

FÉLSZENDVICS SZERKEZETŰ PLATINAFÉMIONOK HIDROXAMÁT-KOMPLEXEI: OLDATEGYENSÚLY ÉS SZINTÉZIS

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Parajdi-Losonczy Péter László

Témavezető: Dr. Buglyó Péter, egyetemi docens

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/2 programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2018. szeptember 10.

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Parajdi-Losonczy Péter László doktorjelölt 2014-2017 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/2 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2018. szeptember 10.

a témavezető aláírása

**FÉLSZENDVICS SZERKEZETŰ PLATINAFÉMIONOK HIDROXAMÁT-
KOMPLEXEI: OLDATEGYENSÚLY ÉS SZINTÉZIS**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományágban.

Írta: **Parajdi-Losonczy Péter László**, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája (Koordinációs és
Analitikai Kémia programja) keretében.

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

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 2017.11.23.

Az értekezés bírálói:

Dr.

Dr.

Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.

tagok: Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2018.....

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni *Prof. Dr. Fábián István* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette számomra doktori értekezésem elkészítését az általa vezetett Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken.

Köszönöm témavezetőmnek, *Dr. Buglyó Péter* egyetemi docensnek, hogy szakmai tudásával és tapasztalatával segített engem, és hogy egyetemi hallgató korom óta folyamatos odafigyeléssel és nagy türelemmel irányította a munkámat.

Köszönöm *Dr. Farkas Etelka* professzor emeritanak a hasznos tanácsait és segítségét a publikációk elkészítésében, valamint, hogy mindvégig figyelemmel kísérte a munkámat.

Köszönettel tartozom a *Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport* minden volt és jelenlegi tagjának hasznos tanácsaikért, és hogy a mindennapok során baráti légkört biztosítottak. Külön köszönöm *Dr. Bíró Lindának*, hogy bevezetett a kémiai kutatómunka gyakorlati fogásaiba, valamint *Horváth Anita* és *Mikó Diána* volt szakdolgozó hallgatóknak, hogy segítségemre voltak a munkám során.

Köszönöm *Dr. Nagy Tibornak* az ESI-MS, *Dr. Bényei Attilának* a röntgenkrisztallográfiás mérésekben, *Dr. Lihi Norbertnek* és *Dr. Purgel Mihálynak* a DFT számításokban, valamint *Dr. Timári Istvánnak* az NMR-mérésekben nyújtott segítségét.

Köszönöm továbbá *Prof. Jana Kasparkovának* és munkatársainak az előállított vegyületek biológiai tesztjének elvégzését.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak és barátaimnak az évek során nyújtott támogatást, külön kiemelve a *szüleimet és testvéreimet*, biztatásukat, és azt, hogy mindvégig mellettem álltak.

Tartalomjegyzék

A dolgozatban használt rövidítések magyarázata.....	1
1. BEVEZETÉS	2
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	4
2.1 A vizsgált fémek koordinációs kémiája.....	4
2.2 A hidroxámsavak jellemzése	5
2.2.1 A hidroxámsavak általános jellemzése és biológiai szerepe.....	5
2.2.2 A hidroxámsavak és származékaik komplexképző tulajdonságai.....	7
2.3 Félszendvics szerkezetű platinafémionok.....	11
2.3.1 A félszendvics prekursorok és komplexek előállítási módjai.....	11
2.3.2 A félszendvics platinafémionok hidrolitikus tulajdonságai	12
2.3.3 A félszendvics platinafémionok és komplexképző kismolekulák oldatbeli kölcsönhatásai	15
2.3.4 Félszendvics platinafém komplexek: szerkezet és biológiai hatás kapcsolata....	19
2.3.5 Félszendvics platinafémionok szupramolekuláris komplexei: gyűrűs és kalitka komplexek	25
2.3.6 Félszendvics platinafémion-hidroxámsav kölcsönhatások	27
3. CÉLKITŰZÉSEK	29
4. A KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK	30
4.1 A felhasznált vegyszerek és ligandumok.....	30
4.2 A ligandumok és a fémkomplexek előállítása	30
4.2.1 A ligandumok előállítása.....	30
4.2.2 A fémkomplexek előállítása.....	32
4.3 Az alkalmazott módszerek.....	35
4.3.1 pH-potenciometria.....	35
4.3.2 Mágneses magrezonancia spektroszkópia.....	37
4.3.3 Tömegspektrometria.....	38
4.3.4 Kvantumkémiai számítások (DFT)	38
4.3.5 Egyéb analitikai, szerkezetvizsgáló módszerek	39
4.3.6 A komplexek biológiai tesztje.....	39
5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK.....	40
5.1 A vizsgált ligandumok sav-bázis sajátosságai.....	40
5.2 A vizsgált ligandumok kölcsönhatása a félszendvics platinafémionokkal	42

5.2.1 Félszendvics platinafémion – monohidroxámsav rendszerek vizsgálatai.....	42
5.2.2 Félszendvics platinafémion – aminoszén-dioxid rendszerek vizsgálatai.....	58
5.2.3 Félszendvics platinafémion – imidazolhidroxámsav rendszerek vizsgálatai.....	77
5.3 Biológiai tesztek	85
6. ÖSSZEFOGLALÁS	86
7. SUMMARY	90
TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK	94
IRODALMI HIVATKOZÁSOK	96

A dolgozatban használt rövidítések magyarázata

pK_s : a savi disszociációs állandó negatív logaritmusa
 η^5 : pentahapto kötés mód
 η^6 : hexahapto kötés mód
SAHA: szuberoilánilid-hidroxámsav
HDAC: hiszton-deacetiláz enzim
DMSO: dimetil-szulfoxid
THF: tetrahidrofurán
 α -alahaH: α -alaninhidroxámsav
 β -alahaH: β -alaninhidroxámsav
 γ -abhaH: γ -amino-vajsav-hidroxámsav
meahaH: N-metil-acetohidroxámsav
ahaH: acetohidroxámsav
bhaH: benzohidroxámsav
Im-chaH: imidazol-4-karbohidroxámsav
N-Me-Im-chaH: N-metil-imidazol-4-karbohidroxámsav
 p -cym : para-cimol (1-metil-4-izopropil-benzol)
Cp*: pentametil-ciklopentadienil anion
dap: 1,3-diamino-propán
NMR: mágneses magrezonancia spektroszkópia
ESI-TOF-MS: elektroszpré ionizációs repülési idő tömegspektrometria
UV-VIS: UV-látható spektrofotometria
IR: infravörös spektroszkópia
I: ionerősség
mM: millimol/dm³ koncentráció
 μ M: mikromol/dm³ koncentráció
en: etilén-diamin
bpy: 2,2'-bipiridin
phen: 1,10-fenantrolin
acac: acetilaceton
dhp: 3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-on
pic: pikolinsav
ESR: elektronspin-rezonancia
IC50: a vegyület azon koncentrációja, amely a tesztelt sejtek 50%-ának növekedését gátolja
TFA: trifluoecetsav
COSY: korrelációs spektroszkópia
TOCSY: teljes korrelációs spektroszkópia
DFT: sűrűségfüggvény-elmélet

1. BEVEZETÉS

A rákos megbetegedések elleni küzdelem napjaink orvostudományának egyik legfontosabb kérdése. Ez egy rendkívül szerteágazó és összetett problémakör, ahol a megoldáshoz a különböző tudományterületek szakértőinek – orvosoknak, biológusoknak, vegyészeknek – az együttműködésére van szükség. A modern vegyészet egyik legfontosabb területe a gyógyszerek kutatása és előállítása, és ez jelenti a kémia első számú kapcsolódási pontját a rákellenes küzdelemhez.

A rákellenes gyógyszerek, azaz a kemoterápiás szerek egyik fontos és évtizedek óta ismert csoportját a különböző fémkomplexek jelentik. Ezeket a „klasszikus” szerves molekulák mellett, és gyakran azokkal egyszerre sikeresen alkalmazzák a klinikai gyakorlatban különböző ráktípusok ellen. Legrégebbi és legismertebb képviselőjük a cisz-diklorido-diammin-platina(II), vagyis a ciszplatin, melynek biológiai aktivitását Barnett Rosenberg fedezte fel 1965-ben. A klinikai gyakorlatban jelenleg ezt a vegyületet, és néhány további platina(II)-komplexet használnak rákellenes gyógyszerként, azonban használatuk során gyakoriak a súlyos mellékhatások, mivel ezek a kemoterápiás szerek a rákos sejtek mellett az egészségeseket is károsítják, vagyis nem kellően szelektívek. Ezen okból kifolyólag évtizedek óta zajlanak kutatások egyéb fémkomplexek előállítására, melyeknél a rákellenes hatás remélhetőleg nagyobb szelektivitással párosul. Igen nagyszámú, biológiailag aktív fémkomplexet állítottak elő az elmúlt évtizedekben, melyek közül a legígéretesebb eredményeket ruténium vegyületekkel érték el. A citotoxikus hatás azonban önmagában nem elég, a vegyületeknek kellően nagy szelektivitást, kedvező fizikai-kémiai és farmakokinetikai paramétereket kell mutatniuk, hogy klinikai tesztelésbe vegyék őket, és végül majd ténylegesen alkalmazhatók legyenek gyógyszerként.

Az ilyen fémkomplexek előállításához szükség van valamilyen ligandumra is, melynek fontos szerepe van a vegyület stabilizálásában, gyakran hatásmechanizmusában is. Gyakran alkalmazott stratégia az önmagukban is biológiai aktivitással bíró ligandumok használata, amire egy példát a hidroxámsavak alkalmazása jelenthet. Ez a vegyületcsalád kiváló komplexképzője a különböző fémionoknak, és ezen alapszik a biológiai szerepe is. A hidroxámsavak a természetben is előfordulnak. Közülük a legismertebbek a sziderofórok, melyek mikroorganizmusokban végzik a vas szállítását és tárolását. Metalloenzim-inhibitorok is, mivel képesek az enzim aktív centrumában lévő fémionhoz kötődni, így gátolva az enzim működését. Egyes hidroxámsavak rákellenes hatásúak, melyek közül a legfontosabbak a hiszton-deacetiláz-inhibitor tulajdonságú hidroxámsavak.

Ezek egyik képviselőjét, a szuberoilánilid-hidroxámsavat (SAHA) szintén kemoterápiás szerként alkalmazzák a klinikumban.

Ezen előzmények alapján kezdtük el a potenciálisan rákellenes hatású félszendvics platinafémionok hidroxamát-komplexeinek vizsgálatát, melyekkel – az alkotóelemek antitumor hatását alapul véve – esélyünk lehet megnövekedett aktivitású rákellenes vegyületekhez jutni. A kutatócsoportunkban részben már megkezdett munka folytatásaként olyan hidroxámsav származékokat is alkalmaztunk, amelyek további, koordinálódásra képes (nitrogén) donoratomot is tartalmaznak a hidroxámsavcsoport mellett. Oldategyensúlyi vizsgálómódszerekkel igyekeztünk felderíteni a képződő komplexek összetételét, szerkezetét, stabilitását, és a komplexképződést befolyásoló tényezőket. Célunk volt a vegyületek szilárd formában történő előállítása és vizsgálata is, végül pedig – együttműködő partnereink segítségével – rákos sejteken való biológiai tesztje is.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 A vizsgált fémek koordinációs kémiája

A ruténium, ródium, ozmium és irídium a platinafémek csoportjába tartoznak. Közülük koordinációs kémiai szempontból a periódusos rendszerben ugyanazon oszlopban lévő elemek hasonlítanak jobban egymásra, továbbá a felettük lévő $3d$ átmenetifémre (vas és kobalt).

A ruténium és az ozmium elektronszerkezete $(n-1)d^6ns^2$, oxidációs számuk -2 és $+8$ között változhat. $+5$ és afeletti oxidációs számokkal oxokationokat és oxoanionokat képeznek oldatban, $+2$ és $+4$ -es oxidációs állapotok között pedig kationos kémia jellemző rájuk.¹ A ruténium esetén a $+3$, míg az ozmiumnál a $+4$ a legstabilabb oxidációs állapot. A $Ru(III)$ oktaéderes, kis spinszámú komplexek formájában van jelen. A $[Ru(H_2O)_6]^{3+}$ akvakation vizes oldatban stabil halogenokomplexekeket képez, és a ligandumcsere reakcióinak sebessége nagyon széles skálán mozog (másodperc – év).¹ Jellemzően N -donor ligandumokkal alakítja ki a legerősebb kölcsönhatást. A $Ru(II)$ - és $Os(II)$ -vegyületek oktaéderes, diamágneses komplexek, melyek oxidációra érzékenyek, és jellemzően csak π -akceptor ligandumok jelenlétében stabilak.

A ródium és irídium $(n-1)d^7ns^2$ elektronszerkezetű, oxidációs állapotaik -3 és $+6$ közöttiek lehetnek, de a stabil vegyületek köre a $+1$ és $+4$ közötti oxidációs állapotokra korlátozódik, ahol kationos komplexekkel találkozhatunk. π -akceptor ligandumokkal stabil $Rh(I)$ - és $Ir(I)$ -vegyületek alakulhatnak ki, de általában véve mindkét fém esetén a $+3$ a legjelentősebb forma. A $Rh(III)$ - és $Ir(III)$ -vegyületek oktaéderes, kis spinszámú komplexek, melyekre általában nagy kinetikai inertség jellemző.² A „soft” donatoromú (N , S , P , As), és π -akceptor ligandumokkal alkotják a legstabilabb komplexeket.²

Mind a négy fém esetén fontosak az úgynevezett félszendvics típusú fémorganikus vegyületek. Ezek a d^6 elektronkonfigurációjú fémionokkal ($Ru(II)$ és $Os(II)$, valamint $Rh(III)$ és $Ir(III)$) alakíthatóak ki, a 18 elektronos szabállyal összhangban. Ezekben az oktaéderes fémion három koordinációs helyét egy aromás ligandum foglalja el, pentahapto (η^5), vagy hexahapto (η^6) kötésmódban, 5 vagy 6 egyenrangú fém-szén kötést kialakítva. Az aromás ligandum öttagú arenil gyűrű lehet (ciklopentadienil-anion és származékai), vagy semleges benzolszármazék (arén ligandumok). A fémorganikus kationnak ekkor három szabad koordinációs helye marad további ligandumok fogadására. Ezek a

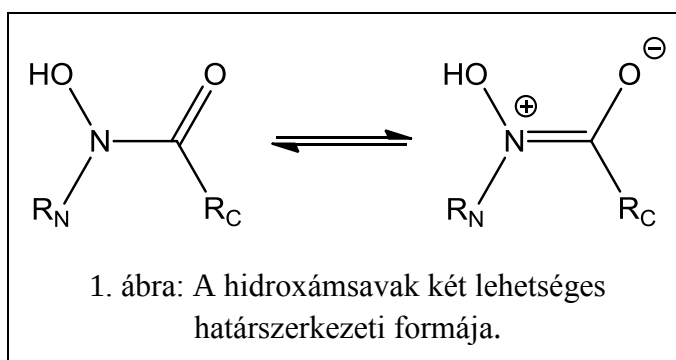
vegyületek általában nagy oxidatív és hidrolitikus stabilitást mutatnak, és az aromás ligandumokat nem veszítik el a biológiai szempontból releváns körülmények között.

