-hidroxamát komplexet (M = Ru, Os) is előállítottak szilárd fázisban és jellemezték azokat.^{55,73} A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\mu^2\text{-bha})_2(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$ komplex röntgendiffrakciós szerkezetét is meghatározták, melyben a két félszendvics egységet két hidroxamát ligandum köti össze oly módon, hogy a karbonil-oxigének terminálisan kapcsolódnak egy-egy ruténiumhoz, míg a hidroxamát-oxigének hídhelyzetben kötik össze az egységeket.⁵⁵

Az utóbbi években kimutatták, hogy az (O,O)-kelátot (S,O)-ra cserélve jelentősen megnő a komplexek stabilitása és az O-tartalmú analógokhoz képest legalább egy nagyságrenddel csökkentek az IC₅₀ értékek.^{74,75,76,77}

2.6.3. A Z egyfogú ligandum hatása a biológiai aktivitásra

A Z monodentát ligandum szintén fontos szerepet tölt be a félszendvics Ru(II)komplexekben, ugyanis vízre való kicserélődése a molekula-aktiválás egyik fő lépése. A legtöbb esetben ezt a koordinációs helyet egy kloridion foglalja el.

A $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})\text{Z}]^{n+}$ összetételű komplexekben a Cl⁻-ionokat Γ-ra, Br⁻-ra vagy N₃⁻-ra cserélve csak csekély aktivitásbeli különbséget tapasztaltak^{22,25,78,79,80}. Azt, hogy a távozó csoport szerepe nem jelentős a citotoxikus hatás szempontjából azzal magyarázzák, hogy azok hamar lecserélődnek vízmolekulára.²⁵ A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{X}_2)\text{pta}]$ (X = Cl, Br, I) komplexek vizsgálata során kimutatták, hogy a RAPTA-C-komplexek antibakteriális hatása jelentősen függ az X ligandum típusától.⁷⁹ Egy kloridiont PPh₃-ra cserélve nagyobb citotoxicitást tapasztaltak a rákos sejtekre, de a szelektivitás lecsökkent azáltal, hogy az egészséges sejtek esetében is sejtpusztulást idézett elő.³⁰

2.6.4. A fémcentrum hatása a biológiai aktivitásra

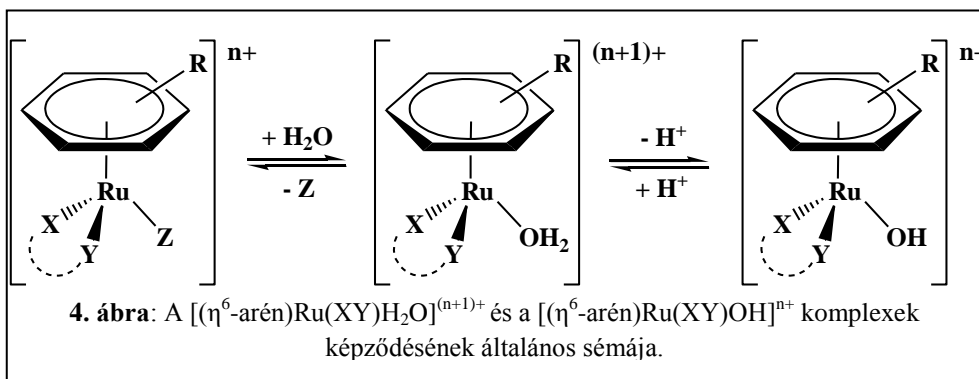
Az elmúlt években bebizonyították, hogy az *in vitro* antitumor hatás kialakításában kulcsszerepet tölt be a központi fémion.^{25,81} A $[(\eta^6\text{-bip})\text{M}(\text{en})\text{Cl}]^+$

összetételű RM175 (M = Ru^{II}) és AFAP51 (M = Os^{II}) komplexek biológiai hatását összehasonlítva megállapították, hogy néhány sejtvonalon az Os-analóg jóval citotoxikusabb, ugyanakkor, amíg az RM175 hatásos az áttétkkel szemben is, addig az AFAP51-nél nem mutattak ki ilyen antimetasztatikus hatást. Ezen eredmények arra utalnak, hogy az áttétellenes hatásért a ruténium lehet a felelős.⁸¹

Megállapították, hogy a fémcentrumok száma is fontos paraméter a biológiai aktivitás szempontjából, a kétmagvú komplexek jóval aktívabbnak bizonyultak, mint a mono- és trinukleáris analógok.^{25,82,83} Kimutatták továbbá, hogy a kétmagvú, bisz-piridinon ligandumokkal képződő Ru(II)komplexekben a ligandumok N-atomjait összekötő szénatomok számát növelve nő a citotoxicitás.⁸⁴

2.7. A félszendvics Ru(II)komplexek alkotóegységeinek szerepe a molekula-aktiválásban

Jól ismert, hogy a molekula-aktiválás egyik fő lépése, a Z távozó csoport vízre való kicserélődése nagymértékben függ a félszendvics szerkezetű molekularészletet alkotó egységek természetétől. A η^6 -arén vagy η^5 -Cp, a kelátképző és az egyfogú ligandum módosításával a Z – H₂O cseresebesség befolyásolható.⁷ Egy további jelentős paraméter a reaktivitás szempontjából a koordinált vízmolekula savassága, az akvakomplex deprotonálódása során ugyanis a szervezetben inaktív $[(\eta^6/\eta^5\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})\text{OH}]^{n+}$ képződik, amit célszerű elkerülni. Megfelelő biológiai hatás tehát akkor várható, ha a koordinált



vízmolekula esetén $pK > 7,4$. A molekula-aktiválás és a hidroxidokomplex-képződés általános sémája a 4. ábrán látható.

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

Mivel az aromás gyűrű szterikus és elektronikus sajátosságai jelentősen befolyásolhatják az akvakomplex képződésének sebességét, részletesen tanulmányozták a bip, dha és tha aromás gyűrűk jelenlétében a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}](\text{PF}_6)$ összetételű komplexekben a $\text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$ cseresebességet. Megállapították, hogy az akvakomplex képződésének sebessége csökken az aromás gyűrű elektron-ellátottságának növekedésével, és a sebességi állandó a platinakomplexekéhez képest egy nagyságrenddel csökkent. ^1H NMR spektroszkópiásan meghatározták az akvakomplexek pK -értékeit is, mely a bip esetén 7,71-nek, a dha esetén 7,89-nek, a tha esetén pedig 8,01-nek adódott. Ezen eredmények alapján megállapítható, hogy az aromás ligandum módosítása csak kismértékben befolyásolja a koordinált vízmolekula savasságát, és fiziológias körülmények között elhanyagolható mennyiségben van jelen a biológiailag inaktív hidroxidokomplex.^{7,85} A $\text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$ csere reverzibilis folyamat, ugyanis NaCl hozzáadásával az akvakomplex visszaalakítható kloridokomplexszé. Mivel a sejten belül jóval kisebb a kloridionok koncentrációja az extracelluláris térhez képest, a sejtmagban bekövetkezik a $\text{Ru} - \text{Cl}$ kötés hidrolízise, amely folyamat a biológiai szempontból fontos $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})\text{H}_2\text{O}]^{(n+1)+}$ képződését eredményezi.^{7,78,85}

Az egyfogú ligandum természete szintén nagymértékben befolyásolja a $\text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$ cseresebességet. Az akvakomplex képződésének sebessége a $\text{Cl} \sim \text{Br} > \text{I}$ sorrendben csökken. A kloridiont N_3^- -ra cserélve a cseresebesség mintegy negyvenszeresére nőtt, míg ha a fémion harmadik koordinációs helyét piridin, imidazol vagy tiofenol, illetve ezek szubsztituált származékai foglalják el, akkor a folyamat annyira lelassul, hogy gyakorlatilag alig észlelhető akvakomplex-képződés.^{7,86}

A kelátképző ligandum megváltoztatása ugyancsak jelentős hatással van a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})\text{H}_2\text{O}]^{(n+1)+}$ képződésre és annak deprotonálódási folyamataira is. $\text{Ru}(\text{II})$ - és $\text{Os}(\text{II})$ -pikolinamid származékok tanulmányozása során azt tapasztalták, hogy ha a ligandum (N,N)-koordinációval kötődik a fémionhoz, akkor gyorsan cserélődik a Cl^- vízmolekulára, míg (N,O)-koordináció esetén ez a sebesség jelentősen lecsökken.⁶³ Vizsgálták az olyan $\text{Ru}(\text{II})$ komplexeket is, melyekben az (N,N)-donor etilén-diaminhoz fluoreszcensen jelzett csoportokat kapcsolnak és megállapították, hogy ha az en $-\text{NH}$ csoportja és a hozzá kapcsolt molekularészlet amidcsoportja két szénatomnyi távolságra helyezkedik el egymástól, akkor fiziológias körülmények között az amidnitrogén deprotonálódásával egy további,

stabil, öttagú kelátgyűrű alakul ki.⁸⁷ Kimutatták, hogy a Ru(II)-fenilazopiridin- és fenilazopirazol akvakomplexek pK értéke kisebb az etilén-diamin származékokhoz viszonyítva⁶¹, míg a semleges (N,N)-donor etilén-diamint anionos (O,O)-kelátképző acetil-acetonátra (Hacac = pentán-2,4-dion) cserélve a koordinált vízmolekula pK értéke közelítőleg egy egységgel nő. Szemléltetésként az 1. táblázatban feltüntettem néhány komplex esetén a koordinált vízmolekula pK értékét.

1. táblázat: Különböző Ru(II)- és Os(II) akvakomplexekre vonatkozó pK értékek.

XY	en	acac
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{XY})\text{H}_2\text{O}]^{n+}$	8,25 ⁶⁰	9,41 ²⁰
$[(\eta^6\text{-bip})\text{Os}(\text{XY})\text{H}_2\text{O}]^{n+}$	6,3 ²¹	7,12 ²¹

Sadler és munkatársai részletesen tanulmányozták a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{acac})\text{Cl}]$ komplex oldatbeli viselkedését. Megállapították, hogy $\text{pH} = 2,2$ -nél kétféle részecske, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{acac})(\text{H}_2\text{O})]^+$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ van jelen, míg $\text{pH} > 9$ -nél a kétmagvú, hidroxidohidas $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{acac})\}_2(\mu^2\text{-OH})]^+$ komplex képződését írták le.²⁰ Ugyanez a kutatócsoport vizsgálta az öttagú kelátgyűrűt tartalmazó $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{malt})\text{Cl}]$ ($\text{M} = \text{Ru}^{\text{II}}, \text{Os}^{\text{II}}$, malt = maltolát) komplexeket is. Kimutatták, hogy a $\text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$ csere olyan gyorsan megy végbe, hogy az akvakomplex képződése NMR spektroszkópiával nem követhető. Részletes, dinamikus NMR vizsgálatok azt mutatták, hogy protondonor oldószerek jelenlétében a kelátgyűrű felnyílik és a koordinált ligandum elvesztésével a hidroxidohidas dimer $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ képződik²⁴, ugyanakkor az öttagú kelátgyűrű kialakítására képes maltolát jelenlétében jobban visszaszorul a fémion teljes hidrolízise, mint a kevésbé stabil, hattagú kelátot kialakító acac esetén.^{20,24} Szintén (O,O)-donor lehet az acetát – amely négytagú, kis stabilitású – valamint a tropolonát, amely öttagú, vizes oldatban relatíve stabil kelátgyűrű kialakítására képes. ¹H NMR titrálással meghatározták a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{trop})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (trop = 7-oxociklohepta-1,3,5-trienolát) komplex pK értékét is és az acac komplexéhez hasonló értéket kaptak.⁶⁸ *Dyson* és munkatársai részletesen tanulmányoztak különböző Ru(II)-piron- és piridon típusú vegyületeket^{82,86} és a szubsztituált (O,O)-donor ligandumú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{hp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (hp = 3-hidroxi-

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

2(1*H*)-piridon) vegyületekről kimutatták, hogy oldatban hárommagvú komplexek képződhetnek, melyek a pH csökkentésével monomerekké alakulhatnak.⁸² Saját eredményeink közzlése után meghatározták néhány szubsztituált piridon származék és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ rendszerben képződő komplexek összetételét és stabilitási állandóit, valamint a $\text{Cl}^- - \text{H}_2\text{O}$ csere folyamat egyensúlyi állandóját.⁸⁸ Kimutatták, hogy az elektronszállító csoportokkal szubsztituált maltoszármazékokat tartalmazó Ru(II)komplexek stabilitása nagyobb a szubsztituálatlan analógokhoz képest, azonban szintén inaktívak, ami arra utal, hogy nemcsak a dimer hidroxidokomplek-képződés felelős a megfelelő biológiai hatás hiányáért.^{89,90} Ugyancsak vizsgálták a RAPTA-komplexek oldatbeli kölcsönhatását oxalát és ciklobután-1,1-dikarboxilát ligandumokkal, illetve meghatározták ezen komplexekben a pta protonálódási állandóit is. A kloridionokat bidentát (O,O)-donor ligandumokra cserélve savas körülmények között stabil komplexek képződését tapasztalták^{26,66}, továbbá a Cl^- -oxalát csere az Os(II)-szénhidrát származék komplexek stabilitását is növeli.⁹¹

Az utóbbi években *Keppler* és munkatársai vizsgálták a különböző pironszármazékok kéntartalmú analógjait. A tiopiron vegyületek esetében nem figyeltek meg hidroxidokomplek-képződést, ami az (S,O)-kelát megnövekedett stabilitásával magyarázható.⁷⁴

Ugyan az aromás ligandum – fémion kötés fiziológiás körülmények között stabil ahhoz, hogy a ligandum ne cserélődjön le más ligandumokra, bizonyos esetekben mégis bekövetkezhet az aromás gyűrű elvesztése. Kimutatták, hogy ha az (XY) kelátképző ligandum erős π -akceptor sajátságú (pl. fenilazopiridin), akkor az aromás és a kelátképző ligandum közötti kompetíciós folyamatban bekövetkezhet a koordinált aromás gyűrű elvesztése. A meggyengült M–C kötések kísérleti bizonyítéka, hogy a Ru(II)-azopiridin komplexekben nagyobbak a ruténium-arén kötéstávolságok a Ru(II)-en komplexekhez képest.⁶¹

2.8. A félszendvics Ru(II)komplexek lehetséges kölcsönhatásai a biológiai rendszerekben

A Ru(II)komplexek vérplazmában, citoplazmában, sejtmembránban és sejtmagban megvalósuló legvalószínűbb kölcsönhatásait *Lay* és munkatársai foglalták össze.⁹²

Míg a DNS-sel való kölcsönhatást részletesen tanulmányozták, a ruténium – aminosav kölcsönhatásokra vonatkozóan jóval kevesebb példa található az irodalomban. *Sadler* és munkatársai megállapították, hogy relatíve gyenge kötés alakul ki a félszendvics ruténium egység és az aminosavak között.⁹³ Az α -aminosavakat nemcsak előállítani, stabilizálni, hanem aktiválni is lehet a fémorganikus vegyületekkel.⁹⁴ A Ru(II)-arén komplexek α -aminosavakkal reagálva (N,O)-kelátos komplexet adnak, de az amidnitrogén deprotonálódásával (N,N)-koordináció is bekövetkezhet.⁹⁵ Koordinálódó oldalláncot tartalmazó tridentát aminosavak esetén különböző (N,O,N)-, (N,O,O)- vagy (N,O,S)-kelátos vegyületek képződnek.^{94,96} A $[(\eta^6\text{-benzol})\text{RuCl}_2]_2$ dimer és a DL-alanin (Hala) közötti kölcsönhatást részletesen tanulmányozták ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával. Megállapították, hogy az $[\text{NH}_2, \text{COO}^-]$ koordinációjú $[(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}(\text{ala})\text{Cl}]$ komplexben a kloridion vízre való kicserélődése gyorsan végbemegy, emellett diasztereomer párok jelenlétét is kimutatták, ugyanis a félszendvics Ru(II)-, Os(II)- és Ir(III)-vegyületekben a fém kiralitáscentrumként viselkedhet.^{97,98,99,100} Meghatározták az ala-komplex kristályszerkezetét is, amely ugyancsak alátámasztotta a diasztereomerek létezését: a kristályrács kétféle vegyületet tartalmazott, ellentétes kiralitású fémionokkal.¹⁰¹ Különböző Ru(II)- és Os(II)-piridon származékok aminosavakkal való reakciójában a piridon ligandum lehasadását figyelték meg. A vizsgált aminosavak reakciókészségére vonatkozóan a met > his >> cys > gly sorrendet állapították meg. A gly eltérő viselkedésének háttérében a soft donatoratómú oldallánc hiánya állhat, míg a hisztidinnel és metioninnal flexibilisebb (N,O,N)- illetve (N,O,S)-kelát, és ezáltal stabilabb komplex képződik, mint ciszteinnel.⁹⁶ *Severin* és munkatársai ún. indikátorcserés kísérletekkel kimutatták, hogy a his- és met-tartalmú peptidek kiugró affinitást mutatnak a $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ származékok felé, emellett ez a módszer alkalmas az aminosavak kolorimetriás detektálásra is.¹⁰² Tanulmányozták a $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{edta})\text{ser}]^{2-}$ komplex képződésének kinetikáját, továbbá UV-Vis spektrofotometriásan vizsgálták a $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{edta})(\text{H}_2\text{O})]^-$ szerin proetáz inhibíciós képességét.¹⁰³ *Sheldrick* és *Heeb* meghatározták a $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{L-his})\text{Cl}]\text{Cl}$, a $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{glyglygly})\text{Cl}]$ és a $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{L-pen})]_2\text{Cl}_2$ (pen = penicillamin), komplexek kristályszerkezetét. Utóbbiban tridentát koordináció valósul meg; a tiolát S-atomja hídhelyzetben köti össze a ruténium egységeket és négytagú Ru-S-Ru-S gyűrű alakul ki.¹⁰⁴ Vizsgáltak

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

olyan adott méretű, háromszög alakú üreg kialakítására képes ún. hexakationos metalloprizmákat is, melyekben hat ruténium egység kapcsolódik egymáshoz N- és (O,O)-donor ligandumokon keresztül. Kimutatták, hogy az argininnel, hisztidinnel vagy metioninnal való reakció során ez a szerkezet felbomlik, ugyanis ezen aminosavak a ruténiumhoz koordinálódva félszendvics típusú (N,O,N)-kelátos komplexet hoznak létre, ugyanakkor a metioninnal való reakcióban a struktúra sértetlen marad.^{105,106} A tripeptid glutation (H_3gsh) és a $[(\eta^6\text{-bip})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$ kölcsönhatásának tanulmányozása során megállapították, hogy anaerob és fiziológiás körülmények között a $[(\eta^6\text{-bip})\text{Ru}(\text{en})\text{S-GS}]^+$ tioláto-komplex a főtermék, amely O_2 atmoszférában ~ 48 óra alatt a $[(\eta^6\text{-bip})\text{Ru}(\text{en})\text{SO-GS}]^+$ szulfenáto-komplexszé alakul. Kimutatták emellett, hogy a tioláto-komplex nem érzékeny a levegő O_2 -jére, szemben az analóg glutation adduktumokkal.⁷

A szerkezetben a ruténium-komplexek szállítását a transferrin, míg tárolásukat az albumin végzi.⁹² Különböző módszerekkel vizsgálták a KP1019 és a szérumproteinek közötti kölcsönhatást és megállapították, hogy a KP1019 főként az albuminhoz, míg kisebb részben a transferrinhez kötődik. A sejtekhez való transzport bekövetkezhet transferrinfüggő, vagy attól független mechanizmussal is. A transferrin közreműködésével történő felvétel hatékonyabb, ha a transferrin ~ 30 %-ban telítve van $\text{Fe}(\text{III})$ ionokkal.¹⁰⁷ A ciszplatin ugyanolyan mértékben kötődik az albuminhoz, mint a transferrinhez, míg a RAPTA-T esetén egyértelmű transferrin preferencia figyelhető meg.¹⁰⁸ Számos félszendvics és teljes szendvics szerkezetű $\text{Ru}(\text{II})$ komplexről is igazolták, hogy kovalens módon kapcsolódnak a szérumfehérjékhez.¹⁰⁹

A $\text{Ru}(\text{II})$ -vegyületek DNS-hez való kötődésének értelmezéséhez kiterjedten tanulmányozták a nukleinsavakkal és az azokat modellező származékokkal való kölcsönhatásokat, mely vizsgálatok a nem-kovalens kölcsönhatások fontos szerepét támasztották alá a biomolekuláris felismerésben. Az egyik ilyen jelentős nem-kovalens kölcsönhatás a H-kötés kialakulása a félszendvics komplexekben lévő aminocsoport $-\text{NH}$ -ja és a guanin C(6) karbonil-oxigénje között. Ezzel magyarázható az $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{en})\text{X}]^+$ komplexek kiugró affinitása a purinbázis guanin irányába. Ugyanakkor citozinnal és timinnel csak gyenge kötődés valósul meg, míg adeninnel szinte nem is mutatható ki kölcsönhatás (< 5 %).^{7,60} Ebből kifolyólag nem meglepő, hogy az en-t acac-ra cserélve, az $-\text{NH}$ csoport távollétében megváltozik a nukleobázis szelektivitás. A $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{acac})\text{Cl}]$

hasonló affinitást mutat a purinbázis nukleotidokkal szemben, azonban nem figyeltek meg a pirimidinvázis timinhez vagy citozinhoz való kapcsolódást.⁷⁻²⁰ Molekulamechanikai számítások, valamint a 9-etil-adenint tartalmazó $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(9\text{-EtA})(\text{Ph}_2\text{acac})]^+$ kristályszerkezete alapján megállapították, hogy az adeninben lévő C(6)-hoz kapcsolódó aminocsoport és az acetyl-acetonát O-atomja között H-kötés jön létre, amely hozzájárulhat az acac-komplexek adeninnel szemben mutatott szelektivitásához.⁷⁻⁶⁵

Egy másik fontos nem-kovalens stabilizáló erő az ún. „ $\pi\text{-}\pi$ stacking” kölcsönhatás, amely a fémionhoz hexahapto kötésmóddal kapcsolódó lineárisan vagy angulárisan kondenzált aromás ligandum külső gyűrűje és a guanin között jön létre. Ennek eredményeképpen az aromás ligandum konformáció-változáson megy keresztül, amely csökkentheti a Ru(II)komplex sztérikus igényét, mely elősegítheti a DNS-hez való kötődést.⁷⁻¹¹⁰ A „ $\pi\text{-}\pi$ stacking” kölcsönhatások kétféle módon valósulhatnak meg. Az egyik, az ún. beágyazódás (intercalation), amikor a fémorganikus vegyület a bázispárok közötti üres helyeken a szélesebb huroknál „szétesavarja” a DNS kettős spirált. Ilyenkor a guanin a ruténiumhoz koordinálódik, míg az aromás gyűrű beágyazódik a bázispárok közé, azokkal stacking kölcsönhatást kialakítva. A szerkezeti változások, azaz a kettős spirál torzulása funkcionális változásokat idéznek elő: gátolják a DNS transzkripciót, replikációt és a javító folyamatokat.^{7-110,111} Ilyen kölcsönhatást figyeltek meg a CpRu^{II} szerinnel és metionnal alkotott komplexeinek vizsgálata során is. Mindkét fémkomplex kötődik a DNS-hez, de eltérő erősséggel, a metionin komplex DNS-hez való affinitása nagyobb.¹¹² Kristályszerkezetekkel is alátámasztották, hogy a beágyazódás a szélesebb huroknál következik be.¹¹¹ A másik megvalósulási lehetőség a szűkebb huroknál bekövetkező beékelődés (insertion), amelyre jóval kevesebb példa található az irodalomban. Ebben az esetben a fémkomplexek felismerik a DNS hibás bázispárjait – melyek jelenléte a hézagos H-kötések miatt destabilizálja a szerkezetet – és a síkalkatú ligandumot beépítik két sértetlen bázispár közé, miközben teljesen kiszorítják a hibás bázispárokat.⁷⁻¹¹¹

3. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

3.1. Felhasznált vegyszerek és vizsgált ligandumok

A vizsgált ligandumokat az Aldrichtól (acetyl-aceton (Hacac), DL-alanin (Hala), kojisav (Hkoji), maltol (3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-on, Hmalt), szalicilsav (H₂sal), tiron (Htir), ciklobután-1,1-dikarbonsav (H₂cbd), piridinon (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-on, Hdhp), trikarballilsav (H₃tric)), a Reanaltól (DL-szerin (Hser), citromsav (H₃citr)), a Flukától (nátrium-laktát (Na-lact), nátrium-oxalát (Na₂ox)), a Sigmától (DL-izoszerin (Hise)) szereztük be. A munkám során tanulmányozott ligandumok szerkezeti képletei a 23. ábrán láthatóak.

A $[(\eta^6\text{-arén})\text{RuCl}_2]_2$ típusú prekursorok előállításához szükséges $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ -t a Merck, az α -terpinént az Acros, az 1,3,5-triizopropil-benzolt és a ciklohexa-1,3-diént az Aldrich, míg az 1-metil-1,4-ciklohexadiént az SAFC szállította. Az $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{OsCl}_2]_2$ dimer előállításához szükséges OsO_4 -ot a német W.C. Heraus GmbH, Hanau készítette, az $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{IrCl}_2]_2$ -t a Strem Chemicals gyártja.

A komplexek előállításához szükséges NaOMe-ot a Fluka, az AgNO_3 -ot a Reanal, az AgCF_3SO_3 -ot a Merck forgalmazza. A preparatív munka során felhasznált oldószerek közül az acetonitrilt, dietil-étert, diklór-metánt, hexánt és metanolt a Scharlau cég gyártotta, az acetont az Acidum-2 Kft, az absz. etanolt a VWR szállította, míg az etil-acetátot a Sigma-Aldrich-től szereztük be.

A pH-potenciometriás meghatározásokhoz ~0,2 M, pontosan ismert koncentrációjú, karbonátmentes KOH mérőoldatot használtunk, melyet a Merck cég által forgalmazott szilárd KOH pasztilla vízben való oldásával állítottunk elő argon alatt. A titrálások során a mintákban az állandó, 0,20 M ionerősséget a megfelelő mennyiségű Scharlau gyártmányú sók felhasználásával készített 1,00 mol/dm³ koncentrációjú KCl- vagy KNO₃-oldat hozzáadásával biztosítottuk. Az oldategyensúlyi vizsgálatokhoz a ligandumokból – azok további tisztítása nélkül – beméréssel pontos koncentrációjú törzsoldatokat készítettünk.

A $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) vagy $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ törzsoldatokat minden esetben magunk állítottuk elő a megfelelő dimer és AgNO_3 háromszor ioncserélt vizes közegben történő reakciójával, majd a kivált AgCl

szűrésével. A fémionok hidrolízisének visszaszorítása céljából a törzsoldatokhoz minden esetben ismert térfogatú, ~0,2 M, pontosan ismert koncentrációjú HNO₃-oldatot adtunk. Az elkészített törzsoldatok pontos fémion koncentrációjának és savtartalmának meghatározását pH-potenciometriás módszerrel végeztük.

A ¹H NMR mérésekhez használt 99,96 %-os izotóptisztaságú D₂O-t és a 99,8 % izotóptisztaságú (CD₃)₂SO-t a Merck szállította, a minták pH-jának beállítását az ISOTEC Inc. által forgalmazott DCI-, DNO₃- és NaOD-oldatokból készített hígított oldatokkal végeztük, míg a referenciaként alkalmazott nátrium-3-trimetilszilil-1-propánszulfonátot (TSP) és nátrium-2,2-dimetil-2-szilapentán-5-szulfonátot (DSS) az Aldrichtól szereztük be.

3.2. A fémtartalmú dimer prekursorok előállítása

A kloridhidas [(η⁶-arén)MCl₂]₂ (M = Ru, Os) típusú dimer prekursorokat irodalmi receptek alapján, vagy azok kismértékű módosításával állítottuk elő.^{33,34,35,42,43}

A [(η⁶-arén)RuCl₂]₂ (arén = benzol, *p*-cimol (*p*-cym), toluol) típusú vegyületeket a megfelelő ciklohexadiének RuCl₃·3H₂O hatására bekövetkező diszproporciós reakciójával állítottuk elő^{33,34,35}, a szintézis menetét a [(η⁶-*p*-cym)RuCl₂]₂ előállításának példáján keresztül mutatom be. Jól ismert, hogy az aromás ligandum cseréje úgy is megvalósítható, ha a [(η⁶-*p*-cym)RuCl₂]₂ dimert a bevinni kívánt, nagy feleslegben alkalmazott ligandum oldatában vagy olvadékában refluxoltatjuk. Ezzel a módszerrel, az irodalmi receptet részben módosítva állítottuk elő a [(η⁶-tri-*i*Pr)RuCl₂]₂ (tri-*i*Pr = 1,3,5-trizopropil-benzol) prekuzort.⁴³ A [(η⁶-*p*-cym)OsCl₂]₂-t OsO₄-ból kiindulva, kétlépéses reakcióban állítottuk elő irodalmi recept alapján.

A kapott termékek tisztaságát ¹H NMR spektroszkópiás és ESI-MS mérések mellett pH-potenciometriás titrálással is ellenőriztük.

[(η⁶-*p*-cym)RuCl₂]₂ (1)

2,05 g (7,84 mmol) RuCl₃·3H₂O-t feloldottunk 100 ml, előzőleg fél órán át nitrogénezzett absz. etanol és 15,0 ml α-terpinén elegyében, majd az oldatot 4 órán át refluxoltattuk 105 °C-on tartott olajfürdőben N₂ atmoszféra alatt.

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

Szobahőmérsékletre való lehülés után fagyasztóban hagytuk állni a reakcióelegyet egy éjszakán át. A kivált sötétvörös kristályokat másnap kiszűrtük, többször kevés absz. etanollal mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 1,99 g (83 %).

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆, 298 K, TSP): $\delta = 5,82$ [d, 2H, Ar(-CH), J = 6,30 Hz], $\delta = 5,77$ [d, 2H, Ar(-CH), J = 6,30 Hz], $\delta = 2,83$ [m, 1H, (-CH)], $\delta = 2,09$ [s, 3H, (-CH₃)], $\delta = 1,19$ [d, 6H, -CH(CH₃)₂, J = 6,66 Hz]

[(η^6 -benzol)RuCl₂]₂ (2)

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆, 298 K, TSP): $\delta = 5,97$ [s, 6H, Ar(-CH)]

[(η^6 -toluol)RuCl₂]₂ (3)

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆, 298 K, TSP): $\delta = 5,69 - 6,01$ [m, 5H, Ar(-CH)], $\delta = 2,14$ [s, 3H, (-CH₃)]

[(η^6 -tri-iPr)RuCl₂]₂ (4)

603,7 mg (0,986 mmol) [(η^6 -p-cym)RuCl₂]₂-t feloldottunk 60 ml 1,3,5-triizopropil-benzolban, majd intenzív keverés mellett 30 percen át refluxoltattuk N₂ alatt. Szobahőmérsékletre való lehülés után az oldatot egy éjszakára a fagyasztóba tettük, másnap a kivált szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtük, hexánnal mostuk. Az így kapott piros port diklór-metánnal extraháltuk, majd a kivált fekete, iszapszerű, oldhatatlan anyagot vattacsomón való szűréssel eltávolítottuk. A szűrletet szárazra pároltuk, majd a képződött barna port hexánban oldottuk, és az oldatot -20 °C-on tartottuk ~24 órán át. Halványbarna kristályok váltak ki, melyet szűrtünk, hexánnal mostunk és vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 352,7 mg (48 %)

¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆, 298 K, TSP): $\delta = 5,74$ [s, 3H, Ar(-CH)], $\delta = 2,91$ [m, 3H, (-CH)], $\delta = 1,23$ [d, 18H, -CH(CH₃)₂, J = 6,66 Hz]

[H₂OsCl₆] (5)

Csiszolatos gömblombikba 120 ml cc. HCl-at tettünk, és 4 db, egyenként 1,000 grammos (3,937 mmol) OsO₄ ampullát gondosan megtisztítva a sósavba törtünk. CaCl₂-os csővel ellátott golyóshűtőt helyeztünk rá, majd kevertetés mellett 44 órán keresztül forraltuk olajfürdőn. A pirosas oldatot ezután 50 °C-on rotáltuk, majd

további 1 órán át vákuumban szárítottuk. A kapott pirosas színű, olajszerű anyagot analitikai vizsgálatok nélkül használtuk fel a következő lépésben.

$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{OsCl}_2]_2$ (6)

70 ml, nitrogénnel átbuborékolgatott absz. etanolban feloldottuk az előzőleg kapott $[\text{H}_2\text{OsCl}_6]$ -ot, hozzáadtunk 30 ml α -terpinént, majd 105 °C-on refluxoltattuk 50 órán át N_2 atmoszférában. A reakcióelegyet egy napig hűtőszekrényben tároltuk, mire a barnáspiros oldatból nagyszemcsés kristályok váltak ki, kevés porszerű sárga anyaggal. A szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtük, hideg absz. etanollal mostuk és vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 4,15 g (33 %). A nyersterméket kb. 300 ml absz. EtOH-ból átkristályosítottuk. A narancssárga csillogó kristályokat üvegszűrőn szűrtük, hideg absz. etanollal mostuk és vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 2,79 g (22 %).

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6 , 298 K, TSP): $\delta = 6,08$ [d, 2H, Ar-(CH), $J = 5,96$ Hz], $\delta = 5,99$ [d, 2H, Ar-(CH), $J = 5,96$ Hz], $\delta = 2,73$ [m, 1H, (-CH)], $\delta = 2,13$ [s, 3H, (-CH₃)], $\delta = 1,19$ [d, 6H, -CH(CH₃)₂, $J = 7,02$ Hz]

IR (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): $\nu_{\text{C-H}} = 2868$, $\nu_{\text{C-H}} = 2924$, $\nu_{\text{C-H}} = 2960$, $\nu_{\text{Ar-H}} = 3042$

ESI-MS : $m/z = 743,192$ [$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}\}_2(\mu^2\text{-OMe})_3$]⁺, $751,094$ [$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}\}_2(\mu^2\text{-OMe})(\mu^2\text{-Cl})_2$]⁺, $729,177$ [$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}\}_2(\mu^2\text{-OMe})_2(\mu^2\text{-OH})$]⁺

3.3. A félszendvics komplexek előállítása

$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hcitr})]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ (7)

62,54 mg (0,1021 mmol) (1) kiindulási dimer 5 ml metanolos oldatához 43,18 mg (0,2055 mmol) citromsavat adtunk, és N_2 alatt kevertettük 5 percig szobahőmérsékleten, majd az oldathoz 45,33 mg (0,8391 mmol) NaOMe-ot adtunk és tovább kevertettük 1 órán át. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároltuk, diklór-metánnal extraháltuk, majd az így kapott oldat bepárlásával nyert olajszerű anyagot metanolban oldottuk, és dietil-étert csepegtettünk hozzá kezdődő kristálykiválásig. Az elegyet -20 °C-on tartottuk egy éjszakán át, majd a kivált sárga kristályokat szűrtük, dietil-éterrel mostuk, vákuumban szárítottuk.

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

Kitermelés: 9,00 mg (9,3 %).

Elemanalízis: C₁₇H₂₆O₉Ru összetételre számolt [C: 42,95; H: 5,51]; mért [C: 42,78; H: 5,70]

¹H NMR (360 MHz, D₂O, 298 K, TSP): $\delta = 5,80$ [d, 2H, Ar-(CH), J = 5,94 Hz], $\delta = 5,56$ [d, 2H, Ar-(H), J = 5,94 Hz], $\delta = 2,82$ [m, 1H, -CH(CH₃)₂], $\delta = 2,52$ [m, 4H, -CH₂(citr)], $\delta = 2,20$ [s, 3H, (-CH₃)], $\delta = 1,30$ [d, 6H, -CH(CH₃)₂, J = 6,66 Hz]

IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): $\nu_{\text{O-H}} = 3437$ (s), $\nu_{\text{C-H}} = 3063$ (w), $\nu_{\text{C-H}} = 2965$ (m), $\nu_{\text{C-H}} = 2926$ (m), $\nu_{\text{C-H}} = 2874$ (w), $\nu_{\text{COOas}} = 1718$ (m), $\nu_{\text{COOas}} = 1634$ (m), $\nu_{\text{COOs}} = 1387$ (s)

2[(η^6 -p-cym)Ru(Hcitr)]·3H₂O (8)

Az anyalúgot, melyből (7) vált ki bepároltuk, a visszamaradó anyagot vízben oldottuk. Az így kapott sárga oldatból szobahőmérsékleten való állás közben, lassan bepárlódva röntgendiffrakciós analízisre közvetlenül alkalmas sárga kristályok váltak ki.

[(η^6 -p-cym)Ru(ise)](CF₃SO₃)·0,5H₂O (9)

159,5 mg (0,2 mmol) [(η^6 -p-cym)(aceton)₃](CF₃SO₃)₂ 6 ml száraz metanolos oldatához 21,02 mg (0,2 mmol) Hise-t, majd 21,60 mg (0,4 mmol) NaOMe-et adtunk, és N₂ alatt kevertettük szobahőmérsékleten 3 órán át. Az oldatot rotációs vákuumbepárlón bepároltuk, a visszamaradó anyagot etanolban oldottuk, majd leszűrtük. Az oldatból -20 °C-on néhány nap alatt halványsárga mikrokristályok váltak ki. A kissé higroszkópos komplexet gyorsan szűrtük, kevés hideg etanollal mostuk és vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 61,10 mg (61 %).

Elemanalízis: C₁₄H₂₁F₃NO_{6,5}RuS összetételre számolt [C: 33,80; H: 4,26; N: 2,82; S: 6,45]; mért [C: 33,48; H: 4,02; N: 2,81; S: 6,54]

¹H NMR (360 MHz, D₂O, 298 K, TSP): $\delta = 5,62$ [dd, 2H, Ar-(CH), J = 5,72 Hz], $\delta = 5,38$ [dd, 2H, Ar-(CH), J = 5,72 Hz], $\delta = 3,68$ [d, 2H, -CH₂(ise), J = 3,49 Hz], $\delta = 2,72$ [m, 1H, -CH(CH₃)₂], $\delta = 2,13$ [s, 3H, (-CH₃)], $\delta = 2,03$ [t, 1H, -CH(ise)], $\delta = 1,25$ [dd, 6H, -CH(CH₃)₂]

IR (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): $\nu_{\text{O-H}} = 3445$ (br), $\nu_{\text{Ar-H}} = 3301$ (w), $\nu_{\text{NH}_2} = 3165$, $\nu_{\text{C-H}} = 2971$ (m), $\nu_{\text{C=O}} = 1658$ (m), $\nu_{\text{C-C}} = 1635$ (s), $\nu = 1472$ (s), $\nu = 1251$ (vs), $\nu = 1171$ (s), $\nu = 1031$ (s, triflát), $\nu = 638$ (s, triflát), $\nu = 517$ (s, triflát)

ESI-MS: $m/z = 340,045$ $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3]^+$, $362,028$ $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3\text{-H+Na}]^+$, $679,086$ $[\text{2M-2CF}_3\text{SO}_3\text{-H}]^+$, $700,068$ $[\text{2M-2CF}_3\text{SO}_3\text{-2H+Na}]^+$, $374,016$ $[\text{M-CF}_3\text{SO}_3\text{-H+Cl}]^-$, $488,005$ $[\text{M-H}]^-$

3.4. A fémion törzsoldatok előállítása

A vizes fémion törzsoldatokat minden esetben a kloridhidas dimer prekursorok kloridmentesítésével állítottuk elő az 5,00 – 20,0 mM koncentráció-tartományban, sztöchiometrikus mennyiségű megfelelő ezüst só (AgNO_3 , AgCF_3SO_3 , AgClO_4) hozzáadásával. A fémionokat összekötő kloridhidak vizes közegben felbomlanak, a dimer szétesik monomerjeire, s az így szabaddá váló koordinációs helyeket vízmolekulák foglalják el, melyek könnyen helyettesíthetőek. A törzsoldatkészítést a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ kloridmentesítésének példáján keresztül mutatom be.

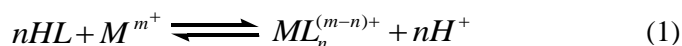
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ törzsoldat készítése

119,7 mg (0,1954 mmol) $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ dimert és 132,8 mg (0,7816 mmol) AgNO_3 -ot 5 ml ~0,2 M, pontosan ismert koncentrációjú HNO_3 -oldat és kevés háromszor ioncserélt víz elegyében, 30 percig, fénytől védve kevertettünk a dimer teljes feloldódásáig. A kivált AgCl -ot vattacsomón kiszűrtük, majd az oldatot veszteség nélkül 25,00 ml-es mérőlombikba szűrtük 0,45 μm pórusméretű, regenerált cellulóz alapanyagú fecskendő előtétiszűrő (Vialab Magyarország Kft.) segítségével és a mérőlombikot vízzel jelre töltöttük.

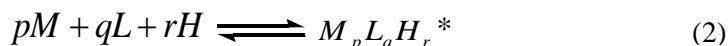
3.5. A vizsgálati módszerek elvi alapjai, alkalmazott kísérleti körülmények

3.5.1. pH-potenciometria

A pH-potenciometria az oldatfázisban lejátszódó komplexképződési folyamatok egyensúlyi vizsgálatának legáltalánosabb kísérleti módszere. Alkalmazhatóságának feltétele, hogy a ligandum fémionhoz történő koordinációját mérhető pH-effektus kísérje, azaz a komplexképződés az oldat pH-jának megváltozásával járjon. Mivel a deprotonált ligandumok gyenge bázisnak tekinthetők, ezért a komplexképződés kompetitív reakciót jelent a H^+ -ion és a fémion között, mely az alábbi egyensúllyal jellemezhető:



A H^+ -ionok felszabadulásának eredményeképpen a pH méréséből következtetni tudunk a képződő komplex(ek) stabilitására. A bruttó komplexképződési folyamatra a következő általános egyensúly írható fel:



ahol M : fémion, L : teljesen deprotonált ligandum, H : proton

p, q, r : sztöchiometriai együtthatók

(*A részecskék töltését az egyszerűbb kezelhetőség miatt nem tüntettük fel.)

A képződő részecskék stabilitási szorzata:

$$\beta_{pqr} = \frac{[M_p L_q H_r]}{[M]^p [L]^q [H]^r} \quad (3)$$

A kísérleti adatokból a fémkomplexekre meghatározott stabilitási szorzatokat a SUPERQUAD¹¹³ és a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén kifejlesztett PSEQUAD¹¹⁴ nevű számítógépes programmal számítottuk ki. A kiértékelés során bemenő adatként szerepelnek a mérőoldat térfogat – pH kísérleti adatpárok mellett a komponensek (M, L, H), valamint az asszociátumok (a ligandum különböző protonáltsági fokú részecskéi, $M_p L_q H_r$ fémkomplexek és hidroxidkomplexek) száma és azok összetétele az M, L és H komponensekre

nézve (p, q, r), továbbá az asszociátumok ismert vagy ismeretlen (közelítő) protonálódási állandói vagy stabilitási szorzatai. Ezek mellett további szükséges paraméterként meg kell adnunk a komponensek kiindulási teljes koncentrációját, a minta kiindulási térfogatát, a mérőoldat koncentrációját, a víziionszorzatot és a műszer által kijelzett pH-értéknek egyensúlyi koncentrációval kifejezett pH-értékre történő átszámításához szükséges ún. Irving-féle korrekciós tényezőt.¹¹⁵ A program a keresett stabilitási szorzatokat az M, L és H komponensekre felírt anyagmérlegek (4-6 egyenletek) megoldásával adja, ahol n a rendszerben képződő asszociátumok száma.

$$c_H = [H] + \sum_{i=1}^n r_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r \quad (4)$$

$$c_M = [M] + \sum_{i=1}^n p_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r \quad (5)$$

$$c_L = [L] + \sum_{i=1}^n q_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r \quad (6)$$

A program az általunk feltételezett asszociátumok és közelítő stabilitási szorzatok figyelembevételével, Newton-Raphson iterációval végzi a közelítést mindaddig, míg a mérőoldatra nézve a $\Sigma(V_{\text{mért}} - V_{\text{számolt}})$ értéke minimumot ad (V : a hozzáadott mérőoldat térfogata). Valamennyi megadott pH-értéknél kiszámolja az összes képződő részecske egyensúlyi koncentrációját és az adott pontokhoz tartozó standard deviáció értékét. Az iterációsorozat végén megkapjuk a finomított stabilitási állandókat, a kísérleti és a számított titrálási görbék pontjaihoz tartozó $|V_{\text{mért}} - V_{\text{számolt}}|$ értékek átlagát (illesztési paraméter) és egy adott, kiválasztott komponensre vonatkozóan – ami általában a fémion – kirajzolja az asszociátumok koncentráció-eloszlási görbáját a pH függvényében. A dolgozatban található táblázatokban szereplő stabilitási állandók megadásakor a zárójelben szereplő szám az állandó utolsó számjegyével azonos nagyságrend szerinti standard deviáció értékét jelöli. A feltételezett asszociátumok egy adott összességét nevezzük a rendszer egy modelljének. Az a modell fogadható el, mely kémiai megfontolások alapján értelmezhető, és amelynél az illesztési paraméter a legkisebb. Az elfogadott illesztési paraméter minden esetben kisebb volt, mint $1 \cdot 10^{-2} \text{ cm}^3$. A dolgozatban

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

szereplő koncentrációeloszlási görbéket a SED program Windows alatt futó változatával, a MEDUSA-val szerkesztettük meg a képződő komplexek összetétele és stabilitási állandója, valamint a komponensek koncentrációjának ismeretében.¹¹⁶

A fémkomplexek protonálódási folyamatainak jellemzésére gyakran használunk ún. származtatott állandókat ($\log K^*$), melyek a koordinálódó ligandumok eltérő bázicitásának figyelembevételével lehetővé teszik a különböző ligandumokkal képzett komplexek stabilitásának az összehasonlítását. A $\log K^*$ értékének kiszámításához a megfelelő proton-kicserélődési egyensúlyi folyamatokat kell figyelembe vennünk. Minél nagyobb a K^* , annál stabilisabb komplexet képez az adott fémion az adott ligandummal. Egy adott komplex protonvesztését a pK (MLH_n/MLH_{n-1}) értékkel jellemezzük, melyet az alábbi általános egyenlettel számíthatunk ki:

$$\log \beta(MLH_n) - \log \beta(MLH_{n-1}) = pK(MLH_n / MLH_{n-1}) \quad (7)$$

A pH-potenciometriás méréseket állandó, $I = 0,20 \text{ mol/dm}^3$ KCl vagy KNO_3 közegben végeztük. A Cl^- -tartalmú minták esetében *Mettler Toledo DL50* típusú, DG 114-SC kombinált üvegelektóddal felszerelt készüléket használtunk, míg a NO_3^- -tartalmúaknál *Mettler Toledo T50* készüléket, melyhez 6.0255.100 típusú Metrohm double junction elektródot csatlakoztattunk. A titrálásokhoz kalibrált, mérőképes rendszerre van szükség. A mérőrendszer hitelesítését $0,0500 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációjú KH-ftalát oldatra ($t = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $pH = 4,008$), valamint a vízionszorzat ($I = 0,20 \text{ mol/dm}^3$ (KCl), $t = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $pK_w = 13,756 \pm 0,01$) értékére történt. A mért pH értékből a hidrogénion-koncentráció számolására az Irving és munkatársai által javasolt módszert alkalmaztuk.¹¹⁵ A mérőoldatként alkalmazott lúgoldat pontos koncentrációját valamennyi esetben ismert koncentrációjú kálium-hidrogén-ftalátra határoztuk meg a kapott titrálási görbe Gran-féle linearizálásával.¹¹⁷

Valamennyi általunk vizsgált rendszert vizes oldatban tanulmányoztuk. Az egyensúlyi méréseknél a minták hőmérséklete $25,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ volt, melyet ultratermosztáttal tartottunk állandó értéken. A méréseket argon atmoszféra alatt végeztük, ahol a mintán átbuborékolgatott gázáram egyben a kevertetést is biztosította. A titrálásokat a $pH = 2,0 - 11,5$ tartományban végeztük, mivel ebben a tartományban hanyagolható el a diffúziós potenciálok különbsége az alkalmazott elektródok esetében. A minták kiindulási térfogata $15,0 \text{ ml}$ és $50,0 \text{ ml}$, míg a

mintákban a ligandum koncentrációja 4,00–6,00 mM között változott a rendelkezésre álló vegyületek mennyiségétől és oldékonyságától függően. Csapadékkiválás esetén pH-tól függetlenül leállítottuk a méréseket. A ligandumok savi disszociációs állandóit külön titrálásokban, csak a ligandumot tartalmazó mintákban határoztuk meg. A kiértékeléshez a SUPERQUAD nevű programot használtuk¹¹³, amely a ligandum savi disszociációs állandói mellett a kiindulási ligandum- és proton-koncentrációk finomítására is képes. A komplexképződést 1:1 - 1:4 fémion-ligandum arányok között tanulmányoztuk, néhány esetben pedig fémfelesleg alkalmazása mellett is végeztünk titrálásokat, melyekhez 2:1 arányú mintákat állítottunk össze. Az egyensúly elfogadásának feltétele az volt, hogy a mért potenciál 11 másodperc alatt kevesebb, mint 0,02 mV-ot változzon.

A pH-potenciometriás vizsgálatok során kapott eredmények alapvető fontosságúak a komplex vegyületek kémiájában, azonban van néhány hiányosságuk. Előfordulhat ugyanis, hogy egy rendszer több, kémiaiailag reális modellel is közelítőleg egyformán jól leírható, vagy két részecske képződése azonos pH-effektussal jár, s ebből kifolyólag a módszerrel egymástól nem különböztethetők meg. Mivel az ezzel a módszerrel meghatározott makroállandók csak molekuláris szinten jellemzik a rendszert, nem adnak közvetlen felvilágosítást a kötémódokra, kötési izomerekre, továbbá a geometriára vonatkozóan, ezért egy rendszer egzakt oldategyensúlyi jellemzéséhez egyéb, szerkezeti információkat nyújtó vizsgálatok is szükségesek (pl. UV-látható spektrofotometria, NMR spektroszkópia).

3.5.2. UV-látható spektrofotometria

UV-látható spektrofotometriás méréseket végeztünk a fémionok hidrolitikus tulajdonságainak tanulmányozására.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex UV-Vis spektrumában pH = 2,74-nél két jellegzetes elnyelési sáv figyelhető meg $\lambda = 419$ nm-nél ($\epsilon = 810 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) és 331 nm-nél ($\epsilon = 1100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Mind a hulláhhossz, mind a moláris abszorbancia értékek arra utalnak, hogy töltésátviteli sávokról van szó. A CT (charge transfer) sávok jellemzően az UV-tartományban jelennek meg, de ha a töltésátviteli elektronátmenet energiája kicsi, akkor a hozzá tartozó sáv áttolódhat a látható

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

színképtartományba. pH = 4,00 felett lecsökken az abszorpciós sávok intenzitása és egy új sáv jelenik meg 256 nm-nél, pH = 9,50 felett pedig nem figyelhető meg újabb változás a spektrumban. A spektrumsorozatban egy jól definiált izobesztikus pont is megjelenik, ami arra utal, hogy a [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ akvakomplex mellett egy másik részecske, feltehetően a [{(η^6 -*p*-cym)Ru}₂(μ^2 -OH)₃]⁺ is jelen van.⁵⁵

A spektrumokat *Perkin Elmer Lambda 25* típusú kétsugaras fotométeren rögzítettük, valamennyi esetben 1,000 cm-es úthossz alkalmazása mellett. Az adott hullámhosszon regisztrált spektrumból a képződő komplexek szerkezetére, geometriájára tudunk következtetni, emellett a Lambert-Beer törvény ($A = \epsilon \cdot c \cdot l$) mennyiségi meghatározásra is lehetőséget ad. A spektrumok kiértékelését, a termodinamikai stabilitási állandók meghatározását a PSEQUAD¹¹⁴ programmal végeztük el.

3.5.3. ¹H NMR spektroszkópia

Az aromás ligandumok cseréjével előállított fém prekursorok, valamint a komplexek azonosítása és tisztaságuk ellenőrzése céljából felvettük azok ¹H NMR spektrumait, továbbá a Ru(II)-citrát rendszer esetében ¹³C NMR méréseket is végeztünk. Az NMR spektroszkópia mindemellett kiválóan alkalmas a ligandumok protonálódási folyamatainak és a fémkomplexek oldatbeli szerkezetének vizsgálatára is. Az általunk tanulmányozott vegyületek kis spinszámú, diamágneses komplexek, melyekben a fémion elektronszerkezete d⁶ (Ru²⁺, Os²⁺, Ir³⁺), azaz alkalmasak NMR spektroszkópiás vizsgálatokra.

A vizsgált ligandumok azonos összetételű mintáinak különböző pH* értékeken felvett spektrumaival információt kaphatunk a deprotonálódási folyamatokról, majd a fent említett diamágneses ionok jelenlétében regisztrált spektrumok révén a komplexképződési folyamatokról. A legtöbb esetben az NMR időskálához viszonyított lassú ligandumcsere miatt a szabad és a komplexben kötött fémion (és/vagy ligandum) jelei elkülönültek egymástól, a megfelelő protonokhoz rendelhető kémiai eltolódás értékek változásaiból pedig következtethetünk a ligandum fémionhoz való koordinálódására. A mérések során a vizes közegbeli pufferre kalibrált pH-mérő által kijelzett értékek a D₂O oldatokban pH* értékeknek felelnek meg. A minták elkészítésekor a ligandumokat

D₂O-ban oldottuk, a fémiont pedig 8,00–20,0 mM koncentrációjú vizes oldatok formájában használtuk (I = 0,20 M KCl vagy KNO₃). A spektrumok felvételéhez hasonló koncentrációjú és fémion – ligandum arányú oldatokat készítettünk, mint amit a pH-potenciometriánál alkalmaztunk. Az oldatok pH* értékeit DCl-, DNO₃- és NaOD-oldatok segítségével állítottuk be a kívánt értékekre, belső standardként nátrium-3-trimetilszilil-propánszulfonátot (TSP) vagy nátrium-2,2-dimetil-2-szilapentán-5-szulfonátot (DSS) alkalmaztunk.

A pH* értékek pH skálára az irodalomból vett módszer segítségével a (8) egyenlettel számolhatóak át.¹¹⁸

$$pH = 0,930pH^* + 0,40 \quad (8)$$

A ¹H NMR spektrumok felvétele Bruker AM360 típusú FT-NMR készüléken történt, míg a ¹³C NMR spektrumokat Bruker Avance DRX-500 típusú készülékkel rögzítettük. A spektrumokat X-WinNMR programmal regisztráltuk, kiértékelésüket az WIN-NMR 960901 verziószámú Bruker szoftverrel végeztük el.

3.5.4. Elektroporlasztásos ionizációjú tömegspektrometria (ESI-TOF-MS)

A tömegspektrometria az egyik legáltalánosabban használható és legjobb kimutatási képességekkel rendelkező analitikai eljárás, amely egyaránt alkalmas szerves és szervetlen vegyületek minőségi elemzésére. Alkalmazásának korlátja, hogy csak gázállapotú vagy a mérőberendezésben azzá alakítható anyagok vizsgálatára alkalmas.

A mérés első lépése a minta gázállapotba hozása, a vizsgált molekulát a gerjesztés során ionos formába kell hozni. Az ionizáció egyik lehetséges megvalósítása az elektroporlasztás, amely a lágy ionizációs technikák közé tartozik. Az ESI-MS körülmények között a fragmentáció csak igen kismértékű, így lehetséges a komplexhez rendelhető direkt jel észlelése. A vizsgált komplexképződési folyamatokban a képződött részecskék töltésétől függően a méréseket pozitív és/vagy negatív módban is elvégeztük. A megfelelő jel beazonosítása minden esetben a megfelelő tömeg/töltés arány (m/z érték) és a jellemző izotópeloszlás alapján történt. Egy adott komplex pontos molekulatömegének ismerete jelentős segítséget nyújthat a más spektroszkópiai módszerekkel feltételezett szerkezet alátámasztásában.

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

A méréseket a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén *Dr. Nagy Lajos* végezte. Vizsgálatainkhoz a fémiont 1,00–1,50 mM koncentrációban tartalmazó mintákat állítottunk össze vizes közegben, melyeket a vizsgálat tárgyától függően különböző pH értékeken, különböző fémion–ligandum (1:1, 1:2) és fémion - Cl⁻ (1:1 – 1:30) arányok mellett tanulmányoztunk. A kísérletekhez *Bruker Biotof II ESI-TOF* készüléket, Cole Palmer 74900 pumpát használtunk és 2 μ l/min áramlási sebességnél mértünk. A szárító gáz (N₂) hőmérsékletét 100 °C-on tartottuk, a porlasztógáz (N₂) nyomása 207 kPa, míg a kapillárisra kapcsolt feszültség 4500 V, 120 V, 40 V és 30 V volt. Az adatgyűjtést BioTOF v 2.2, míg az adatfeldolgozást XmassBioTOF v 6.0.0 szoftver végezte.

3.5.5. Egyéb szerkezetvizsgáló módszerek

A szilárd komplexek szerkezeti jellemzésére infravörös spektroszkópiát, elemanalízist és egykristály röntgenkristallográfiát is alkalmaztunk. Az IR méréseket KBr pasztillás módszerrel, *Perkin Elmer FTIR 1000 PC* típusú készülékkel végeztük. Az egykristályok vizsgálata *Bruker-Nonius MACH3* diffraktométerrel, szobahőmérsékleten és légköri nyomáson történt. A sugárforrás a Mo karakterisztikus K α sugárzása volt, melynek hullámhossza 0,71073 Å. A mérési adatokból a szerkezet meghatározása SIR-92 program segítségével történt a legkisebb négyzetek módszerével.¹¹⁹

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK

4.1. A prekursorok előállítása

Munkánk során a kloridhidas dimer prekursorokat irodalmi receptek alapján állítottuk elő a 3.2. fejezetben leírtak szerint.

Az aromás csoportot tartalmazó félszendvics Ru(II)komplexek kloridhidas prekursorai viszonylag könnyen előállíthatóak a megfelelő ciklohexadiének $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ hatására bekövetkező diszproporciójával. Ezzel a módszerrel állítottuk elő a $[(\eta^6\text{-benzol})\text{RuCl}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ és $[(\eta^6\text{-toluol})\text{RuCl}_2]_2$ kiindulási anyagokat.

Mivel a $[(\eta^6\text{-tri-}i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ komplex előállításához szükséges ciklohexadién nem állt rendelkezésünkre, ezért egy másik, az irodalomból ugyancsak ismert módszert alkalmaztunk: a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ -t fél órán át refluxoltattuk a bevinni kívánt ligandum oldatában. Szükség esetén etanolból kristályosítottuk át a képződő komplexeket.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{OsCl}_2]_2$ ESI-MS vizsgálata során különböző metoxihidas, illetve vegyes hidoxido-metoxido- és klorido-metoxidohidas komplexek jelenlétét mutattuk ki. Ezen komplexek képződésének az lehet a magyarázata, hogy az Os-dimert metanolos oldata formájában juttattuk be a készülékbe. A feltehetően csak ESI körülmények között képződő és stabilis részecskék megjelenéséhez az is hozzájárulhatott, hogy két mérés között metanolos mosást alkalmaztunk.

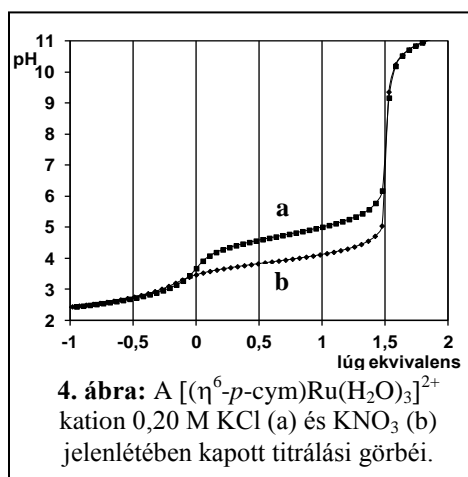
A termékek tisztaságát ^1H NMR spektroszkópiás mérésekkel ellenőriztük, emellett néhány esetben IR spektroszkópiát és elemanalízist alkalmaztunk.

4.2. $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ típusú kationok hidrolitikus tulajdonságainak vizsgálata

4.2.1. A $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízise

Ahogy azt már a *Bevezetés és célkitűzések* c. fejezetben említettem, a Debreceni Egyetemi Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportjában korábban már tanulmányozták a $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízisét 0,20 M KCl háttélelektrolit jelenlétében, azonban a felállított, csak hidroxidokomplexeket tartalmazó modell a fémion és kloridion közötti közvetlen kölcsönhatásra vonatkozóan nem adott felvilágosítást.

A $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvaion 0,20 M KCl és KNO_3 ionerősség mellett kapott titrálási görbéit* (4. ábra) összehasonlítva megállapítható, hogy a koordinálódásra képes kloridionok jelenlétében nagyobb pH-n indul meg a fémion



4. ábra: A $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation 0,20 M KCl (a) és KNO_3 (b) jelenlétében kapott titrálási görbéi.

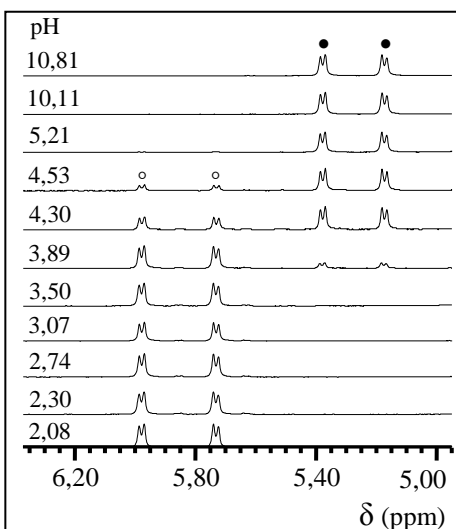
hidrolízise, mint a nem koordinálódó nitrátionokat tartalmazó rendszerben. Ez egyértelműen kloridokomplexek képződésére utal. pH = 6-tól a görbék együtt futnak, azaz szerkezetileg azonos részecskék képződnek, míg az 1,5 ekvivalens lúgfogyás az irodalomból jól ismert $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ komplex képződését támasztja alá.⁵⁵ A NO_3^- tartalmú rendszer titrálási görbéje egyetlen hidroxidokomplex, a $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ feltételezésével

írható le a legjobban, melynek stabilitási állandóját a 2. táblázatban tüntettem fel.

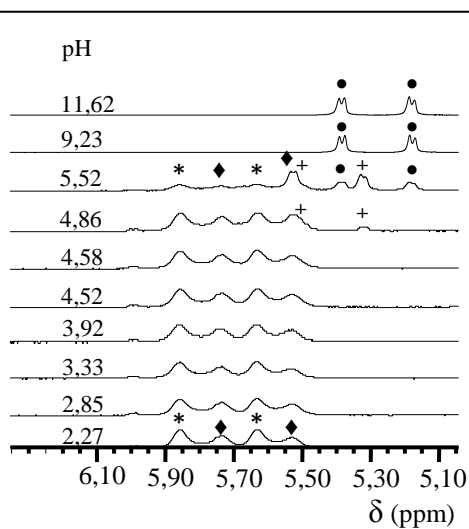
A kloridionok hatását is figyelembe vevő modell megalkotásához további vizsgálatokra volt szükség, melynek érdekében ^1H NMR méréseket végeztünk. Az elvégzett szisztematikus mérésorozatok két csoportra oszthatóak: állandó ionerősség mellett különböző pH-értékeken, illetve állandó pH-n különböző

* Negatív lúg ekvivalens érték savfelesleget jelent a mintában.

kloridion koncentrációk mellett rögzítettük a spektrumokat. Az 5. ábrán a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation $0,20\text{ M KNO}_3$ ionerősség mellett, különböző pH-értékeken D_2O -ban felvett spektrumai láthatóak. A komplexképződést a $p\text{-cym}$ aromás hidrogénjeihez rendelhető dubletteken követtük. A megjelenő dublettek száma attól függ, hogy hányféle kémiai környezetben van jelen a Ru(II) adott körülmények között, ezáltal számszerűsíthetőek a részecskék, emellett a jelek intenzitásarányából mennyiségi következtetéseket is levonhatunk. Ahogyan az az 5. ábrán megfigyelhető, Cl^- ionok távollétében – a pH-metriás eredményekkel összhangban – kétféle részecske látható a teljes pH-tartományban. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex (◦) jelei mellett pH = 3,89-nél megjelennek a $\{[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$ hidroxidokomplexhez (•) rendelhető dublettek, majd a pH további emelésével ez a részecske válik dominánssá. Ezzel szemben $0,20\text{ M KCl}$ jelenlétében már erősen savas körülmények között is a 6. ábrán látható kétféle



5. ábra: A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ pH-függő ^1H NMR spektrumai ($I = 0,20\text{ M KNO}_3$, $c_{\text{Ru}} = 10,04\text{ mM}$).

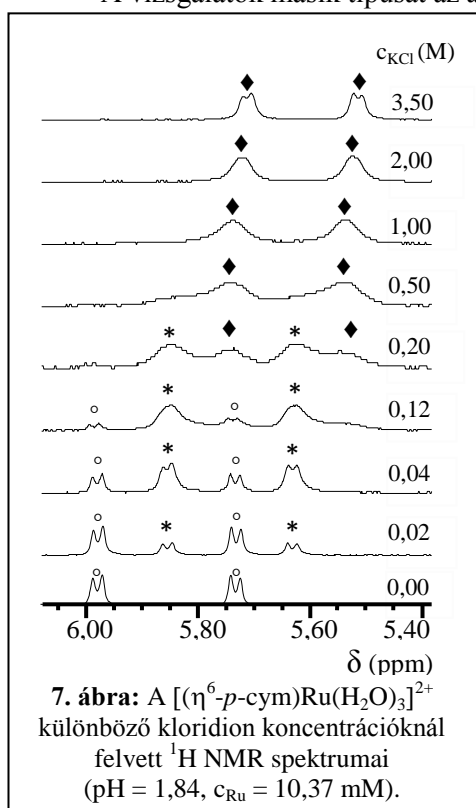


6. ábra: A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ pH-függő ^1H NMR spektrumai ($I = 0,20\text{ M KCl}$, $c_{\text{Ru}} = 10,05\text{ mM}$).

részecske jelenik meg. Mivel gyakorlatilag elhanyagolható mennyiségben van jelen az akvakomplex, ezek a jelek kloridokomplexekhez rendelhetőek. A jelszélesedés arra utal, hogy a kétféle kloridos részecske, (*) és (♦) között gyors a csere az NMR időskálán. Ebben a rendszerben is megjelenik a három hidroxidohidas komplex jele (•), azonban egyértelműen látszik, hogy kloridionok jelenlétében háttérbe szorul a

hidrolízis, ugyanis a fémion hidrolízisének pH-tartománya a nitrátos rendszerhez képest eltolódik a nagyobb pH-értékek felé. Egy szűk pH-tartományban, pH = 4,86-nál és 5,52-nél egy újabb jel, a (+) is megjelenik. Mivel ez a részecske savas körülmények között nem, csak a fémion hidrolízisével párhuzamosan jelenik meg, továbbá nem detektálható kloridionok távollétében (5. ábra), (+) feltehetően valamilyen vegyes hidroxido-kloridokomplexhez rendelhető.