2.2 A hidroxámsavak jellemzése

2.2.1 A hidroxámsavak általános jellemzése és biológiai szerepe

Hidroxámsavaknak nevezzük azon vegyületeket, melyek tartalmazzák az 1. ábrán látható hidroxámsavcsoportot.

Ha a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens, az R_N , hidrogén, akkor primer, ha egyéb szerves csoport (alkil/aril), akkor szekunder hidroxámsavakról beszélünk. A hidroxámsavak hidroxilamin vagy szubsztituált hidroxilaminok, és



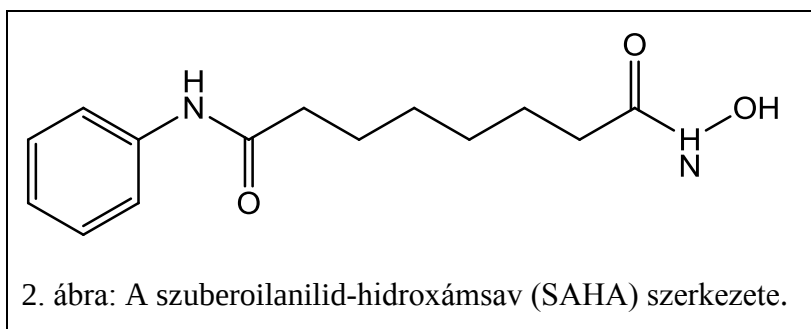
aktivált karbonsav származékok (savkloridok, észterek vagy savanhidridek) reakciójában állíthatók elő.³ Csoportosításuk a funkciós csoportok száma szerint is lehetséges. Ha a molekula egy hidroxámsavcsoportot tartalmaz, akkor mono-, két, illetve három hidroxámsavcsoport esetén di-, illetve trihidroxámsavakról beszélhetünk. A hidroxámsavcsoportban töltésdelokalizáció megy végbe, emiatt a nitrogén és a karbonil szén közötti kötés kettős kötés jellegű lesz, így a gátolt rotáció miatt geometriai izoméria lép fel.⁴ Az izomerek relatív stabilitása elsősorban az R_N szubsztituens minőségétől függ; a nagyméretű (alkil, aril) csoportokat tartalmazó molekuláknál a transz izomer a stabilisabb.^{5,6} A hidroxámsavak egyértékű gyenge savak, 9 körüli pK_s értékkel, melynek pontos értéke függ a szubsztituensektől.^{7,8} Az $-OH$ csoport deprotonálódásával képződő anion a hidroxamát, melyben töltésdelokalizáció történik a két lehetséges határszerkezeti forma között.⁹ A ligandumcsalád sav-bázis sajátosságairól részletesebben az 5.1. részben szölok.

A hidroxámsavak biológiai szempontból is jelentős vegyület család, melynek képviselői a természetben is megtalálhatók. Utóbbiak közül a legismertebbek a sziderofórok, melyek mikroorganizmusokban felelnek a vas szállításáért és tárolásáért.^{7,10,11} A bennük található kelátképző csoport minősége szerint három osztályukat különböztetjük meg: hidroxamát; katecholát (melyek az 1,2-dihidroxibenzol

molekularészletet tartalmazzák), és α -hidroxi-karboxilát típusú molekulák. Általában három kelátképző donorcsoportot tartalmaznak, így a vas(III)-iont igen nagy stabilitású, oktaéderez geometriájú komplexben kötik, telítve annak koordinációs helyeit.^{7,10,12} A hidroxámsav alapú természetes sziderofórok egyikét, a deszferrioxamin-B-t (DFB) a Desferal nevű gyógyszer hatóanyagaként alkalmazzák Al(III) és túlzottan felhalmozódott Fe(III) szervezetből való eltávolítására.^{13,14}

A hidroxámsavak kiváló komplexképző ligandumok, melyek számos fémionnal stabil komplexet képeznek. Biológiai hatásuk szinte minden esetben ezen alapul. Képesek például metalloenzimek aktív centrumában lévő fémionokhoz kötődni, gátolva így az enzimek működését.^{15,16} Az utóbbi időben komoly érdeklődés övezi a hidroxámsavak Zn(II)-iont tartalmazó mátrixmetalloproteináz (MMP) enzimekre kifejtett szelektív és igen hatékony inhibíciós hatását.¹⁷ A metalloenzim-inhibíció szelektivitása nagyban függhet a hidroxámsavesoporthoz kapcsolódó további molekularészek szerkezetétől, amelyek másodlagos kölcsönhatások révén járulnak hozzá a szelektivitást biztosító molekuláris felismeréshez.^{15,18}

A mi szempontunkból különösen érdekes, hogy bizonyos hidroxámsavak rákellenes hatásúak. Ezek legfontosabb képviselője a szuberoil-anilid hidroxámsav, vagyis a SAHA, amely 2006 óta a klinikai gyakorlatban is alkalmazott kemoterápiás szer a T-sejtes limfóma kezelésében.¹⁹ A molekula (melynek szerkezete a 2. ábrán látható) a hiszton-deacetiláz (röviden HDAC) enzimek inhibitorai közé tartozik, és jó példát jelent az imént említett szelektív metalloenzim-inhibícióra.



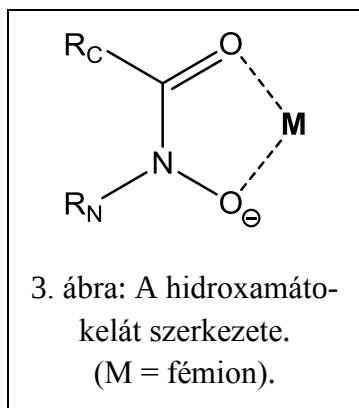
A hiszton fehérjék a génátírási folyamatban töltenek be fontos szerepet. A felületükön lévő protonált, pozitív töltésű lizin oldalláncaik révén a DNS szál feltekeredik rájuk nukleoszómákat alkotva. Utóbbiak kromatin szálakká rendeződnek, melyek a kromoszómákat alkotják. Ebben a kompakt állapotban a transzkripciós faktorok nem férnek hozzá a DNS-hez, így a transzkripció nem megy végbe. A hiszton acetil transzferáz

(HAT) és a HDAC enzimek végzik a felületi lizin oldalláncok acetilezését-deacetilezését, szabályozva ezen keresztül a gének átírását. Egyes tumorsejtekben a HDAC enzimek túlműködése miatt nem tudnak kifejeződni bizonyos tumorellenes gének, így pedig a betegség elleni küzdelemben hatásos stratégia lehet ezen enzimek gátlása.²⁰ A HDAC inhibitorok hat csoportjának egyikét hidroxámsav típusú vegyületek alkotják, melyek legfontosabb képviselője a SAHA. A HDAC enzim aktív centrumában Zn(II)-ion található, amelyhez a SAHA a hidroxamát csoportjával kötődik, míg az apoláris szénlánc az enzim hidrofób zsebébe illeszkedik.²¹ Egy, a kutatócsoportunk részvételével készült munkában vizsgálták a SAHA, és az N-metilezett szekunder származékának kölcsönhatását biológiailag fontos átmenetifém ionokkal, köztük a Zn(II)-ionnal is.²² Hidroxamátok koordinációjú komplexek képződését tapasztalták, melyeknek a stabilitási állandóit is meghatározták DMSO-víz oldószerkeletben végzett mérésekkel. A képződő komplexek számottevően stabilisnak bizonyultak, a stabilitásuk sorrendje pedig az Irving-Williams sorrendet követte.²²

Az előbbieken túlmenően beszámoltak már bizonyos hidroxámsavak egyéb biológiai (például antimaláriás és gombaölő) hatásairól is.²³

2.2.2 A hidroxámsavak és származékaik komplexképző tulajdonságai

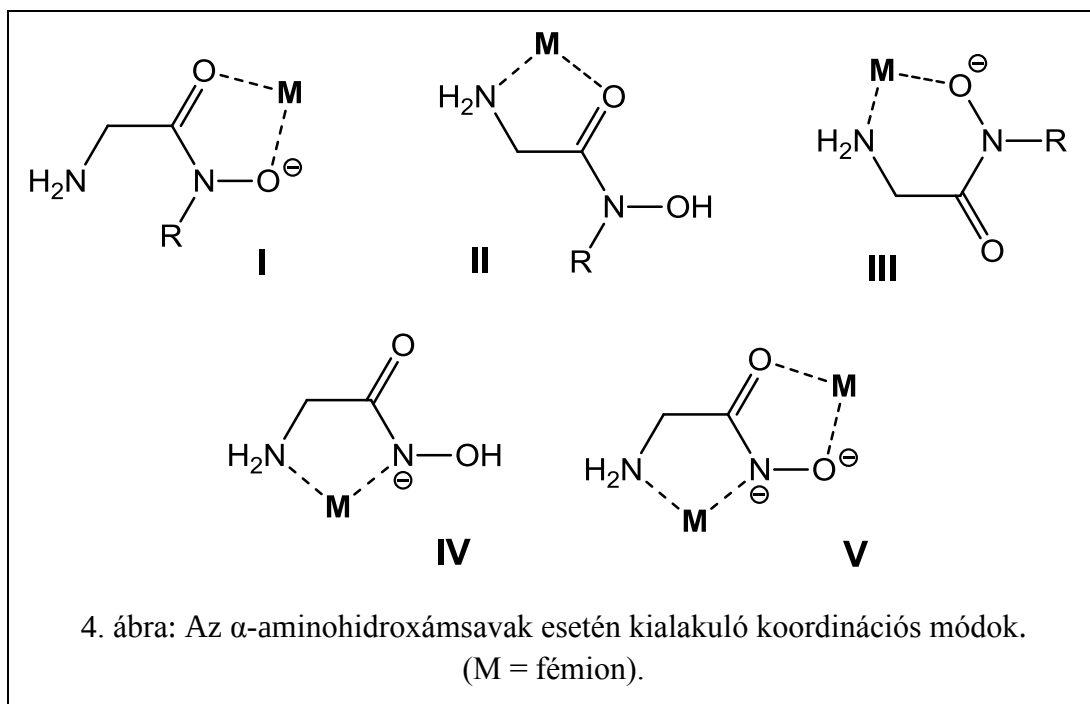
A monohidroxámsavak a komplexképződés során az oxigén donoratomjaikkal koordinálódnak a fémionokhoz, öttagú kelátgyűrűt kialakítva (3. ábra). Ez a szerkezet a hidroxamátok-kelet, melyről először Schwarzenbach és munkatársai számoltak be a múlt század hatvanas éveiben.^{24,25,26}



Primer hidroxámsavak esetén az elegendően nagy stabilitású hidroxamátok-kelet képződését követően, jellemzően lúgos pH-n a hidroxamát-nitrogén is deprotonálódhat, minek során kialakul a hidroximátok-kelet. Ez a szerkezet a nitrogénen lévő negatív töltés miatt nagyobb töltéssűrűségű, és nagyobb stabilitású is. A kialakulását Fe(III), Cu(II) és Mo(VI) fémionok esetén írták le az irodalomban.^{8,27} A hidroxámsavak „hard” fémionokkal képezik a legnagyobb stabilitású komplexeket, erre jó példát jelentenek az előző részben tárgyalt sziderofórok is. A Fe(III)-ion esetén a komplexképződés már erősen savas közegben is számottevő, a képződő triszkomplexek stabilitási állandója pedig $\lg \beta \sim 30$ körüli érték.^{25,28,29,30} A +2-es oxidációs

állapotú 3d átmenetifémionok komplexei számottevően kisebb stabilitásúak, és a stabilitási sorrendjük az Irving-Williams sort követi.³¹ „Szoft” karakterű fémionok primer hidroxámsavakkal alkotott komplexeiben a hidroxamát-nitrogén direkt koordinációja is bekövetkezhet (deprotonálódást követően), ami szterikus okok miatt többmagvú komplexek képződését eredményezi. Erre jó példát jelent a $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ kation hárommagvú benzohidroxamát komplexe, melyet a kutatócsoportunkban állítottak elő, és a szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel igazolták.³²

Ha a ligandum a hidroxámsavcsoport mellett egyéb komplexképzésre alkalmas donoratomot is tartalmaz, az jelentősen megváltoztathatja a molekula koordinációs sajátosságait.^{33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} Erre a legismertebb példát az aminosavak hidroxámsav-származékai. Ezekben a molekulákban a hidroxámsavcsoporthoz képest különböző pozíciókban (jellemzően α -, β - vagy γ -helyzetben) egy aminocsoport is található. Csoportosíthatjuk őket a rendűség (primer vagy szekunder származékok), és az aminocsoport pozíciója alapján (α -, β - és γ -aminohidroxámsavak). Az aminocsoport nagyban módosítja a vegyületek sav-bázis sajátosságait és koordinációs képességét. Az α -aminohidroxámsavak esetén lehetséges koordinációs módok a 4. ábrán láthatók. Mind a primer, mind a szekunder származékok esetén kialakulhat a már bemutatott hidroxamátó-kelát (4. ábra I szerkezet). Emellett az aminocsoport részvételével öttagú ($\text{N}_{\text{amino}}, \text{O}_{\text{karbonil}}$) kelát (II. szerkezet); a hidroxamát-oxigén deprotonálódását követően pedig hattagú ($\text{N}_{\text{amino}}, \text{O}_{\text{hidroxamát}}$) kelát is képződhet (III. szerkezet). A primer ligandumoknál a hidroxamát-nitrogén is részt vehet a koordinációban (deprotonálódást követően), így öttagú ($\text{N}_{\text{amino}}, \text{N}_{\text{hidroxamát}}$) kelát alakul ki (4. ábra IV. szerkezet). Ez utóbbi koordinációs mód a hidroxamát (O,O) keláttal egyidőben is képződhet, így a molekula hídligandum szerepét is betöltheti többmagvú komplexekben (V. szerkezet).



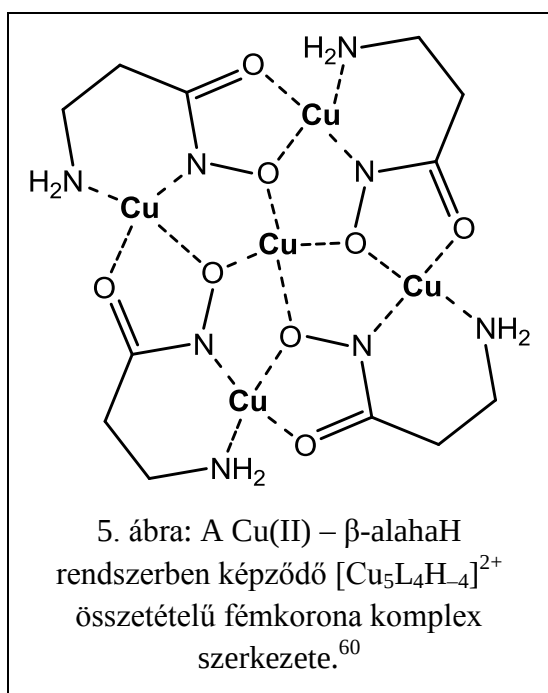
Az aminohidroxámsavak komplexképződési folyamatait már több fémionnal is vizsgálták, és az irodalomban megtalálható eredmények jelentős része a Tanszékünkéről származik.^{40,41,43,44,45,46,47,48,49} A „hard” sajátságú, +3-as oxidációs állapotú fémionok (Fe(III), Al(III), Ga(III)) esetében csak hidroxamáto-kelát képződését figyelték meg, valamivel kisebb stabilitással a megfelelő monohidroxámsavakhoz viszonyítva.⁴⁴ A „borderline” karakterű 3d átmenetifémionok és primer aminohidroxámsavak közötti komplexképződés során már az (N,N) kelátok is szerephez jutnak. A Ni(II)-ion esetén négynitrogénes koordinációjú síknégyszetes biszkomplexek képződnek az α -származékokkal.^{40,50} A Zn(II) -és a Co(II)-ionok az α -alaninhidroxámsavval savas pH-n hidroxamáto-komplexekeket képeznek, ugyanakkor a pH emelésével az öttagú (N,N) kelát is megjelenik.^{7,51} A β -aminohidroxámsavak nikkel komplexei szintén síknégyszetes, négynitrogénes kötésmódúak; a cinkion esetén viszont már csak a hidroxamáto-kelátok képződését mutatták ki.^{45,51}

Az Pb(II) aminohidroxámsavakkal képződő komplexeit is átfogóan vizsgálták, ugyanis ez a mérgező fémion viszonylag nagy affinitást mutat az oxigéndonor ligandumok felé, így a hidroxámsavak az ólom környezetből való eltávolítására is alkalmasak lehetnek.^{49,52} A vizsgálatok során az α - és a β -aminohidroxámsavak esetén is hidroxamáto-koordinációt tapasztaltak, az előbbi ligandumok esetén ugyanakkor az öttagú (N,N) kelát is képződött, továbbá többmagvú részecskék is a 4. ábra V. szerkezet alapján. Az α -alahaH esetén az

eredmények összességében erős kölcsönhatást, és említésre méltó szelektivitást mutattak az ólom ionra, egyéb fémionok jelenlétében is.⁴⁹

A Cu(II)-aminohidroxámsav rendszerekben savas közegben szintén hidroxamátok koordinációt tapasztaltak, nagyobb pH-n ugyanakkor a nitrogének is koordinálódnak. Ennél a fémionnál – főleg a β -aminohidroxámsavakkal – nagy stabilitású fémkorona vegyületek képződnek, melyeket a következő részben mutatok be.

„Borderline” fémionok esetében, ahol az (O,O)- és (N,N) kelátok stabilitása összemérhető, a primer aminohidroxámsavak mindkét kötésmódot megvalósítják, és így gyűrűs szerkezetek, úgynevezett fémkorona („metallacrown”) típusú komplexek képződnek. Ezeket a vegyületeket az utóbbi időben kiterjedten tanulmányozzák.^{53,54} Szerkezetileg a koronaéterekkel állnak rokonságban, csak itt a metilénsoportok helyén fémionok és valamilyen egyéb donortom található. Az 5. ábrán egy fémkorona típusú vegyület szerkezetét láthatjuk.



A központi gyűrű általában fém-nitrogén-oxigén ismétlődő egységekből áll. Az elnevezésük a koronaéterekhez hasonló módon történik, például az irodalomban gyakran látható 12-MC-4 rövidítés jelentése: 12 tagú gyűrű; MC a „MetallaCrown” szóból; az utolsó szám pedig a gyűrűben lévő fémionok, vagy a szerkezetet felépítő ligandumok száma. A szerkezet a központi üregében gyakran egy további fémiont köthet meg a befelé néző donortomokhoz koordinálódva. Ez lehet azonos a gyűrűben lévő fémionokkal, de a gyűrű méretétől függően lehet azoktól különböző is. Például a 15-MC-5

típusú rézkomplexek stabilan képesek megkötni a Ca^{2+} , és méginkább a lantanoida(III) -és uranil(VI)-ionokat a belső üregükben.⁵⁵ A kötődés erőssége a gyűrű méretétől, töltésétől, szterikus viszonyaitól is függhet, így a fémkorona komplexek alkalmasak lehetnek kationok szelektív megkötésére. Emellett különleges szerkezeti, optikai, mágneses tulajdonságaik révén esetenként felhasználhatók szenzorokként, katalizátorokként, adszorbensekként is.^{56,57,58,59} A fémkorona vegyületek első képviselőjét, a Cu(II) – β -AlahaH komplexet a Tanszékünkön állították elő, és a határozták meg a szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel.⁶⁰ (5. ábra). Leginkább a Cu(II) fémkorona komplexeit

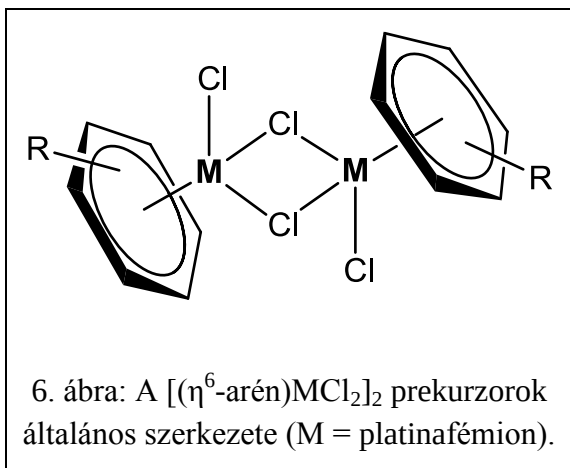
tanulmányozták (ahol a Cu(II) a gyűrűben lévő fémion), az aminosavak pedig az egyik leginkább alkalmazott ligandum család ilyen komplexek előállítására.^{61,62,63} Mind az α -, mind a β -, mind a γ -aminosavak esetén képződhetnek ilyen vegyületek, a képződő komplexek stabilitása pedig általában a $\beta > \alpha > \gamma$ sorrendet követi.⁶⁴

A kutatócsoportunkban a jelen munka keretében szintén vizsgált imidazol aminosavaknak is tanulmányozták már az átmenetifémionokkal (Fe(III), Cu(II), Ni(II) és Zn(II)-ionokkal) való kölcsönhatását.⁶⁵ Ezek a molekulák az aminosavak analógjainak tekinthetők, de bennük az aminosocsoportot a kisebb bázicitású imidazol nitrogén helyettesíti. A Fe(III)-ionhoz ezek a ligandumok is kizárólag a hidroxamátsoportjaikkal kötődnek. A primer Im-chaH esetén rosszul oldódó többmagvú komplexek képződését tapasztalták, főleg a Cu(II)-ion esetén. Később DMSO-víz oldószerkelegyen végzett mérésekkel igazolták, hogy itt is nagy stabilitású fémkorona típusú komplex alakul ki, $[\text{Cu}_5\text{L}_4\text{H}_4]^{2+}$ összetétellel.⁶⁶ A Ni(II) -és Zn(II)-ion savas közegben vízzel oldható mono- és biszkomplexeke képez ezzel a ligandummal, az analóg α -alahaH-hoz hasonló módon. A szekunder N-Me-Im-chaH ligandummal nincs lehetőség fémkorona típusú komplexek kialakulására. Ehelyett főként mono- és biszkomplexeke képződtek öttagú ($\text{O}_{\text{karbonil}}, \text{N}_{\text{imidazol}}$)- és hattagú ($\text{N}_{\text{imidazol}}, \text{O}_{\text{hidroxamát}}$) koordinációval, ugyanakkor a réz- és nikkell ionok esetén többmagvú komplex képződését is tapasztalták. Összességben ezeknél a ligandumoknál az imidazol N3 donortom bizonyult a fémion megkötő horgonycsoportnak, és nem a hidroxamátsoport.

2.3 Félszendvics szerkezetű platinafémionok

2.3.1 A félszendvics prekursorok és komplexek előállítási módjai

A félszendvics szerkezetű platinafémionok komplexeinek előállításánál általában a $[(\eta^6\text{-arén})\text{MCl}_2]_2$ és a $[(\eta^5\text{-arenil})\text{MCl}_2]_2$ (M = platinafémion) kloridhidas dimer prekursorokból indulnak ki, melyek általános szerkezete a 6. ábrán látható. Ezeket a prekursorokat általában a +3-as oxidációs számú fémet tartalmazó kristályvizes fémkloridok megfelelő gyűrűs diénekkal való reakciójában állítják elő,^{67,68,69} de egyéb szintetikus utak is rendelkezésre állnak. A reakciókat leggyakrabban száraz metanolban vagy etanolban végzik reflux hőmérsékleten, majd néhány órás reakcióidő után a reakcióelegyből, vagy hűtés hatására kiválik a kloridhidas termék, melyet átkristályosítással tisztítanak.



Ma már rendelkezésre állnak ugyanakkor jóval gyorsabb, mikrohullámú reaktorokban elvégezhető szintézismódszerek is.^{70,71} Ha a megfelelő dién nem áll rendelkezésre, akkor előállítható a megfelelő aromás vegyület Birch-redukciójával cseppfolyós ammóniás közegben.^{72,73,74} Azoknak az aromás vegyületeknek az esetében, melyeket nehéz a megfelelő diénné redukálni, a félszendvics

fémprekursorokat általában egy könnyebben előállítható analóg, például a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ ($p\text{-cym}$ = para-cimol = 1-metil-4-izopropil benzol) használatával állítják elő. Ekkor az utóbbi fémprekurzort a bevinni kívánt aromás vegyület oldatában refluxoltatják.^{75,76}

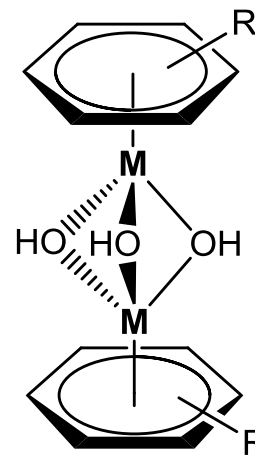
A félszendvics platinafémionok komplexeinek előállítására különböző módszerek állnak rendelkezésre.⁷⁷ Leggyakrabban a fenti kloridhidas prekuzorokat reagáltatják bázis jelenlétében a megfelelő kelátképző ligandummal, vagy annak alkálifém-sójával. A kloridionokat gyakran eltávolítják, mivel azok koordinálódó ligandumként befolyásolhatják a képződő komplexek szerkezetét.

2.3.2 A félszendvics platinafémionok hidrolitikus tulajdonságai

A félszendvics platinafémionok komplexképződési folyamatainak oldategyensúlyi leírásakor figyelembe kell venni azok hidrolitikus folyamatait is. Ez egyrészt minden esetben jelentkezik, mint a vizsgált (bio)ligandummal való komplexképződéssel versengő folyamat, másrészt a fémkomplexek az élő szervezetben disszociálhatnak szabad fémorganikus kationra és ligandumra, a szabad félszendvics platinafémionok hidrolitikus folyamatai pedig már előtérbe kerülhetnek fiziológiás pH-n. A $[(\eta^6\text{-arén})\text{MCl}_2]_2$ és $[(\eta^5\text{-arenil})\text{MCl}_2]_2$ kloridhidas prekursorok vízben való oldásakor $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-arenil})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakationok alakulnak ki savas közegben, melyek pszeudooktaéderes, ún. „zongoraszék” geometriájúak, bennük a három szabad koordinációs helyet vízmolekulák foglalják el.^{78,79} Ezek a vízmolekulák kloridionok jelenlétében (például KCl-al fenntartott ionerősség esetén) részben, vagy egészen kloridionokra cserélődhetnek.

Ezeknek a kationoknak a hidrolízise során kétmagvú hidroxidokomplexek képződnek, melyekben a fémorganikus kationokat három hidroxidhíd köti össze (7. ábra). (A fémionok hidrolízise alatt a hozzájuk koordinált vízmolekulák deprotonálódását, és így hidroxidokomplexek képződését értjük). A képződő részecskék szerkezetét röntgenkristallográfiai úton is igazolták.^{80,81,82}

A pH-potenciometriás mérések során gyakran jelen lévő, és az élő szervezetben is nagy mennyiségben előforduló kloridion szintén koordinálódhat a félszendvics platinafémionokhoz, különböző összetételű kloridokomplexeket képezve.^{83,84,85} A pH-tól függően emellett vegyes klorido-hidroxido



7. ábra: A félszendvics platinafémionok hidrolízise során képződő $[M_2(OH)_3]^+$ összetételű hidroxidokomplex szerkezete (jelen esetben η^6 -arén ligandummal, M = platinafémion).

hidas termékek képződésével is számolni kell oldatban.⁸³ Ezeknek a folyamatoknak a pontos ismerete tehát elengedhetetlen a szóban forgó fémorganikus kationok komplexképződési folyamatainak kvantitatív oldategyensúlyi leírásához.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation hidrolízisét és kloridionokkal való oldatbeli kölcsönhatását részletesen vizsgálták a kutatócsoportunkban.⁸⁶ pH-metriás, ^1H NMR, ESI-MS és UV-látható módszerekkel meghatározták a képződő klorido-, hidroxido-, és vegyes klorido-hidroxido komplexek összetételét és stabilitását egyaránt. pH = 4 alatt a fémorganikus kation a kloridkoncentrációtól függő összetételű kloridokomplexeket képez, míg semleges és lúgos közegben a félszendvics platinafémion kizárólag a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ kétmagvú hidroxidokomplex formájában van jelen, a kloridionok jelenlététől függetlenül. Az enyhén savas pH-tartományban a hidroxid ligandumok részben kloridhidakra cserélődhetnek. A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation (Cp^* = pentametil-ciklopentadienil anion) hidrolízisét is leírták oldatban, kloridionok jelenlétében, és távollétében egyaránt.⁷¹ pH-metriás és ^1H NMR módszerrel határozták meg a képződő hidroxidokomplexek összetételét és stabilitását. A lejátszódó folyamatok hasonlóak mint a ruténiumion esetén, annyi eltéréssel, hogy itt $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]_2(\mu^2\text{-OH})_2\text{Z}_2$ ($\text{Z} = \text{H}_2\text{O}$ vagy Cl^-) összetételű komplex is minden esetben képződik. Emellett összességében a ródiumion hidrolízisre való kisebb hajlamát tapasztalták a ruténiumionnal összehasonlítva.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok hidrolitikus viselkedését szintén a kutatócsoportunkban írták le.⁸⁷ Ebben a munkában azt is vizsgálták, hogy a

különböző aromás ligandumok jelenléte milyen hatást gyakorol a félszendvics platinafémion hidrolitikus sajátságaira. Az ozmium- és irídium ionok esetében általában is erősebb hajlamot láthatunk a hidrolízisre, mint a ruténium ionok esetén. Utóbbiaknál azt tapasztalták, hogy az aromás ligandumon lévő elektronküldő szubsztituensek számának növelésével csökken a hidroxidokomplexek stabilitása, és így a fémorganikus kation hidrolízisre való hajlama. A $[(\eta^6\text{-tri-}i\text{Pr})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation (tri-*i*Pr = 1,3,5-triizopropil-benzol) hidrolízise kb. 1,5 pH-egységgel nagyobb pH-n játszódik le, mint a $[(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation esetében. A doktori munkám során a fentebb említett félszendvics platinafémionok többféle ligandummal való kölcsönhatását is vizsgáltam oldategyensúlyi szempontból. A számításokhoz használt hidrolízis állandókat az 1. táblázatban foglaltam össze. (Megjegyzés: ezeknek a stabilitási állandóknak a meghatározásánál a fémion („M”) és a hidrogénion („H”) volt a két kiválasztott komponens. Így a hidroxidokomplexeket is $[\text{M}_2\text{H}_2]$ és $[\text{M}_2\text{H}_3]$ formában kellene felírni, viszont itt most megmaradunk a részecskék mibenlétét jobban szemléltető, hidroxidionokat tartalmazó felírásmód mellett. Ezek alapján a $\lg\beta_{[\text{M}_2(\text{OH})_2]}$ stabilitási állandó a „ $2\text{M} - 2\text{H} = [\text{M}_2\text{H}_2] + 2\text{H}$ ” egyensúlyra vonatkozik.)