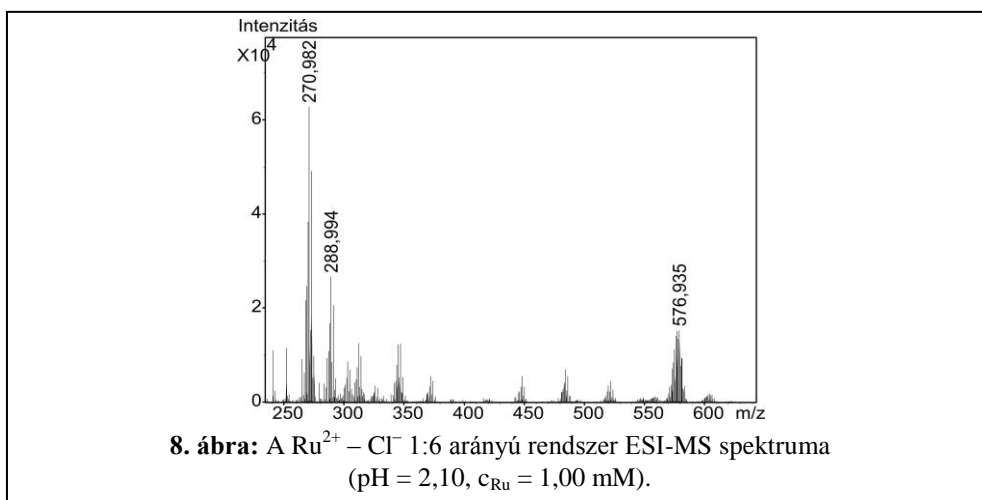
A vizsgálatok másik típusát az állandó pH-n, különböző KCl koncentrációk



mellett végzett mérések alkották. Savas körülmények között (pH = 1,84) kloridionok távollétében a (°) $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ dublettjei vannak jelen, majd a c_{Cl^-} növelésével egy újabb részecske, (*) jelenik meg (7. ábra). Mivel ezen a pH-értéken a fémion hidrolízise kizárható, ez a részecske csak kloridokomplex lehet. A kloridionok koncentrációjának növelésével (*) mennyisége nő, az akvakomplex mennyisége csökken, majd $c_{\text{Cl}^-} = 0,12$ M-nél és afölött a jelek kiszélesedésével párhuzamosan egy újabb részecske, a (◆) kloridokomplex jelenik meg. Nagyobb ionerősségeknél ($c_{\text{Cl}^-} > 1,00$ M) a jelek kismértékben eltolódnak a nagyobb térerősségek felé, ami a diamágneses szuszceptibilitás

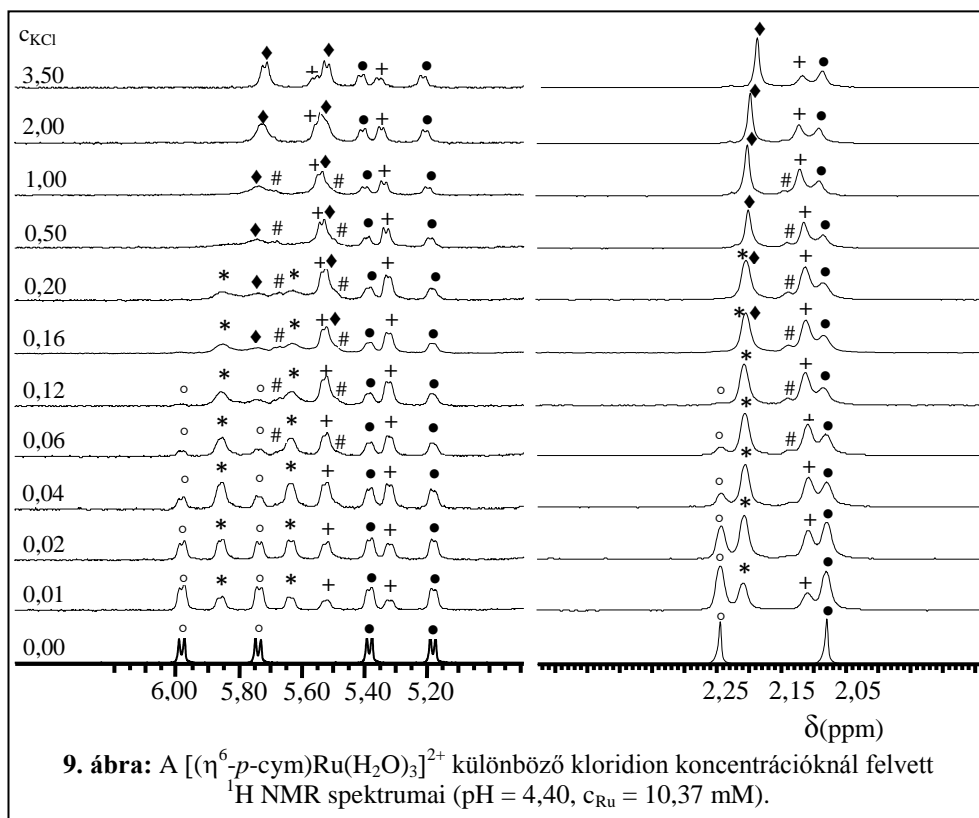
megváltozásával értelmezhető. A különböző kloridokomplexek összetételének meghatározása érdekében ESI-MS vizsgálatokat végeztünk hasonló körülmények között. A 8. ábrán látható, pH = 2,1-nél és kis kloridion koncentrációnál felvett spektrumon megjelenő három fő csúcs a kloridokomplexek két típusához rendelhető. Az 1:1 $\text{Ru}^{2+} - \text{Cl}^-$ arányú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}]^+$ ($m/z = 270,982$) és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]^+$ ($m/z = 288,994$) összetételű komplexek mellett egy kétmagvú részecske, a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ ($m/z = 576, 935$) is jelen van. Az egymagvú, több kloridont tartalmazó részecskék képződésének vizsgálatára

negatív módban is végeztünk ESI-MS méréseket, azonban egyik esetben sem tapasztaltunk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_3]^-$ összetételű komplex képződésére utaló jeleket. A továbbiakban hasonló NMR méréseket végeztünk a köztes pH-tartományban is, ahol már számottevő a hidrolízis.

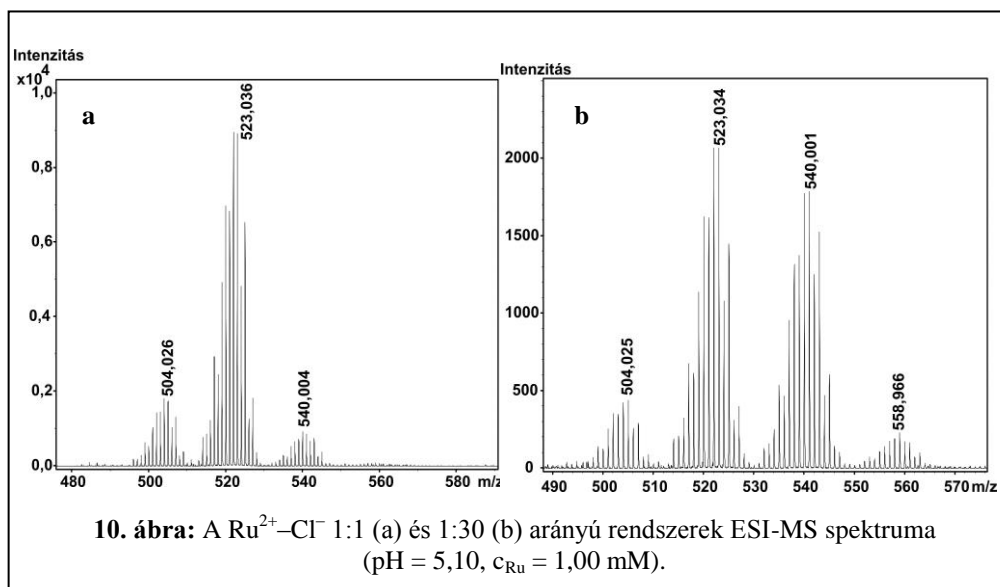


A 9. ábrán látható ^1H NMR spektrumon a *p*-cym aromás protonjainak dublettjei mellett a gyűrűhöz kapcsolódó metilsoport jeleit is feltüntettem. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kloridionokkal való kölcsönhatása során az akvakomplex (°) és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ hidroxidokomplex (•) jelei mellett már 0,01 M KCl koncentrációnál két új, egymással összemérhető jel jelenik meg. Ezek közül a (*) a savas körülmények között, különböző kloridion koncentrációnál felvett spektrumok (7. ábra) alapján azonosított egymagvú kloridokomplex, míg a (+) egy vegyes hidroxido-kloridokomplex, mely a (*) kloridokomplexből képződik a vízmolekulák deprotonálódása során. A c_{Cl^-} további növelésével a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ komplexek mennyisége csökken, míg a (*) és (+) mennyisége kezdetben nő, majd csökken. Ezzel párhuzamosan megfigyelhető a jelek kiszélesedése, miközben 0,12 M KCl ionerősség felett megjelenik a (♦) második kloridokomplex. A $0,12 < c_{\text{Cl}^-} < 0,20$ M tartományban egy újabb részecske is képződik, ez a (#) komplex egyértelműbben látszik a spektrumok alifás tartományában. Tekintve, hogy (#) képződését nem figyeltük meg a hidrolízis kloridionok távollétében történő vizsgálata során, továbbá a savas pH-jú, kloridtartalmú minták spektrumain sem detektálható, (#) valószínűleg egy

másik vegyes hidroxido-kloridokomplexhez rendelhető. A spektrumokból az is világosan látszik, hogy (#) nagyobb KCl koncentrációknál képződik, mint (+), ami arra utal, hogy a (#) komplexben több kloridion koordinálódik a fémionhoz.



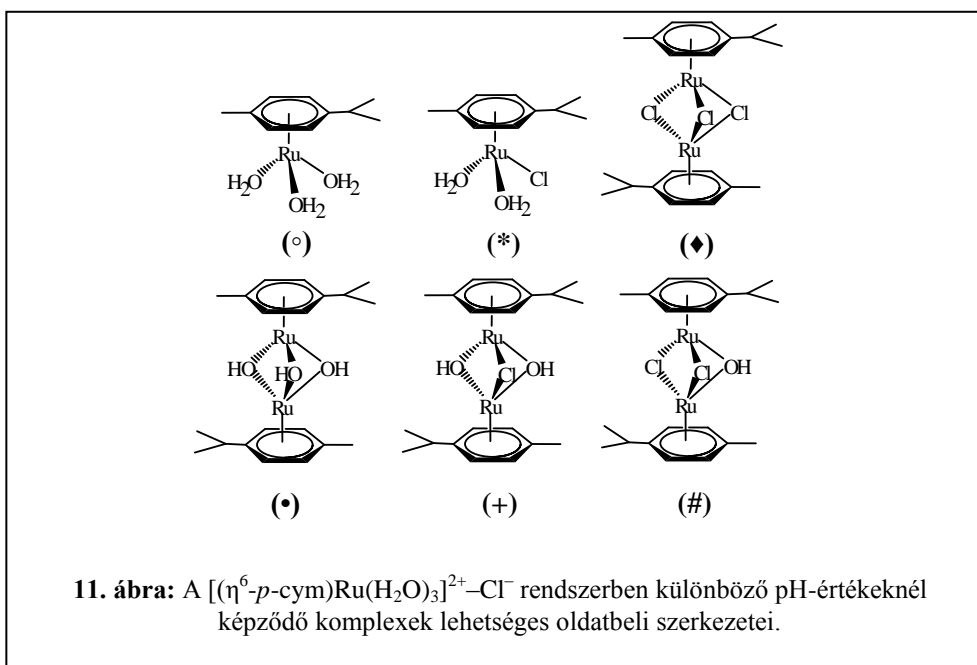
A vegyes hidroxido-kloridokomplexek összetételének megállapításához az ESI-MS nyújtott segítséget. Különböző fémion–kloridion arányoknál végeztünk vizsgálatokat abban a pH-tartományban, ahol jelentős a hidrolízis. Az 1:1 $\text{Ru}^{2+}\text{-Cl}^-$ aránynál, pH = 5,10-nél megjelenő báziscsúcs a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ összetételű hidroxidokomplexhez rendelhető ($m/z = 523,036$), amely mellett két másik, kisebb intenzitású részecske is detektálható (10/a. ábra). A feltehetően csak MS körülmények között képződő, $m/z = 504,026$ -nál megjelenő $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-O})(\mu^2\text{-OH})]^+$ komplex képződését már korábban is kimutatták⁵⁵, amely mellett a pH-metriás és ^1H NMR spektroszkópiás eredményekkel összhangban a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2\text{Cl}]^+$ ($m/z = 540,004$) vegyes komplex is megfigyelhető. A kloridionok koncentrációjának növelésével (10/b. ábra, Ru^{2+} –



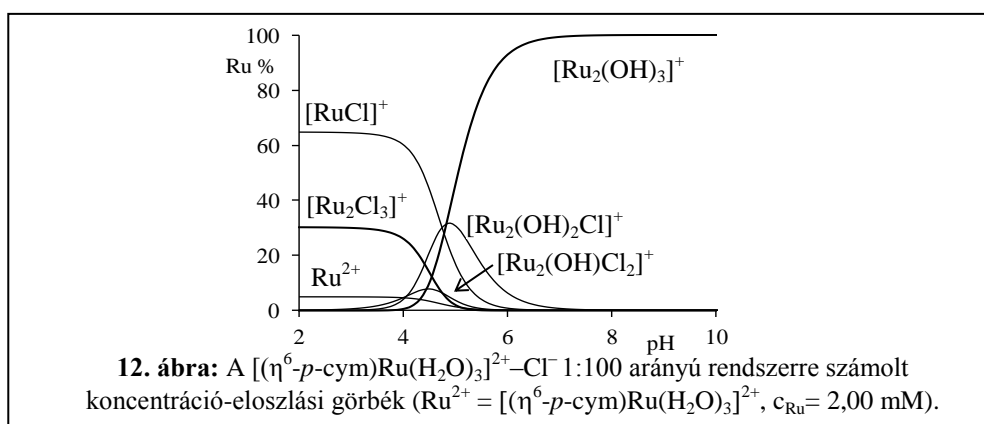
$\text{Cl}^- = 1:30$) a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_2(\mu^2\text{-Cl})^+$ komplex jele rendkívül intenzívvé válik, továbbá 558,966 m/z értéknél egy új részecske is azonosítható, amely a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})(\mu^2\text{-Cl})_2^+$ összetétellel írható le. A pH-metriás, ^1H NMR spektroszkópiás és ESI-MS mérések alapján tehát megállapítható, hogy 0,20 M KNO_3 jelenlétében a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex mellett egyetlen részecske, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3$ van jelen a rendszerben. A kloridkoncentráció növelésével két kloridokomplex, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})_3^+$ azonosítható a savas pH-tartományban. A fémion hidrolízisének további tanulmányozása során, 0,20 KCl ionerősség mellett további két vegyes hidroxido-kloridohidas részecskét, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})^+$ -t és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2^+$ -t detektáltuk. Kloridionok jelenlétében tehát a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízise egy bonyolult egyensúlyi modellel írható le, a különböző részecskék javasolt oldatbeli szerkezetét a 11. ábrán tüntettem fel. A komplexek összetételének ismeretében kísérletet tettünk stabilitási állandók meghatározására. Az UV-Vis spektrumok karakterisztikus sávjának⁵⁵ a kloridionok növekvő koncentrációjának hatására bekövetkező eltolódásából sikerült meghatározni a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ stabilitási állandóját. A különböző kloridion koncentrációknál felvett ^1H NMR spektrumok alapján (7. ábra) ugyancsak meg tudtuk határozni az említett egymagvú

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

kloridokomplex $\log\beta$ értékét, továbbá a 6. ábrán látható kiszélesedett jelek csúcs alatti területeit felhasználva kiszámoltuk a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ stabilitási állandóját is. A fémion hidrolízisének 0,20 M KNO_3 ionerősség melletti pH-potenciometriás vizsgálati adatainak felhasználásával számítottuk ki a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ összetételű három hidroxidohidas komplex termodinamikai stabilitási állandóját, míg a 0,20 M KCl háttérelktrolit jelenlétében végzett titrálási adatok alapján határoztuk meg a vegyes hidroxido-kloridokomplexek állandóit.



Ahogy az a 2. táblázat adatainak elemzéséből kiderül, a megfelelő, különböző módszerekkel kapott $\log\beta$ értékek jó egyezést mutatnak. Ezen stabilitási állandókat felhasználva készítettük el a 12. ábrán látható koncentráció-eloszlási görbét, mely alapján megállapítható, hogy már savas körülmények között és a μM -os fémion-koncentráció tartományban is jelentős kloridokomplex-képződés figyelhető meg a biológiai rendszerekre jellemző kloridion koncentrációknál. Az eredmények azt mutatják, hogy a c_{Cl^-} növelésével a hidrolízis pH-tartománya eltolható a nagyobb pH-értékek felé, azonban fiziológias körülmények között, 0,20 M KCl jelenlétében csak a biológiailag inaktív $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ hidroxidokomplex van jelen.



2. táblázat: A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-Cl}^-$ rendszerben, 0,20 M KCl/KNO₃ ionerősségnél képződő komplexek NMR jelhozzárendelése és stabilitási állandói ($t = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$).

Részecske	Jel	Összetétel			log β
		p	q	r	
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$	°	1	0	0	—
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	*	1	1	0	1,82(1) 1,88(5) ^a 1,9(1) ^b
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$	◆	2	3	0	6,60(4) 6,8(1) ^b
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})]^+$	#	2	2	-1	1,14(6)
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2]^+$	+	2	1	-2	-3,63(2)
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$	•	2	0	-3	-9,16(1)

^a UV-Vis spektrofotometria

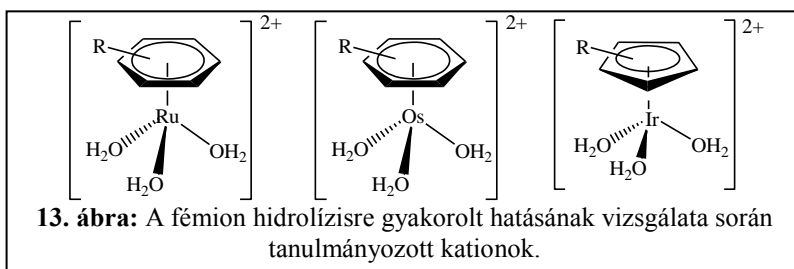
^b ¹H NMR spektroszkópia

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

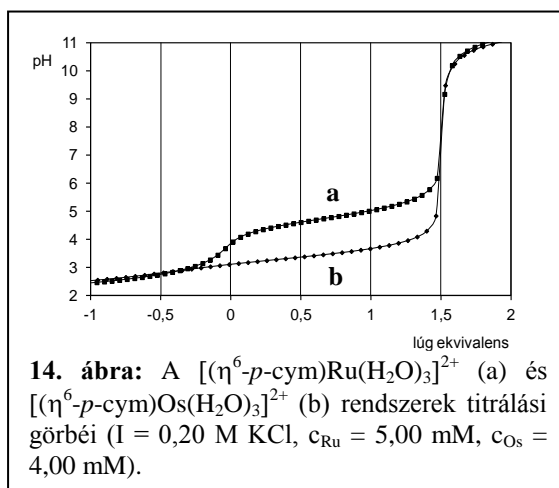
4.2.2. $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ típusú kationok hidrolitikus tulajdonságainak vizsgálata

Doktori munkám további részében részletesen vizsgáltuk a $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ összetételű félszendvics típusú akvakomplexekben az egyes egységek (fémion minősége, hexahapto kötőmódú aromás ligandum) hidrolízisre gyakorolt hatását.

A központi fémion hatásának tanulmányozásához azonos aromás szénhidrogént, de eltérő fémiont tartalmazó akvakomplexeket választottunk. Megvizsgáltuk a fémiont +2 oxidációs állapotban tartalmazó hexahapto kötőmódú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok hidrolitikus sajátosságait, emellett feltérképeztük a pentahapto kötőmódú pentametil-ciklopentadienil ligandumú $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ komplex oldatbeli viselkedését is (13. ábra).

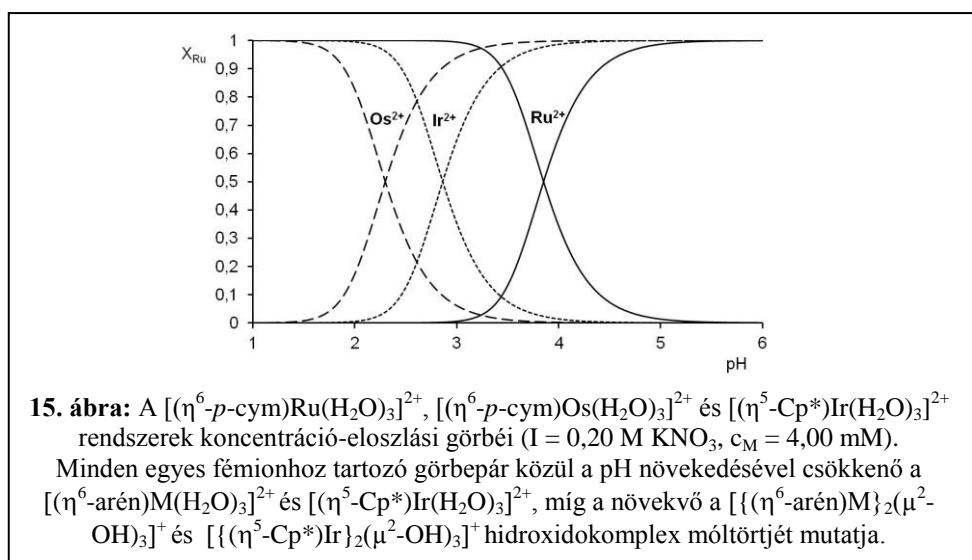


A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ titrálási görbéit összehasonlítva (14. ábra) megállapítható, hogy a két félszendvics típusú kation közül az utóbbi már kisebb pH-kon hidrolizál, az 1,5 ekvivalens lúgfogyás pedig arra utal, hogy $\text{pH} = 6$ felett mindkét rendszerben kizárólag az ugyanolyan összetételű $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ hidroxido-hidas komplex van jelen. A megfelelő hidroxidokomplexekre meghatározott



stabilitási állandókat összevetve (3. táblázat, Modell I) jól látható, hogy a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ $\log\beta$ értéke nagyobb a Ru(II)komplexéhez viszonyítva. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ nagyobb savassága arra utal, hogy az Os(II) relatív affinitása nagyobb az OH^- -hoz, mint a vízhez, ami a $d\sigma^*(\text{Os})-\sigma(\text{OH}^-)$ pályák nagyobb mértékű keveredéséből eredő erősebb kovalens kölcsönhatás kialakulásával értelmezhető.¹²⁰

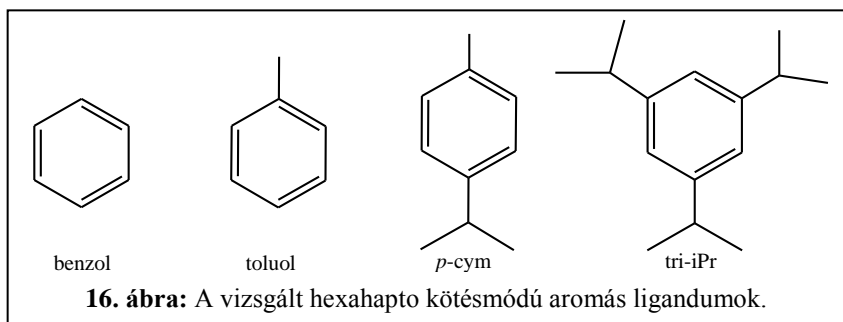
A fémiont +3 oxidációs állapotban tartalmazó $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvaion viselkedése rendkívül hasonló a fent említett $p\text{-cym}$ tartalmú rendszerekéhez. Mind a titrálási görbe alakja, mind az 1,5 ekivalens lúgfogyásnál megfigyelhető pH-ugrás arra utal, hogy a hidrolízis ugyanolyan modellel írható le, mint a Ru(II)- és Os(II)-rendszerek esetében. A megfelelő stabilitási állandók alapján a három különböző fémiont tartalmazó rendszerre számolt speciációs diagramokat (15. ábra) összehasonlítva megállapítható, hogy azonos hexahapto kötőmódú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ közül az ozmium akvakomplex hidrolízise közelítőleg 1,5 pH-egységgel savasabb körülmények között indul meg, míg a Cp^* ligandumú irídium kation vízmolekulája a kettő közötti pH-tartományban veszít protont.



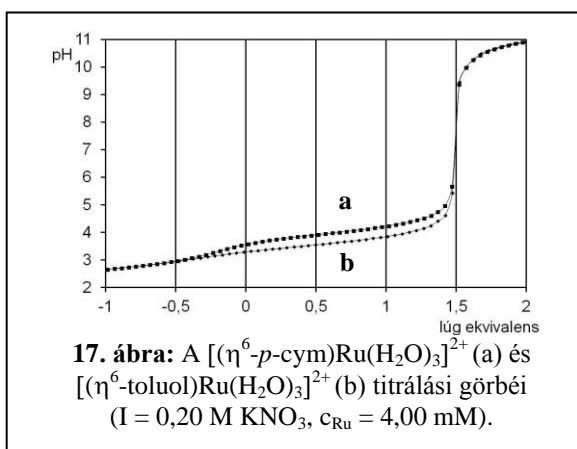
Az aromás ligandumok elektroneloszlásának és térkitöltésének a hatását a 16. ábrán látható benzol, toluol, $p\text{-cimol}$ ($p\text{-cym}$) és 1,3,5-triizopropil-benzol (tri-

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

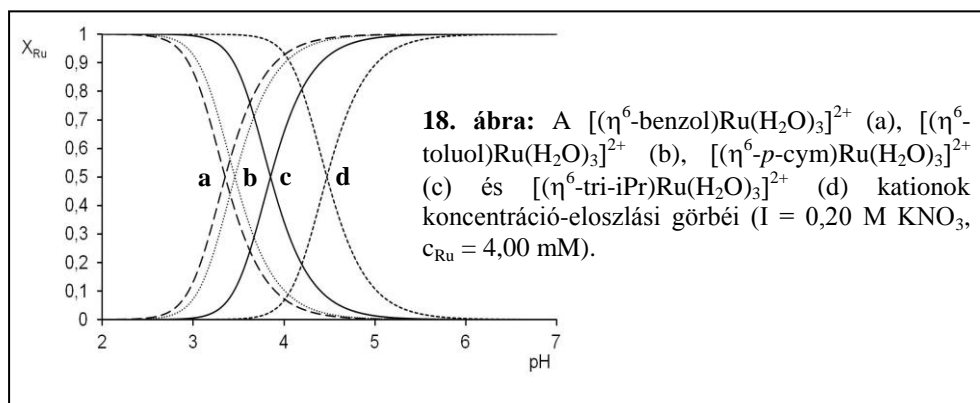
iPr) aromás szénhidrogéneket tartalmazó $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakationokon tanulmányoztuk.



A 17. ábrán reprezentatív példaként a $[(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ rendszerek titrálási görbéit tüntettem fel ($I = 0,20 \text{ M KNO}_3$), melyeket összehasonlítva megállapítható, hogy az utóbbi fémion esetén nagyobb pH-n indul meg a hidrolízis, vagyis az aromás ligandum elektron-ellátottságának növekedésével a hidrolízis pH-tartománya eltolódik a nagyobb értékek felé. Valamennyi rendszerre meghatároztuk a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ komplex termodinamikai stabilitási állandóját. A megfelelő pH-potenciometriás és UV-Vis spektrofotometriás eredmények egymással jó egyezést mutatnak (3. táblázat, Modell I). Az adatok elemzéséből kiderül, hogy minél nagyobb a fémionhoz kapcsolódó aromás szénhidrogén elektronküldő képessége, annál kisebb a hidroxidokomplexre meghatározott stabilitási állandó értéke, azaz a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex annál ellenállóbbá válik a hidrolízissel szemben. A négyféle aromás ligandummal képződő akvakomplexre számolt koncentráció-eloszlási görbék (18. ábra) szintén azt igazolják, hogy a hidrolitikus sajátságok befolyásolhatóak az aromás ligandum módosításával. A 18. ábrán minden egyes fémionhoz tartozó görbepár közül a pH növekedésével csökkenő a $[(\eta^6\text{-}$



arén)Ru(H₂O)₃]²⁺, míg a növekvő a [(η⁶-arén)Ru]₂(μ²-OH)₃]⁺ hidroxidokomplex móltörtjét mutatja.



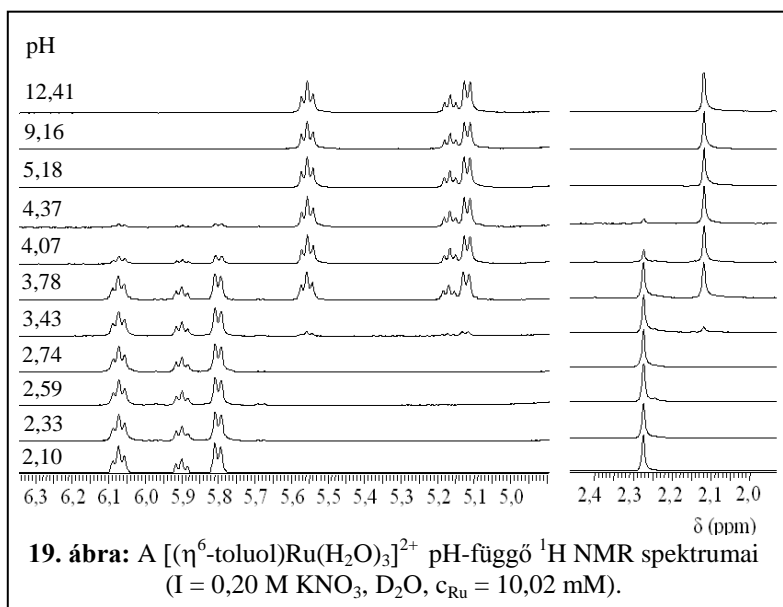
3. táblázat: A [(η⁶-arén)M(H₂O)₃]²⁺ és [(η⁵-Cp*)Ir(H₂O)₃]²⁺ rendszerekben I = 0,20 M KNO₃ ionerősségnél képződő hidroxidokomplexek termodinamikai (Modell I), valamint I = 0,20 M KCl ionerősség mellett a hidrolízist leíró modellbeli részecskék látszólagos állandói (Modell II).

M ⁿ⁺	Ru ²⁺				Os ²⁺	Ir ³⁺
η ⁶ /η ⁵ -ligandum	benzol	toluol	p-cym	tri-iPr	p-cym	Cp*
Modell I						
	I = 0,20 M KNO ₃					
logβ [M ₂ (OH) ₃] ⁺	-7,65(2)	-7,97(2)	-9,16	-11,02(2)	-4,5(1)	-6,19(2)
	-7,8(1) [#]	-8,0(1) [#]	-9,3(1) [#]	-10,8(1) [#]		
Modell II						
	I = 0,20 M KCl					
logβ*M ₂ (OH) ₂] ²⁺	-6,43(2)	-6,50(2)	-7,12	-7,68(3)	-4,90(6)	-8,47(4)
logβ*[M ₂ (OH) ₃] ⁺	-10,36(2)	-10,56(2)	-11,88	-13,34(4)	-7,56(3)	-
					-7,5(1)*	13,67(2)

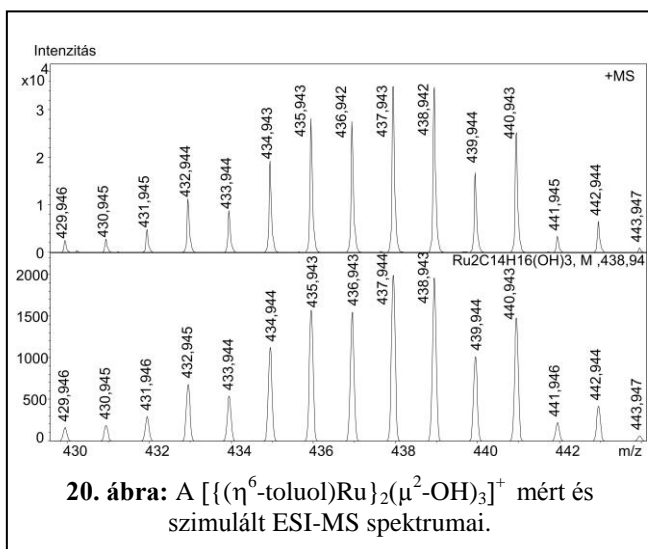
[#] UV-Vis spektrofotometria

A várakozásnak megfelelően az aromás gyűrű elektron-ellátottságának növekedésével a hidrolízis pH-tartománya eltolódik a nagyobb pH-értékek felé; ugyanakkor ez a hatás önmagában még nem elegendő ahhoz, hogy fiziológiás körülmények között megakadályozza az egyéb (XY) komplexképző ligandumot nem tartalmazó fémion teljes hidrolízisét.