1. táblázat: A doktori munkában vizsgált félszendvics platinafémionok I = 0,20 M KNO₃ és 0,20 M KCl (*dőlt betűvel*) mellett képződő hidroxidokomplexeinek termodinamikai stabilitási állandói. (További megjegyzés a szövegben).

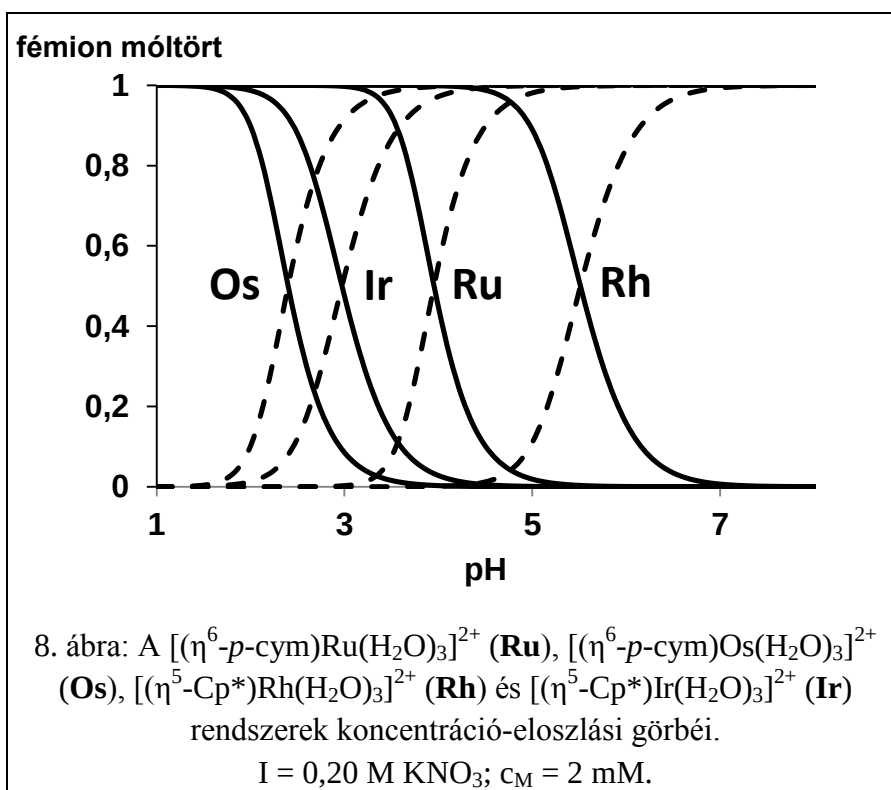
fémion	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}]^{2+}$
$\lg\beta [\text{M}_2(\text{OH})_2]^{2+}$	– –7,12 ^a	–8,53 ^b –11,12 ^b	– –4,90 ^a	–3,52(3) –8,47 ^a
$\lg\beta [\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	–9,16 ^a –11,88 ^a	–14,26 ^b –19,01 ^b	–4,5 ^a –7,56 ^a	–6,19 ^a –6,55(1) –13,67 ^a

^a 87. hivatkozás

^b 71. hivatkozás

Az I = 0,20 M KCl közeg esetén a táblázatban csak az adott körülmények között érvényes látszólagos stabilitási állandók szerepelnek. A ruténiumion és az ozmiumion esetén $[\text{M}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ összetételű részecskék nem képződnek, de a számítások során a fémorganikus kationok kloridionokkal való kölcsönhatását legjobban az ezeket is tartalmazó oldategyensúlyi modellel tudjuk figyelembe venni. A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation esetében a korábban közölt modellt pH-metriás és ¹H NMR módszerekkel újból megvizsgáltuk és

pontosítottuk. A munkám során vizsgált négy félszendvics platinafémion kloridionok távollétében való hidrolitikus viselkedését a 8. ábrán látható koncentráció-eloszlási görbékkel hasonlíthatjuk össze.



Az ábrán a folyamos vonal a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakationok móltörtjeit mutatja; a szaggatott vonalak pedig a hidroxidokomplexek móltörtjét (a Rh és Ir esetén a két hidroxidokomplex móltörtjeinek az összegét). Látható, hogy a két 5d fémion esetén erősebb a hidrolízisre való hajlam, az ozmium ionnál a hidrolitikus folyamatok már $\text{pH} = 2$ alatt megkezdődnek. A skála másik végén a ródiumion található, amelynek a hidrolízise csak $\text{pH} = 7$ körül fejeződik be; 0,20 M KCl ionerősség esetén pedig – a kloridionok hatása miatt – még kb. két pH-egységgel feljebb tolódik ez a tartomány.

2.3.3 A félszendvics platinafémionok és komplexképző kismolekulák oldatbeli kölcsönhatásai

A vizsgált félszendvics platinafémionok bioligandumokkal alkotott komplexeit már kiterjedten vizsgálták az irodalomban, de ezek a vizsgálatok nagyrészt szilárd fázisban

történtek.^{88,89,90,91} Oldategyensúlyi szempontból ezeket a komplexképződési reakciókat kevésbé tanulmányozták az irodalomban. Ezt a területet a mi kutatócsoportunk,^{86,87,92,93,94,95,96,97,98} valamint Enyedy Éva és munkatársai^{71,99,100,101,102} vizsgálták részletesen az elmúlt években. Ezekben a munkákban az említett fémorganikus kationok kelátképző ligandumokkal, azon belül is főként oxigén-, nitrogén- és kéndonor kismolekulákkal való kölcsönhatását vizsgálták részletesen.

A kutatócsoportunkban a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal végzett vizsgálatok során az oxigéndonor ligandumok főként kis biomolekulák, vagy rákellenes fémkomplexekben alkalmazott ligandumok voltak.^{93,95} A kis bázicitású oxigén donoratomokat (is) tartalmazó ligandumok (például az oxalát, vagy az alanin) csak savas közegben képeznek komplexet a ruténiumionnal, fiziológias pH-n pedig nem tudják megakadályozni annak hidrolízisét.⁹³ A nagy bázicitású, és a koordináció során deprotonálódó kelátképző ligandumok, például a maltol és a dhp már jó komplexképzői a fémorganikus kationnak, és a mM-es koncentráció-tartományban, fiziológias pH-n teljesen visszaszorították annak hidrolízisét. A háromfogú koordinációra képes biomolekulák közül a citráttal végzett vizsgálatok rámutattak az alkoholátcsoport fémion megkötésben betöltött fontos szerepére az ilyen típusú ligandumok esetén. A citráttal kialakuló (karboxilát, karboxilát, alkoholát) csatolt kelát, melyben az alkoholátcsoport öttagú kelátgyűrűben van, igen stabil kötémódnak bizonyult, amely enyhén lúgos közegben is képes megakadályozni a félszendvics platinafémion hidrolízisét.⁹⁵ Ezzel szemben a citrát alkoholos –OH csoportot nem tartalmazó analógjával, a trikarballilsavval a komplexképződést már semleges pH-n teljes mértékben visszaszorítja a fémorganikus kation hidrolízise. A hasonló koordinációs módokra képes, de az egyik karboxilátcsoport helyett aminocsoportot tartalmazó szerinnel és izoszerinnel folytatott vizsgálatok szintén az alkoholát fontos szerepét igazolták. A szerinnel ellentétben az izoszerin lúgos közegben is stabilan köti a félszendvics platinafémiont, ezt az eltérést pedig az izoszerin $[\text{MLH}_{-1}]$ komplexében kialakuló, a citráttal analóg öttagú (karboxilát, alkoholát) kelát képződésével értelmezték, amely a szerin esetében hattagú, így kisebb stabilitású.⁹⁶

A nitrogéndonor ligandumok közül főként hisztidin tartalmú oligopeptidek, és imidazol csoportot tartalmazó modelljeik kölcsönhatását vizsgálták a kutatócsoportunkban a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal.^{103,104} Ezek a ligandumok felhasználhatók a fehérjékben lévő hisztidin oldalláncokkal való kölcsönhatás modellezésére, amelyek az élő szervezetben potenciális kötőhelyek a vizsgált fémionok számára. A vizsgált ligandumokkal általában lassú volt a komplexképződés, de ^1H NMR segítségével, és egyedi mintás pH-metriás

mérésekkel leírhatók voltak a folyamatok. Az eredmények azt mutatták, hogy már a hisztidin tartalmú egyszerű dipeptidek (nem védett His-Ala, Ala-His és His-His dipeptidek) is erős kölcsönhatást alakítanak ki a fémorganikus kationnal, és teljesen visszaszorítják annak hidrolízisét.¹⁰⁵ A leginkább preferált kötésmód a hisztaminszerű koordináció, a hattagú ($N_{\text{amino}}, N_{\text{imidazol}}$) kelát volt (az N-terminális helyzetben hisztidint tartalmazó molekulák esetében). Ez a kötésmód kedvezményezettebbnek bizonyult, mint a három egymás melletti hisztidin egység imidazol csoportjaihoz való kötődés. Védett, három hisztidint tartalmazó oligopeptidek esetén ugyanakkor már a három imidazolos koordináció volt a meghatározó fiziológiás pH-n.¹⁰³

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal végzett oldategyensúlyi munkákban a vizsgált kétfogú kelátképző ligandumokkal (maltol, dhp, pikolinsav, etilén-diamin, 2,2'-bipiridin) közepes, vagy nagy stabilitású komplexek képződnek.^{71,99,100} A savastól az enyhén lúgos pH-tartományig általában [ML] összetételű monokomplexek vannak jelen (ahol L az adott kelátképző ligandum), melyekből a félszendvics platinafémoon harmadik koordinációs helyén hidroxidiont tartalmazó vegyes hidroxidokomplexek alakulnak ki a lúgos pH-tartományban, a fémorganikus kation hidrolízise pedig csak 10-es pH felett játszódik le a legerősebb kölcsönhatást kialakító ligandumok esetén. Fiziológiás pH-n (pH = 7,4) a ródiunion gyakorlatilag minden esetben a potenciálisan biológiailag aktív [MLZ] (ahol Z = Cl^- vagy H_2O) összetételű komplex formájában van jelen, és ezeknek a komplexeknek a disszociációja még a μM -os koncentráció-tartományban sem számottevő. A képződő ródiium komplexek stabilitása az (O,O) < (N,O) < (N,N) trendet követte a különböző donortomokat tartalmazó kelátképző ligandumokkal. Az [ML(H_2O)] komplexekben koordinált vízmolekula savasságát jellemző pK_s érték 8-10 közötti, ami jellemzően nagyobb a $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation esetében látott értékeknél.^{95,100} Ez a ródiunion kisebb hidrolitikus aktivitására vezethető vissza, és előnyös lehet a képződő komplexek biológiai aktivitása szempontjából. Ugyanakkor az ezekkel a modell ligandumokkal képződő ródiium komplexek nem mutattak *in vitro* citotoxikus hatást a vizsgált ráksejtvonalakon.¹⁰⁰ Ennek egyik okaként a szerzők azt jelölték meg, hogy fiziológiás kloridkoncentráció és pH mellett a nitrogéndonor ligandumokkal képződő komplexekben a félszendvics platinafémoon nagyobb affinitással köt kloridiont a harmadik koordinációs helyén, mint vízmolekulát; ez pedig megnehezíti az aktívnak tekintett akvakomplex kialakulását.

Hogy pontosabb képet kapjanak a vizsgált ródiiumkomplexek elő szerkezetben lejátszódó reakcióiról és biodisztribúciós folyamatairól, különböző módszerek használatával

tanulmányozták a komplexek humán szérum albuminnal való kölcsönhatását.¹⁰⁰ Ennek során azt tapasztalták, hogy az en és bpy ligandumokkal képződő nagy stabilitású komplexek disszociáció nélkül kötődnek a fehérjéhez a fémorganikus kation harmadik koordinációs helyén keresztül, elsősorban felületi hisztidin oldalláncokhoz. Ezzel szemben az oxigéndonor dhp ligandum komplexe esetén a komplex disszociációját tapasztalták: a fehérjével való kölcsönhatás paraméterei a szabad félszendvics ródiunion esetén tapasztaltakkal egyeztek meg. Ez szintén magyarázat lehet a biológiai aktivitás elmaradására.