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal



^1H NMR spektroszkópián is tanulmányoztuk az akvakomplexek hidrolitikus folyamatait, reprezentatív példaként a $[(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ nitrátos közegben felvett pH-függő spektrumait mutatom be (19. ábra). Az alifás tartományban a metilcsoporthoz rendelhető szingulett látható, míg az öt, háromféle kémiai környezetben levő aromás hidrogén három jelet ad.



A pH-metriás és tömegspektrometriás eredményekkel összhangban a teljes pH-tartományban kétféle részecske van jelen. Az akvakomplex jele mellett pH = 3,43-nál megjelenik, majd pH ~ 4-től dominánssá válik a $\{[(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$

OH)₃]⁺ jele, emellett – ahogyan az a 20. ábrán látható – a hidroxidokomplekre mért és a természetes izotópeloszlást figyelembe vevő számolt tömegspektrumok is rendkívül jó egyezést mutatnak. Hasonló viselkedést tapasztaltunk a többi vizsgált rendszer esetében is, a KNO₃ ionerősség mellett meghatározott logβ termodinamikai stabilitási állandókat a 3. táblázatban található „Modell I” tartalmazza.

4. táblázat: A [(η⁶-arén)M(H₂O)₃]²⁺ (M = Ru, Os) és a [(η⁵-Cp*)Ir(H₂O)₃]²⁺ rendszerekben képződő klorido, hidroxido és vegyes hidroxido-klorido komplexek ¹H NMR adatai (δ [ppm]). A zárójelben a jelek multiplicitása van feltüntetve. A kis δ értékek az alifás, míg a nagy δ értékek az aromás hidrogénekhez tartoznak.

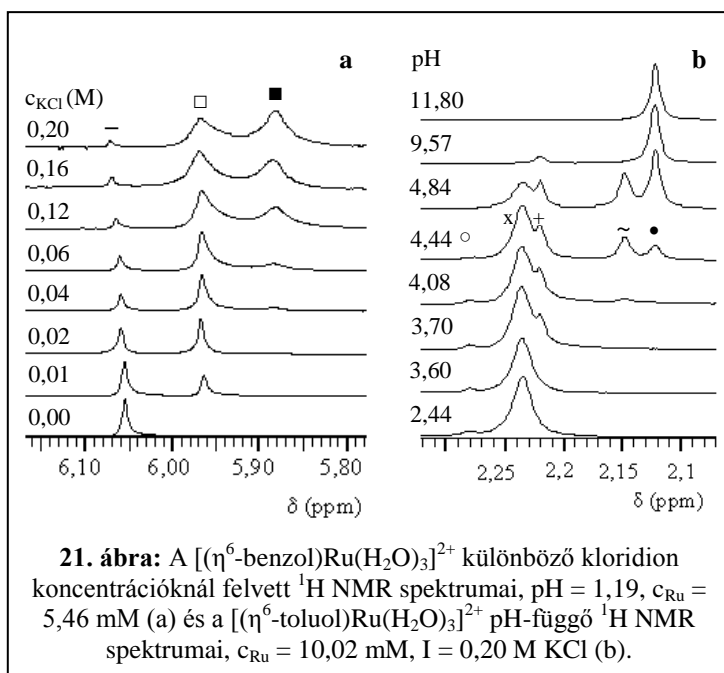
M ⁿ⁺	Ru ²⁺				Os ²⁺	Ir ³⁺
η ⁶ /η ⁵ -ligandum	benzol	toluol	p-cym	tri-iPr	p-cym	Cp*
Részecske	δ (ppm)					
[M(H ₂ O) ₃] ²⁺	6,06(s)	2,27(s) 5,80(d) 5,90(t) 6,07(t)	2,24(s) 5,73(d) 5,98(d)	1,35(d) 5,84(s)	2,27(s) 6,24(d) 6,52(d)	1,61(s)
[M(Cl)(H ₂ O) ₂] ⁺	5,96(s)	2,24(s) –*	2,21(s) 5,63(d) 5,85(d)	1,33(d) 5,72(s)	2,22(s) 6,16(d) 6,40(d)	1,59(s)
[M ₂ (μ ² -Cl) ₃] ⁺	5,88(s)	2,23(s) –*	2,19(s) 5,53(d) 5,72(d)	– #	2,18(s) 6,07(d) 6,30(d)	– #
[M ₂ (μ ² -OH)(μ ² -Cl) ₂] ⁺	– *	2,22(s) –*	2,14(s) 5,5(d) 5,7(d)	– #	– *	– #
[M ₂ (μ ² -Cl)(μ ² -OH) ₂] ⁺	– *	2,15(s) –*	2,11(s) 5,32(d) 5,52(d)	– #	– *	– #
[M ₂ (μ ² -OH) ₃] ⁺	5,45(s)	2,12(s) 5,12(d) 5,16(t) 5,56(t)	2,08(s) 5,18(d) 5,38(d)	1,26(d) 5,03(s)	2,17(s) 5,83(d) 6,05(d)	1,59(s)

* Jelszélesedés miatt nem határozható meg. # A nagyobb Cl⁻ koncentrációknál fellépő oldékonysági problémák miatt nem határozható meg.

Az oldategyensúlyi modell jóval összetettebb, ha a hidrolitikus folyamatokat 0,20 M KCl ionerősség mellett tanulmányozzuk. A koordinálódásra képes kloridionok jelenlétében a többi aromás ligandum esetén is ugyanolyan

típusú részecskéket detektáltunk, mint amelyeket már részletesen bemutattam és jellemeztem a 4.2.1. fejezetben a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ rendszer kapcsán. A korábbi eredményekkel összhangban, savas körülmények között valamennyi rendszerben a $[(\eta^6\text{-arén})\text{MCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ és a $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ összetételű kloridokomplexek képződnek.

Ezt szemlélteti reprezentatív példaként a 21/a. ábra, amelyen a $[(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex pH = 1,19-nél és különböző KCl koncentrációknál regisztrált ^1H NMR spektrumai láthatóak. A c_{Cl^-} növelésével a $[(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (=) jele mellett kisebb kloridion koncentrációknál csak a $[(\eta^6\text{-benzol})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (\square), míg nagyobb c_{Cl^-} alkalmazása mellett a kétmagvú, három kloridohidas $[\{(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ (\blacksquare) komplexhez rendelhető jelek is megjelennek. A pH növelésével az ezen aromásokat tartalmazó kationokkal is kimutathatók vegyes klorido-hidroxido részecskék; ^1H NMR és ESI-MS



mérésekkel is igazoltuk a $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})]^+$ és a $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2]^+$ vegyeskomplexek jelenlétét. A $[(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakation 4,44-es pH-n felvett ^1H NMR spektrumán az akvakomplex (○) és az egymással átfedésben lévő, x-szel jelölt kétféle kloridokomplex jelei mellett a vegyes

hidroxido-kloridokomplexek (+ és ~) és a $[\{(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ (\bullet) jelei is megjelennek (21/b. ábra).

A négyféle aromás ligandummal képződő $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok, továbbá a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízisével kapcsolatos ^1H NMR spektroszkópiás eredményeket a 4., míg az ESI-TOF-MS adatokat az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) és a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ rendszerekbeli klorido, hidroxido és vegyes hidroxido-kloridokomplexek mért és számolt m/z értékei.

M^{n+} $\eta^6/\eta^5\text{-ligandum}$	Ru^{2+}				Os^{2+}	Ir^{3+}
	benzol	toluol	<i>p</i> -cym	tri- <i>i</i> Pr	<i>p</i> -cym	Cp*
$[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$	–	–	270,982 ^a 270,982	–	361,040 ^a 361,038	363,046 ^a 363,048
$[\text{M}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	–	–	288,997 ^b 288,996	–	379,046 ^b 379,049	363,046 ^a 363,048
$[\text{M}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$	464,797 464,808	492,839 492,839	576,935 576,933	717,095 717,091	755,042 755,042	761,061 761,064
$[\text{M}_2(\mu^2\text{-OH})(\mu^2\text{-Cl})_2]^+$	446,843 446,842	474,874 474,874	558,966 558,967	699,133 699,125	737,077 737,077	743,095 743,098
$[\text{M}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2]^+$	428,876 428,877	456,899 456,908	541,001 541,002	681,166 681,159	719,109 719,112	725,128 725,133
$[\text{M}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$	410,910 410,912	438,942 438,943	523,036 523,037	663,192 663,194	701,141 701,147	707,168 707,168
$[\text{M}_2(\mu^2\text{-O})(\mu^2\text{-OH})]^+$	392,900 392,901	420,932 420,932	505,024 505,027	645,181 645,183	683,138 683,137	687,150 687,155

^a $[\text{MCl}]^+$

^b $[\text{M}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})]^+$

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-Cl}^-$ rendszerrel ellentétben a $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ komplexek vizsgálata során az NMR jelek jelentős mértékű kiszélesedése és/vagy azok átfedése miatt általában nem sikerült meghatározni a képződő kloridokomplexek egyedi $\log\beta$ értékeit. Ezért a fémionok 0,20 M KCl ionerősség mellett bekövetkező hidrolízisének számszerű jellemzésére a titrálási görbéket – hasonlóan a korábban már közölt módszerhez⁵⁵ – egy olyan modellel illesztettük, amely a létező $[\text{M}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ (M = $\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}$ vagy $\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}$) mellett egy valószínűleg nem detektálható részecskét, a $[\text{M}_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$ -t (M = $\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}$ vagy $\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}$) is tartalmazza. Az egyes rendszerekre a fenti modell feltételezésével meghatározott $\log\beta^*$ látszólagos stabilitási állandókat a 3. táblázat, Modell II tartalmazza. Fontos megjegyezni,

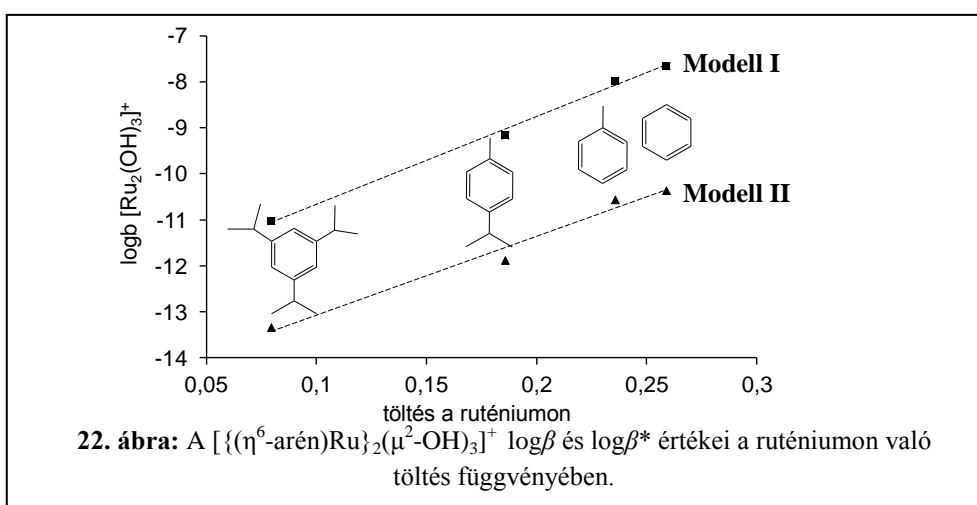
[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

hogya a Modell II-ben szereplő állandók kizárólag 0,20 M KCl ionerősség mellett érvényesek. Felhasználásukkal azonban ugyanolyan helyesen jellemezhető a fémionok kloridionokkal való kölcsönhatása és hidrolitikus folyamatai, mintha a már részletesen bemutatott [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ rendszerben meghatározott részecskék (2. táblázat, 4.2.1. fejezet) megfelelő egyedi stabilitási szorzat értékeit tudtuk volna meghatározni és vennénk figyelembe.

A 3. táblázatban egy adott kation [M₂(μ^2 -OH)₃]²⁺ komplexére vonatkozó $\log\beta$ (Modell I) és $\log\beta^*$ (Model II) értékek összehasonlítása is mutatja, hogy a $\log\beta$ termodinamikai állandó „lecsökken” a kloridionok jelenlétében; a kloridionokkal való kölcsönhatás a nagyobb pH-értékek tartományába szorítja a fémion teljes hidrolízisét. A négyféle aromás ligandumot tartalmazó kationok esetén a kloridionok hatását figyelembe vevő $\log\beta^*$ értékek összevetésével megállapítható, hogy azok ugyanolyan tendenciát mutatnak, mint a nitrátos közegre érvényes $\log\beta$ termodinamikai stabilitási állandók. A kloridionok koordinálódásának következtében a fémion hidrolízise minden esetben visszaszorul, míg az aromás ligandum elektronikus sajátosságaitól függően a hidrolízis pH-tartománya szabályozható és az aromás szénhidrogén elektronküldő jellegének növelésével a benzol – tri-*i*Pr irányban mintegy 1,5 pH egységgel növelhető.

Egy nemzetközi együttműködés keretében DFT számításokat végeztünk, amihez a kiindulópontot az irodalomból már ismert [(η^6 -C₆H₆)Ru(H₂O)₃]²⁺ kristályszerkezete alapján meghatározott kötésszög és kötéstávolság adatok jelentették.⁴⁷ Ahogyan az a 6. táblázatból adataiból kitűnik, a számítások alapján a B3P86 funkcionállal^{121,122} és SDD báziskészlettel¹²³ kapott eredmények mutatták a legjobb egyezést a kísérleti adatokkal, ezért a többi aromás szénhidrogént tartalmazó komplex paramétereinek számításához is ezt a kombinációt alkalmaztuk. Meghatároztuk a különböző aromás ligandumokat tartalmazó akvakomplexekben megvalósuló különböző Ru-C, Ru-O, O-H és C-C kötéstávolságokat, továbbá kiszámoltuk a vízmolekula, a fémion és az aromás ligandum töltéssűrűségét. A megfelelő atomtávolságok ismeretében meghatároztuk a vizsgált aromás molekulák HOMA indexét (a hexahapto kötésmódú ligandum aromaticitásának mértéke) is. A ruténium parciális pozitív töltése 0,26 a benzolszármazék, míg 0,08 a tri-*i*Pr-t tartalmazó akvakomplex esetében, amely alapján elmondható, hogy – a várakozásnak megfelelően – minél nagyobb az

aromás gyűrű elektronküldő képessége, annál inkább lecsökken a fémion töltése. Valamennyi számolt paraméter függvényében ábrázolva a kétféle modellel meghatározott stabilitási állandókat, lineáris összefüggésekhez jutunk. Reprezentatív példaként a ruténiumon való töltés függvényében ábrázoltam a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ komplexre vonatkozó termodinamikai és látszólagos stabilitási állandókat (22. ábra).



Ezen lineáris összefüggés esetén lehetőség nyílik arra, hogy valamely félszendvics típusú Ru(II) kation $\log\beta_{[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+}$ értékének ismeretében atomi paramétereket, míg a számolt paraméterek segítségével hidrolízis állandót becsüljünk meg.

6. táblázat: A $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ komplex optimalizált és kísérleti adatai.

Kötéshossz/ kötésszög	B3P86/SDD	B3P86/LANL2DZ	B3LYP/SDD	Kísérleti
Ru-O [Å]	2,167	2,171	2,192	2,109
Ru-C [Å]	2,198	2,224	2,230	2,155
Ru-Ct* [Å]	1,678	1,712	1,713	1,631
Ct-Ru-O [°]	134,75	134,75	134,58	129,73

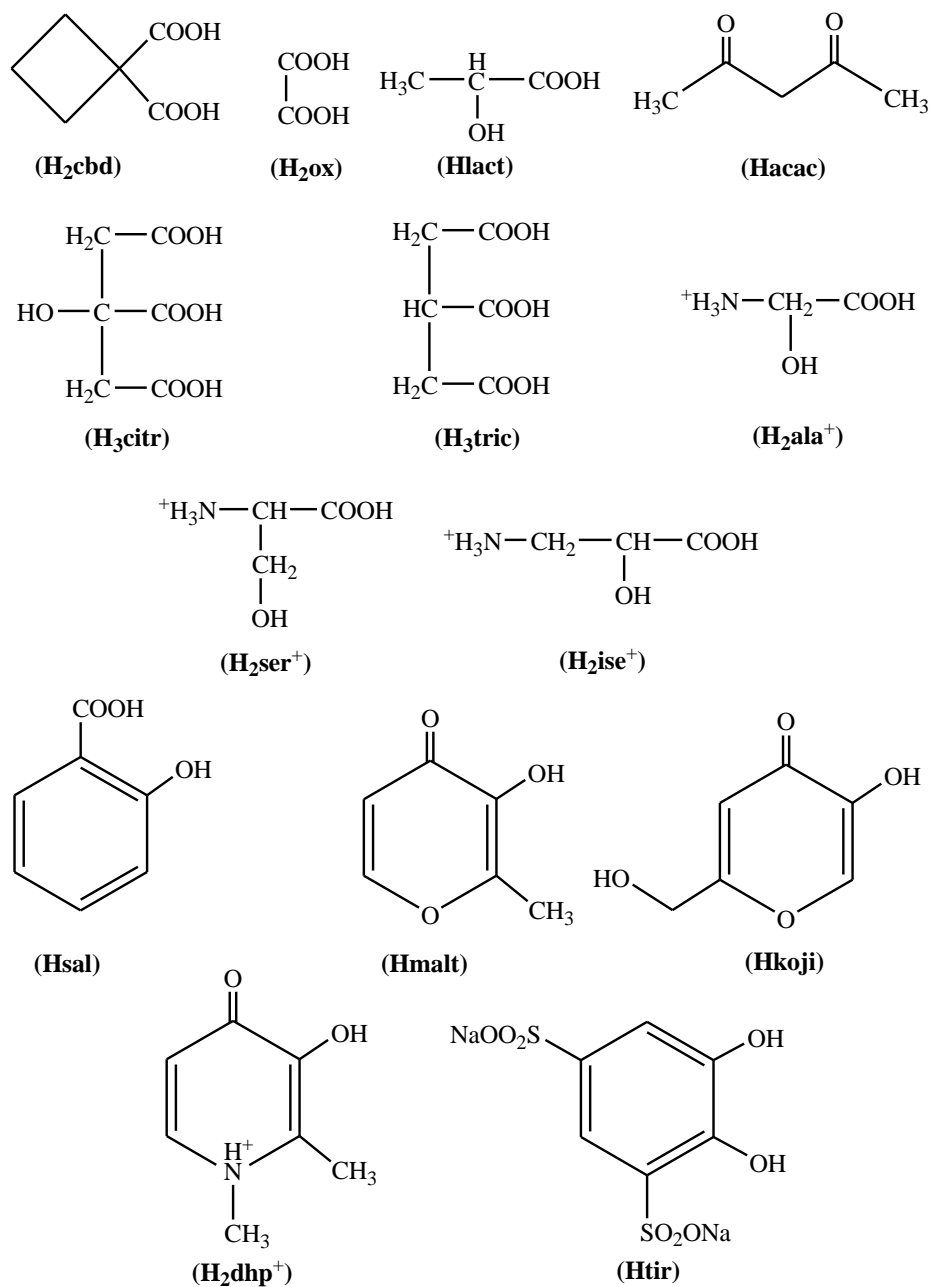
* Ct = a fémion és a hexahapto kötőmódú aromás ligandum síkja közötti távolság

4.3. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

4.3.1. (O,O)-donor ligandumokkal való kölcsönhatás

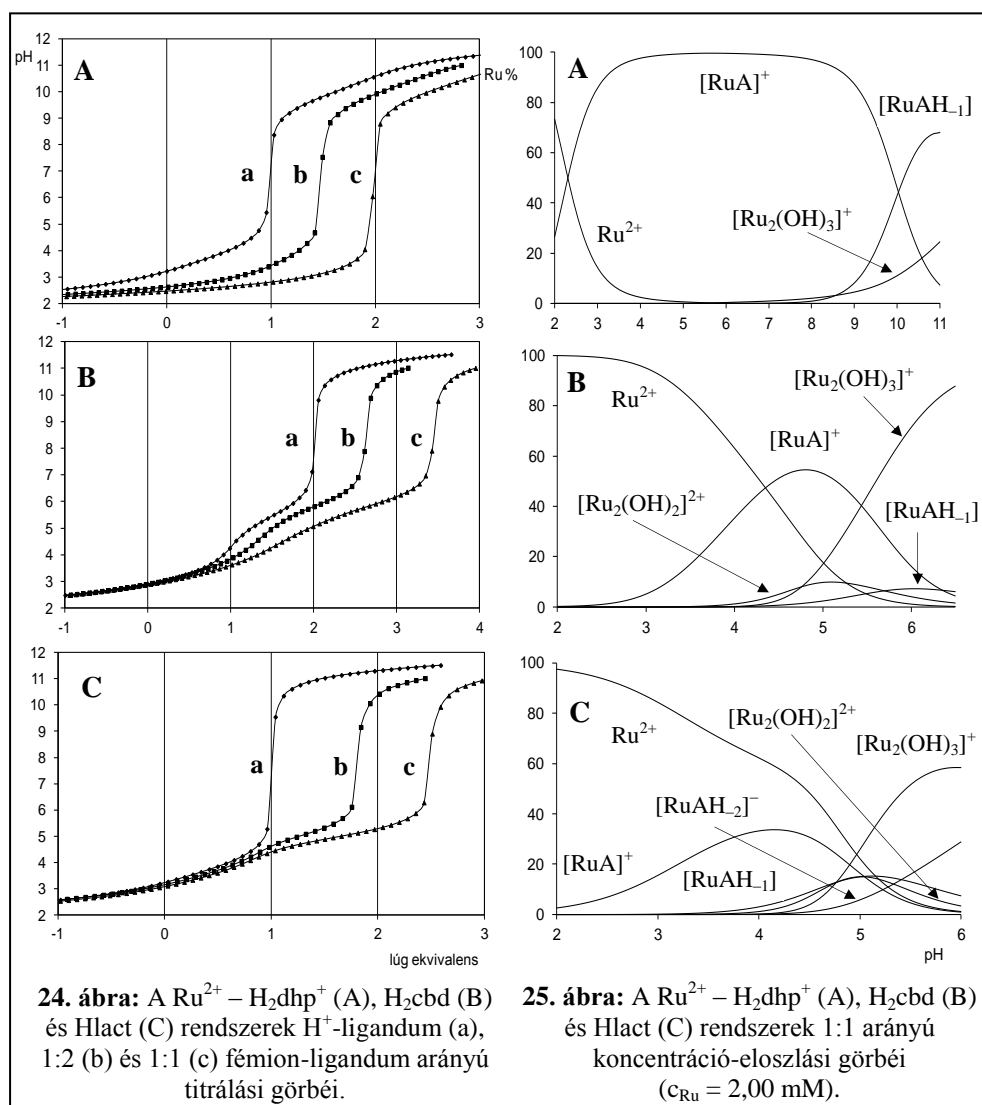
A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvaion hidrolitikus sajátosságainak ismeretében a 23. ábrán látható O-donor ligandumokkal vizsgáltuk a komplexképződési folyamatokat, melyek eltérő tagszámú, s ezáltal eltérő stabilitású kelátgyűrű kialakítására képesek. A továbbiakban a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex rövidítésére a Ru^{2+} jelölést alkalmazom.

Munkánk első részében olyan ligandumokat vizsgáltunk, melyek közül néhány már korábban előállított, potenciálisan rákellenes ruténium-komplexek alkotóegységei (H_2cbd , Hacac , Hmalt , Hkoji , és Hdhp). A tejsav és az oxálsav jelentőségét az adja, hogy szérumkomponensek, míg a tiron és a szalicilsavat a bázicitásbeli különbségek vizsgálatának a céljából választottuk. A ligandumok tisztaságának ellenőrzésére, a készített törzsoldatok pontos koncentrációjának és a ligandumok protonálódási állandóinak a meghatározására pH-potenciometriás titrálásokat alkalmaztunk. A kapott protonálódási állandó ($\log K$) értékek minden esetben jó egyezést mutattak az azonos vagy hasonló körülmények között meghatározott irodalmi értékekkel (7. táblázat).^{124,125,126,127,128,129} A szalicilsav és a tiron második fenolát csoportjának protonálódási folyamatai kívül esnek a pontosan mérhető pH-tartományon ($\log K_{\text{Hsal}} \sim 13,4$ ¹³⁰, $\log K_{\text{Htir}} \sim 12,2$ ¹²⁵), így ezeket a ligandumokat egyértékűként kezeltük.



23. ábra: A vizsgált (O,O)-donor ligandumok teljesen protonált formáinak szerkezeti képletei és az alkalmazott rövidítések.

A vizsgált (O,O)-donorok három csoportba sorolhatóak oldatbeli viselkedésük alapján. A Hdhp, Hmalt, Hkoji, Hacac és Htir ligandumok hasonló erősségű fémion-ligandum kölcsönhatás kialakítására képesek, és ugyanolyan módon kötik a fémiont, mint a Kutatócsoportunkban korábban vizsgált modell hidroxámsav, a Hmeaha.⁵⁵ Reprezentatív példaként a Ru^{2+} –Hdhp rendszer titrálási görbéjét mutatom be. Ahogyan az a 24/A. ábrán is látható, a piridinonnal már $\text{pH} < 2,5$ -nél megindul a komplexképződés – hasonlóan a Hmalt, Hkoji és Hacac



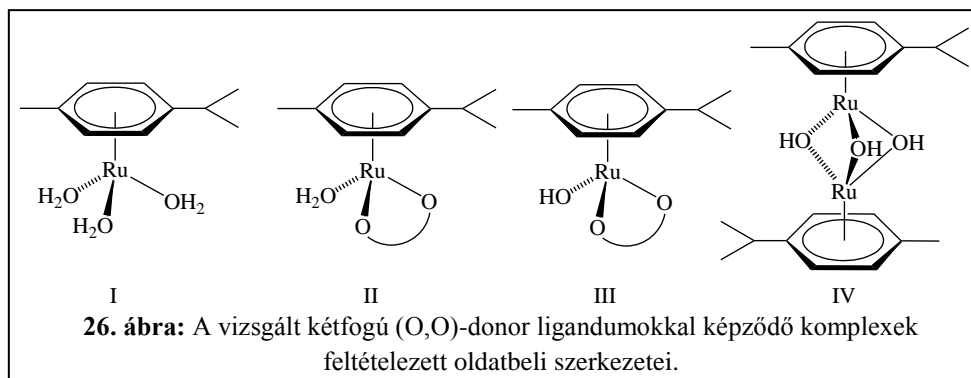
ligandumokhoz, míg a Htir csak pH = 2,8 felett koordinálódik a fémionhoz. Az 1:1 arányú minta titrálási görbéjén a szabad liganduméhoz képest pontosan egy ekvivalens, míg az 1:2 arányúnál 0,5 ekvivalens extra lúgfogyás figyelhető meg (24/A. ábra), ami a ligandum fémion-indukált deprotonálódását és koordinálódását támasztja alá, valamint azt, hogy fémion-ligandum aránytól függetlenül valamennyi esetben csak 1:1 összetételű komplexek képződnek. A pH-ugrás után (Hdhp ~ 9,2, Hmalt ~ 8,4, Hkoji ~ 8,2, Htir ~ 10,0) meginduló újabb lúgfogyasztó folyamat a fémion harmadik koordinációs helyét elfoglaló vízmolekula deprotonálódásához rendelhető. A különböző fémion-ligandum arányoknál és különböző pH-értékeknél elvégzett ESI-MS vizsgálatok ugyancsak az egymagvú komplexek képződését támasztották alá (8. táblázat), bár a dhp és malt esetén kevés $[\text{Ru}_2\text{A}_2\text{OH}]^+$ is detektálható volt.

8. táblázat: A különböző Ru–(O,O), –klorido –és hidroxidokomplexek mért m/z értékei.

		H ₂ dhp ⁺	Hmalt	Hkoji	Hacac	Hlact	Hsal	H ₂ cbd	H ₂ ox
savas pH	[RuCl] ⁺	–	–	–	–	270,981	270,980	270,981	270,980
	[RuCl(H ₂ O)] ⁺	–	–	–	–	288,992	288,993	288,998	288,982
	[Ru ₂ (μ ² -Cl ₃)] ⁺	–	–	–	–	576,933	576,933	–	–
	[RuA] ⁺	374,070	361,040	377,036	335,059	–	–	–	–
	H[RuA] ⁺	–	–	–	–	–	–	379,045	325,001
	K[RuA] ⁺	–	–	–	–	–	–	417,007	362,955
	H[RuAH ₋₁] ⁺	–	–	–	–	325,036	373,038	–	–
lúgos pH	[RuA] ⁺	374,074	361,040	377,033	335,057	–	–	–	–
	[{RuA } ₂ (μ ² -OH)] ⁺	765,155	739,089	–	–	–	–	–	–
	[RuA(OH)] + K ⁺	430,041	417,008	433,000	391,025	–	–	–	–
	[Ru ₂ (μ ² -OH) ₃] ⁺	–	523,042	523,038	523,040	523,038	523,043	523,037	523,037

Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a [RuA] komplexekben a ligandum két O-donoratomján keresztül kapcsolódik a fémionhoz a 26. ábra II. szerkezetén látható módon, majd a koordinációs szférában található vízmolekula deprotonálódása során kialakul a [RuAH₋₁] komplex (26. ábra, III. szerkezet). Az egyértékű savnak tekintett tiron esetében az (O,O)-kelátos komplex [RuAH₋₁], míg a vegyes hidroxidokomplex [RuAH₋₂] összetétellel írható le. A különböző komplexekre meghatározott stabilitási állandók a 9. táblázatban szerepelnek. A

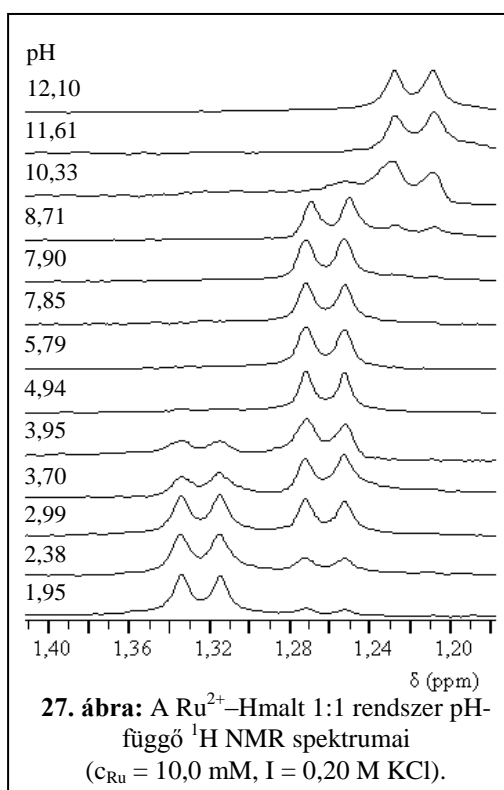
Hacac és Hkoji ligandumokkal lassú egyensúlyi folyamatok játszódtak le pH ~ 4,0 felett, így ezekben a rendszerekben nem tudtuk meghatározni a $[\text{RuAH}_{-1}]$ részecske $\log\beta$ értékét. Megállapítható, hogy a nagy bázicitású O-donoratomot tartalmazó Hdhp, Hmalt, Hkoji, Hacac és Htir ligandumok erősen kötik a fémiont, és ahogyan azt a 25/A. ábrán bemutatott Ru^{2+} -Hdhp rendszerre számolt koncentráció-eloszlási görbék is mutatják, fiziológias körülmények között nem figyelhető meg számottevő hidrolízis. Némileg különböző viselkedést tapasztaltunk a vizsgált dikarbonsavak esetében. A ciklobután-1,1-dikarbonsavval pH ~ 3,1- nál, míg az oxálsavval már jóval savasabb körülmények között (pH = 2,3) megindul a komplexképződés. A Ru^{2+} -H₂cbd rendszer titrálási görbéi a 24/B. ábrán láthatóak. Az előző ligandumokkal ellentétben – feltehetően a karboxilátcsoportok kis bázicitásának következtében – egymással átfedő folyamatokban játszódnak le a komplexképződési folyamatok, valamint a fémion hidrolitikus folyamatai pH ~ 7-ig. A pH-ugrást követően nem indul újabb lúgfogyasztó folyamat. A H₂cbd esetén pH = 6,5, míg a H₂ox esetén pH = 3,5 fölött rendkívül lassúvá vált a pH beállása a mintákban, ami a 25/B. ábrán feltüntetett koncentráció-eloszlási görbén is látható $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ kétmagvú hidroxidokomplex képződésével értelmezhető.