A maltol, dhp és pic ligandumok esetében lehetőségünk van összehasonlítani a stabilitási trendeket a fenti ruténium- és ródiunionok között. Az (O,O) kelátképző maltollal és dhp-val a ruténiumion nagyobb stabilitású komplexeket képez, míg a pic esetén a trend fordított.^{93,99,106} A félszendvics platinafémionok eltérő hidrolízis hajlama ugyanakkor árnyalhatja a fenti képet, például fiziológias pH-n – a fenti stabilitási trend ellenére – a maltol hatékonyabban köti a ródiuniont.⁷¹ Egy nemrég megjelent munkában részletesen összehasonlították a szóban forgó ruténium- és ródiunionok kölcsönhatását a gyakran alkalmazott (N,O) kelátképző 8-hidroxi-kinolinnal (oxin), és néhány egyszerűbb származékával; valamint vizsgálták a képződő komplexek biológiai aktivitását is.¹⁰² Igen nagy stabilitású komplexek képződését igazolták ($\lg \beta_{ML} \sim 15$ mindkét fémionnál), a ruténiumion esetén 1,5-2 log egységgel nagyobb értékekkel. A koordinált vízmolekula nem mutatott savas karaktert ($pK_s \sim 9$ a ruténiumionnál, és 10-10,5 a ródiunionra), ugyanakkor sokkal inkább hajlamos volt kloridionra cserélődni a ródiunionkomplexek esetén. A kloridion-affinitás szintén fontos paraméter lehet a biológiai aktivitás szempontjából. Nem csak azért, mert a harmadik koordinációs helyen kloridiont kötő komplexek várhatóan kevésbé aktívak, hanem emellett a negatív töltésű kloridion megváltoztatja a molekula össztöltését, és így hidrofíli-lipofíli jellegét is, ami jelentősen befolyásolhatja a komplex biodisztribúciós folyamatait. A 8-hidroxi-kinolinát komplexek jelentős, ugyanakkor a szabad liganduméhoz hasonló citotoxikus hatást mutattak a vizsgált ráksejtvonalon. További érdekes megfigyelés volt mindemellett, hogy az oxin ligandumfelesleg esetén képes volt legalább részben leszorítani az aromás para-cimol ligandumot a ruténiumionról, amelynek ezt követő Ru(III)-á való oxidációját ESR módszerrel igazolták.¹⁰²

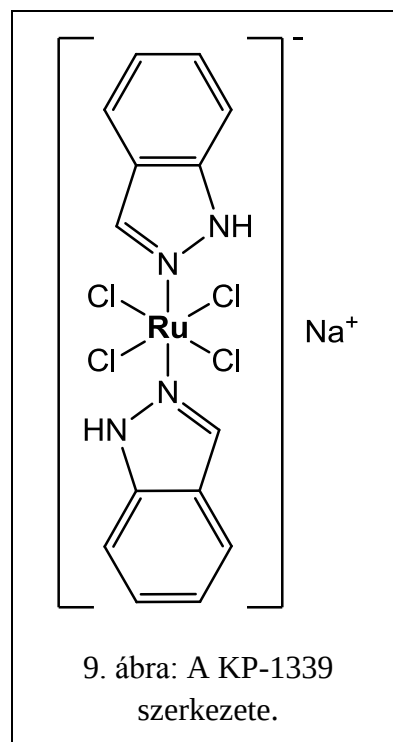
2.3.4 Félszendvics platinafém komplexek: szerkezet és biológiai hatás kapcsolata

Jelenleg a ciszplatin, a karboplatin és az oxaliplatin a leghatékonyabb és legszélesebb körben használt fémvegyületek a rák kemoterápiájában, melyek számos fajta tumor esetében igen hatékonynak bizonyultak.¹⁰⁷ Ezek a síknégyszetes Pt(II)-komplexek a szervezetbe jutva részben átalakulnak, melynek során a kloridionok, vagy a labilis karboxilát ligandumok vízmolekulákra cserélődnek, és a fémion ezen a két koordinációs helyen keresztül kapcsolódik a DNS nukleinbázisaihoz (leginkább a guanin 7-es számú nitrogénjéhez). A kötődés következtében a DNS szerkezete eltorzul, megakadályozva ezzel a transzkripciós és replikációs folyamatokat.¹⁰⁸ Ezeknek a komplexeknek azonban komoly mellékhatásaik vannak, valamint a spontán, vagy a kezelés során kialakuló rezisztencia miatt számos esetben nem alkalmazhatók.^{109,110,111} Ezen problémák leküzdése intenzív, máig tartó kutatásokra sarkallta a kémikusokat, melynek során alapvetően két megközelítést alkalmaztak. Az egyik lehetőség az újabb platina-komplexek előállítása, míg a másik egyéb fémek komplexeinek az előállítása. Számos platina-vegyület került a klinikai kipróbálás fázisába. Ezek leginkább további Pt(II)-komplexek, ugyanakkor ígéretes megközelítési mód az oktaéderes Pt(IV)-komplexek használata is, melyeket prekursorként („prodrug”-ként) alkalmazhatunk, a szervezetbe kerülve pedig redukálódhatnak az aktív Pt(II) formává.^{112,113,114}

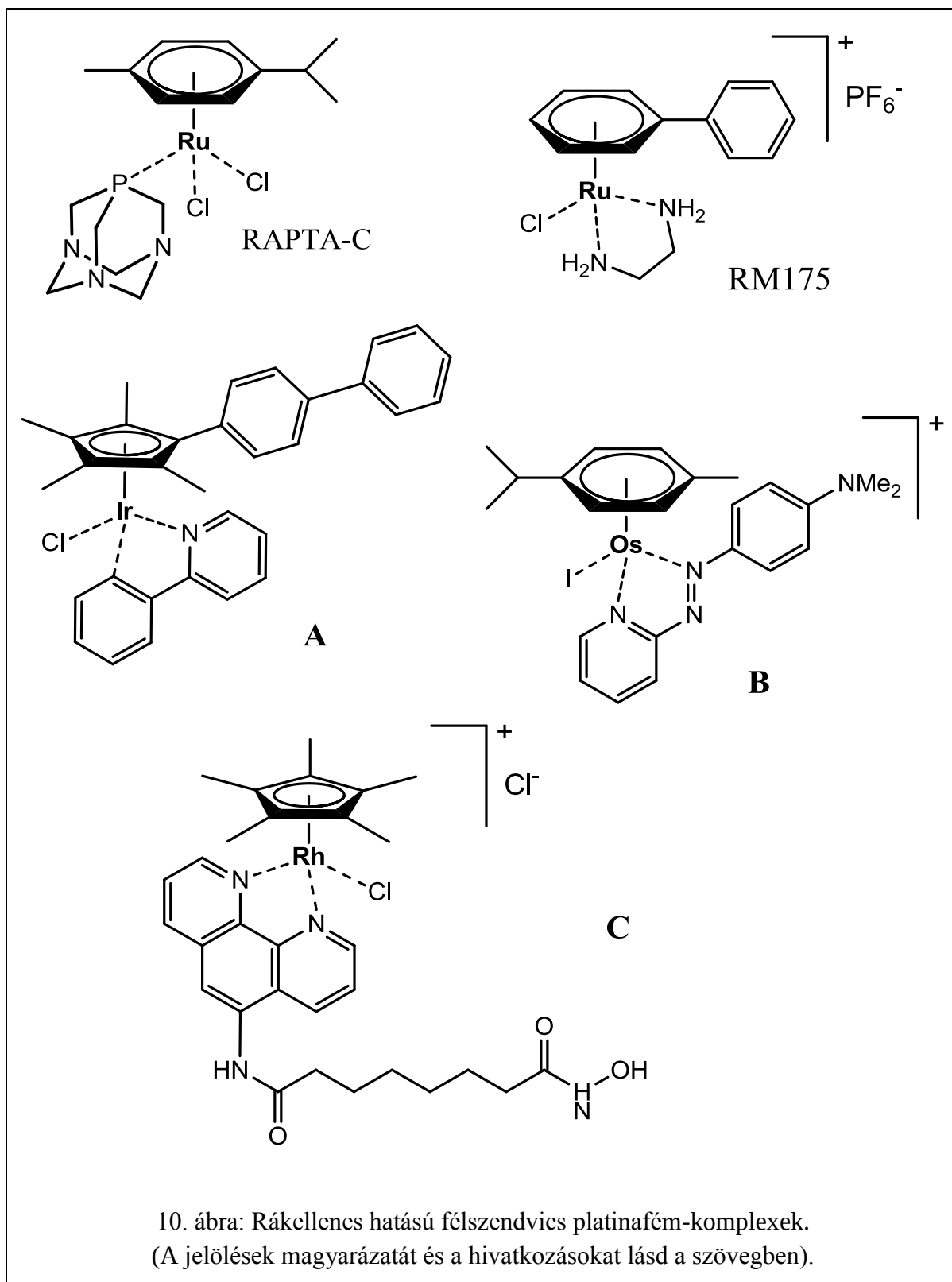
Az elmúlt évtizedekben nagyszámú, rákellenes hatású átmenetifém – ezen belül platinafém komplexet állítottak elő, és vizsgálták biológiai aktivitásukat rákos sejteken,^{115,116,117,118,119,120} a legígéretesebb eredményeket viszont a ruténium vegyületekkel érték el. Azok közül is három oktaéderes Ru(III)-komplex; a **NAMI-A** (transz-[Ru^{III}Cl₄(Im)(DMSO)]ImH; Im = imidazol); a **KP1019** (transz-[Ru^{III}Cl₄(Ind)₂]IndH; Ind = indazol); és utóbbinak vízben jobban oldódó nátriumsója, a **KP1339** (más néven NKP-1339: transz-[Ru^{III}Cl₄(Ind)₂]Na; lásd a 9. ábrán) jutottak el a klinikai tesztelés I. fázisába. A NAMI-A *in vitro* körülmények között alig mutat citotoxikus hatást, de *in vivo* áttétellenes hatású.¹²¹ Ugyanakkor jelenleg úgy tűnik, hogy a toxikus mellékhatásai miatt nem jut túl a klinikai II. fázison.¹²² A KP1019 komplexnek jelentős citotoxikus hatása van *in vitro*,¹²³ de a későbbi vizsgálatok során korlátozott vízdékonysága miatt a KP-1339-el helyettesítették. Az utóbbi vegyülettel ígéretes eredményeket értek el, a vegyület a betegek által jól tolerálható volt, és megőrizte hatásosságát, így további klinikai vizsgálatokat terveznek vele.¹²² Kimutatták, hogy a Ru(III)-komplexek a szervezetbe kerülve

redukálódnak a megfelelő, labilisabb Ru(II)-vegyületté.^{124,125} Az átalakulás függ a Ru(III)/Ru(II) redoxipotenciál értékétől, melyet elsősorban a koordinálódó ligandumok határoznak meg¹²⁶; ugyanakkor a rákos sejtekben uralkodó hipoxiás, vagyis oxigénhiányos állapot és a jelen lévő biológiai redukálószer, mint például a glutation, vagy az aszkorbát elősegíthetik a redukciót.¹²⁷

A fentiek nyomán kezdték el kutatni a Ru(II)-vegyületeket, mint potenciális rákellenes szereket. A Ru(II) oxidációra érzékeny, stabilizálható ugyanakkor egy aromás π -donor ligandummal, egy ún. félszendvics komplexet létrehozva. Ezekre a vegyületekre a pszeudooktaédes, ún. „zongoraszek” geometria jellemző, melyet a 10. ábrán láthatunk. Az aromás ligandum mellett a fémionnak három



szabad koordinációs helye marad, melyek közül kettőt leggyakrabban egy kelátképző ligandum, a harmadikat pedig egy egyfogú ligandum foglalja el. Ezeknek a komplexeknek a fizikai-kémiai tulajdonságai az alkotóelemeik, azaz a fémion, az aromás-, a kelátképző- és az egyfogú ligandum megfelelő megválasztásával széles skálán változtathatók, így a biológiai hatásuk is sokrétű lehet. A félszendvics platinafém-komplexek kutatása tehát kiváló lehetőséget ad új, változatos szerkezetű és biológiai hatású vegyületek előállítására. A fémion minősége nagyban befolyásolja a vegyület kémiai tulajdonságait, és biológiai hatását;¹²⁸ a hozzá kötődő ligandumok szerepe pedig a következőkben foglalható össze: az aromás ligandum a lipofil jellege révén elősegítheti a komplex sejtmembránon való átjutását; valamint nem-kovalens, például π - π -stacking kölcsönhatások révén meghatározó szerepe lehet a célmolekulához való specifikus kötődésben.^{77,129,130,131,132} Fontos szerepe van a fémcentrum kinetikai sajátságainak alakításában, a ligandumcsere-reakciók sebességének befolyásolásával. Ugyanakkor a ruténium és ozmium esetén ez az egység stabilizálja a fémion +2-es oxidációs állapotát. Az egyfogú ligandum a molekula aktív része, távozó csoportja; melynek vízre való kicserélődése során képződik az aktív akvakomplex forma. Ez a ligandum leggyakrabban halogenidion.



A stabilan kötődő kelátképző ligandum védi a fémorganikus kationt a nem kívánt további komplexképződési reakcióktól és biztosítja a szabad koordinációs helyet;¹³³ emellett az aromás ligandumhoz hasonlóan hozzájárulhat a molekuláris felismerési folyamatokhoz¹³⁴,

és befolyásolja a komplex kémiai tulajdonságait (például a pK_s értékét) és ez által rákellenes hatását.^{77,129,130,131,135}

A fentiek nyomán az elmúlt két évtizedben nagyszámú, *in vitro* rákellenes hatású vegyületet állítottak elő.^{136,137,138,139,140} Ezek nagyobb része ruténiumkomplex, ugyanakkor a másik három általunk vizsgált platinafémmel is kiterjedt vizsgálatok folytak. A félszendvics Ru(II)-komplexek két legfontosabb családja, melyekkel a legígéretesebb eredményeket érték el, a RAPTA-komplexek, és a $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{en})\text{X}]^+$ (X = halogenid) összetételű etilén-diamin komplexek. Utóbbiakat Sadler és munkatársai fejlesztették ki, számos különböző aromás- és egyfogú ligandumot alkalmazva.¹²⁹ Egyik képviselőjüknek, az RM-175 komplexnek a szerkezete a 10. ábrán látható. A citotoxicitásuk a ciszplatinéval összevethető, és aktívnak bizonyultak ciszplatin-rezisztens sejtvonalakon is.⁷⁷ A hatásmechanizmusuk a ciszplatinéhoz hasonló: a kloridion vízre való kicserélődését követően (amihez hozzájárul a citoszolban és a sejtmagban lévő kisebb kloridkoncentráció a vérszérumhoz képest) a fémorganikus kation ezen a koordinációs helyen keresztül kötődik a DNS-hez. A kötődést erősíti, hogy az aromás ligandum stacking kölcsönhatások révén beékelődhet a DNS bázispárjai közé, ami magyarázza a nagyméretű aromás ligandumokat tartalmazó komplexek nagyobb sejttotoxicitását.¹³³ A hatás szempontjából ugyanakkor fontos paraméter a harmadik helyen koordinált vízmolekula savassága, ugyanis a deprotonálódása során képződő hidroxid ligandum jóval lassabban cserélődik le, ez pedig az aktivitás elvesztéséhez vezethet.

Azonban a hasonló hatásmechanizmus ellenére a tényleges rákellenes hatásban különbségek is mutatkoznak a ciszplatin, és a félszendvics ruténium - etilén diamin komplexek között,⁷⁷ ami valószínűleg az egyéb biomolekulákkal, azon belül is leginkább a szérum fehérjékkel való kölcsönhatásokra vezethető vissza. Ezeket a kölcsönhatásokat már többen vizsgálták a ciszplatin^{141,142,143} és a Ru(III)-komplexek esetében, és kimutatták, hogy a transferrin fontos szerepet játszik utóbbiak szerkezeti szállításában, és metabolizmusában.^{144,145,146,147} Egy újabb tanulmányban részletesen vizsgálták a félszendvics Ru(II)-komplexek (az RM 175 és para-cimol analógja) transferrinhez való kötődését, a ciszplatinnal összehasonlítva.¹⁴⁸ Igazolták, hogy a KP1019-el ellentétben (mely a transferrin vaskötő helyét foglalja el^{144,146}) a félszendvics komplexek a fehérje felületi hisztidin oldalláncjaihoz kötődnek. A ciszplatin ugyanakkor kötődik tirozin- és metionin oldalláncokhoz is, és nagyobb mennyiségben, mint a félszendvics ruténiumkomplexek. A vastartalmú transferrin sejtek általi felvételét az így megkötődött platina- és ruténiumkomplexek nem befolyásolják; de amíg a fehérjéhez kötött ruténiumkomplexek

azonos citotoxikus hatást mutattak a vizsgált ráksejtvonalon, mint maguk a szabad fémkomplexek, a fehérjével konjugált ciszplatin esetében nagymértékben lecsökkent a sejtek platina-felvétele és a tapasztalt citotoxicitás. Mindez a ciszplatin fehérjéhez való irreverzibilis kötődésére utal. Ezek az eredmények rávilágítanak a jelenleg használt Pt(II)-komplexek korlátaira, és a félszendvics ruténium komplexekkel elérhető nagyobb szelektivitásra.

A RAPTA-komplexeket (melyek a pta ligandumról (pta = 1,3,5-triaza-7-foszfadamantán) kapták a nevüket) Dyson és kutatócsoportja fejlesztette ki. A legjobban tanulmányozott képviselőjük a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{pta})\text{Cl}_2]$ (RAPTA-C, 10. ábra), amely *in vitro* kevésbé toxikus, de a NAMI-A-hoz hasonlóan *in vivo* áttétellenes hatású.^{149,150} Az eltérő hatás valószínűleg eltérő hatásmechanizmusra vezethető vissza: ezeknek a komplexeknek valószínűleg fehérjék az elsődleges célpontjai.^{151,152,153}

A fenti alaptípusokon túl számos további rákellenes hatású félszendvics Ru(II)-komplexet állítottak elő, melyeknél különböző hatásmechanizmusok valószínűsíthetők. Az alkalmazott stratégiák közé tartozik a biológiailag aktív kelátképző ligandumok használata,^{154,155,156} vagy az aromás ligandum módosítása biológiailag aktív molekuláris részekkel és vektorokkal.^{157,158,159} Újabban olyan komplexet is előállítottak, amelynek citotoxicitása a ciszplatinét is jóval meghaladó.¹⁶⁰ A rákellenes hatású félszendvics ruténium(II)-komplexek köre tehát rendkívül széles, számos *in vivo* is ígéretes eredményeket mutató vegyülettel. Közülük ez idáig még egynek sem került sor a klinikai kipróbálására, de az ígéretes eredmények nyomán a tudományos közösség sürgeti a tesztek megkezdését.

A fenti ruténium-komplexekkel analóg félszendvics Os(II)-komplexeiről jóval kevesebb adat található az irodalomban. Ennek oka egyrészt az 5d átmenetifémekre általában is jellemző lassabb komplexképződési folyamatok lehetnek, amely tetten érhető a félszendvics Os(II)-komplexek esetén is: az egyfogú ligandum általában lassabban cserélődik vízmolekulára, mint a ruténium analógok esetén.¹²⁹ Emellett ezt a félszendvics platinafémiont az aminosavak és az (O,O) kelátképző ligandumok gyakran nem tudják fiziológiás körülmények között megkötni,¹⁶¹ ami annak teljes hidrolíziséhez, az inaktív trihidrido hidas dimer képződéséhez vezet. Ezzel – mint ahogy azt látni fogjuk – a mi eredményeink is egybe csengenek. Ugyanakkor több rákellenes hatású félszendvics ozmium-komplexet is előállítottak már, jellemzően nitrogéndonor ligandumokkal. Például az RM 175 komplex ozmium-analógja néhány sejtvonalon nagyobb citotoxicitást mutatott, mint a ruténium-komplex.¹⁶² A leginkább ígéretes ozmium-komplexek a $[(\eta^6\text{-}$

arén)Os(azopy)I] összetételű Os(II)-fenilazopiridin-jodid komplexek, melyek egyik példája a 10. ábrán látható („B” szerkezet). Ezek a vegyületek számos sejtvonalon a ciszplatinnál is aktívabbak, és *in vivo* körülmények között is hatásosak.^{163,164} Hatásmechanizmusuk a ciszplatintól eltérő, a rákos sejtek redoxi folyamatait zavarják meg, megnövelve a reaktív oxigén specieszek (ROS) képződését.¹⁶⁵

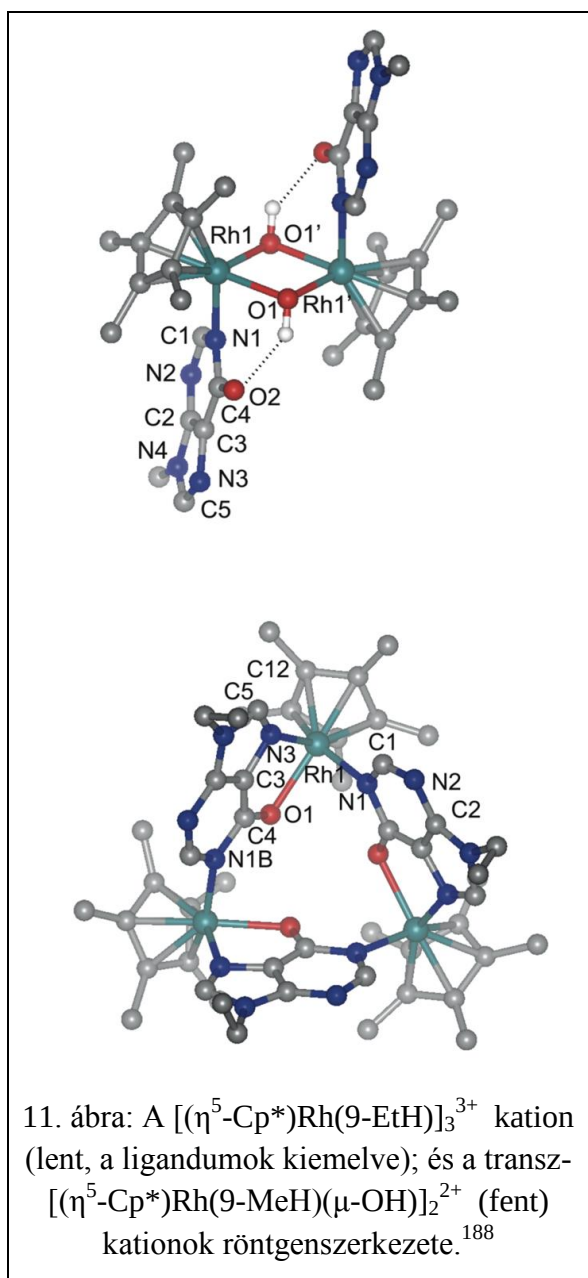
A rákellenes hatású félszendvics Rh(III)- és Ir(III)-komplexeket szintén később kezdték el kutatni, de ma már ezen a területen is jelentős mennyiségű eredmény, és számos *in vitro* citotoxikus vegyület áll rendelkezésre. Itt a leggyakrabban használt aromás ligandum a pentametil-ciklopentadienil anion (azaz a Cp* ligandum) és módosított verziói. Ennek fontos szerepe, hogy nagymértékben megnöveli a fémionok egyébként igen lassú ligandumcsere-reakcióinak sebességét. Például a szabad $[\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ kation esetén a vízmolekulák cserélődését jellemző sebességi állandó $k = 2,2 \cdot 10^{-9} \text{ s}^{-1}$; a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ félszendvics kationra viszont $k = 1,6 \cdot 10^5 \text{ s}^{-1}$.⁸¹ Ez a labilizáló hatás a ciklopentadienil-ligandumok esetében erősebb, mint a semleges benzolszármazékoknál; és lehetőséget ad különböző oldategyensúlyi vizsgálatokra is, ahogy azt a következő részben részletezem. Az eddigi vizsgálatok nyomán ezen komplexek hatásmechanizmusa általánosságban a félszendvics Ru(II) - etilén-diamin komplexekével megegyezőnek tűnik, legalábbis a DNS itt is az egyik legvalószínűbb célpont.^{140,166,167,168,169} A fémorganikus kation nukleobázisokhoz való kötődése mellett itt is fontos szerep jut a beékelődésnek a DNS bázispárjai közé, a kapcsolódó aromás kelátképző ligandumok (például polipiridil ligandumok), vagy aromás csoportokkal szubsztituált Cp* ligandumok révén.^{166,170} A rákellenes hatás ugyanakkor gyakran eltérő az analóg ruténium-komplexekétől. Például maguk a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}(\text{en})(\text{Cl})]^+$ (M = Rh/Ir) komplexek inaktívak a rákos sejtekkel szemben,^{140,171} csakúgy, mint a RAPTA-C komplex Cp*-ródium -és -irídium analógjai.^{172,173} Sadler és munkatársai kiterjedten tanulmányozták a félszendvics Ir(III)-komplexeket, és a rákellenes hatásukat befolyásoló tényezőket.^{139,166,174,175} A legegyszerűbb (O,O)-, (N,O)- és (N,N) kelátképző ligandumokkal (például bpy, phen, en, pikolinsav, acac) képződő $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{LL})(\text{Cl})]^{n+}$ (LL = kelátképző ligandum) komplexek nem mutatnak rákellenes hatást.¹⁶⁶ A félszendvics Ru(II)-komplexekhez hasonlóan a citotoxicitás növelhető fenil csoportoknak a Cp* ligandumhoz való kapcsolásával, amely jelentősen növeli a komplex hidrofób jellegét, és sejtek általi felvételét. Az (N,N) kelátképzők (C⁻,N) kelátképző 2-fenilpiridin molekulákra történő cseréje is növeli a rákellenes hatást, mivel ezek a ligandumok újabb negatív töltést hoznak a vegyületbe, adott esetben semlegessé téve a komplexet.¹⁷⁴ Ezen szerkezeti módosítások kombinációjával

igen aktív vegyületek nyerhetők. Egy ilyen módosított komplex szerkezete a 10. ábrán látható („A” szerkezet), amelynek IC_{50} értéke $0,7 \mu M$ az A2780 ráksejtvonalon.¹³⁹ A félszendvics platinafém komplexek és a rákellenes hatású hidroxámsavak kombinációjának egy másik érdekes megközelítését Walton és munkatársai publikálták, amelyben az általunk is vizsgált ruténium- és ródiumiont egy fenantrolin egységen keresztül egy SAHA-analóg hidroxámsavhoz kapcsolták.¹⁷⁶ A ródiumkomplex szerkezete a 10. ábrán látható („C” vegyület). A komplexek közel ugyanolyan hatékony HDAC-inhibitoroknak bizonyultak, mint a SAHA; és a ródiumkomplex a SAHA-val gyakorlatilag megegyező citotoxikus hatást mutatott a vizsgált ráksejtvonalon.

2.3.5 Félszendvics platinafémionok szupramolekuláris komplexei: gyűrűs és kalitka komplexek

A félszendvics szerkezetű platinafémionok esetében a fémionnak csak három szabad koordinációs helye áll rendelkezésre, így nem alakulhatnak ki az aminohidroxámsavakkal imént bemutatott „klasszikus” fémkorona típusú vegyületek. Kialakulhatnak ugyanakkor hasonló ciklikus szerkezetek, leginkább olyan trifunkciós ligandumokkal, melyek legalább egy további donoratomot tartalmaznak a kelátképző donorcsoport mellett, amely donoratom a következő félszendvics platinafémion harmadik koordinációs helyét elfoglalhatja. Ilyen ligandumok a munkám során vizsgált amino- és imidazol hidroxámsavak is, és – mint ahogy azt az eredmények bemutatásánál látni fogjuk – az imidazol hidroxámsavak esetén ilyen típusú többmagvú komplexek képződését tapasztaltuk, ami indokoltá teszi a terület rövid bemutatását. Potenciális alkalmazásaikat tekintve hasonlóak a félszendvics platinafémionok utóbbi időben kiterjedten vizsgált kalitka-komplexei is. Ezek olyan háromdimenziós szerkezetek, ahol a kelátképző ligandumok mellett további hídligandumokkal kötik össze a fémorganikus kationokat azok harmadik koordinációs helyein keresztül. Ezek a gyűrűs szerkezetű- és kalitka komplexek a koronaéterekkel és a fémkorona vegyületekkel szerkezeti rokonságban állnak, és alkalmasak gazda-vendég („host-guest”) kölcsönhatások során szervetlen ionok és szerves molekulák befogadására és szállítására; így pedig receptorokként, fázistranszfer katalizátorokként alkalmazhatók.^{177,178,179} Használhatók emellett a rákterápiában is: a kalitka-komplexek egyrészt önmagukban is citotoxikusak lehetnek,¹⁸⁰ másrészt

használhatóak aktív hatóanyagok (apoláris szerves molekulák, vagy akár diszkrét fémkomplexek) célba juttatására is.^{181,182,183}



Számos ilyen típusú vegyületet állítottak már elő, és jellemeztek szilárd fázisban.^{184,185,186,187} Oldatfázisban Fish és munkatársai vizsgálták az ilyen típusú többmagvú komplexeket, a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation DNS-alkotókkal (nukleobázisokkal, nukleozidokkal és nukleotidokkal) való reakciójában.^{188,189} Míg poláris szerves oldószerekben (metanol, aceton) kizárólag egymagvú komplexeket detektáltak, vízben többmagvú komplexek jöttek létre, melyek szerkezete a pH-tól is erősen függ. A pirimidin gyűrűn csak 6-os helyzetben szubsztituált 9-metiladeninnel, 9-metilhipoxantinnal, 9-etilhipoxantinnal és adenzinnal hárommagvú gyűrűs szerkezetű komplexek alakultak ki pH = 6-nál; míg a 2-es szénatomon aminocsoportot viselő 9-etilguanin és guanozin esetén csak egymagvú részecskék képződtek az aminocsoport sztérikus hatása miatt.¹⁸⁸ A pH hatása a képződő komplexek szerkezetére különösen jól látszik a fenti 9-alkilhipoxantinok esetén, amit a 11. ábra szemléltet. Kloridmentes

közegben pH = 2-4 között $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ összetételű monokomplex képződött (N7_{imidazol}, O6_{karbonil}) koordinációval; 6,1-es pH-nál gyűrűs hárommagvú komplex alakult ki; 10,2-es pH-nál pedig dihidroxido hidas kétmagvú komplex képződött, melyet a hidroxido hidak és a fémionok harmadik koordinációs helyeit elfoglaló hipoxantin molekulák közötti hidrogénkötések stabilizálnak. (11. ábra). Igazolták azt is, hogy ezek a többmagvú ródiumkomplexek hidrogén-kötések és egyéb nem-kovalens kölcsönhatások révén képesek megkötni és magukba zárni olyan kis biomolekulákat mint például a triptofán, és így molekuláris felismerési folyamatokban is alkalmazhatók lehetnek.¹⁹⁰