A kis bázicitású karboxilátot és a nagyobb bázicitású alkoholátot, illetve fenolátot tartalmazó Hlact és Hsal ligandumokat tartalmazó rendszerekben azt tapasztaltuk, hogy erősen savas körülmények között ugyan kötik a fémiont, azonban a 24/C. ábrán reprezentatív példaként bemutatott Ru^{2+} -Hlact 1:1 arányú rendszer titrálási görbéjén több mint egy ekvivalens extra lúgfogyás figyelhető meg a szabad ligandum titrálási görbéjéhez képest. Ez egyértelműen az alkoholos -OH (a Hsal esetében pedig a fenolos -OH) fémion-indukált deprotonálódását, majd azt

követő koordinálódását támasztja alá, melynek eredményeképpen kialakul a $[\text{RuAH}_{-1}]$ összetételű (O,O)-kelátos komplex (26. ábra, II. szerkezet). A további mintegy 0,5 ekvivalens KOH mérőoldat fogyás vagy a kétmagvú $[\text{Ru}_2\text{A}_2\text{H}_{-3}]^-$ összetételű vegyes hidroxidokomplex, vagy a szervezetben inaktív $[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$ képződésére utalhat. Az ESI-MS vizsgálatok alapján nem tapasztaltunk a $[\text{Ru}_2\text{A}_2\text{H}_{-3}]^-$ összetételű részecske képződésére utaló jeleket, ezért a kétmagvú hidroxidohidas komplex (26. ábra,

IV. szerkezet) képződése valószínűsíthető. A komplexek stabilitási állandóinak meghatározására csak a $\text{pH} \sim 6,0$ alatti titrálási adatokat tudtuk felhasználni, ugyanis ezen pH -érték felett 15 perces várakozási időn belül sem állt be a pH -egyensúly. A kapott stabilitási állandók (9. táblázat) alapján koncentráció-eloszlási görbéket készítettünk, a 25/C. ábrán a Ru^{2+} -Hlact 1:1 fémion-ligandum arányú rendszerre számolt eloszlás látható. Mind a $[\text{RuA}]^+$ stabilitási állandója, mind a pK_{RuA} értéke arra utal, hogy a $[\text{RuA}]^+$ komplexben a tejsav a karboxilát- és az alkoholos hidroxilcsoportján keresztül

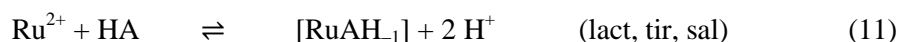


kelátgyűrűt képezve koordinálódik a fémionhoz. Hasonló koordinációs módot mutattak ki korábban a VO(IV)-laktát rendszerben is.¹²⁸ A pH növelésével az alkoholos $-\text{OH}$ deprotonálódásának eredményeképpen kialakul a $[\text{COO}^-, \text{O}^-]$ kötésmódú $[\text{RuAH}_{-1}]$ komplex, ahol a harmadik koordinációs helyet egy vízmolekula foglalja el (26. ábra, II. szerkezet). $\text{pH} = 4,5$ fölött a vízmolekula is deprotonálódik és kialakul a $[\text{RuAH}_{-2}]^-$ (vagy még pontosabban a $[\text{RuAH}_{-1}(\text{OH})]^-$) összetételű vegyes hidroxidokomplex. Megállapítható, hogy ezek a folyamatok sem képesek háttérbe szorítani a fémion hidrolízisét, $\text{pH} > 6$ fölött döntően a

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

[Ru₂(OH)₃]⁺ komplex detektálható a mintákban. A vizsgált rendszerekre felállított pH-metriás modellek alátámasztására ¹H NMR méréseket is végeztünk 1:1 és 1:4 fémion-ligandum arányoknál. Az eredmények minden esetben alátámasztották a pH-metriás információkat. Példaként a [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺-maltol 1:1 rendszer pH-függő ¹H NMR spektrumait mutatom be, melyek a 27. ábrán láthatóak. A komplexképződést a *p*-cym gyűrű -CH(CH₃)₂ metil hidrogénjeinek dublettjein követtük, ebben a kémiai eltolódás tartományban ugyanis nem kell számolnunk a ligandum jeleivel való esetleges átfedéssel. A pH-metriás eredményekkel összhangban, már erősen savas körülmények között megindul a komplexképződés, pH ~ 2 körül az akvakomplex jele mellett ($\delta = 1,32$ ppm) egy új jel jelenik meg 1,26 ppm-nél, ami a [(η^6 -*p*-cym)Ru(malt)(H₂O)]⁺ összetételű komplexhez rendelhető. A pH növelésével az (O,O)-kelátos komplex mennyisége nő, ezzel párhuzamosan az akvakomplexé csökken. pH ~ 5 fölött a szabad fémion gyakorlatilag teljesen eltűnik a rendszerből, miközben a [(η^6 -*p*-cym)Ru(malt)(H₂O)]⁺ koncentrációja eléri maximumát, s ezt követően változatlan marad. pH ~ 10,3 körül a jelek kismértékű eltolódása figyelhető meg a nagyobb térerősségek felé, ami kisebb szerkezetbeli változásra, jelen esetben a koordinált vízmolekula deprotonálódására utal. Hasonló viselkedést tapasztaltak a Ru²⁺-Hmeaha rendszer ¹H NMR vizsgálata esetén is.⁵⁵ A pH > 8,0 tartományban 1,22 ppm-nél megjelenő újabb jel a dimer hidroxidohidas komplex jelenlétét igazolja.

Mivel az általunk vizsgált (O,O)-donor ligandumok bázicitása igen eltérő, a képződő komplexek összetétele sem feltétlenül azonos. Míg a Hdhp, Hmalt, Hacac, Hkoji, H₂cbd és H₂ox esetén [RuA], addig a Htir, Hlact és Hsal esetén [RuAH₋₁] összetételű az (O,O)-kelátos komplex, így az azonos kötőmódú komplexekre meghatározott stabilitási állandók közvetlenül nem hasonlíthatók össze. Emiatt célszerű a ligandumok eltérő bázicitását is figyelembe vevő, az alábbi (9)–(11) ún. protonkiszorítási folyamatok egyensúlyi állandóit, a logK* értékeket figyelembe venni (9. táblázat).



A származott $\log K^*$ állandók már közvetlenül összehasonlíthatók és információt szolgáltatnak a képződő (O,O)-kelátok stabilitásáról. A 9. táblázatbeli $\log K^*$ értékeket összehasonlítva az alábbi néhány fontos következtetés vonható le:

1. A nagy bázicitású O-donoratomot tartalmazó és hasonló szerkezetű piridinon és maltol ligandumokkal nagy stabilitású komplexek képződnek, a fémion hidrolízise csak erősen lúgos körülmények között következik be. Ez a nagy stabilitás feltehetően az (O,O)-kelát negatív töltésének delokalizációjával, és a fellépő konjugációval értelmezhető – hasonlóan a hidroxamátokhoz⁵⁵ –, melynek következtében egy pszeudo-aromás rendszer alakulhat ki.

2. A hattagú kelátgyűrű kialakítására képes acetyl-acetonáttal kialakuló komplex stabilitása összevethető az öttagú kelátot tartalmazó Ru(II)-maltolát és Ru(II)-koját komplexekével, mely ugyancsak egy delokalizált rendszer kialakulásával magyarázható.

3. A vizsgált dikarbonsavakat összehasonlítva megállapítható, hogy az öttagú kelátot létrehozó oxálsavval képződő Ru(II)komplex stabilitása mintegy 4 nagyságrenddel nagyobb a hattagú kelátot kialakító ciklobután-1,1-dikarbonsav ligandumú komplexé.

4. A kis bázicitású (H_2ox , H_2cbd) illetve a kis- és nagybázicitású ($Hsal$, $Hlact$) O-donoratomokat tartalmazó ligandumok savas körülmények között képeznek komplexet a ruténiummal, de a kialakuló kölcsönhatás nem elég erős a fémion hidrolízisének a visszaszorítására, ezért fiziológias körülmények mellett gyakorlatilag csak a biológiailag inaktív $[Ru_2(OH)_3]^+$ van jelen ezekben a rendszerekben.

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

9. táblázat: A vizsgált (O,O)-donor ligandumok protonálódási állandói (logK) valamint Ru(II)komplexeinek stabilitási állandói (log β) (I = 0,20 M KCl, t = 25,0 °C)

	H ₂ dhp ⁺	Hmalt	Hkoji	Hacac	Htir	H ₂ cbd	H ₂ ox	Hlact	Hsal	Hmeaha ⁵⁵
logK _{HA}	9,78(1)	8,44(1)	7,69(1)	8,77(1)	7,48(1)	5,37(1)	3,75(1)	3,67(1)	2,69(1)	8,68
logK _{H₂A}	3,68(1)	–	–	–	–	2,86(1)	1,3(2)	–	–	–
log β _{RuA}	11,86(1)	9,05(1)	7,92(1)	8,56(1)	–	4,05(1)	5,60(2)	2,79(1)	2,32(3)	9,79
log β _{RuAH₋₁}	1,83(1)	-0,29(5)	–	–	2,67(1)	-2,3(2)	–	-2,25(1)	-2,32(8)	0,42
log β _{RuAH₋₂}	–	–	–	–	-8,21(1)	–	–	-7,66(1)	-7,52(6)	–
pK _{RuA}	10,03	9,34	–	–	–	6,35	–	5,04	4,64	9,37
pK _{RuAH₋₁}	–	–	–	–	10,88	–	–	5,41	5,20	–
logK*	2,08	0,61	0,23	-0,21	-4,81	-4,18	0,55	-5,92	-5,01	1,11

3.2. Tridentát koordinációjú ligandumokkal való kölcsönhatás

Részletesen tanulmányoztuk a citromsav és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (a továbbiakban Ru^{2+}) közötti oldatbeli kölcsönhatást. A rendkívül jó komplexképző sajátságú citrát a vérérum egyik fontos kis molekulatömegű komponense, a mitokondriumban lejátszódó citromsavciklus köztiterméke. Négy oxigén donoratomja van, melyek közül egyszerre hárommal képes a központi fémionhoz koordinálódni. Az alkoholos $-\text{OH}$ szerepének tisztázására egy modell trikarbonsavval, a szintén tridentát koordinációra képes, de alkoholos hidroxilcsoportot nem tartalmazó trikarballilsavval is tanulmányoztuk a komplexképződést. A ligandumok szerkezeti képletei a 23. ábrán láthatóak. A ligandumok tisztaságát és protonálódási állandóit pH-potenciometriás módszerrel ellenőriztük. A számolt $\log K$ értékek a 10. táblázatban szerepelnek és jó egyezést mutatnak az azonos körülmények mellett korábban meghatározott értékekkel.¹³¹

10. táblázat: A citromsav és trikarballilsav $\log K$ protonálódási állandói és $\text{Ru}(\text{II})$ komplexeiknek $\log \beta$ stabilitási állandói ($I = 0,20 \text{ M KCl/KNO}_3$, $t = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$).

Részecske	Citromsav		Trikarballilsav	
	$I = 0,20 \text{ M KCl}$	$I = 0,20 \text{ M KNO}_3$	$I = 0,20 \text{ M KCl}$	$I = 0,20 \text{ M KNO}_3$
HA^{2-}	5,53(1)	5,56(1)	5,73(1)	5,76(2)
$\log K$ H_2A^-	4,25(1)	4,34(1)	4,44(1)	4,49(2)
H_3A	2,89(1)	3,04(1)	3,50(2)	3,55(3)
$\log \beta$ $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{AH})]$	12,47(1)	12,67(1)	–	9,10(3)
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{AH})\text{Cl}]^-$	–	–	9,97(3)	–
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{A})]^-$	9,70(1)	9,77(1)	3,5(2)	4,32(8)
$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{AH}_1)]^{2-}$	3,50(5)	3,64(2)	–	–0,88(13)
pK_{RuAH}	2,77	2,90	–	4,78
pK_{RuA}	6,20	6,13	–	5,20

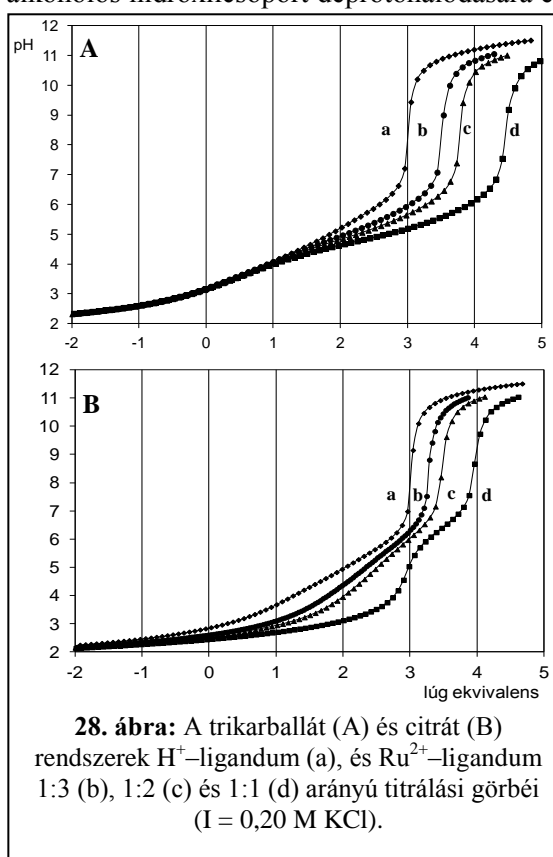
A 28. ábrán a Ru^{2+} –citrát és Ru^{2+} –trikarballát rendszerek titrálási görbéi láthatóak. A ligandumok hasonló szerkezetéből adódóan hasonló erősségű kölcsönhatás kialakulását feltételezhetnénk a fémionnal, azonban mind a titrálási görbék elemzése, mind a meghatározott stabilitási állandók értékei (10. táblázat) jelentős különbségeket mutatnak. A Ru^{2+} –trikarballát rendszerben (28/A. ábra) a

komplekxképződés csak pH = 4-től kezdődik, és valamennyi vizsgált fémion-ligandum arányánál megfigyelhető extra lúgfogyás arra utal, hogy pH ~ 6,5 fölött bekövetkezik a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ teljes hidrolízise. Ezzel szemben a Ru^{2+} -citrát rendszerben (28/B. ábra) már pH = 2 felett elválnak a fémiont is tartalmazó minták titrálási görbéi a szabad ligandum titrálási görbéjétől, azaz már erősen savas körülmények között is van komplexképződés. A csak citromsavat tartalmazó minta titrálási görbéjén (28/B. (a)) megfigyelhető három ekvivalens lúgfogyás a karboxilcsoportok deprotonálódásához rendelhető, ugyanis fémion távollétében a ligandum alkoholos hidroxilcsoportja nem veszít protont. Ehhez képest az 1:1 arányú mintánál (28/B. (b)) pH ~ 5-ig pontosan egy ekvivalens extra lúgfogyás tapasztalható, ami egyértelműen az alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódására és koordinálódására utal. Ezt egy

újabb lúgfogyasztó folyamat követi pH ~ 9-ig. A pH-metriás eredmények alapján felállított modellben mindkét ligandummal egymagvú, különböző protonáltsági fokú részecskék képződését feltételeztük (10. táblázat). A megfelelő összetételekre meghatározott stabilitási állandók alapján számolt koncentráció-eloszlási görbék a 29. ábrán láthatóak.

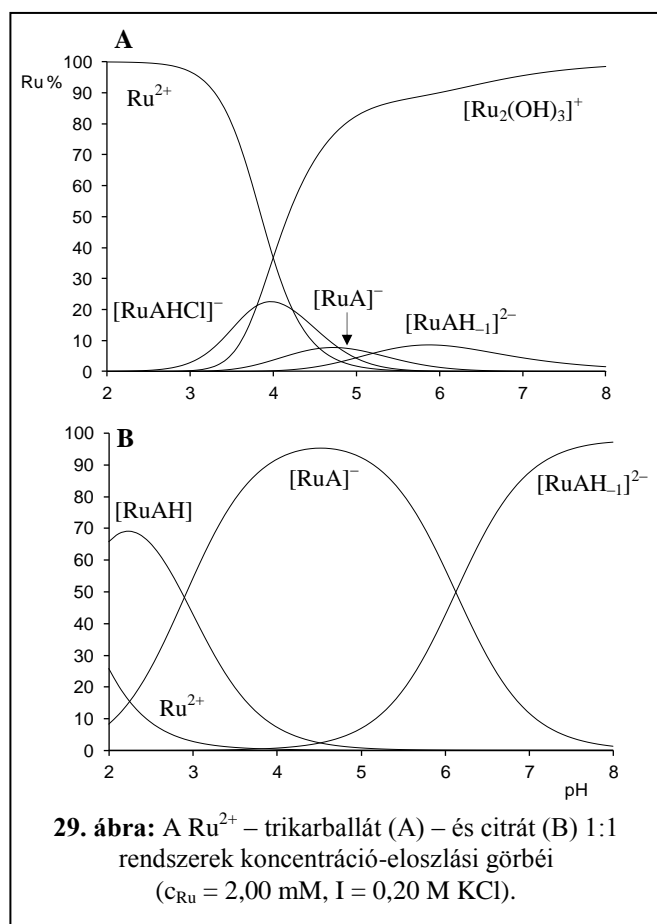
A trikarballát a $[\text{RuAH}]$ komplexben feltehetően két karboxilátcsoportján keresztül koordinálódik, míg a harmadik karboxilcsoport protonált formában van jelen, ezáltal nem vesz részt a koordinációban. A

fémion maradék koordinációs helyét kloridionok távollétében egy vízmolekula foglalja el a 30. ábra I. szerkezet szerinti módon, mely kloridionok jelenlétében kiszorul a koordinációs szférából a $[\text{RuAHCl}]^-$ összetételű részecskét



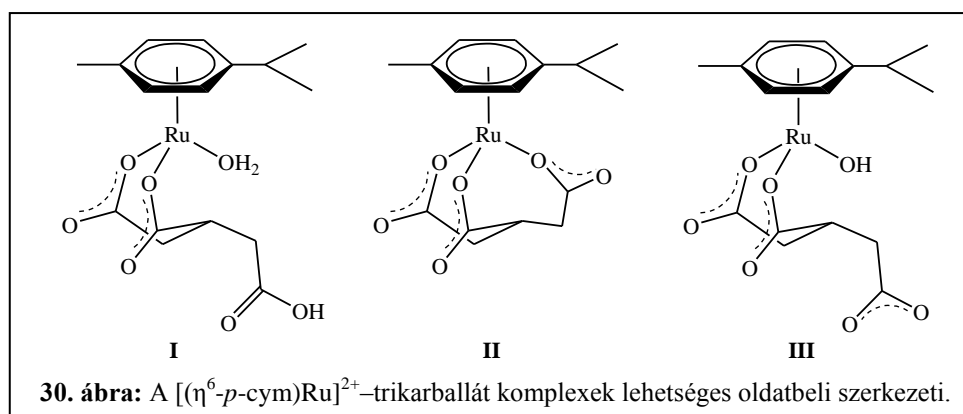
28. ábra: A trikarballát (A) és citrát (B) rendszerek H^+ -ligandum (a), és Ru^{2+} -ligandum 1:3 (b), 1:2 (c) és 1:1 (d) arányú titrálási görbéi ($I = 0,20 \text{ M KCl}$).

eredményezve. A harmadik karboxilcsoport deprotonálódásával alakul ki a $[\text{RuA}]^-$ komplex (30. ábra II. szerkezet). A $[\text{RuAH}]$ komplex protonvesztéséhez tartozó pK érték kisebb, mint a ligandum $\log K_{\text{HA}}$ értéke (10. táblázat, $I = 0,20 \text{ M KNO}_3$), amely csak a ligandum fémion-indukált deprotonálódásának és azt követő koordinációjának eredményeképpen lehetséges. Ugyancsak ezt a folyamatot támasztja alá a 28/A. ábrán látható titrálási görbék elemzése is, ugyanis a három karboxilcsoport deprotonálódásához rendelhető három ekvivalens lúgfogyáshoz közelítőleg három pH-egységgel kisebb pH-érték tartozik az 1:1 arányú minta esetében a szabad ligandum titrálási görbéjéhez viszonyítva.



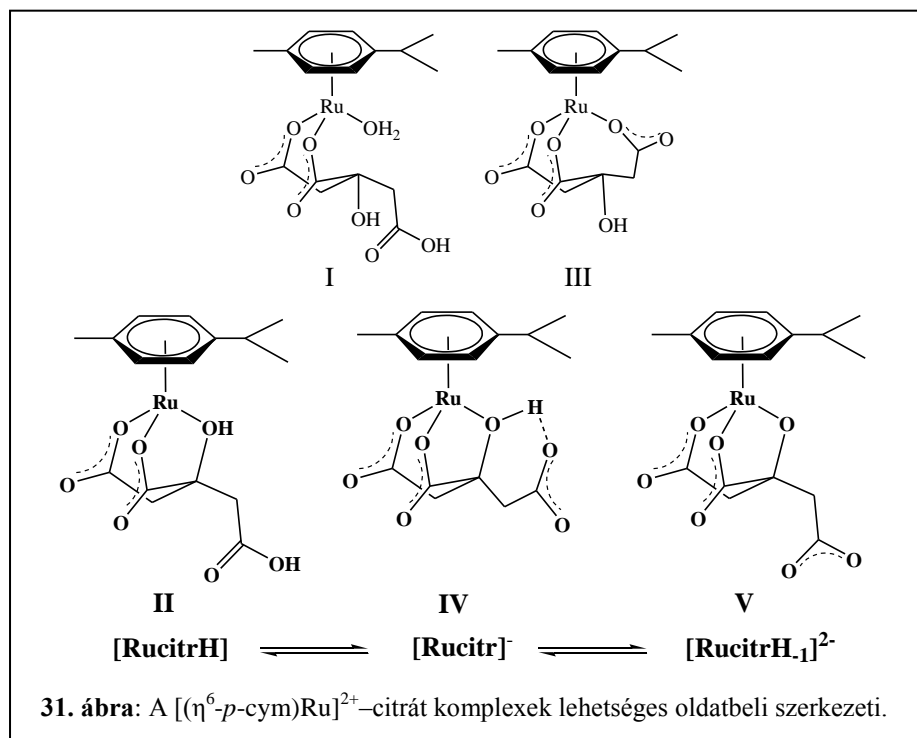
A pH emelésével előtérbe kerülnek a hidrolitikus folyamatok, $[\text{COO}^-$, COO^- , $\text{OH}^-]$ koordinációjú $[\text{RuAH}_{-1}]^{2-}$ összetételű vegyes hidroxidokomplex képződik (30. ábra, III. szerkezet), továbbá – ahogyan az a 29/A. ábrán látható – a

fémion teljes hidrolízise is végbemegy. A trikarballát és citrát rendszerek megfelelő stabilitási állandóit (10. táblázat) összehasonlítva szembetűnő, hogy a citráttal jóval nagyobb stabilitású komplexek képződnek, ami egyértelműen az alkoholos hidroxilcsoport kitüntetett szerepével magyarázható, és egyben az eltérő koordinációs módok kialakulását is magában foglalja.



A fenti okok alapján a citráttal kizárható a 31. ábra I. szerkezetén látható, trikarballáthoz hasonló koordinációs mód megvalósulása, ebben az esetben ugyanis összemérhető lenne a komplexek stabilitása. A $[\text{RuAH}]$ komplexben valószínűleg a citrát két karboxilátcsoportja mellett a protonált alkoholos $-\text{OH}$ is részt vesz a koordinációban a 31. ábra II. szerkezetén látható módon. A hidroxikarbonsavak $[\text{COO}^-]$, $[\text{OH}]$ típusú koordinációjára számos példa található az irodalomban,^{128,131,132} ezen túlmenően az említett kötémódot a komplexből előállított egykristály röntgendiffrakciós szerkezete is igazolta (lásd később). A citromsav harmadik karboxilcsoportjának deprotonálódása során képződő $[\text{RuA}]^-$ oldatbeli szerkezete kétféle módon képzelhető el (III és IV. szerkezet). Az előzőekhez hasonlóan, a trikarballát komplexhez viszonyított jelentős stabilitásnövekedést az alkoholos hidroxilcsoport koordinációban való részvétele okozhatja, így a III. szerkezet ugyancsak kizárható. Mind a $\text{p}K_{\text{RuAH}}$ kis értéke (a ligandum $\text{p}K_{\text{HA}}$ értékéhez képest), mind a $\text{p}K_{[\text{RuA}]^-}$ relatíve nagy értéke alapján feltételezhető, hogy a $[\text{RuA}]^-$ komplexben egy belső H-kötés alakul ki a protonált alkoholos hidroxilcsoport és a deprotonált karboxilátcsoport között (IV. szerkezet), mely elősegíti az $[\text{RuAH}]$ -ban még protonált karboxilcsoport protonvesztését. A pH növelésével az alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódásával $[\text{COO}^-]$, $[\text{COO}^-]$, $[\text{O}^-]$ kötémód jöhet létre (V. szerkezet), amely pH ~ 8-ig képes megakadályozni a fémion hidrolízisét. Ahogyan

azt a 4.3.1. fejezetben láthattuk, a korábbi eredmények alapján sem az öt- vagy

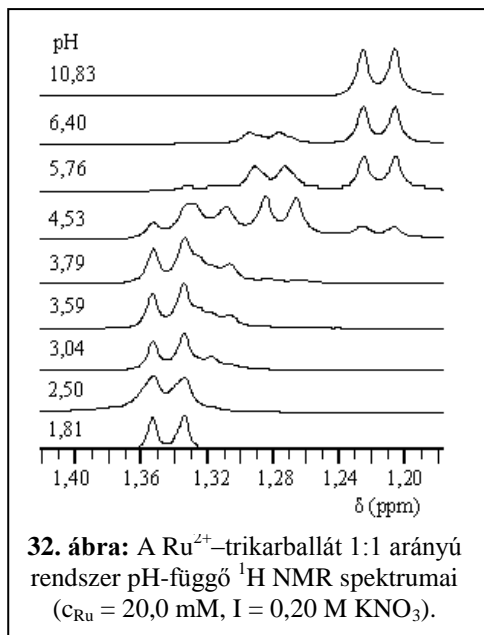


hattagú $[\text{COO}^-, \text{COO}^-]$ kötés mód kialakítására képes dikarbonsavak (H_2ox és H_2cbd), sem a $[\text{COO}^-, \text{O}^-]$ kötés módot létrehozó Hlact nem volt képes háttérbe szorítani a fémion hidrolízisét a fiziológiás pH-tartományban, a $[\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{O}^-]$ koordináció azonban igen effektívnek bizonyult.

Annak érdekében, hogy még pontosabb képet kapjunk a komplexképződési folyamatokról, ^1H NMR és ^{13}C NMR mérésekkel egészítettük ki a vizsgálatokat. A 32. ábrán a Ru^{2+} -trikarballát rendszer különböző pH-értékeken, KNO_3 ionerősség mellett felvett ^1H NMR spektrumain a $p\text{-cym}$ gyűrű $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ protonjainak dublettjei láthatóak. $\text{pH} = 1,81$ -nél – független mérések alapján – az akvakomplexhez jelenik meg. A pH-növelésével a $3,00 < \text{pH} < 4,50$ tartományban két újabb dublett jelenik meg $1,31$ és $1,28$ ppm-nél. Mivel az NMR időskálán lassú a ligandumcsere, minden újabb dublett egy új részecskéhez rendelhető, így ezek az új jelek a $[\text{RuAH}]$ és $[\text{RuA}]^-$ összetételű trikarballát-komplexek képződését jelzik (30. ábra I. és II. szerkezet). Az $1,28$ ppm-nél látható dublett $\text{pH} = 5,70$ felett eltolódik a kisebb térerősségek felé, amely egy kisebb szerkezeti változáshoz, pl.

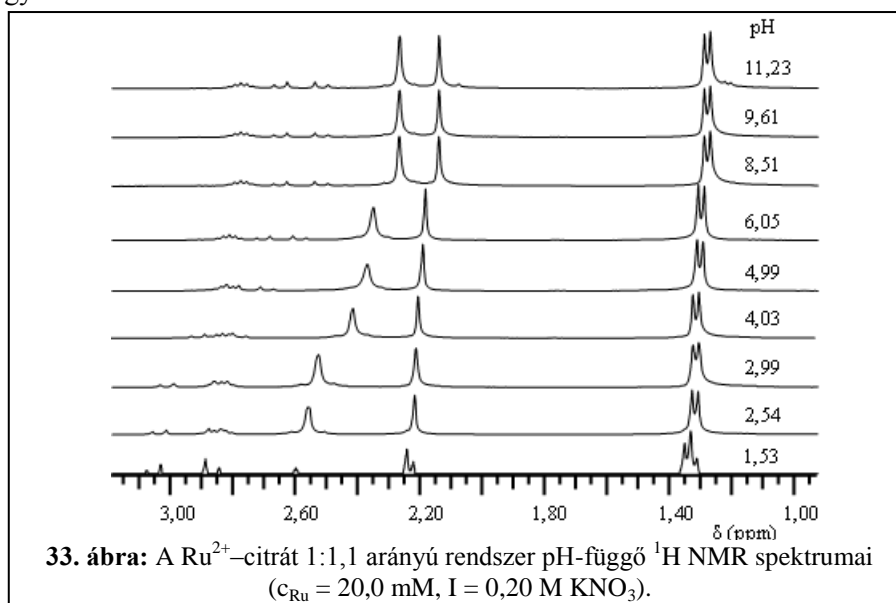
deprotonálódási folyamathoz rendelhető. Ez egyértelműen alátámasztja a 30. ábra III. szerkezetén látható $[\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}^-]$ koordinációjú vegyes hidroxidokomplex, a $[\text{RuAH}_{-1}]^{2-}$ képződését.

A spektrumsorozatot tovább elemezve az is kiderül, hogy ezek a folyamatok nem képesek háttérbe szorítani a fémion hidrolízisét, ugyanis a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ komplexhez rendelhető dublett (1,22 ppm) – a pH-potenciometriás eredményekkel összhangban – már pH = 4,53-nél megjelenik, pH > 6,40-tól pedig dominánssá válik. Mind a pH-metriás, mind az NMR spektroszkópiás eredmények azt mutatják, hogy a trikarballát csak kis stabilitású komplexeket képez a ruténiummal és pH = 6,0 felett előtérbe kerülnek a



fémion hidrolitikus folyamatai. A Ru^{2+} -citrát 1:1,1 arányú rendszer ^1H NMR spektrumában (33. ábra) már erősen savas körülmények között is kétféle komplex van jelen. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ hidrogénjeinek 1,34 ppm-nél megjelenő dublettje, valamint a metilcsoport három hidrogénjének 2,24 ppm-nél látható szingulettje mellett új jelek jelennek meg 1,32 és 2,22 ppm-nél. Ez egy másik, különböző kémiai környezetben lévő félszendvics egység jelenlétére utal, amely a ligandum koordinálódásával értelmezhető. pH = 2,54-nél már nincs jelen szabad fémion, a Ru^{2+} teljes mennyisége citrát komplex formájában van jelen. A képződő részecskék rendkívül stabilnak bizonyultak széles pH-tartományban, a hidroxidokomplex képződése még erősen lúgos körülmények között sem számottevő. A jelek folyamatos tolódása a nagyobb térerőségek felé, az előzőekhez hasonlóan, a komplexek deprotonálódási folyamataival, a koordinációs módban bekövetkező változással értelmezhető. pH = 1,53-nál a szabad citromsav jelei is megjelennek ~ 2,9 ppm-nél egy AB dublett formájában. A metilén csoportok multiplicitása már jól ismert az irodalomból. Ez a viselkedés azzal magyarázható, hogy a citromsav $-\text{CH}_2$ hidrogénjei kémiaiailag ekvivalensek,

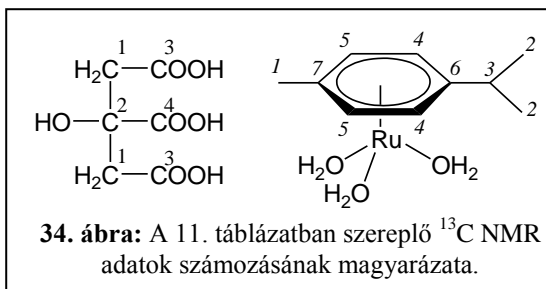
mágnesesen azonban nem.¹³³A pH növelésével a jelek folyamatos eltolódása és azok intenzitásának csökkenése figyelhető meg, ami a szabad ligandum deprotonálódási folyamataival, valamint mennyiségének csökkenésével magyarázható.



Az alifás tartományban $\delta \sim 2,60$ ppm-nél egy további, kiszélesedett jel is megjelenik, ami valószínűleg a komplexben kötött citráthoz rendelhető (31. ábra, II. szerkezet). A protonvesztési folyamatok ezen a jelen is nyomon követhetőek, ami összhangban van a [RuA]⁻ és [RuAH₁]²⁻ összetételű komplexek képződésével (31. ábra IV. és V. szerkezet). A komplexben kötött citrát jele kiszélesedésének és multiplicitás-változásának egyik lehetséges magyarázata, hogy a koordinált donortomok között belső csere/átrendeződés játszódik le. Az átrendeződési folyamat sebessége gyors az NMR időskálán, ami a jelek összeolvadását eredményezi. Kísérletet tettünk a jelek „szétválasztására” a minták hűtésével, azonban DMSO/D₂O elegyben -20 °C-ig követve a folyamatot sem tapasztaltunk változást. Ugyancsak tanulmányoztuk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a citromsav között végbemenő komplexképződési folyamatot ¹³C NMR spektroszkópián is. Ehhez HSQC kísérleteket végeztünk, melynek során különböző pH-értékek mellett rögzítettük a félszendvics Ru-egység, a szabad citrát ligandum és a Ru²⁺-citrát 1:1 arányú minták spektrumait. A kapott eredményeket a 11. táblázat tartalmazza. A

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

ligandum és a félszendvics *p*-cym egység C-atomjait számozással jelöltem, melyek értelmezésében a 34. ábra nyújt segítséget. A komplexekre kapott megfelelő kémiai eltolódás értékeket összehasonlítva a szabad fémionra, illetve a szabad ligandumra vonatkozó adatokkal megállapítható, hogy pH = 1,01-nél még nincs komplexképződés,



csak az akvakomplex és a protonált citromsav jelei azonosíthatóak. pH = 2,03-nál azonban már – a 29/A. ábrán látható koncentráció-eloszlási görbékkel jó egyezésben – jelentős kölcsönhatás figyelhető meg, és a szabad fémion és ligandum jelei mellett egy újabb, nagy intenzitású jelsorozat jelenik meg, amely a $[\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}]$ koordinációjú $[\text{RuAH}]$ komplex képződését támasztja alá.