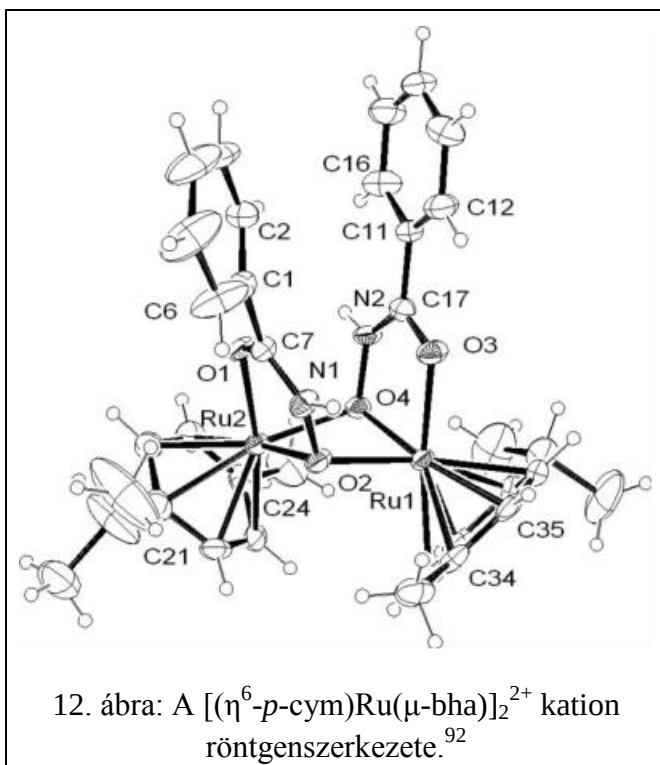
Hasonló hárommagvú komplexekről számoltak be a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok esetén is nukleozid és nukleotid ligandumokkal.^{191,192}

Néhány esetben hidroxámsavakat is alkalmaztak a félszendvics platinafémionok ilyen típusú komplexeinek előállításához. Zhang és munkatársai a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationokat az aminohidroxamátokhoz hasonló pikolin-hidroxamát (piridin-2-hidroxamát) egységet tartalmazó molekulákkal reagáltatva szintetizáltak ilyen típusú vegyületeket. Az egyszerre négy fémion megkötésére alkalmas pirazin-2,5-dihidroxámsavval négymagvú komplexeket állítottak elő, majd azokat két- illetve háromfogú hídligandumokkal kötötték össze a félszendvics platinafémionok harmadik koordinációs helyén keresztül, nyolc- és tizenkét magvú kalitka-komplexeket létrehozva.¹⁹³ Kihasználva, hogy a ligandum igen eltérő karakterű kelátképző donorcsoportokat tartalmaz, kétféle fémet tartalmazó komplexeket is szintetizáltak: először a $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ kationt a nitrogén donoratomokhoz kötve a félszendvics platinafémion szelektíven a hidroxamát csoporthoz volt irányítható. Egy későbbi munkában rokon szerkezetű monohidroxámsavakkal is előállítottak $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ és Pd(II)-ionokat tartalmazó kalitka komplexeket, és NMR módszerekkel igazolták, hogy oldatban egymással egyensúlyban vannak a különböző szerkezetű és tagszámú komplexek, és ez az egyensúly a hőmérséklet és a koncentráció változtatásával befolyásolható.¹⁹⁴

2.3.6 Félszendvics platinafémion-hidroxámsav kölcsönhatások

A félszendvics típusú platinafémionok hidroxámsavakkal való kölcsönhatását ez idáig alig tanulmányozták az irodalomban. A kutatócsoportunkban az elmúlt évtizedben már vizsgálták a $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok monohidroxámsavakkal való kölcsönhatását.^{92,94} Ezek az eredmények a doktori munkám kiindulópontjának tekinthetők. Oldategyensúlyi szempontból az N-metil-acetohidroxámsav (meahaH) és a ruténiumion közötti komplexképződést tanulmányozták pH-potenciometriás, ^1H NMR és ESI-MS módszerekkel.⁹² Az eredmények szerint a fémorganikus kation stabil $[\text{ML}]^+$ összetételű hidroxamátó-komplexet képez a ligandummal, a harmadik koordinációs helyét pedig egy vízmolekula (vagy kloridionok jelenlétében klorid) foglalja el. A pH növelésével ez a vízmolekula deprotonálódik egy vegyes hidroxidokomplex kialakulását eredményezve, ezzel egyidőben pedig elkezdődik a félszendvics platinafémion hidrolízise is a $[\{(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ kétmagvú

hidroxidokomplex képződésével; ezek a folyamatok azonban csak pH = 8-tól kezdődően válnak jelentőssé. Fiziológiás pH-n a ruténiumion több, mint 90%-a a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\mu\text{bha})(\text{H}_2\text{O})]^+$ komplexben van jelen 2 mM koncentráció mellett. Ugyanebben a munkában vizsgálták a ruténiumion benzohidroxámsavval való kölcsönhatását szilárd fázisban, melynek során először állították elő, és igazolták röntgendiffrakciós mérésekkel azt a szerkezetet, amelyet a 12. ábrán mutatnak be.



Ebben a komplexben két hidroxamát ligandum köt össze két fémorganikus kationt úgy, hogy a karbonil oxigének csak az egyik fémionhoz kapcsolódnak, a hidroxamát-oxigének pedig híd helyzetben kötik össze azokat. A további vizsgálatok fókuszában elsősorban a komplexek biológiai aktivitásának vizsgálata állt. A fent említett ruténium- és ozmium ionok több monohidroxamát-komplexét is előállították, jellemezték szilárd fázisban, és tesztelték citotoxikus hatásukat.⁹⁴ A szilárd

fázisú vizsgálatok során az a trend rajzolódott ki, hogy egyéb koordinálódó ligandumok (például halogenidek) távollétében a fentiekben tárgyalt kétmagvú szerkezetek alakulnak ki, melyekben a hidroxamát ligandumok önmagukban képesek telíteni a félszendvics platinafémmionok fennmaradó koordinációs helyeit (12. ábra). Kloridionok, vagy egyéb egyfogú ligandumok, például piridin jelenlétében viszont egymagvú, MLX típusú hidroxamátó-komplexek alakulnak ki, ahol a fémorganikus kation harmadik koordinációs helyét az egyfogú ligandum (X) foglalja el. Emellett az ozmium esetében levegőn való állás során a hidroxamátó-komplex oxidációját is tapasztalták egy olyan kétmagvú komplex képződése közben, melyben az egyik ozmium centrum Os(VI)-á alakult az aromás ligandum elvesztése mellett. Az előállított komplexek citotoxikus hatását is vizsgálták rákos sejteken, de a vegyületek nem mutattak aktivitást a tesztelt (0-200 μM közötti) koncentráció tartományban. A negatív eredmény feltehetően a komplexek labilis jellegével magyarázható, amelynek következtében azok – a nagy termodinamikai stabilitásuk ellenére – disszociálnak az élő szervezetben, mielőtt a célpontjukat elérnék.

3. CÉLKITŰZÉSEK

A bemutatott irodalmi előzmények alapján célul tűztük ki a potenciálisan rákellenes hatású félszendvics platinafémionok olyan ligandumokkal képződő komplexekéinek az előállítását, melyek a hidroxamát csoporthoz képest kelátképző helyzetben nitrogén donoratomot tartalmaznak, és így várhatóan inertebb, és biológiailag aktív komplexeket képeznek az említett fémionokkal. Célunk volt a komplexképződés oldategyensúlyi vizsgálata is, hiszen a képződő komplexek összetétele és stabilitása fontos tényező azok élő szervezetbeli viselkedésének megértéséhez.

A vizsgálatokhoz az aminoszénhidroxámsavakat választottuk, és három eltérő szerkezetű képviselőjükön keresztül tanulmányoztuk az aminoszén csoport helyzetének komplexképződésre gyakorolt hatását. Mivel ezek a rendszerek oldategyensúlyi szempontból viszonylag bonyolultnak mutatkoztak, modell vegyületeket alkalmaztunk a lejátszódó folyamatok jobb megértéséhez. Ennek során egyszerű monohidrokszámsavakat is használtunk, amivel lehetőségünk nyílt a kutatócsoportunkban korábban elért eredmények kibővítésére, a terület teljesebb felderítésére.

Vizsgálni kívántuk továbbá az egyéb nitrogén donor típusának és bázicitásának szerepét is imidazol hidrokszámsav ligandumok bevonásával a munkába, arra is választ keresve, hogy a félszendvics platinafémionok a hidroxamát- vagy az imidazol csoportot preferálják jobban. Ez utóbbi azért lehet fontos kérdés, mert a fehérjék hisztidin oldalláncaiban lévő imidazol csoport az egyik legfőbb kötőhely az élő szervezetben a fémionok számára.

Mindegyik ligandumtípus esetén célunk volt a képződő komplexek szilárd formában való előállítása, jellemzése, és nemzetközi együttműködés keretében rákos sejteken való biológiai tesztje is.

4. A KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS AZ ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

4.1 A felhasznált vegyszerek és ligandumok

Az acetohidroxámsav, benzohidroxámsav; továbbá az amino- és imidazolhidroxámsavak, félszendvics fémprekurzorok, és komplexek szintéziséhez használt $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, α -terpinén, β -alanin, Z-védett γ -amino-vajsav, NaOMe, imidazol-4-karbonsav, KBr, NaBF_4 , AgCF_3SO_3 , O-benzil-hidroxilamin-hidroklorid, etil-kloroformiát, N-metil-morfolin, N-metil-hidroxilamin-hidroklorid, 1,3-diaminopropán és oxalil-klorid kereskedelmi forgalomból vásárolt vegyszerek voltak (Merck, Aldrich, Acros Organics, Reanal). A primer hidroxámsavak előállításához használt hidroxil-ammónium-kloridot (Reanal) a felhasználás előtt átkristályosítással tisztítottuk.¹⁹⁵ Az oldószereket a Molar Chemicals szállította. Az NMR-mérésekhez használt deuterált oldószereket az Euriso-top cégtől szereztük be.

Az N-metil-acetohidroxámsavat, valamint a vizsgált aminohidroxámsavakat és imidazolhidroxámsavakat nagyrészt irodalmi receptek szerint állítottuk elő.^{3,196,197,198,199} A γ -abhaH·HCl előállítására új eljárást dolgoztunk ki, a γ -abhaH·TFA előállításánál pedig irodalmi receptet követtünk az utolsó lépésnél.²⁰⁰ A β -alahaH esetén a ligandum trifluoracetát sóvá alakítására dolgoztunk ki új módszert.

A kloridhidas $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{OsCl}_2]_2$ félszendvics prekurzorokat irodalmi recepteket követve állítottuk elő.^{94,201,202,203} A kapott termékek tisztaságát és hatóanyag tartalmát ^1H NMR-el és pH-metriás titrálással ellenőriztük. A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}_2]_2$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{IrCl}_2]_2$ prekurzorokat a Strem Chemicals-tól vásároltuk.

4.2 A ligandumok és a fémkomplexek előállítása

4.2.1 A ligandumok előállítása

β -alahaH·TFA

A β -alahaH-t (2,69 g, 25,9 mmol) 100 ml metanolban oldottam, majd 1 ekvivalens (2,0 ml, 25,9 mmol) trifluorecetsavat adtam hozzá. Az oldatot bepároltam, a visszamaradt olajos anyagot 12 ml forró acetonitrilben oldottam, amiből a kristályos termék fagyasztóban vált

ki. Ezt szűrtem, diizopropil-éterrel mostam, vákuumban szárítottam. Hozam: 2,40 g (38,4 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) = 2,60 t [2H, $-\text{CH}_2$]; 3,30 t [2H, $-\text{CH}_2$].

Z- γ -amino-vajsav-O-benzil-hidrozámsav

O-benzil-hidrozil-ammónium-kloridot (4,07 g; 0,025 mol) oldottam 40 ml absz. metanolban 0-5 °C-on nitrogén atmoszféra alatt, majd 1,4 g kálium-hidroxitot adtam az oldathoz, és 10 percig kevertettem. Közben Z- γ -amino-vajsavat (4,0 g; 0,017 mol) oldottam 50 ml absz. THF -ben szintén N_2 atmoszféra alatt, 0-5 °C-on. A védett karbonsav oldatához etil-kloroformiátot (2,0 ml; 0,021 mol), majd N-metil-morfolint (2,4 ml; 0,022 mol) adtam, és 40 percig kevertettem továbbra is N_2 alatt. Ezek után leszűrtem a KCl-tól csapadékos O-benzil-hidrozilamin-oldatot egy háromnyakú lombikba, a karbonsav oldatát pedig egy csepegtetőlecsérbe. Utóbbi oldatot 0 °C-on 2 perc alatt hozzácsepegtettem az O-benzil-hidrozilamin oldatához, majd a reakcióelegyet N_2 atmoszféra alatt kevertettem szobahőmérsékleten egy éjszakán át. Másnap az oldatot teljesen bepároltam, a visszamaradt szilárd anyagot pedig 100 ml CH_2Cl_2 -ban oldottam. A kapott oldatot 3 x 30 ml 0,5 M-os vizes citromsav-oldattal extraháltam a maradék O-benzil-hidrozilamin eltávolítása végett, majd 2 x 25 ml telített vizes NaHCO_3 -oldattal a savnyomok eltávolítására. Végül a diklórmétános oldatot 25 ml vízzel is extraháltam, majd MgSO_4 -on szárítottam, és szárazra pároltam. A kapott terméket 30 ml etil-acetátból kristályosítottam át, majd vákuumban szárítottam. A termék fehér szilárd anyag. Kitermelés: 4,31 g (74,7 %).

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1,81 m [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 2,08 m [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 3,20 m [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 4,93 s [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 5,07 s [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 7,34 m [10H, Ar(-H)].

γ -amino-vajsav-hidrozámsav-hidroklorid (γ -abhaH·HCl)

Z- γ -amino-vajsav-O-benzil-hidrozámsavat (1,0 g; 0,0029 mol) oldottam N_2 atmoszféra alatt 35 ml absz. etil-acetátban, majd 0,2 g 10%-os Pd/C katalizátort, és 1,12 ml 2,6 M-os metanolos sósavoldatot adtam hozzá. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertettem H_2 gáz-túlnyomás alatt 4,5 órán keresztül. Közben egyszer újabb néhány tized g katalizátort adtam az oldathoz, mivel az eredeti mennyiség nagyobb darabokként ülepedett ki. A reakciót

vékonyréteg-kromatográfiával követtem. A reakció végén az oldatot leszűrtem, majd 3 x 15 ml metanollal mostam le a katalizátorra adszorbeálódott terméket. A metanos oldatot bepároltam, és a terméket vákuumban szárítottam. A termék színtelen olaj. Kitermelés: 0,39 g (86,5 %).

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, D_2O): δ (ppm) = 1,93 m [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 2,26 t [2H, $-\text{CH}_2$]; δ = 3,00 t [2H, $-\text{CH}_2$].

4.2.2 A fémkomplexek előállítása

$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}]\text{Br}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1)

$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ dimert (61,16 mg; 0,100 mmol) és $\alpha\text{-alahaH}$ -t (11,79 mg; 0,101 mmol) oldottam 2 ml vízben, és 1 órán át kevertettem. Az oldat pH-ját néhány csepp frissen készített, karbonátmentes NaOH-oldattal kb. 5-re állítottam be, majd újabb 2 órán át kevertettem. A kapott vörös színű oldatot megszűrtem a szilárd szennyeződésektől, és KBr-ot (48,70 mg; 0,409 mmol) adtam hozzá. A vörös színű kristályos termék hűtőben vált ki, melyet kiszűrtem, absz. dietil-éterrel mostam, és vákuumban szárítottam. Hozam: 42,20 mg (55 %).