11. táblázat: A Ru(II)-citrát, továbbá a szabad ligandum és szabad fémion mintáinak ^{13}C NMR kémiai eltolódásai (δ) különböző pH-értékeken.

jel/pH	Ru(II)-citrát 1:1					citrát		Ru(II)	
	1,01	2,03	4,13	7,89	12,36	2,41	12,64	1,41	11,63
<i>Cym1</i>	17,5	17,1 17,5	17,0	17,1	17,1	–	–	17,5	17,5
<i>Cym2</i>	21,1	21,2	21,4	21,6	21,6	–	–	21,1	21,7
<i>Cym3</i>	30,6	30,6	30,6	30,5	30,5	–	–	30,6	30,4
Citr 1	43,2	42,9 43,2	43,4	46,5	45,7 46,8	43,2	45,7	–	–
Citr 2	73,2	73,2	76,5	77,7	77,8	73,2	75,2	–	–
<i>Cym4</i>	76,1	76,1 77,4	77,6	78,4	75,8 78,5	–	–	76,0	75,8
<i>Cym5</i>	78,9	78,9 79,4	79,5	78,8	76,3 78,7	–	–	78,8	76,3
<i>Cym6</i>	96,8	96,6 96,8	95,5	93,6	93,4	–	–	96,8	92,7
<i>Cym7</i>	99,5	99,5 99,7	99,3	98,5	98,4	–	–	99,5	98,4
Citr 3	173,2	173,3 174,0	176,1	178,4	178,6 179,2	173,4	179,3	–	–
Citr 4	176,5	176,4 181,4	184,3	188,3	188,7	176,7	181,9	–	–

A citromsav többi szénatomjával ellentétben a „Citr2” kémiai eltolódása nem változik meg, ami azt bizonyítja, hogy ebben a komplexben a protonált alkoholos hidroxilcsoport koordinálódik a fémionhoz. pH = 4,13-nál csak egyféle jelsorozat látható, és minthogy ezek kémiai eltolódása sem a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplexnek, sem a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ hidroxidokomplexnek nem felel meg, ugyanakkor néhány tized ppm-nyi eltérés figyelhető meg a pH ~ 2,00-nél kapott adatokhoz képest, ezek a jelek valószínűleg a $[\text{RuA}]$ részecskéhez tartoznak (31. ábra IV. szerkezet). Tovább emelve a pH-t, pH = 7,89 és 12,36-nál a citrát jeleinek kisebb térerősség irányába történő eltolódása figyelhető meg a pH = 4,13-nál tapasztalt értékekhez képest, amely a ligandum koordinációs módjában bekövetkező változást igazolja. Mindezek mellett az értékekből az is egyértelműen látszik, hogy a képződő részecskék lúgos körülmények között is stabilak. Az eredmények összhangban vannak a pH-potenciometriás és ^1H NMR mérések eredményeivel és megerősítik a $[\text{RuAH}_{-1}]^{2-}$ komplex képződését. Erősen lúgos körülmények között a komplexben kötött „Citr3”, valamint a „Cym4” és „Cym5” jelei mellett újabb, kis intenzitású jelek jelentek meg kisebb térerősségnél, melyek a deprotonált, szabad citráthoz és a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ hidroxidokomplexhez rendelhetőek.

12. táblázat: A Ru(II)-citrát és Ru(II)-trikarballát rendszerek különböző pH-értékeken felvett ESI-MS spektrumainak mért és számolt m/z értékei.

Részecske	m/z (mért)	m/z (számolt)
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}]^+$	270,980	270,982
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$	576,931	576,934
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{citrH})] + \text{H}^+$	427,040	427,033
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{citr})]^- + 2 \text{K}^+$	502,944	502,945
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{citr})]^-$	425,017	425,018
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{trich})] + \text{H}^+$	411,039	411,038
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$	523,039	523,037

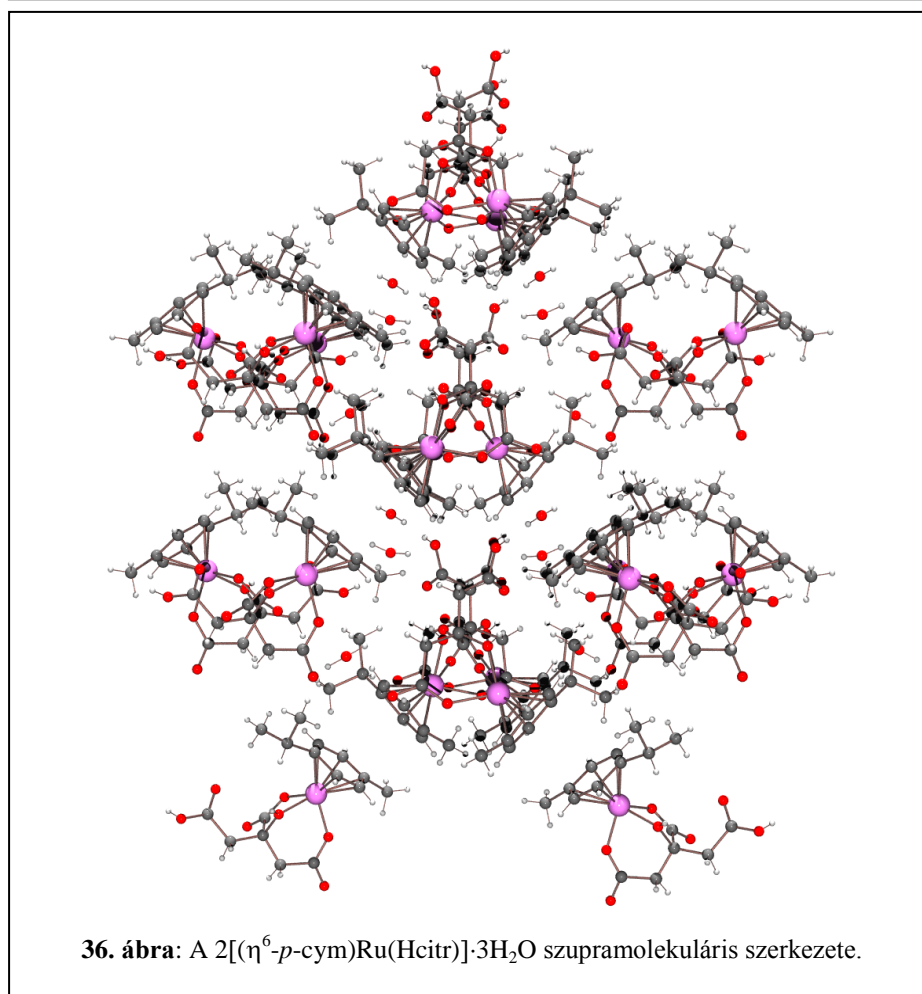
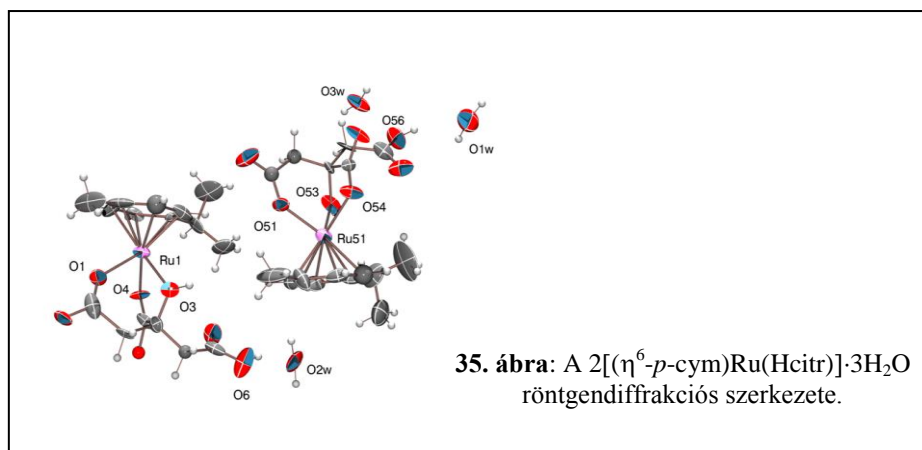
Ezek az eredmények ugyancsak összhangban vannak a ^1H NMR spektroszkópiás tapasztalatokkal (33. ábra, pH = 11,23).

A trikarballáttal és citráttal képződő Ru(II)komplexek összetételét az ESI-TOF-MS vizsgálatok is igazolták, a természetes izotópeloszlást is figyelembe vevő,

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

megfelelő szimulált és mért spektrumok valamennyi esetben jó egyezést mutattak, az eredményeket a 12. táblázat tartalmazza.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ (**1**) és a citromsav metanolos oldatához három vagy négy ekvivalens NaOMe-ot adva egy narancsszínű nyersterméket kaptunk, amit diklór-metánnal extraháltunk a szervesen sók eltávolítására, majd a szűrlet bepárlásával egy narancssárga olajhoz jutottunk. Ezt az olajat metanolban oldva, majd dietil-étert hozzáadva $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on a (**7**), míg az anyalúg bepárlásával kapott maradékot vízben oldva, szobahőmérsékleten való lassú bepárlódás során (**8**) vált ki. A metanolos oldatból kivált $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hcitr})]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$ komplex jellemzésére többféle analitikai vagy szerkezetvizsgáló módszert is alkalmaztunk. Az ^1H NMR, IR és elemanalízis eredmények egyaránt igazolták (**7**) összetételét, emellett sikerült meghatározni mind a (**7**), mind a (**8**) komplexből előállított egykristály röntgendiffrakciós szerkezetét, mely a $[\text{RuAH}]$ komplexben megvalósuló koordinációs mód egy további bizonyítéka. Ahogyan az a 35. ábrán látható, a citrátion tridentát módon koordinálódik a fémionhoz két karboxilát, és a protonált alkoholos hidroxilcsoportján keresztül, ezáltal telítve a fémion koordinációs szféráját, míg a harmadik karboxilcsoport protonált formában van jelen. (**8**) kristályában a két félszendvics komplex mellett három vízmolekula is található. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ és a citromsav reakciójakor metanolban nyert (**7**) szilárd anyagból előállított egykristály atomi paraméterei gyakorlatilag megegyeznek a fent bemutatott komplexével annyi különbséggel, hogy a kristályban található félszendvics egység mellett egy vízmolekula és egy metanol van jelen. A $2[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hcitr})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**8**) kristallográfiai adatai a 13., a legfontosabb kötőszög és kötéstávolság értékek a 14. táblázatban szerepelnek. A komplex szupramolekuláris szerkezete a 36. ábrán látható, melyen megfigyelhető, hogy a molekulák közötti H-kötések és „ $\pi\text{-}\pi$ ” stacking kölcsönhatások következtében csatornák alakulnak ki a kristályrácsban, melyek elválasztják egymástól a molekula poláris és apoláris részeit. A csatornák belsejében vízmolekulák vannak jelen, melyek kis méretükből adódóan különböző módokon helyezkedhetnek el.



$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

13. táblázat: A $2[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hcitr})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ krisztallográfiai adatai.

Komplex	$2[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hcitr})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (8)
Összegképlet	$2(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Ru})\cdot 3(\text{H}_2\text{O})$
Molekulatömeg (g/mol)	$M_r = 904,83$
Kristályrendszer	ortorombos
Térceport	$Pca2_1$
Elemi cella dimenziók	
a (Å)	$a = 10,738(1)$
b (Å)	$b = 17,474(1)$
c (Å)	$c = 19,558(1)$
β (°)	90,0
V (Å ³)	3669,8(4)
Kristály méretei	0,35 x 0,24 x 0,20 mm
Z	4
Sűrűség (számított)	1,638 g/cm ³
Abszorpciós koefficiens (mm ⁻¹)	0,90
F(000)	1848
Gyűjtött reflexiók száma	3823
Megfigyelt reflexiók száma	1878
Finomított paraméterek száma	457
R (%) / wR ² (%)	8,4 / 18,1
Maradó csúcs (eÅ ⁻³) (nehéz atom közelében)	0,95; -0,98
Jósági tényező (S)	1,02

Az eredmények azt mutatják, hogy a vizsgált karbonsavak közül sem az öttagú kelátot kialakító H₂ox, sem a hattagú [COO⁻, COO⁻] kelátgyűrűt létrehozó H₂cbd nem bizonyult erős fémionmegkötőnek. Noha a trikarballilsav három karboxilát funkciós csoportot tartalmaz, a kialakuló [7+7] tagú csatolt kelátos komplex még mindig nem elég stabil ahhoz, hogy fiziológiás körülmények között megakadályozza a fémion hidrolízisét. Ezt jól tükrözik az (O,O)-kelátot tartalmazó $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuA}]$ komplexekre meghatározott vagy származtatott stabilitási állandók is (oxalát: $\log\beta = 5,60$; ciklobután-1,1-dikarboxilát: $\log\beta = 4,05$; trikarballát: $\log\beta_{[\text{RuAH}]^-} - \log K_{\text{HA}} = 3,34$); a kelátagszám növekedésével egyre kisebb a komplexek stabilitása. Az ugyancsak három karboxilátcsoportot tartalmazó citromsav azonban a trikarballáttal ellentétben rendkívül erős kölcsönhatás

kialakítására képes a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal, ami az alkoholos hidroxilcsoport kitüntetett szerepével értelmezhető. Ez felvetette egyéb tridentát ligandumok vizsgálatának lehetőségét.

14. táblázat: A $2[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Hcit})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ komplexben megvalósuló válogatott kötéstávolságok és kötésszögek.

Atompár	Kötéstávolság (Å)	Atompár	Kötéstávolság (Å)
Ru(1)–O(1)	2,067(16)	C(5)–O(6)	1,31(3)
Ru(1)–O(3)	2,046(15)	C(5)–O(7)	1,23(3)
Ru(1)–O(4)	2,115(14)	C(6)–O(4)	1,16(2)
C(1)–O(1)	1,25(3)	C(6)–O(5)	1,35(3)
C(1)–O(2)	1,25(3)	Ru(1)–C _{arén} (átlag)	2,17(4)
C(3)–O(3)	1,44(3)		
Kötés		Kötésszög (°)	
O(1)–Ru(1)–O(3)		85,7(6)	
O(1)–Ru(1)–O(4)		80,6(7)	
O(3)–Ru(1)–O(4)		76,6(6)	

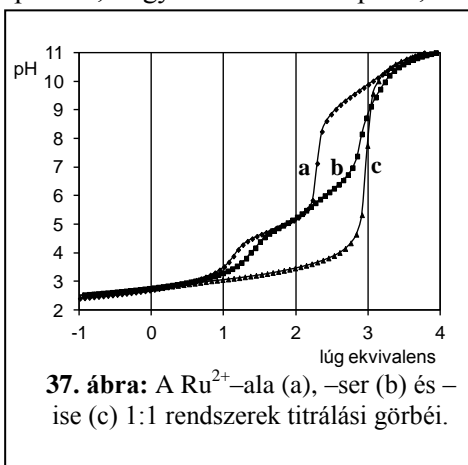
Mivel az alkoholos –OH csoport szerepe igen fontosnak bizonyult a félszendvics szerkezetű fémion megkötésében, a munka folytatásaként olyan ligandumokat választottunk, melyek az alkoholos hidroxilcsoport megtartása mellett az egyik karboxilcsoport helyett aminocsoportot tartalmaznak. Ilyen $[\text{NH}_2, \text{COO}^-, \text{O}^-]$ koordináció valósulhat meg pl. az aminosavak közül a DL-szerinnel, illetve annak konstitúciós izomerjével, a DL-izoszerinnel. A komplexképződés teljesebb megértéséhez, összehasonlítási céllal bevontuk munkánkba az oldalláncban donorcsoportot nem tartalmazó DL-alanint is és ugyancsak tanulmányoztuk fémionmegkötő képességét.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ -ala, –ser és –ise rendszerek 1:1 arányú titrálási görbéit összehasonlítva (37. ábra) megállapítható, hogy az alaninnal a pH 2,0–4,0 tartományban

megfigyelhető

komplexképződést ~ 4,0-es pH felett a fémion intenzív hidrolízise követi. pH = 9,0 felett egy újabb lúgfogyasztó folyamat indul, amely azzal értelmezhető, hogy a fémion hidrolízisével párhuzamosan az alanin aminocsoportja újra protonálódik, és az $-\text{NH}_3^+$ csoport csak pH = 9,0 felett veszít protont. A szerinnel és izoszerinnel kapott titrálási görbék

lefutása teljesen különbözik a Ru^{2+} -ala rendszerétől, ami az oldalláncbeli alkoholos –OH jelenlétének köszönhető. A Ru^{2+} -ise rendszerénél megfigyelhető egy ekvivalens extra lúgfogyás egyértelműen az alkoholos hidroxilcsoport fémion-indukált deprotonálódását és koordinálódását támasztja alá. A pH-ugrást követően nem indul újabb folyamat, amiből arra következtethetünk, hogy az izoszerinnel képződő komplexek kellően nagy stabilitásúak ahhoz, hogy megóvják a fémiont a hidrolízistől. A szerin esetében ez az extra lúgfogyás valamivel nagyobb pH-hoz rendelhető és a titrálási görbe laposabb szakasza arra enged következtetni, hogy a $4,0 < \text{pH} < 8,0$ tartományban az alkoholos –OH deprotonálódásával párhuzamosan a fémion részleges hidrolízise is végbemegy. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy egy $[\text{NH}_2, \text{COO}^-]$ kelát, amit pl. az alanin is létrehozhat, nem képes a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ hidroxidokomplex képződésének a megakadályozására. Ezt



37. ábra: A Ru^{2+} -ala (a), –ser (b) és –ise (c) 1:1 rendszerek titrálási görbéi.

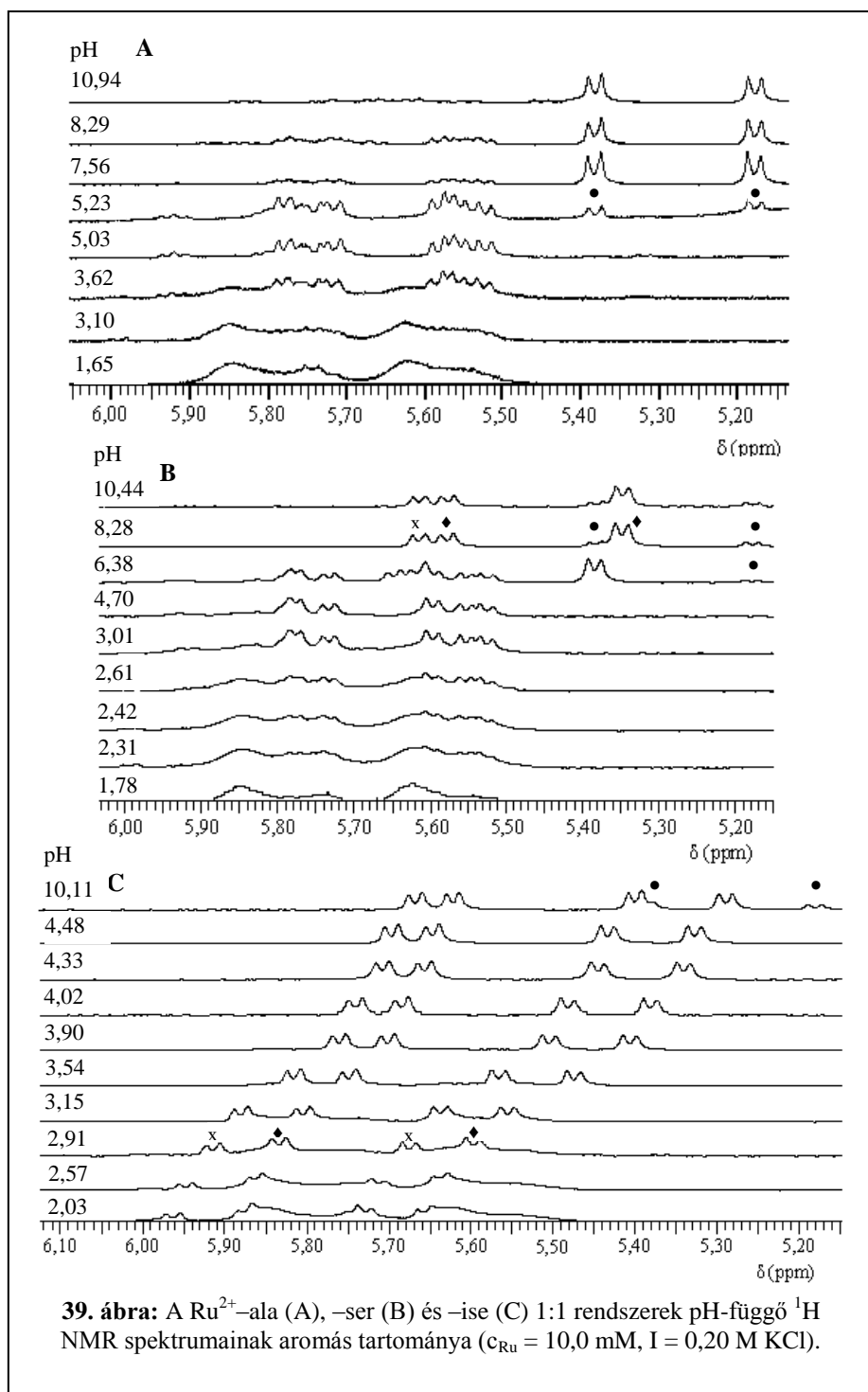
$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

szerint vegyes hidroxidokomplex is lehetne, ez azonban sem az alanin rendszertől eltérő kísérleti tapasztalatokat, sem a titrálási görbék különbözőségét nem magyarázná.

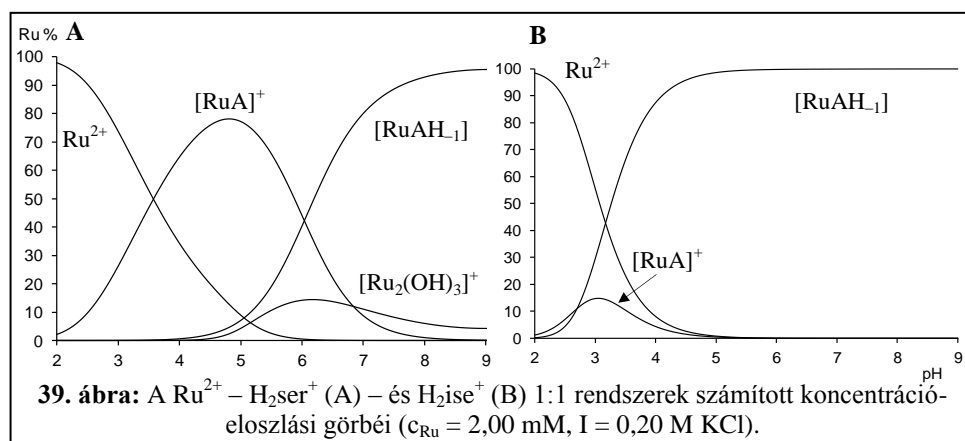
A $[\text{RuAH}_{-1}]$ komplexben a ligandum valószínűleg $[\text{NH}_2, \text{COO}^-, \text{O}^-]$ koordinációval kötődik a fémionhoz a 38. ábra III. szerkezetén látható módon. Ahogyan az a 40. ábrán bemutatott koncentráció-eloszlási görbéken is megfigyelhető, ez a csatolt kelátgyűrűs kötésmód a szerin, de különösen az izoszerin esetében képes megakadályozni a fémion hidrolízisét még a lúgos pH-tartományban is. A három vizsgált aminosav $[\text{RuA}]^+$ komplexének stabilitási állandói (15. táblázat) ugyancsak azt bizonyítják, hogy a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{ser})]^+$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{ise})]^+$ komplexekben az alkoholát is részt vesz a koordinációban, ami a stabilitás növekedését eredményezi a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{ala})]^+$ komplexhez képest. Ez a stabilitás-különbség még kifejezettebbé válik, ha a ligandumok eltérő bázicitásával korrigáljuk az $[\text{RuA}]^+$ komplexek meghatározott stabilitási állandóit. A $\text{Ru}^{2+} + \text{H}_2\text{A}^+ \rightleftharpoons [\text{RuA}]^+ + 2\text{H}^+$ protonhelyettesítési egyensúlyra számolt $\log K_1^*$ értékek a 15. táblázatban szerepelnek.

A szerinnel képződő $[5+6]$, valamint az izoszerin által kialakított $[6+5]$ tagú csatolt kelátot tartalmazó $[\text{NH}_2, \text{COO}^-, \text{O}^-]$ koordinációjú $[\text{RuAH}_{-1}]$ összetételű komplexek stabilitásának közvetlen összehasonlításához ugyancsak tekintettel kell lennünk a ligandumok eltérő bázicitására. A $\text{Ru}^{2+} + \text{H}_2\text{A}^+ = [\text{RuAH}_{-1}]^+ + 3\text{H}^+$ folyamathoz tartozó $\log K_2^*$ értékeket összehasonlítva megállapítható, hogy az izoszerinnel megvalósuló elrendeződés mintegy 3 nagyságrenddel nagyobb stabilitást eredményez, ami a citráthoz hasonló öttagú karboxilát-alkoholát kelátgyűrű kialakulásának tulajdonítható.

Ezt a stabilitási trendet tükrözik a 39. ábrán látható pH-függő ^1H NMR spektrumok is. Mindhárom rendszer esetén savas körülmények között, 0,20 M KCl ionerősség mellett jelentős jelszélesedés figyelhető meg a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}]^+$ (5,63; 5,85 ppm) és $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ (5,53; 5,72 ppm) összetételű kloridokomplexek jelenlétének köszönhetően. Noha ez megnehezíti a spektrumok kiértékelését az $1,5 < \text{pH} < 4,0$ tartományban, az egyértelműen látszik, hogy az alanin jelenlétében már $\text{pH} \sim 5$ -nél megjelenik, $\text{pH} \sim 7$ -től pedig dominánssá válik a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ hidroxidokomplex (\bullet), melynek jelenlétét az 5,38 és 5,18 ppm-nél



megjelenő dublettek mutatják (39/A ábra). Ugyanez a hidrolitikus folyamat a szerinnél csak pH = 6 felett indul el, de a kétmagvú hidroxidokomplex szerepe alárendelt marad a teljes vizsgált pH-tartományban (39/B. ábra), míg az izoszerin esetében gyakorlatilag elhanyagolható a hidrolízis (39/C. ábra). A Ru^{2+} -ser rendszerben a savas pH-tartományban új dublett párok jelennek meg a kloridokomplexek jelei mellett, amelyek valószínűleg a komplexben kötött fémionhoz tartoznak. pH = 6-nál és afölött két újabb komplex, (x) és (♦) azonosítható, melyek jelei a pH növelésével eltolódást mutatnak a nagyobb térerősségek felé. Ugyanez a jelduplázódás és jeltolódás még kifejezettebb a Ru^{2+} -ise rendszer esetében a $3,0 < \text{pH} < 10,0$ tartományban. Ezek a tapasztalatok mind a szerin, mind az izoszerin esetén a megfelelő $[\text{RuAH}_{-1}]$ komplex képződését

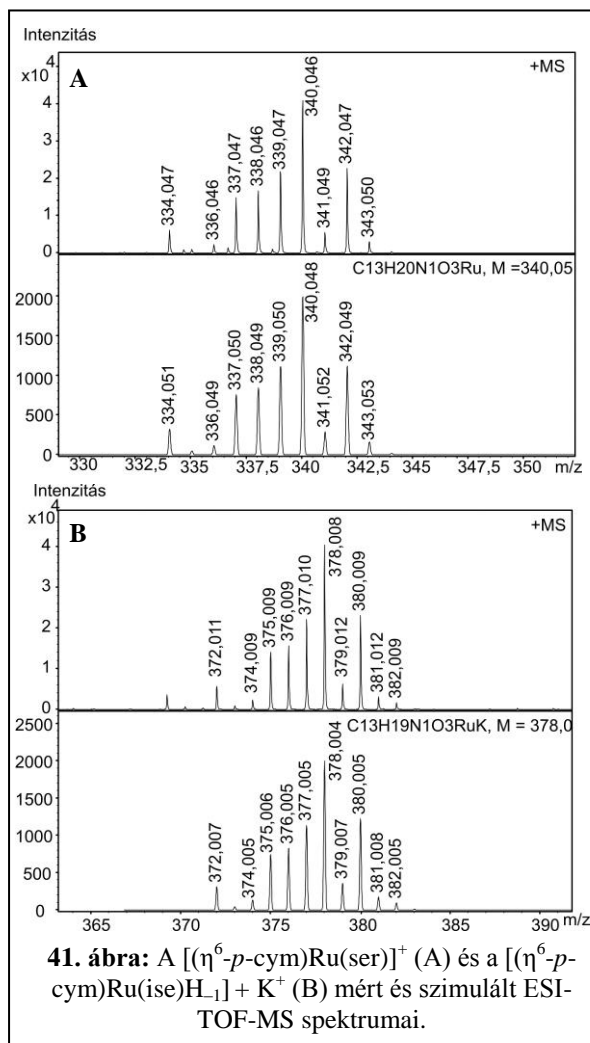


igazolják. A hexahapto kötősmódú *p*-cym metil és izopropil csoportjainak jeleinél azonban nem figyeltünk meg jelduplázódást, ami kötési izomerek képződésének lehetőségét veti fel a Ru^{2+} -ser és -ise rendszerekben. Ez a jelenség azzal értelmezhető, hogy a háromfogú szerin/izoszerin koordinálódásának eredményeképpen a fémion sztereogén centrummá válik és a ligandumban található további kiralitáscentrum (α -szénatom) jelenlétének köszönhetően diasztereomer párok képződnek.¹³⁴ A ligandum fémionhoz történő koordinálódása megváltoztatja a *p*-cym gyűrű aromás hidrogénjeinek kémiai környezetét, ami jelduplázódást és kismértékű kémiai eltolódás változást idéz elő. Mivel a metil és izopropil csoportjai nagyobb távolságra helyezkednek el a koordinálódás helyétől, a ligandum árnyékoló hatása ezen csoportok esetén kevésbé érvényesül, ezáltal nem figyelhető meg a jelek megkettőződése. Hasonló viselkedés tapasztalható a

Ru^{2+} -L-almasav rendszerben is, ahol a királis és ugyancsak tridentát koordinációra képes malát jelenlétében diasztereomerek képződnek.¹³⁵ Ezt a magyarázatot az is megerősíti, hogy a tridentát, de királis szénatomot nem tartalmazó citrát és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ közötti kölcsönhatás vizsgálatánál csak egyféle jelsorozat jelenik meg az NMR spektrumban (33. ábra).

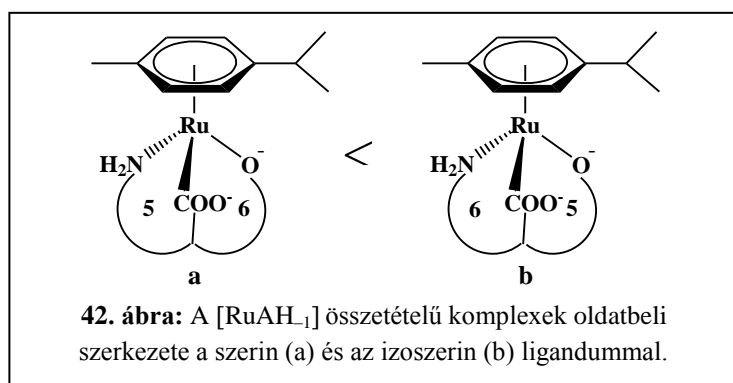
A vizsgált rendszerekben képződő komplexek összetételének igazolására ESI-MS méréseket is végeztünk, a reprezentatív példaként választott $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{ser})]^+$ és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{ise})\text{H}_L] + \text{K}^+$ részecskék számolt és mért tömegspektrumai a 41. ábrán láthatóak.

A tridentát ligandumokkal kapott eredmények azt mutatják, hogy az oldalláncban jelenlévő alkoholos $-\text{OH}$, illetve alkoholát fontos szerepet játszik a fémionnal való kölcsönhatás erősségének növelésében. A tapasztalatok szerint a citrát rendkívül effektív liganduma a fémionnak, a $[\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{O}^-]$ kelát megfelelően stabil ahhoz, hogy fiziológias körülmények között ne következzen be a fémion hidrolízise. Ennek a stabilitásnak szerepe lehet a biológiai rendszerekben, noha az élő szervezetben feltehetően számottevőbb az albuminnal és transferrinnel való kölcsönhatás. Az $[\text{NH}_2, \text{COO}^-, \text{O}^-]$ kötőmódot létrehozó aminosavak közül az



$[\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

izoszerin bizonyult erősebb fémionmegkötőnek, ami arra hívja fel a figyelmet, hogy a komplexek stabilitását a kelátagszám nagymértékben befolyásolja. Az izoszerinnel kialakuló hattagú $[\text{NH}_2, \text{COO}^-]$ és öttagú $[\text{COO}^-, \text{O}^-]$ csatolt kelátgyűrűk erősebben kötik a $[\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ iont, mint az ellenkező [5+6]-os kötés módú szerin (42. ábra), ami feltehetően a citráthoz hasonló öttagú karboxilát-alkoholát kelát kialakulásával értelmezhető.



5. ÖSSZEFOGLALÁS

A platinakomplexek rákellenes hatása régen ismert, több képviselőjüket ma is eredményesen alkalmazzák egyes daganatos megbetegedések kezelésére, azonban mellékhatásaik, valamint a platinával szembeni sejtrezisztencia miatt intenzív kutatások folynak egyéb hatásos, ugyanakkor kevesebb mellékhatással rendelkező vegyületek előállítására.

Az utóbbi években számos ruténium-komplex tumorelles hatását igazolták, melyek között a félszendvics szerkezetű Ru(II)komplexek kitüntetett figyelmet kaptak, ugyanis a molekulát alkotó egységek módosításával kedvezően befolyásolható az antitumor hatás. Míg ezen vegyületek széles körét jellemezték szilárd fázisban és vizsgálták biológiai aktivitásukat, addig oldatbeli viselkedésüket ezidáig nem tanulmányozták részletesen, noha a potenciális biológiai hatás pontosabb értelmezéséhez az oldatban lejátszódó komplexképződési folyamatok megismerése alapvető fontosságú.

Az említett megfontolások alapján ezért doktori munkám során célunk volt a modellként választott $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolitikus tulajdonságainak részletes vizsgálata, valamint a félszendvics szerkezetet alkotó egységek a fémion hidrolízisére gyakorolt hatásának feltérképezése. Mivel az élő szervezetben nem zárható ki a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a vészérum kis- és nagy molekulatömegű komponensei közötti kölcsönhatás sem, további célunk volt a komplexképződés tanulmányozása néhány biológiai jelentőségű O-donor kismolekulával szilárd- és oldatfázisban.

Munkánk során a vizsgált ligandumok protonálódási állandóit és a különböző összetételű fémtartalmú komplexek stabilitási állandóit pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg. A képződő komplexek oldatbeli tulajdonságainak további jellemzésére ^1H -, ^{13}C NMR és UV-Vis spektroszkópiát, valamint tömegspektrometriás módszert alkalmaztunk, míg az előállított szilárd anyagok tisztaságát és szerkezetét IR, elemanalízis és röntgenkristallográfia segítségével jellemeztük.

A vizsgálatokhoz szükséges dimer prekursorok közül a $[(\eta^6\text{-benzol})\text{RuCl}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ és $[(\eta^6\text{-toluol})\text{RuCl}_2]_2$ komplexeket a megfelelő ciklohexadiénekből állítottuk elő, azok $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ hatására bekövetkező diszproporciójával, míg a $[(\eta^6\text{-tri-}i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$ kiindulási anyagot a

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

nagyobb mennyiségben rendelkezésünkre álló $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ és az 1,3,5-triizopropil-benzol közötti reakcióban nyertük. A szilárd anyagokból a fémion törzsoldatokat a megfelelő, sztöchiometrikus mennyiségű ezüstsóval történő kloridmentesítéssel állítottuk elő.

Részletesen tanulmányoztuk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplex hidrolízisét kloridionok távol- és jelenlétében. Kimutattuk, hogy 0,20 M KNO_3 ionerősség mellett a teljes pH-tartományban kétféle részecske, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ van jelen és meghatároztuk a képződő hidroxidokomplex termodinamikai stabilitási állandóját. Mivel a szerkezetben a kloridionokkal való kölcsönhatás nem hanyagolható el, részletesen vizsgáltuk a kloridionok hatását is a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízisére vonatkozóan. Megállapítottuk, hogy savas körülmények között kétféle kloridokomplex van jelen 0,20 M KCl ionerősség mellett. Ezek a vegyületek $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ összetétellel írhatóak le. A pH emelésével előtérbe kerülnek a hidrolitikus folyamatok, pH ~ 4 felett a kétmagvú hidroxidohidas komplex mellett két új, vegyes klorido-hidroxidohidas komplexet, a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})]^+$ -t és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2]^+$ -t azonosítottuk. Megállapítottuk, hogy a fémion hidrolízisének pH-tartománya a c_{Cl^-} növelésével eltolható a nagyobb pH-értékek felé, azonban fiziológias körülmények között, 0,20 M KCl jelenlétében kizárólag a biológiailag inaktív $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ van jelen. A képződő komplexek összetételének ismeretében meghatároztuk azok stabilitási állandóit is.

A félszendvics típusú kationok hidrolitikus sajátosságainak szabályozása érdekében vizsgáltuk a molekulát alkotó egységek (a hexahapto kötésmódú aromás ligandum és a központi fémion) hidrolízisre gyakorolt hatását.

Az aromás ligandumok elektroneloszlásának és térkitöltésének tanulmányozása során DFT számításokkal is igazoltuk, hogy az aromás gyűrű elektron-ellátottsága a benzol – *p*-cym – toluol – tri-*i*Pr sorrendben nő és a várakozásnak megfelelően a felsorolt ligandumokat tartalmazó $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakomplexek ellenállóképessége ugyanebben a sorrendben nő a hidrolízissel szemben. Ugyan az aromás ligandumot elektronküldő csoportokkal szubsztituálva a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok hidrolitikus folyamatai eltolhatóak a nagyobb pH-tartományba, fiziológias körülmények között ez a hatás önmagában

még nem elegendő ahhoz, hogy megakadályozza az egyéb (X,Y) ligandumot nem tartalmazó félszendvics fémion hidrolízisét.

A fémionok hatását a fémiont +2 oxidációs állapotban tartalmazó, azonos hexahapto kötésmódú aromás ligandumot tartalmazó $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, valamint a pentahapto kötésmódú $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok vizsgálatával térképeztük fel. Megállapítottuk, hogy a *p*-cym ligandumú komplexek közül a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízise közelítőleg 1,5 pH-egységgel savasabb körülmények között indul meg, míg a Cp* ligandumú irídium kation vízmolekulája a kettő közötti pH-tartományban veszít protont.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-Cl}^-$ rendszerrel ellentétben a $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ komplexek vizsgálata során az NMR jelek jelentős mértékű kiszélesedése és/vagy azok átfedése miatt általában nem sikerült meghatároznunk a képződő kloridokomplexek egyedi $\log\beta$ értékeit. Ezekben az esetekben a titrálási görbéket egy olyan modellel illesztettük, mely a valóságban is detektálható $[\text{M}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ (M = $\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}$ vagy $\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}$) mellett egy nem létező részecske, a $[\text{M}_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$ (M = $\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}$ vagy $\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}$) képződését is magába foglalja. Az említett összetételre meghatározott $\log\beta^*$ látszólagos stabilitási állandókkal a hidrolízis kvantitatíve leírható, felhasználásukkal ugyanolyan helyesen jellemezhető a fémion és a kloridionok közötti kölcsönhatás, mint a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-Cl}^-$ rendszerre meghatározott részecskék megfelelő egyedi stabilitási szorzat értékeivel. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a látszólagos állandók kizárólag 0,20 M KCl ionerősség mellett érvényesek.

A félszendvics $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolitikus sajátosságainak részletes ismeretében olyan O-donor biomolekulákkal és azok modelljeivel tanulmányoztuk a komplexképződést, melyek eltérő tagszámú, s ezáltal eltérő stabilitású kelátgyűrű kialakítására képesek. A vizsgált kétfogú ligandumok között találunk szérumkomponenseket (Hlact, H₂ox), emellett a Hmalt és Hdhp már korábban előállított potenciálisan rákellenes hatású komplexek alkotóegységei.

Kimutattuk, hogy a nagy bázicitású O-donoratomot tartalmazó és hasonló szerkezetű piridinon és maltol ligandumokkal nagy stabilitású komplexek képződnek, a fémion hidrolízise csak erősen lúgos körülmények között következik be. Ez a nagy stabilitás feltehetően az (O,O)-kelát negatív töltésének

delokalizációjával, és a fellépő konjugációval értelmezhető, melynek következtében egy pszeudo-aromás rendszer alakulhat ki.

A kis bázicitású (H₂ox, H₂cbd) illetve a kis- és nagybázicitású (Hsal, Hlact)- O-donoratomokat tartalmazó ligandumok savas pH-n komplexet képeznek a fémionnal, azonban már pH ~ 4-től megindul a fémion hidrolízise és fiziológiás körülmények mellett gyakorlatilag csak a biológiailag inaktív [$\{(\eta^6$ -*p*-cym)Ru₂(μ^2 -OH)₃]⁺ van jelen ezekben a rendszerekben.

Az oxalát és laktát mellett egy további jelentős szérumkomponenssel, a tridentát koordinációra képes citromsavval is vizsgáltuk a komplexképződést, amely C(2) atomjához egy alkoholos hidroxilcsoport kapcsolódik. Mivel ez az alkoholos –OH szintén részt vehet a koordinációban, szerepének tisztázására, az alkoholos hidroxilcsoportot nem tartalmazó trikarballilsavat is bevontuk összehasonlításként vizsgálatainkba. A ligandumok hasonló szerkezete ellenére rendkívül nagy különbségeket tapasztaltunk a képződő komplexek stabilitásában. Noha mindkét rendszerben [RuAH], [RuA][–] és [RuAH₁]^{2–} összetételű részecskék képződnek, a citrát ~ 3 nagyságrenddel nagyobb stabilitású komplexeket képez a ruténiummal, amely egyértelműen az alkoholos –OH kitüntetett szerepével, ezáltal a trikarballáttól eltérő kötésmódok kialakulásával értelmezhető. A [RuAH] komplexben a citrát két karboxilátcsoportja mellett a protonált alkoholos –OH is részt vesz a koordinációban, amit a komplexből előállított 2[(η^6 -*p*-cym)Ru(Hcitr)]·3H₂O röntgendiffrakciós szerkezete is alátámaszt.

A tapasztalat, miszerint a tridentát citrátot tartalmazó [RuAH₁]^{2–} komplex képződése képes teljesen háttérbe szorítani a fémion hidrolízisét a lúgos pH-tartományban is, felvetette egyéb tridentát ligandumok vizsgálatának lehetőségét. Mivel az alkoholos –OH szerepe relevánsnak bizonyult a félszendvics Ru-egység megkötésében, munkánk további részében olyan ligandumokat tanulmányoztunk, melyek az alkoholos hidroxilcsoport megtartása mellett az egyik karboxilcsoport helyett aminocsoportot tartalmaznak. Ilyen [NH₂, COO[–], O[–]] koordináció valósulhat meg pl. az aminosavak közül a DL-szerinnel és annak konstitúciós izomerjével, a DL-izoszerinnel. A komplexképződés teljesebb megértéséhez, összehasonlítási céllal bevontuk munkánkba az oldalláncban donorcsoportot nem tartalmazó DL-alanint is és ugyancsak vizsgáltuk fémionmegkötő képességét.

Kimutattuk, hogy az alkoholos hidroxilcsoporttal nem rendelkező alaninnal a savas pH-n megfigyelhető komplexképződést pH = 4 felett a fémion intenzív hidrolízise követi.

Az [NH₂, COO⁻, O⁻] kötésmódot létrehozó aminosavak közül az izoszerin bizonyult erősebb fémionmegkötőnek, erősen lúgos közegben sem tapasztalható a kétmagvú hidroxidokomplex képződése. Mivel a szerin és izoszerin bázicitása között nincs jelentős különbség megállapítható, hogy a képződő komplexek eltérő stabilitása nagymértékben függ a kelátagszámtól. Az izoszerinnel kialakuló hattagú [NH₂, COO⁻] és öttagú [COO⁻, O⁻] csatolt kelátgyűrűk erősebben kötik a [(η⁶-*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ iont, mint az ellenkező [5+6]-os kötésmódú szerin ami feltehetően a citrátéhoz hasonló öttagú karboxilát-alkoholát kelát kialakulásával értelmezhető az ise esetén.

6. SUMMARY

The anticancer activity of platinum complexes has been well-known for more than four decades, some of them are effectively used in the treatment of several types of cancer. However, they have dose-limiting side effects and tumor cells may become resistant against platinum. Hence, much effort has been devoted to the development of new platinum drugs having less side effects.

Recent years the antitumor activity of large number of ruthenium complexes were confirmed. In this way half-sandwich type ruthenium(II) complexes are attracting increased attention, since their biological effect may be influenced by modification of the half-sandwich moiety. Although these complexes were widely characterized in the solid state and their biological activity was also tested, their solution behaviour has not been studied yet in detail. Nevertheless the knowledge about complex formation processes in solution has primary importance to understand the potential antitumor effect.

The aim of our work was to study in detail the hydrolytic behaviour of $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ as a model cation and the effect of the half-sandwich moieties on the hydrolysis. When entering the body, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ may interact with the high as well as the small molecular mass serum components, therefore our goal was to study too the interaction of the metal ion with O-donor ligands having biological relevance in solution and in solid state as well.

Protonation constants of the studied ligands and stability constants of the metal complexes were determined by pH-potentiometry. For study of the complex formation in solution ¹H-, ¹³C NMR, UV-Vis and ESI-TOF-MS experiments were carried out. Purity and structure of the obtained complexes were checked by means of IR, elemental analysis and X-ray methods.

Among the dimeric precursors, $[(\eta^6\text{-benzene})\text{RuCl}_2]_2$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ and $[(\eta^6\text{-toluene})\text{RuCl}_2]_2$ were prepared in the reaction of the corresponding cyclohexadienes with RuCl₃·3H₂O while heating $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ in an excess of 1,3,5-triisopropylbenzene gave $[(\eta^6\text{-tri-}i\text{Pr})\text{RuCl}_2]_2$. Metal ion stock solutions were obtained from $[(\eta^6\text{-arene})\text{RuCl}_2]_2$ by the removal of chloride ion using equivalent amounts of the appropriate silver salts.

We have studied in detail the hydrolysis of the $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ aqua complex in the presence and in absence of chloride ions. We have found that

in the presence of 0.20 M KNO₃ two species, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ are detectable in the whole pH-range and thermodynamic stability constant of latter hydroxido complex was determined. Since in the human body the interaction between the $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and chloride ion cannot be ruled out, we have also studied the effect of chloride ions on the hydrolysis of the metal ion. We have demonstrated that two chlorido complexes, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ and $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ are present at 0.20 M KCl ionic strength at acidic conditions. On increasing the pH hydrolytic processes become dominant. Above pH 4.0 two new mixed chlorido-hydroxido-bridged species, $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})]^+$ and $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2]^+$ can be identified beside the dinuclear hydroxido-bridged complex. We have also shown that hydrolysis of $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ can be tuned with the change of c_{Cl^-} . It is found to occur at higher pH with increasing c_{Cl^-} , however, under physiologically relevant conditions even at $I = 0.20$ M KCl the inactive $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ is exclusively present. Having the knowledge about the stoichiometry of the complexes formed their stability constants were also estimated.

In favour of controlling the hydrolytic behaviour of half-sandwich type cations, the effect of the hexahapto-bound arene and that of the central metal ion on the hydrolysis was investigated.

DFT calculations concerning the electron-donating capability and steric effect of the arene ligands have shown that the electron-donating character of the aromatic ring varies in the order: benzene – toluene – *p*-cym – tri-*i*Pr. As it is expected, with increasing number of alkyl substituents ranging from benzene to the triisopropyl derivative, the pH range in which the metal ion hydrolyzes shifts towards higher values. However, these effects cannot prevent the metal ion from complete hydrolysis under physiological conditions in the absence of any chelating ligand.

To explore the effect of the metal ion, we have compared the hydrolytic features of $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ having the same hexahapto-bound arene ligands and both containing +2 oxidation state metal ions. Furthermore, the hydrolysis of the pentahapto-bound $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ was also studied. Our results demonstrates that $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ starts hydrolysing under the conditions that are about 1.5 pH unit more acidic than those

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

required for [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺, whereas this process for [(η^5 -Cp*)Ir(H₂O)₃]²⁺ takes place somewhere in between.

Unlike for [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺-H⁺-Cl⁻ system, stability constants for all the complexes formed with [(η^6 -arene)M(H₂O)₃]²⁺ (M = Ru, Os) or [(η^5 -Cp*)Ir(H₂O)₃]²⁺ could not be estimated accurately enough because of significant broadening and/or overlapping of the signals in the NMR spectra. In these cases titration curves were fitted with a model consisting of two hydroxido complexes, [M₂(μ^2 -OH)₃]⁺ (M = {(η^6 -arene)M} or {(η^5 -Cp*)Ir}) and [M₂(μ^2 -OH)₂]²⁺ (M = {(η^6 -arene)M} or {(η^5 -Cp*)Ir}). With the aid of the estimated log β^* stability constants of these complexes the hydrolysis of [(η^6 -arene)M(H₂O)₃]²⁺ (M = Ru, Os) and [(η^5 -Cp*)Ir(H₂O)₃]²⁺ cations and the interaction with chloride ion can be properly taken into account. It is important to emphasize that the obtained conditional stability constants are only strictly valid for 0.20 M KCl ionic strength.

After having gained a deeper insight into the hydrolytic properties of [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺, the complex formation with O-donor biomolecules and with their models capable of forming differently sized chelates with different stability was also investigated. These (O,O) chelators are either serum components (Hlact, H₂ox), whereas Hmalt and Hdhp are building blocks in ruthenium complexes with potential anticancer activity.

We have demonstrated that there is a strong interaction between [(η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ and ligands with high basicity O-donors (Hdhp and Hmalt), therefore hydrolysis of the metal ion occurs only at strongly basic conditions. Delocalisation of the negative charge of the (O,O) chelate and conjugation results in slightly pseudo-aromatic character leading to extra stability for these metal complexes.

Ligands with low basicity (H₂ox, H₂cbd) or with one low and one high basicity O-donors (Hsal, Hlact) bind the metal ion only at acidic conditions, but hydrolysis starts from pH ~ 4 and the exclusive formation of the inactive [(η^6 -*p*-cym)Ru]₂(μ^2 -OH)₃]⁺ occurs at biologically relevant conditions.

Beside oxalate and lactate, the tridentate citrate is another important serum component which has an alcoholic -OH in C(2) position also available for coordination. For comparative purposes complex formation with tricarballylic acid having no alcoholic group was also investigated. Although the structures of these ligands are similar, stability of their complexes are considerably different. In both

systems complexes with the stoichiometry of [RuAH], [RuA]⁻ and [RuAH_{L1}]²⁻ can be detected, but stability of the citrate complexes is significantly higher (3 orders of magnitude) compared to that of tricarballate. This strongly suggests the crucial role of the alcoholic –OH in metal ion binding and also refers to the different coordination modes. In [RuAH] citrate coordinates via two carboxylates and the protonated alcoholic group, this [COO⁻, COO⁻, OH] binding mode was also confirmed by the X-ray structure of the 2[(η⁶-*p*-cym)Ru(Hcitr)]·3H₂O.

We have found that the formation of [RuAH_{L1}]²⁻ containing the tridentate citrate as ligand is capable of hindering the hydrolysis even at the basic pH-range. According to this result other tridentate ligands were also involved in our study. Since the role of the alcoholic –OH proved to be important, we were interested in the effect of the replacement of one COO⁻ of the above donor set by an NH₂ group. This [NH₂, COO⁻, O⁻] binding mode is available by the coordination of the amino acids serine or its constitutional isomer, isoserine. For comparative purposes complex formation with alanine as model and having no donor atom in the side chain was also studied.

Our results revealed that with alanine the complex formation above pH 4.0 is followed by complete hydrolysis of the metal ion.

Among the amino acids that are capable of binding via a [NH₂, COO⁻, O⁻] manner, ise proved to be an effective metal ion binder as formation of the dinuclear trihydroxido-bridged dimer is negligible even at strongly basic conditions. Since there is no significant difference in the basicity of the ligands, the size of the chelates which may be formed seems to play an important role in metal ion binding. Ise, capable of forming six-membered [NH₂, COO⁻] and five-membered [COO⁻, O⁻] joined chelates binds much stronger [(η⁶-*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ than ser with the (5+6) opposite sizes of the two chelates in the identical [NH₂, COO⁻, O⁻] donor set. This extra stability of the ise complex may be explained – similarly to the one with citrate – by the formation of the five-membered carboxylate-alcoholate chelate.

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

7. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapját képező közlemények

5. Linda Bíró, Attila J. Godó, Zsolt Bihari, Eugenio Garribba and Péter Buglyó: **Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich Type Organometallic Cations in Aqueous Solution**

European Journal of Inorganic Chemistry, **17**, 3090-3100. (2013)

Impakt faktor: 3,12 (2012)

4. Linda Bíró, Edina Balogh and Péter Buglyó: **Interaction between [Ru(η^6 -*p*-cym)(H₂O)₃]²⁺ and DL-serine or DL-isoserine: the role of the side chain alcoholic OH group in metal ion binding**

Journal of Organometallic Chemistry, **734**, 61-68. (2013)

Impakt faktor: 2,000 (2012)

3. Linda Bíró, Dániel Hüse, Attila Cs. Bényei, Péter Buglyó: **Interaction of [Ru(η^6 -*p*-cym)(H₂O)₃]²⁺ with citrate and tricarballate ions in aqueous solution; X-ray crystal structure of novel half-sandwich Ru(II)-citrate complexes**

Journal of Inorganic Biochemistry, **116**, 116-125. (2012)

Impakt faktor: 3,197 (2012)

2. Linda Bíró, Etelka Farkas and Péter Buglyó: **Hydrolytic behaviour and chloride ion binding capability of [Ru(η^6 -*p*-cym)(H₂O)₃]²⁺: a solution equilibrium study**

Dalton Transactions, **41** (1), 285-291. (2012)

Impakt faktor: 3,806 (2012)

1. Linda Bíró, Etelka Farkas and Péter Buglyó: **Complex formation between [Ru(η^6 -*p*-cym)(H₂O)₃]²⁺ and (O,O) donor ligands with biological relevance in aqueous solution**

Dalton Transactions, **39** (42), 10272-10278. (2010)

Impakt faktor: 3,647 (2010)

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények

4. Daniele Sanna, Linda Bíró, Péter Buglyó, Giovanni Micera and Eugenio Garribba: **Transport of the anti-diabetic VO²⁺ complexes formed by pyrone derivatives in the blood serum**

Journal of Inorganic Biochemistry, **115**, 87-99. (2012)

Impakt faktor: 3,197 (2012)

3. Daniele Sanna, Péter Buglyó, Linda Bíró, Giovanni Micera and Eugenio Garribba: **Coordinating Properties of Pyrone and Pyridinone Derivatives, Tropone and Catechol toward the VO²⁺ Ion: An Experimental and Computational Approach**

European Journal of Inorganic Chemistry, **7**, 1079-1092. (2012)

Impakt faktor: 3,12 (2012)

2. Daniele Sanna, Linda Bíró, Péter Buglyó, Giovanni Micera and Eugenio Garribba: **Biotransformation of BMOV in the presence of blood serum proteins**

Metallomics, **4** (1), 33-36. (2012)

Impakt faktor: 4,099 (2012)

1. D.M. Griffith, L. Bíró, J. A. Platts, H. Müller-Bunz, E. Farkas and P. Buglyó: **Synthesis and solution behaviour of stable mono-, di- and trinuclear Pd(II) complexes of 2,5-pyridinedihydroxamic acid: X-ray crystal structure of a novel Pd(II) hydroxamato complex**

Inorganica Chimica Acta, **380**, 291-300. (2012)

Impakt faktor: 1,687 (2012)

Előadások

13. Bíró Linda, Mikó Diána és Buglyó Péter

A félszendvics $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation oldatbeli kölcsönhatása biológiai jelentőségű (O,O)-donor molekulákkal

47. *Komplekxémiai Kollokvium*, 2013. május 29-31., Mátraháza, Magyarország, E3

12. Bíró Linda, Hüse Dániel, Patalenszki János, Rohács László, Szőnyi Sándor, Bényei Attila Csaba, Buglyó Péter

[(η^6 -arén)Ru(H₂O)₃]²⁺ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

Félszendvics típusú [(η^6 -*p*-cym)M(H₂O)₃]²⁺ (M = Ru, Os) kölcsönhatása hidrox- és tiokarbonsavakkal

47. Komplexkémiai Kollokvium, 2013. május 29-31., Mátraháza, Magyarország, E2

11. Bihari Zsolt, Bíró Linda, Buglyó Péter

A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú [Ru(η^6 -*p*-cym)(H₂O)₃]²⁺ kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel

47. Komplexkémiai Kollokvium, 2013. május 29-31., Mátraháza, Magyarország, E1

10. L. Bíró, D. Hüse, A. Cs. Bényei and P. Buglyó: **Interaction of [Ru(η^6 -*p*-cym)(H₂O)₃]²⁺ with an Important Serum Component, Citrate: A Solution Equilibrium and Solid State Study**

6th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2012. július 8-12., Toronto, Kanada, 44. oldal

9. P. Buglyó, L. Bíró, E. Garribba, Zs. Bihari: **Tuning the hydrolytic properties of half-sandwich type organometallic cations in aqueous solution**

International Symposium on Metal Complexes, 2012. június 18-22., Lisszabon, Portugália, 122-123. oldal

8. P. Buglyó, L. Bíró, E. Farkas: **Interaction between half-sandwich [(η^6/η^5 -arene)M(H₂O)₃]²⁺ cations and small biomolecules**

46. Komplexkémiai Kollokvium, 2012. május 21-23., Mátrafüred, Magyarország, 27. oldal

7. Bíró Linda, Bihari Zsolt, Eugenio Garribba, Buglyó Péter: **Félszendvics [(η^6/η^5 -arén)M(H₂O)₃]²⁺ kationok hidrolitikus sajátságainak szabályozása**

Controlling the hydrolytic behaviour of half-sandwich [(η^6/η^5 -arén)M(H₂O)₃]²⁺ cations

46. Komplexkémiai Kollokvium, 2012. május 21-23., Mátrafüred, Magyarország, 40. oldal

6. P. Buglyó, L. Bíró, A. J. Godó, E. Farkas and A. Bényei: **Novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes: Synthesis, solid state characterization and solution studies**

ICBIC15, 2011. augusztus 6-12., Vancouver, Kanada, 3. oldal

5. P. Buglyó, L. Bíró, A. J. Godó and E. Farkas: **Novel half-sandwich Ru(II)- and Os(II)-hydroxamate complexes: studies in the solid state and in aqueous solution**

COST D39 „Metallo-Drug Design and Action” Final Whole Action Meeting, 2011. július 5-6., Dublin, Írország, 52. oldal

4. Bíró L., Godó A., Farkas E. és Buglyó P.: **Fémorganikus ruténium(II) és ozmium(II) vegyületek hidroxámsavakkal való kölcsönhatásának vizsgálata**

MKE – I. Nemzeti Konferencia, 2011. május 22-25., Sopron, Magyarország, 55. oldal

3. P. Buglyó, L. Bíró and E. Farkas: **Solution Behaviour of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ toward (O,O) Donor Ligands of Biological Importance**

EUROBIC10 and COST D39 WG Meeting, 2010. június 22-26., Thessaloniki, Görögország, 8. oldal

2. P. Buglyó, E. Farkas and L. Bíró: **Novel Ru(II)-hydroxamate complexes: solid state and solution studies**

COST D39 Workshop, 2009. szeptember 24-25., Debrecen, Magyarország, 34. oldal

1. Bíró L., Buglyó P., Farkas E.: **Új, fémorganikus Ru(II)-hidroxamát komplexek előállítása és vizsgálata**

XLIV. Komplexkémiái Kollokvium, 2009. május 27-29. Siófok, Magyarország, 11. oldal

Poszterek

5. L. Bíró, D. Hüse, E. Balogh, J. Patalenszki, E. Farkas, A. Bényei and P. Buglyó: **Towards biospeciation of organometallic half-sandwich type platinum metal cations: the interaction of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with low molecular mass serum components**

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

11th European Biological Inorganic Chemistry Conference, 2012. szeptember 12-16., Granada, Spanyolország, 160. oldal

4. L. BÍRÓ, R. Nagy, Zs. Bihari, E. Farkas and P. Buglyó: **Hydrolytic Behaviour and Chloride Ion Binding Strengths of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ Cations**

4th European Conference on Chemistry Life Sciences (4ECCLS), 2011. augusztus 31. – szeptember 3., Budapest, Magyarország, 257. oldal

3. L. BÍRÓ, E. Farkas and P. Buglyó: **$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ Binding Capabilities of (O,O) Donor Ligands with Biological Importance in Aqueous Solution**

XI. International Symposium on Inorganic Biochemistry, 2010. szeptember 4-8., Kudowa Zdroj, Lengyelország, 49. oldal

2. P. Buglyó, L. BÍRÓ, E. Farkas: **Interaction between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and (O,O) Donor Ligands of Biological Importance in Aqueous Solution**

5th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2010. július 5-9., Bochum, Németország, 77. oldal

1. P. Buglyó, L. BÍRÓ and E. Farkas: **Synthesis and Characterization of Novel Half-sandwich Ru(II)-Hydroxamate Complexes**

ISABC10, 2009. szeptember 25-28., Debrecen, Magyarország, 89. oldal

8. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- ¹ N.N. Greenwood, A. Earnshaw, „Az elemek kémiája I-III.”, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1999.
- ² F. A. Cotton and G. Wilkinson, „Advanced Inorganic Chemistry”, 5. kiadás, Wiley, New York, 1988.
- ³ H. M. Pineto and J. H. Schornagel, „Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Therapy”, Plenum, New York (1996)
- ⁴ M. A. Jakupec, M. Galanski, V.B. Arion, C. G. Hartinger and B.K. Keppler, „Antitumour metal compounds: more than theme and variations”, *Dalton Trans.*, 183-194. (2008)
- ⁵ Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam and P. J. Sadler, „Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes”, *Chem. Commun.*, 4764-4776. (2005)
- ⁶ T. Gianferrara, I. Bratsos and E. Alessio, „A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action”, *Dalton Trans.*, **0**, 7588-7598. (2009)
- ⁷ P. C. A. Bruijninx and P. J. Sadler, “Controlling Platinum, Ruthenium and Osmium Reactivity for Anticancer Drug Design”, *Adv. Inorg. Chem.*, **61**, 1–62. (2009)
- ⁸ C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, „From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent imidazolium *trans*-[tetrachlorobis(1*H*-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A)”, *J. Inorg. Biochem.*, **100**, 891-904. (2006)
- ⁹ G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo and G. Mestroni, „Sulphoxide ruthenium complexes: non-toxic tools for the selective treatment of solid tumor metastases”, *Topics in Biological Inorganic Chemistry*, ed. M.J. Clarke and P. J. Sadler, vol.1, Springer, Berlin, 143-169. (1999)
- ¹⁰ S. Kapitza, M. A. Jakupec, M. Uhl, B. K. Keppler, B. Marian, „The heterocyclic ruthenium(III) complex KP1019 (FFC14A) causes DNA damage and oxidative stress in colorectal tumor cells”, *Cancer Letters*, **226**, 115-121. (2005)
- ¹¹ M. J. Clarke, S. Bitler, D. Rennert, M. Buchbinder and A. D. Kelman, „Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components”, *J. Inorg. Biochem.*, **12**, 79-87. (1980)
- ¹² D. Frasca, J. Ciampa, J. Emereson, R. S. Umans, and M. J. Clarke, „Effects of hypoxia and transferrin on toxicity and DNA binding of ruthenium antitumor agents in hela cells”, *Metal based Drugs*, **3**, No. 4. (1996)
- ¹³ G. Sava, A. Bergamo, S. Zorzet, B. Gava, C. Casarsa, M. Cocchietto, A. Furlani, V. Scarcia, B. Serli, E. Iengo, E. Alessio, G. Mestroni, „Influence of chemical stability on the activity of the antimetastasis ruthenium compound NAMI-A”, *European Journal of Cancer*, **38**, 427-435. (2002)
- ¹⁴ A. Bergamo and G. Sava, „Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs”, *Dalton Trans.*, **40**, 7817-7823. (2011)
- ¹⁵ M. Groessel, E. Reisner, C. G. Hartinger, R. Eichinger, O. Semenova, A. R. Timerbaev, M. A. Jakupec, V. B. Arion and B. K. Keppler, „Structure-Activity Relationships for NAMI-A-type Complexes (HL)[*trans*-RuCl₄L(S-dmsu)ruthenate(III)] (L = Imidazole, Indazole, 1,2,4-triazole, 4-Amino-1,2,4-triazole, and 1-Methyl-1,2,4-triazole): Aquation,

Redox Properties, Protein Binding and Antiproliferative Activity”, *J. Med. Chem.*, **50**, 2185-2193. (2007)

¹⁶ E. Resiner, V. B. Arion, M. F. C. Guedes da Silva, R. Lichtenecker, A. Eichinger, B. K. Keppler, V. Y. Kukushkin and A. J. L. Pombeiro, „Tuning of Redox Potentials for the Design of Ruthenium Anticancer Drugs – an Electrochemical Study of $[\text{trans-RuCl}_4\text{L}(\text{DMSO})]^-$ and $[\text{trans-RuCl}_4\text{L}_2]^-$ Complexes, where L = Imidazole, 1,2,4-Triazole, Indazole”, *Inorg. Chem.*, **43**, 7083-7093. (2004)

¹⁷ M. Liu, Z. J. Lim, Y. Y. Gwee, A. Levina and P. A. Lay, „Characterization of a Ruthenium(III)/NAMI-A Adduct with Bovine Serum Albumin that Exhibits a High Anti-Metastatic Activity”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1661-1664. (2010)

¹⁸ E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W. M. Attia, M. Calligaris, G. Sava and S. Zorzet, „*cis*- and *trans*-Dihalotetrakis(dimethyl sulfoxide)ruthenium(II) Complexes ($\text{RuX}_2(\text{DMSO})_4$; X = Cl, Br): Synthesis, Structure, and Antitumor Activity”, *Inorg. Chem.*, **27**, 4099-4106. (1988)

¹⁹ I. Bratsos, C. Simonin, E. Zangrando, T. Gianferrara, A. Bergamo and E. Alessio, „New half-sandwich type Ru(II) coordination compounds characterized by the *fac*-Ru(dmso-S)₃ fragment: influence of the face-capping group on the chemical behavior and in vitro anticancer activity”, *Dalton Trans.*, **40**, 9533-9543. (2011)

²⁰ R. Fernández, M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons and P. J. Sadler, “Use of chelating ligands to tune the reactive site of half-sandwich ruthenium(II)-arene anticancer complexes”, *Chem. Eur. J.*, **10**, 5173-5179. (2004)

²¹ A. F. A. Peacock, A. Habtemariam, R. Fernández, V. Wallard, F. P. A. Fabbiani, S. Parsons, R. E. Aird, D. I. Jodrell and P. J. Sadler, “Tuning the Reactivity of Osmium(II) and Ruthenium(II) Arene Complexes under Physiological Conditions”, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1739-1748. (2006)

²² R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler and D. I. Jodrell, „In vitro and in vivo activity and cross resistance profiles of novel ruthenium(II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer”, *British Journal of Cancer*, **86**, 1652-1657. (2002)

²³ A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernández, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F. P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell and P. J. Sadler, „Structure-Activity Relationships for Cytotoxic Ruthenium(II) Arene Complexes Containing N,N-, N,O-, and O,O-Chelating Ligands”, *J. Med. Chem.*, **49**, 6858-6868. (2006)

²⁴ A. F. A. Peacock, M. Melchart, R. J. Deeth, A. Habtemariam, S. Parsons and P. J. Sadler, “Osmium(II) and Ruthenium(II) Arene Maltolato Complexes: Rapid Hydrolysis and Nucleobase Binding”, *Chem. Eur. J.*, **13**, 2601-2613. (2007)

²⁵ M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, E. E. Eichinger, M. A. Jakupec, K. Severin and B. K. Keppler, “Influence of the Arene Ligand, the Number and Type of Metal Centers and the Leaving Group on the in vitro Antitumor Activity of Polynuclear Organometallic Compounds”, *Organometallics*, **28**, 6260-6265. (2009)

²⁶ C. Gossens, A. Dorcier, P. J. Dyson and U. Rothlisberger, “pK_a Estimation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes and their Hydrolysis Products via a DFT/Continuum Electrostatics Approach”, *Organometallics*, **26**, 3969-3975. (2007)

²⁷ C. G. Hartinger and P. J. Dyson, „Bioorganometallic chemistry – from teaching paradigms to medicinal applications”, *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 391-401. (2009)

- ²⁸ G. Gasser, I. Ott and N. Metzler-Nolte, „Organometallic Anticancer Compounds”, *J. Med. Chem.*, **54** (1), 3-25. (2011)
- ²⁹ G. Gasser and N. Metzler-Nolte, „The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry”, *Current Opinion in Chemical Biology*, **16**, 84-91. (2012)
- ³⁰ C. Scolaro, A. B. Chaplin, C. G. Hartinger, A. Bergamo, M. Cocchietto, B. K. Keppler, G. Sava and P. J. Dyson, „Tuning the hydrophobicity of ruthenium(II)-arene (RAPTA) drugs to modify uptake, biomolecular interactions and efficacy”, *Dalton Trans.*, **1**, 1-8. (2007)
- ³¹ A. K. Renfrew, A. D. Phillips, E. Tapavicza, R. Scopelliti, U. Rothlisberger and P. J. Dyson, „Tuning the Efficacy of Ruthenium(II)-Arene (RAPTA) Antitumor Compounds with Fluorinated Arene Ligands”, *Organometallics*, **28**, 5061-5071. (2009)
- ³² P. Bruijninx and P. J. Sadler, „New trends for metal complexes with anticancer activity”, *Current Opinion in Chemical Biology*, **12**, 197-206. (2008)
- ³³ G. Winkhaus und H. Singer, „Ruthen(II)-komplexe mit zweizähniigem cycloheptatrien und benzol”, *J. Organomet. Chem.*, **7**, 487-491. (1967)
- ³⁴ R. A. Zelonka and M. C. Baird, „Benzene Complexes of Ruthenium(II)”, *Canadian Journal of Chemistry*, **50**, 3063. (1972)
- ³⁵ M. A. Bennett and A. K. Smith, „Arene Ruthenium(II) Complexes formed by Dehydrogenation of Cyclohexadienes with Ruthenium(III) Trichloride”, *Dalton Trans.*, 233. (1974)
- ³⁶ A. J. Birch, „Reduction by Dissolving Metals”, *J. Chem. Soc.*, 430-436. (1944)
- ³⁷ R. G. Harvey, „1,4,9,10-Tetrahydroanthracene from Stepwise Reduction of 9,10-Dihydroanthracene by Lithium in Ammonia”, *J. Org. Chem.*, **32**, 238-240. (1967)
- ³⁸ A. J. Birch, P. Fitton, D. C. C. Smith, D. E. Steere and A. R. Stelfox, „Studies in Relation to Biosynthesis. Preparation, Spectra, and Hydrolysis of Poly- β -carbonyl Compounds”, *J. Chem. Soc.*, 2209-2216. (1963)
- ³⁹ L. Brandsma, J. van Sooligen and H. Andringa, „A procedure for the preparation of pure 1,4-cyclohexadiene from benzene”, *Synth. Commun.*, **20** (14), 2165-2168. (1990)
- ⁴⁰ M. A. Bennett, L. Y. Goh, I. J. McMahon, T. R. B. Mitchell, G. B. Robertson, T. W. Turney and W. Wasantha A., „Double deprotonation of ruthenium(II) cations containing 1,2-dimethyl-substituted η^6 -arenes”, *Organometallics*, **11** (9), 3069-3085. (1992)
- ⁴¹ A. J. Birch, „The Birch reduction on organic synthesis”, *Pure&App. Chem.*, **68** (3), 553-556. (1996)
- ⁴² M. A. Bennett, T. N. Huang, T. W. Matheson and A. K. Smith, „(η^6 -hexamethylbenzene)ruthenium complexes”, *Inorg. Synthesis*, **21**, 74-78. (1982)
- ⁴³ J. W. Hull Jr. and W. L. Gladfelter, „ η^4 -Bonding in (arene)ruthenium complexes of octamethylnaphtalene”, *Organometallics*, **3** (4), 605-613. (1984)
- ⁴⁴ D. R. Robertson and T. A. Stephenson, „Cationic and anionic complexes of ruthenium(II) containing η^6 -arene ligands”, *J. Organomet. Chem.*, **116**, C29-C30. (1976)
- ⁴⁵ L. Dacsi, H. Elias, U. Frey, A. Hörnig, U. Koelle, A. E. Merbach, H. Paulus and J. S. Schneider, „ π -Arene Aqua Complexes of Cobalt, Rhodium, Iridium, and Ruthenium: Preparation, Structure, and Kinetics of Water Exchange and Water Substitution”, *Inorg. Chem.*, **34**, 306-315. (1995)
- ⁴⁶ R. O. Gould, C. L. Jones, D. R. Robertson and T. A. Stephenson, „Preparation, XRay Crystal Structure Analysis, and Reactions of a Novel, Hydroxo-Bridged, Tetranuclear, π -

Arene Ruthenium(II) Quadrivalent Cation $[\{(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Ru}(\text{OH})\}_4](\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ", *J. C. S. Chem. Comm.*, 222-223. (1977)

⁴⁷ M. Strebler-Röthlisberger, W. Hummel, P-A. Pittet, H-B. Bürgi, A. Ludi and A. E. Merbach, „Triaqua(benzene)ruthenium(II) and Triaqua(benzene)osmium(II): Synthesis, Molecular Structure, and Water-Exchange Kinetics”, *Inorg. Chem.*, **27**, 1358-1363. (1988)

⁴⁸ Y. Hung, W-J. Kung and H. Taube, „Aquo chemistry of monoarene complexes of osmium(II) and ruthenium(II)”, *Inorg. Chem.*, **20** (2), 457-463. (1981)

⁴⁹ D. R. Robertson, T. A. Stephenson and T. Arthur, „Cationic, Neutral and Anionic Complexes of Ruthenium(II) containing η^6 -Arene Ligands”, *J. Organomet. Chem.*, **162**, 121-136. (1978)

⁵⁰ T. Arthur, D. R. Robertson, D. A. Tocher and T. A. Stephenson, “Synthesis of binuclear hydroxo- and alkoxo-bridged arene complexes of ruthenium(II) and osmium(II)”, *J. Organomet. Chem.*, **208**, 389-400. (1981)

⁵¹ E. G. Fidalgo, L. Plasseraud, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink, „Cationic dinuclear arene ruthenium complexes with one hydroxo and two chloro bridges: synthesis and molecular structure of $[(p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-Pr}^f)_2\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_2(\mu\text{-OH})][\text{ReO}_4]$ ”, *Inorg. Chem. Comm.*, **4**, 308-310. (2001)

⁵² D. Carmona, A. Mendoza, J. Ferrer, F. J. Lahoz and L. A. Oro, „Binuclear hydroxo-, methoxy-, and pyrazolate-bridged complexes of ruthenium(II). Molecular structure of $[(p\text{-cymene})\text{Ru}]_2(\mu\text{-pz})(\mu\text{-OH})_2[\text{BF}_4]$ (p-cymene = p-MeC₆H₄CHMe₂, pz = pyrazolate)”, *J. Organomet. Chem.*, **431**, 87-102. (1992)

⁵³ Q-F. Zhang, R. D. Adams, W-H. Leung, „Synthesis, spectroscopic properties and crystal structures of two organoruthenium(II) complexes of bipyridines: $[\{\text{Cp}^*\text{Ru}(2,2'\text{-bipy})\}_2(\mu\text{-Cl})][\text{PF}_6]$ and $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Ru}\}_2(\mu\text{-OH})_2(4,4'\text{-bipy})_2][\text{BF}_4]$ ”, *Inorg. Chim. Acta*, **359**, 978-983. (2006)

⁵⁴ M. Auzias, B. Therrien, G. Süss-Fink, „1,1'-Ferrocene dicarboxylic acid pyridin-4-yl ester: A new bidentate ligand in arene ruthenium chemistry”, *Inorg. Chem. Commun.*, **10**, 1239-1243. (2007)

⁵⁵ P. Buglyó and E. Farkas, „Novel half-sandwich Ru(II)-hydroxamate complexes: synthesis, characterization and equilibrium study in aqueous solution”, *Dalton Trans.*, 8063-8070. (2009)

⁵⁶ K. D. Camm, A. El-Sokkary, A. L. Gott, P. G. Stockley, T. Belyaeva and P. C. McGowan, „Synthesis, molecular structure and evaluation of new organometallic ruthenium anticancer agents”, *Dalton Trans.*, 10914-10925. (2009)

⁵⁷ B. Serli, E. Zangrando, T. Gianferrara, C. Scolaro, P. J. Dyson, A. Bergamo and E. Alessio, „Is the Aromatic Fragment of Piano-Stool Ruthenium Compounds an Essential Feature for Anticancer Activity? The Development of New Ru^{II}-[9]aneS₃ Analogues”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 3423-3434. (2005)

⁵⁸ T. S. Morais, T. J. L. Silva, F. Marques, M. Paula Robalo, F. Avecilla, P. J. Amorim Madeira, P. J. G. Mendes, I. Santos, M. Helena Garcia, „Synthesis of organometallic ruthenium(II) complexes with strong activity against several human cancer cell lines”, *J. Inorg. Biochem.*, **114**, 65-74. (2012)

⁵⁹ A. I. Tomaz, T. Jakusch, T. S. Morais, F. Marques, R. F. M. de Almeida, F. Mendes, É. A. Enyedy, I. Santos, J. Costa Pessoa, T. Kiss, M. Helena Garcia, „ $[\text{Ru}^{\text{II}}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{bipy})(\text{PPh}_3)]^+$, a promising large spectrum antitumor agent: Cytotoxic activity and interaction with human serum albumin”, *J. Inorg. Biochem.*, **117**, 261-269. (2012)

- ⁶⁰ H. Chen, J. A. Parkinson, R. E. Morris and P. J. Sadler, „Highly Selective Binding of Organometallic Ruthenium Ethylenediamine Complexes to Nucleic Acids: Novel Recognition Mechanisms”, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 173-186. (2003)
- ⁶¹ S. J. Dougan, M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons and P. J. Sadler, „Phelyazopyridine and Phenylazo-pyrazole Chlorido Ruthenium(II) Arene Complexes: Arene Loss, Aquation and Cancer Cell Cytotoxicity”, *Inorg. Chem.*, **45** (26), 10882-10894. (2006)
- ⁶² T. Bugarcic, A. Habtemariam, R. J. Deeth, F. P. A. Fabbiani, S. Parsons and P. J. Sadler, „Ruthenium(II) Arene Anticancer Complexes with Redox-Active Diamine Ligands”, *Inorg. Chem.*, **48**, 9444-9453. (2009)
- ⁶³ S. H. van Rijt, A. J. Hebden, T. Amaresekera, R. J. Deeth, G. J. Clarkson, S. Parsons, P. C. McGowen and P. J. Sadler, „Amide Linkage Isomerism As an Activity Switch for Organometallic Osmium and Ruthenium Anticancer Complexes”, *J. Med. Chem.*, **52**, 7753-7764. (2009)
- ⁶⁴ R. Schuecker, R. O. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion and B. K. Keppler, „Water-Soluble Mixed Ligand Ruthenium(II) and Osmium(II) Arene Complexes with High Antiproliferative Activity”, *Organometallics*, **27**, 6587-6595. (2008)
- ⁶⁵ M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons, P. J. Sadler, „Chlorido-, aqua-, 9-ethylguanidine- and 9-ethyladenine-adducts of cytotoxic ruthenium arene complexes containing O,O-chelating ligands”, *J. Inorg. Biochem.*, **101**, 1903-1912. (2007)
- ⁶⁶ W. H. Ang, E. Daldini, C. Scolaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeannerat and P. J. Dyson, „Development of Organometallic Ruthenium-Arene Anticancer Drugs That Resist Hydrolysis”, *Inorg. Chem.*, **45** (22), 9006-9013. (2006)
- ⁶⁷ A. Kurzwehnart, W. Kandioller, C. Bartel, S. Bächler, R. Trondl, G. Mühlgassner, M. A. Jakupec, V. B. Arion, D. Marko, B. K. Keppler and C. G. Hartinger, „Targeting the DNA-topoisomerase complex in a double-strike approach with a topoisomerase inhibiting moiety and covalent DNA binder”, *Chem. Commun.*, **48**, 4839-4841. (2012)
- ⁶⁸ M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons, S. A. Moggach, P. J. Sadler, „Ruthenium(II) arene complexes containing four- and five-membered monoanionic O,O-chelate rings”, *Inorg. Chim. Acta*, **359**, 3020-3028. (2006)
- ⁶⁹ P. Ghosh and A. Chakravorty, „Hydroxamtes of bis(2,2'-bipyridine)ruthenium: synthesis, protic, redox, and electroprotic equilibria, spectra, and spectroelectrochemical correlations”, *Inorg. Chem.*, **23** (15), 2242-2248. (1984)
- ⁷⁰ P. Ghosh and A. Chakravorty, „Mono- and Bi-nuclear Hydroxamates of Bis(2-phenylazopyridine)ruthenium(II)”, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 361-367. (1985)
- ⁷¹ J. Comiskey, E. Farkas, K. A. Krot-Lacina, R. G. Pritchard, C. A. McAuliffe and K. B. Nolan, „Synthesis, structures and speciation studies of ruthenium(III) hydroxamate/hydroximato complexes. Crystal and molecular structure of hydrated [Ru(H₂edta)(2-methoxyphenylhydroxamate)], the first structurally characterised ruthenium(III)-hydroxamate complex”, *Dalton Trans.*, 4243-4249. (2003)
- ⁷² D. Griffith, K. Krot, J. Comiskey, K. B. Nolan and C. J. Marmion, „Monohydroxamic acids bridging dihydroxamic acids as chelators to ruthenium(III) and as nitric oxide donors: syntheses, speciation studies and nitric oxide releasing investigation”, *Dalton Trans.*, 137-147. (2008)
- ⁷³ A. J. Godó, A. Cs. Bényei, B. Duff, D. A. Egan and P. Buglyó, „Synthesis and X-ray diffraction structures of novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes”, *RSC Advances*, **2**, 1486-1495. (2012)

- ⁷⁴ W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. L. Kuznetsov, R. O. John, C. Bartel, M. A. Jakupec, V. B. Arion and B. K. Keppler, „From Pyrone to Thipyron Ligands – Rendering Maltol-Derived Ruthenium(II)-Arene Complexes That Are Anticancer Active in Vitro”, *Organometallics*, **28**, 4249-4251. (2009)
- ⁷⁵ R. Hudej, J. Kljun, W. Kandioller, U. Repnik, B. Turk, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, D. Miklavcic, I. Turel, „Synthesis and Biological Evaluation of the Thionated Antibacterial Agent Nalidixic Acid and its Organoruthenium(II) Complex”, *Organometallics*, **31** (16), 5867-5874. (2012)
- ⁷⁶ W. Kandioller, A. Kurzwernhart, M. Hanif, S. M. Meier, H. Henke, B. K. Keppler, C. G. Hartinger, „Pyrone derivatives and metals: From natural products to metal-based drugs”, *J. Organomet. Chem.*, **696**, 999-1010. (2011)
- ⁷⁷ E. A. Enyedy, É. Sija, T. Jakusch, C. G. Hartinger, W. Kandioller, B. K. Keppler, T. Kiss, „Solution equilibria of anticancer ruthenium(II)-(η^6 -*p*-cymene)-hydroxy(thio)pyr(id)one complexes: Impact of sulfur vs. oxygen donor systems on the speciation and bioactivity”, *J. Inorg. Biochem.*, In Press
- ⁷⁸ R. E. Morris, R. E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell and P. J. Sadler, „Inhibition of Cancer Cell Growth by Ruthenium(II) Arene Complexes”, *J. Med. Chem.*, **44**, 3616-3621. (2001)
- ⁷⁹ C. S. Allardyce, P. J. Dyson, D. J. Ellis, P. A. Salter, R. Scopelliti, „Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties”, *J. Organomet. Chem.*, **668**, 35-42. (2003)
- ⁸⁰ K. S. Singh, V. Svitlyk, P. Devi, Y. Mozharivskiy, „Water soluble (η^6 -arene) ruthenium(II) complexes incorporating marine derived bioligand: Synthesis, spectral and structural studies”, *Inorg. Chim. Acta*, **362** (15), 5252-5258. (2009)
- ⁸¹ A. Bergamo, A. Masi, A. F. A. Peacock, A. Habtemariam, P. J. Sadler, G. Sava, „In vivo tumour and metastasis reduction and in vitro effects on invasion assays of the ruthenium RM175 and osmium AFAP51 organometallics in the mammary cancer model”, *J. Inorg. Biochem.*, **104**, 79-86. (2010)
- ⁸² W. H. Ang, Z. Grote, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeanneret, K. Severin, P. J. Dyson, „Organometallic complexes that interconvert between trimeric and monomeric structures as a function of pH and their effect on human cancer and fibroblast cells”, *J. Organomet. Chem.*, **694**, 968-972. (2009)
- ⁸³ W. H. Ang, A. Casini, G. Sava, P. J. Dyson, „Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action”, *J. Organomet. Chem.*, **696**, 989-998. (2011)
- ⁸⁴ M. G. Mendoza-Ferri, C. G. Hartinger, M. A. Mendoza, M. Groessl, A. E. Egger, R. E. Eichinger, J. B. Mangrum, N. P. Farrell, M. Maruszak, P. J. Bednarski, F. Klein, M. A. Jakupec, A. A. Nazarov, K. Severin and B. K. Keppler, „Transferring the Concept of Multinuclearity to Ruthenium Complexes for Improvement of Anticancer Activity”, *J. Med. Chem.*, **52**, 916-925. (2009)
- ⁸⁵ F. Wang, H. Chen, S. Parsons, I. D. H. Oswald, J. E. Davidson, and P. J. Sadler, „Kinetics of Aquation and Anation of Ruthenium(II) Arene Anticancer Complexes, Acidity and X-ray Structures of Aqua Adducts”, *Chem. Eur. J.*, **9**, 5810-5820. (2003)
- ⁸⁶ J. H. Kasser, W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, V. B. Arion, P. J. Dyson, B. K. Keppler, „Mannich products of kojic acid and *N*-heterocycles and their Ru(II)-arene complexes: Synthesis, characterization and stability”, *J. Organomet. Chem.*, **695**, 875-881. (2010)

- ⁸⁷ F. Zobi, B. B. Mood, P. A. Wood, F. P. A. Fabbiani, S. Parsons and P. J. Sadler, „Tagging (Arene)ruthenium(II) Anticancer Complexes with Fluorescent Labels”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2783-2796. (2007)
- ⁸⁸ É. A. Enyedy, G. M. Bognár, T. Kiss, M. Hanif, C. G. Hartinger, „Solution equilibrium studies on anticancer ruthenium(II)- η^6 -*p*-cymene complexes of 3-hydroxy-2(1*H*)-pyridones”, *J. Organomet. Chem.*, in press
- ⁸⁹ W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, C. Bartel, M. Skocic, M. A. Jakupec, V. B. Arion and B. K. Keppler, „Maltol-Derived Ruthenium-Cymene Complexes with Tumor Inhibiting Properties: The Impact of Ligand-Metal Bond Stability on Anticancer Activity In Vitro”, *Chem. Eur. J.*, **15**, 12283-12291. (2009)
- ⁹⁰ W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, J. Kasser, R. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion, P. J. Dyson, B. K. Keppler, „Tuning the anticancer activity of maltol-derived ruthenium-complexes by derivatization of the 3-hydroxy-4-pyrone moiety”, *J. Organomet. Chem.*, **694**, 922-929. (2009)
- ⁹¹ M. Hanif, A. A. Nazarov, C. G. Hartinger, W. Kandioller, M. A. Jakupec, V. B. Arion, P. J. Dyson and B. K. Keppler, „Osmium(II)-versus ruthenium(II)-arene carbohydrate-based anticancer compounds: similarities and differences”, *Dalton Trans.*, **39**, 7345-7352. (2010)
- ⁹² A. Levina, A. Mitra and P. A. Lay, „Recent developments in ruthenium anticancer drugs”, *Metallomics*, **1**, 458-470. (2009)
- ⁹³ F. Wang, J. Bella, J. A. Parkinson, P. J. Sadler, „Competitive reactions of a ruthenium arene anticancer complex with histidine, cytochrome c and an oligonucleotide”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **10**, 147-155. (2005)
- ⁹⁴ K. Severin, R. Bergs and W. Beck, „Bioorganometallic Chemistry-Transition Metal Complexes with α -Amino Acids and Peptides”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1634-1654. (1998)
- ⁹⁵ R. Krämer, M. Maurus, R. Bergs, K. Polborn, K. Sünkel, B. Wagner und W. Beck, „Chirale Halbsandwich-Komplexe von Cobalt(III), Rhodium(III), Iridium(III) und Ruthenium (II) mit α -Aminosäureamid-, Glycinnitril- und Peptidester-Liganden”, *Chem. Ber.*, **126**, 1969-1980. (1993)
- ⁹⁶ M. Hanif, H. Henke, S. M. Meier, S. Martic, M. Labib, W. Kandioller, M. A. Jakupec, V. B. Arion, H-B. Kraatz, B. K. Keppler and C. G. Hartinger, „Is the Reactivity of M(II)-Arene Complexes of 3-Hydroxy-2(1*H*)-pyridones to Biomolecules the Anticancer Activity Determining Parameter?”, *Inorg. Chem.*, **49**, 7953-7963. (2010)
- ⁹⁷ D. F. Dersnah and M. C. Baird, „Chiral η^6 -C₆H₆ ruthenium complexes”, *J. Organomet. Chem.*, **127**, C55-C58. (1977)
- ⁹⁸ D. Carmona, C. Vega, F. J. Lahoz, R. Atencio, L. A. Oro, M. P. Lamata, F. Viguri and E. San José, „Synthesis and Stereochemistry of Half-Sandwich Alkynyl Amino Acidate Complexes of Rhodium(III), Iridium(III), and Ruthenium(II)”, *Organometallics*, **19**, 2273-2280. (2000)
- ⁹⁹ H. Brunner, „Stability of the Metal Configuration in a Chiral-at-Metal Half-Sandwich Compounds”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 905-912. (2001)
- ¹⁰⁰ H. Brunner, T. Zwack, M. Zabel, „Optically active transition metal complexes. Synthesis and epimerization of chiral-at-metal (η^6 -arene)ruthenium(II) and (η^6 -arene)osmium(II) half-sandwich complexes”, *Polyhedron*, **22**, 861-865. (2005)

-
- ¹⁰¹ W. S. Sheldrick and S. Heeb, „Synthesis and Structural Characterization of η^6 -Arene-Ruthenium(II) Complexes of Alanine and Guanine Derivatives”, *Inorg. Chim. Acta*, **168**, 93-100. (1990)
- ¹⁰² K. Severin, „Supramolecular chemistry with organometallic half-sandwich complexes”, *Chem. Commun.*, 3859-3867. (2006)
- ¹⁰³ D. Chatterjee, A. Sengupta, A. Mitra, S. Basak, R. Bhattacharya and D. Bhattacharya, „Reactivity of polyaminocarboxylatoruthenium(III) complexes with serine and their protease inhibition”, *J. Coord. Chem.*, **58** (18), 1703-1711. (2005)
- ¹⁰⁴ W. S. Sheldrick and S. Heeb, „Synthesis and structural characterization of η^6 -arene-ruthenium(II) complexes of α -amino acids with coordinating side chains”, *J. Organomet. Chem.*, **377**, 357-366. (1989)
- ¹⁰⁵ L. E. H. Paul, B. Therrien and J. Furrer, „Investigation of the Reactivity between a Ruthenium Hexacationic Prism and Biological Ligands”, *Inorg. Chem.*, **51**, 1057-1067. (2012)
- ¹⁰⁶ L. E. H. Paul, B. Therrien, J. Furrer, „Interaction of a ruthenium hexacationic prism with amino acids and biological ligands: ESI mass spectrometry and NMR characterisation of a reaction products”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **17**, 1053-1062. (2012)
- ¹⁰⁷ M. Pongratz, P. Schluga, M. A. Jakupec, V. B. Arion, C. G. Hartinger, G. Allmaier and B. K. Keppler, „Transferrin binding and transferrin-mediated cellular uptake of the ruthenium coordination compound KP1019, studied by means of AAS, ESI-MS and CD-spectroscopy”, *J. Anal. At. Spectrom.*, **19**, 46-51. (2004)
- ¹⁰⁸ M. Groessel, M. Terenghi, A. Casini, L. Elviri, R. Lobinski and P. J. Dyson, „Reactivity of anticancer metallodrugs with serum proteins: new insights from size exclusion chromatography-ICP-MS and ESI-MS”, *J. Anal. At. Spectrom.*, **25**, 305-313. (2010)
- ¹⁰⁹ A. Martínez, J. Suárez, T. Shand, R. S. Magliozzo, R. A. Sánchez-Delgado, „Interactions of arene-Ru(II)-chloroquine complexes of known antimalarial and antitumor activity with human serum albumin (HSA) and transferrin”, *J. Inorg. Biochem.*, **105**, 39-45. (2011)
- ¹¹⁰ H. Liu and P. J. Sadler, „Metal Complexes as DNA intercalators”, *Accounts of Chemical Research*, **44** (5), 349-359. (2011)
- ¹¹¹ B. M. Zeglis, V. C. Pierre and J. K. Barton, „Metallo-intercalators and metallo-insertors”, *Chem. Commun.*, 4565-4579. (2007)
- ¹¹² X. L. Zu, L. Zhang, J-D. Lou, J. Yan, P-S. Nong, X-H. Chen, J-J. Yang, M. Gao, „Synthesis, characterization and DNA binding studies of two cyclopentadienyl ruthenium(II) complexes with amino acid ligands”, *Transition Met. Chem.*, **35**, 513-519. (2010)
- ¹¹³ P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, „SUPERQUAD: an improved general program for computation of formation constants from potentiometric data”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **6**, 1195-1200. (1985)
- ¹¹⁴ L. Zékány, I. Nagypál, „Computational Methods for the Determination of Formation Constants”, *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, ed.: D. J. Legged, Plenum Press, New York, 291-299. (1985)
- ¹¹⁵ H. M. Irving, M. G. Miles, L. D. Pettit, „A study of some problems in determining the stoichiometric proton dissociation constants of complexes by potentiometric titration using a glass electrode”, *Anal. Chim. Acta*, **38**, 475-488. (1967)

- ¹¹⁶ G. Eriksson, „An algorithm for the computation of aqueous multicomponent, multiphase equilibria”, *Anal. Chim. Acta*, **112**, 375-383. (1979)
- ¹¹⁷ G. Gran, „Determination of the equivalent point in potentiometric titrations”, *Acta. Chem. Scand.*, **4**, 559-577. (1950)
- ¹¹⁸ K. Ósz, G. Lente, Cs. Kállay, „New protonation microequilibrium treatment in the case of some amino acid and peptide derivatives containing a bis(imidazolyl)methyl group”, *J. Phys. Chem. B*, **109**, 1039-1047. (2005)
- ¹¹⁹ A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacobozzo, A. Guagliardi, „Completion and refinement of crystal structures with SIR92”, *J. Appl. Cryst.*, **26**, 343-350. (1993)
- ¹²⁰ K. J. Takeuchi, M. S. Thompson, D. W. Pipes, T. J. Meyer, „Redox and spectral properties of monooxo polypyridyl complexes of ruthenium and osmium in aqueous media”, *Inorg. Chem.*, **23**, 1845-1851. (1984)
- ¹²¹ A. D. Becke, „Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange”, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648-5652. (1993)
- ¹²² a) J. P. Perdew, “Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas”, *Phys. Rev. B*, **33**, 8822-8824. (1986), b) J. P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **34**, 7406. (1986)
- ¹²³ M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, „Energy-adjusted *ab initio* pseudopotentials for the first row transition elements”, *J. Chem. Phys.*, **86**, 866-872. (1987)
- ¹²⁴ M. Jezowska-Bojczuk, H. Kozłowski, A. Zubor, T. Kiss, M. Branca, G. Micera and A. Dessi, „Potentiometric and spectroscopic studies on oxovanadium(IV) complexes of salicylic acid and catechol and some derivatives”, *Dalton Trans.*, 2903-2907. (1990)
- ¹²⁵ T. Kiss, I. Sóvágó and R. B. Martin, „Complexes of 3,4-dihydroxyphenyl derivatives. Aluminium(3+) binding to catecholamines and tiron”, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3611. (1989)
- ¹²⁶ P. Buglyó, T. Kiss, E. Kiss, D. Sanna, E. Garribba and G. Micera, „Interaction between the Low Molecular Mass Components of Blood Serum and the VO(IV)-DHP System (DHP = 1,2-Dimethyl-3-Hydroxy-4(1H)-pyridinone)”, *Dalton Trans.*, 2275-2282. (2002)
- ¹²⁷ P. Buglyó, E. Kiss, I. Fábrián, T. Kiss, D. Sanna, E. Garribba and G. Micera, „Speciation and NMR relaxation studies of VO(IV) complexes with several O-donor containing ligands: oxalate, malonate, maltolate and kojate”, *Inorg. Chim. Acta*, **306**, 174-183. (2000)
- ¹²⁸ G. Micera, D. Sanna, A. Dessi, T. Kiss and P. Buglyó, “Complex-forming properties of hydroxycarboxylic acids with oxovanadium(IV) ion”, *Gazz. Chim. Ital.*, **123**, 573-577. (1993)
- ¹²⁹ T. Rau, M. Shoukry and R. van Eldik, “Complex Formation and Ligand Substitution Reactions of (2-Picolylamine)palladium(II) with Various Biologically Relevant Ligands. Characterization of (2-Picolylamine)(1,1-cyclobutanedicarboxylato)palladium(II)”, *Inorg. Chem.*, **36**, 1454. (1997)
- ¹³⁰ G. Gran, “Determination of the Equivalent Point in Potentiometric Titrations”, *Acta Chem. Scand.*, **4**, 559. (1950)
- ¹³¹ T. Kiss, P. Buglyó, D. Sanna, G. Micera, P. Decock, D. Dewaele, “Oxovanadium(IV) complexes of citric and tartaric acids in aqueous solution”, *Inorg. Chim. Acta*, **239**, 145-153. (1995)
- ¹³² T. Kiss, P. Buglyó, G. Micera, A. Dessi, D. Sanna, „Oxovanadium(IV) complexes of mercaptocarboxylic acids”, *Dalton Trans.*, 1849-1855. (1993)

$[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ fémorganikus kationok kölcsönhatása O-donor kismolekulákkal

¹³³ A. Bodor, I. Bányai, I. Tóth, „¹H- and ¹³C-NMR as tools to study aluminium coordination chemistry–aqueous Al(III)–citrate complexes”, *Coord. Chem. Rev.*, **228**, 175-186. (2002)

¹³⁴ F. Marchetti, C. Pettinari, R. Pettinari, A. Cerquetella, A. Cingolani, E. J. Chan, K. Kozawa, B. W. Skelton, A. H. White, R. Wanke, M. L. Kuznetsov, L. M. D. R. S. Martins, A. J. L. Pombeiro, „Areneruthenium(II) 4-Acyl-5-pyrazolonate Derivatives: Coordination Chemistry, Redox Properties, and Reactivity”, *Inorg. Chem.*, **46**, 8245-9257. (2007)

¹³⁵ Hüse Dániel, Buglyó Péter, nem közölt adatok