Elemanalízis: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Ru}_2\text{Br}_2$ összetételre számolt (%): C, 35,95; H, 4,98; N, 3,65; mért: C, 35,69; H, 5,08; N, 3,67.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O , 298 K): δ = 1,25 m [12H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ($p\text{-cym}$)] és [3H, $-\text{CH}_3$ (αalaha)]; 2,21 s, 2,23 s [6H, $-\text{CH}_3$ ($p\text{-cym}$)]; 2,77 m, 2,85 m [2H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ($p\text{-cym}$)]; 3,38 m [1H, $-\text{CH}$ (αalaha)]; 5,47 d, 5,53 d, 5,69 d, 5,74 d, 5,55 m, 5,64 m, 5,78 m [8H, Ar($-H$)].

IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3380 br (O-H), 2961 s (C-H), 2927 s (C-H), 2871 s (C-H), 1578 s (C=O).

MS (ESI-TOF): m/z = 652,983 $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{Br})]^+$, összegképlet: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{Ru}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$, (szimulált = 652,989).

A röntgendiffrakciós mérésre alkalmas egykristályok szintén vizes oldatból váltak ki hűtőben.

$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{BF}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2)

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ dimert (61,20 mg; 0,100 mmol) és az $\alpha\text{-alahaH}$ -t (11,70 mg; 0,100 mmol) 3 ml vízben oldottam és 1 órán át kevertettem. Az oldat pH-ját néhány csepp frissen készített, karbonátmentes NaOH-oldattal kb. 5-re állítottam be, majd újabb másfél órán át

kevertettem. A kapott vörös színű oldatot megsűrtem a szilárd szennyeződésektől, és NaBF₄-ot (22,00 mg; 0,200 mmol) adtam hozzá. Az előző komplexhez hasonlóan a vörös színű kristályos termék hűtőben vált ki, melyet kiszűrtem, kevés absz. dietil-éterrel mostam, és vákuumban szárítottam. Hozam: 38,29 mg (52 %).

Elemanalízis: C₂₃H₃₈N₂O₄Ru₂ClBF₄ összetételre számolt (%): C, 37,79; H, 5,24; N, 3,83; mért: C, 37,67; H, 5,36; N, 3,87.

¹H NMR (360 MHz, D₂O, 298 K): δ = 1,25 m [12H, -CH(CH₃)₂ (p-cym)] és [3H, -CH₃ (alaha)]; 2,21 s [6H, -CH₃ (p-cym)]; 2,80 m [2H, -CH(CH₃)₂ (p-cym)]; 3,38 m [1H, -CH (alaha)]; 5,45 d, 5,52 d, 5,56 d, 5,63 d, 5,67 d, 5,73 d, 5,78 d, 5,83 d [8H, Ar(-H)].

IR (KBr): ν_{max}/cm⁻¹ = 3384 br (O-H), 2963 s (C-H), 2930 s (C-H), 2873 s (C-H), 1578 s (C=O), 1060 br (B-F).

MS (ESI-TOF): m/z = 609,040 [((η⁶-p-cym)Ru)₂(α-alahaH₋₁)(Cl)]⁺, összegképlet: C₂₃H₃₄Ru₂N₂O₂Cl, (szimulált = 609,040).

A röntgendiffrakciós mérésre alkalmas egykristályok szintén a reakcióelegyből váltak ki.

[{(η⁵-Cp*)Rh}₂(μ²-aha)₂](CF₃SO₃)₂ (3)

A [(η⁵-Cp*)RhCl₂]₂ prekursor (61,23 mg; 0,099 mmol) és AgCF₃SO₃-ot (100,8 mg; 0,392 mmol) 5 ml acetonban oldottam, és 45 percen keresztül sötétben kevertettem. A kivált csapadékot kiszűrtem, és az oldatot bepároltam. A visszamaradt olajat fél órán át szárítottam vákuumban, majd 5 ml száraz metanolban oldottam és hozzáadtam az ahaH ligandumot (15,0 mg; 0,2 mmol) N₂ atmoszféra alatt. A szilárd anyagok feloldódása után hozzáadtam a NaOMe-ot (16,2 mg; 0,3 mmol) az oldathoz, és a kapott mélyvörös színű oldatot 1 órán át kevertettem. Ezt követően az oldószert eltávolítottam, és a nyersterméket vákuumban szárítottam. CH₂Cl₂-al extraháltam az anyagot, a nem oldódó szervesen sötét kiszűrtem, majd az oldatot betöményítettem, és n-hexánt adtam hozzá kezdődő anyagkiválásig. Az oldatot fagyasztóba tettem. Másnap a kivált, higroszkópos terméket kiszűrtem, absz. dietil-éterrel mostam, és vákuumban szárítottam négy órán át. A termék sötétvörös szilárd anyag. Hozam: 42,0 mg (46 %).

Elemanalízis: C₂₆H₃₈F₆N₂O₁₀Rh₂S₂ · (0,5 CH₂Cl₂) összetételre számolt (%): C, 32,98; H, 4,07; N, 2,90; mért: C, 33,09; H, 3,75; N, 2,76.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1,68 s [15H, -CH₃ (Cp*)]; 1,92 s [3H, -CH₃ (aha)].

IR (KBr): ν_{max}/cm⁻¹ = 2920 s (C-H), 1596 s (C=O), 1534 vs, 1291 vs (CF₃SO₃⁻), 1245 vs (CF₃SO₃⁻), 1161 s, 1032 vs (CF₃SO₃⁻), 638 vs (CF₃SO₃⁻), 517 s (CF₃SO₃⁻).

MS (ESI-TOF): $m/z = 312,051$ $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{aha})]^+$, összegképlet: $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{RhNO}_2$, (szimulált = 312,047).

A röntgendiffrakciós mérésre alkalmas egykristály kloroform-hexán elegyből vált ki a fagyasztóban.

$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{bha})\text{Cl}]$ (4)

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}_2]_2$ dimert (61,50 mg; 0,100 mmol) és bhaH-t (53,3 mg; 0,389 mmol) 5 ml száraz metanolban oldottam N_2 atmoszféra alatt. 15 perc után hozzáadtam a NaOMe-ot (20,3 mg; 0,38 mmol). Ekkor mélyvörös színű, tiszta oldatot kaptam, amelyből fokozatosan kezdett kiválni a termék. Másfél órán át kevertettem az oldatot, majd fagyasztóba tettem. Másnap kiszűrtem a kivált terméket, absz. dietil-éterrel mostam, és vákuumban szárítottam. A termék világospiros szilárd anyag. Hozam: 30,6 mg (37,5 %).

Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{RhCl}$ összetételre számolt (%): C, 49,84; H, 5,17; N, 3,42; mért: C, 49,73; H, 5,12; N, 3,43.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1,73$ s [15H, $-\text{CH}_3$ (Cp^*)]; 7,50 m [2H, Ar-H (bha)]; 7,63 m [3H, Ar-H (bha)].

IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 3440$ br; 3206 br; 3054 s, 2912 s (C-H); 1597 s (C=O); 1480 s; 1020 s; 699 s.

MS (ESI-TOF): $m/z = 374,067$ $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{bha})]^+$, összegképlet: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{RhNO}_2$, (szimulált = 374,062).

$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\alpha\text{-alaha})\text{Br}]$ (5)

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{IrCl}_2]_2$ prekursor (49,67 mg; 0,062 mmol) és az $\alpha\text{-alahaH}$ -t (13,36 mg; 0,13 mmol) 6 ml száraz metanolban kevertettem N_2 atmoszféra alatt 50 °C-on. A kiindulási anyagok feloldódása után NaOMe-ot (6,41 mg; 0,12 mmol) adtam az oldathoz, melyet 3,5 órán át kevertettem 50 °C-on, N_2 atmoszféra alatt. Ezután KBr-ot (14,34 mg; 0,12 mmol) adtam hozzá, majd újabb 30 percig kevertettem 50 °C-on. Az oldószert eltávolítottam, a nyersterméket vákuumban szárítottam, majd CH_2Cl_2 -al extraháltam az anyagot a szerves fázisból. Szűrés után az oldatot betöményítettem és kevés absz. dietil-étert adtam hozzá. A narancssárga termék a fagyasztóban vált ki az oldatból, melyet kiszűrtem, absz. dietil-éterrel mostam, és vákuumban szárítottam. Hozam: 23,1 mg (36,5 %).

Elemanalízis: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{IrBr}$ összetételre számolt (%): C, 30,59; H, 4,34; N, 5,49; mért: C, 30,27; H, 4,36; N, 5,41.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 1,33 d [3H, $-\text{CH}_3$ (alaha)]; 1.73 s [15H, $-\text{CH}_3$ (Cp^*)]; 3.62 q [1H, $-\text{CH}$ (alaha)].

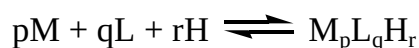
IR (KBr): $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 3422 br; 3267 s; 3228 s; 2980 s, 2916 s (C-H); 1611 s (C=O); 1456 s; 1384 s.

MS (ESI-TOF): m/z = 533,035 [$\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{alaha})\text{Br}\} + \text{Na}^+$], összegképlet: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{IrBrNa}$, (szimulált = 533,037).

4.3 Az alkalmazott módszerek

4.3.1 pH-potenciometria

A fémionok komplexképződési folyamatainak oldatbeli vizsgálatára a pH-potenciometria az egyik legelterjedtebben használt vizsgáló módszer. Akkor alkalmazható, ha mérhető kompetíció van a hidrogénionok és a fémionok között a ligandum nemkötő elektronpárral rendelkező donoratomjaiért, azaz a komplexképződés pH-effektussal jár. A mérésekkel a képződő részecskék összetételét és stabilitási állandóit határozhatjuk meg. A komplexképződési folyamat a következő általános egyenlettel adható meg:



ahol M a fémion, L a ligandum; a p, q és r pedig a sztöchiometriai számok. Egy $\text{M}_p\text{L}_q\text{H}_r$ összetételű fémkomplex β_{pqr} bruttó stabilitási állandója pedig a következő egyenlettel definiálható:

$$\beta_{\text{pqr}} = \frac{[\text{M}_p\text{L}_q\text{H}_r]}{[\text{M}]^p[\text{L}]^q[\text{H}]^r}$$

A rendszerünk három komponenst tartalmaz: fémiont, protont és ligandumot. Ezekre a következő anyagmérlegek írhatók fel:

$$C_H = [H] + \sum_{i=1}^n r_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r$$

$$C_M = [M] + \sum_{i=1}^n p_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r$$

$$C_L = [L] + \sum_{i=1}^n q_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r$$

Amennyiben a komplexképződés jelentős pH-effektussal jár, a komplexek stabilitási állandóit meghatározhatjuk a titrálási görbék elemzésével. A számításokat a Tanszéken kifejlesztett PSEQUAD programmal végeztük, amely a komponensekre felírt anyagsmérlegek megoldásával, iterációs módszerrel finomítja a kezdetileg beállított stabilitási állandókat.²⁰⁴ Az értékelések során bemenő adatként meg kell adnunk a komponensek és a képződő részecskék számát, és az utóbbiak sztöchiometriai összetételét, valamint a komponensek kiindulási koncentrációit, és közelítő értékeket a keresett stabilitási állandókra. A mérőrendszert jellemző paraméterek (vízionszorzat és Irving-faktor), valamint a ligandum protonálódási állandóinak ismeretében ekkor a program számítani tudja a képződő komplexek stabilitási állandóit. A számítások során figyelembe vettük a félszendvics platinafémionok hidrolitikus folyamatait is. A modellekben használt hidrolízis állandók az 1. táblázatban láthatók.

A pH-potenciometriás méréseket Mettler Toledo DL50 és T50 automata titrátorokkal végeztük; DGi 114-SC elektróddal (KCl ionerősség mellett), vagy Metrohm double junction elektróddal (széria szám: 6.0255.100; KNO₃ ionerősség esetén). A rendszer paramétereinek meghatározására HCl- és HNO₃-oldatokat titráltunk, és határoztuk meg a koncentrációjukat a Gran-féle módszer szerint,²⁰⁵ ismert (előzőleg kálium-hidrogén-ftalátra meghatározott) koncentrációjú KOH-oldattal. A vízionszorzat értéke 13,75±0,01 volt az alkalmazott körülmények között.²⁰⁶ A titrálandó minták készítéséhez háromszor ioncserélt vizet használtunk, a beállított ionerősség pedig 0,20 M volt, melyet KCl-dal, vagy KNO₃-tal biztosítottunk. A műszert minden mérés előtt kálium-hidrogén-ftalát oldattal kalibráltuk (T = 25 °C, pH = 4,005). A mérések során először a ligandumok protonálódási állandóit határoztuk meg. Ennek során savoldat hozzáadásával a ligandum teljesen protonált formáját alakítottuk ki, majd a mintát KOH-oldattal titráltuk. A protonálódási állandókat a SUPERQUAD²⁰⁷ programmal határoztuk meg. A titrálandó minták térfogata egységesen 15,00 cm³ volt, a minták kevertetését pedig argon mintákon való átbuborékoltatásával oldottuk meg. A kloridhidas félszendvics prekursorokból fémion törzsoldatokat

készítettünk a kloridtartalom AgNO_3 -al való eltávolításával, majd salétromsavas savanyítással. A fémion tartalmú minták készítéséhez a fémion törzsoldatokat, és a ligandumokból készített törzsoldatokat használtunk. A titrálandó mintákban a fémionkoncentráció 1-5 mM közötti volt, és 1:2, 1:1 és 2:1 fémion-ligandum arányoknál mértünk, így kedvezve az adott összetételű komplexek képződésének. Ezeknél a méréseknél a készülék a pH-egyensúly elérésekor, vagy legfeljebb 15 perc várakozás után rögzítette a mért pH-értéket. A pH-egyensúlyt a korábbi, sokéves tapasztalatok alapján definiáltuk: a mért potenciál 0,02 mV-nál kisebb változása 11 másodpercen keresztül.

4.3.2 Mágneses magrezonancia spektroszkópia

A mágneses magrezonancia-, vagyis az NMR spektroszkópia az egyik leghatékonyabb kémiai szerkezetvizsgáló módszer, amellyel meghatározható a vizsgált molekula tényleges szerkezete. A módszer fizikai alapját az atommagok energia szintjeinek Zeemann-féle felhasadása jelenti. A létrejött energiaszintek közötti átmenetek megfelelő frekvenciájú elektromágneses sugárzással gerjeszthetők, majd ezt követően a magok rezonanciáit detektáljuk. A rezonancia frekvenciát az atommagot körülvevő mágneses tér, és így a mag körüli elektron eloszlás, azaz a kémiai környezet határozza meg. A jelek spektrumbeli helyzetét a kémiai eltolódással (δ) adhatjuk meg, egy, a mintához adott standard vegyület jeléhez viszonyítva. A szomszédos magok közötti spin-spin csatolás határozza meg a jelek multiplicitását, amely a másik paraméter, ami felvilágosítást ad az adott mag molekulán belüli helyéről.

Az NMR méréseket Bruker WP 360 SY, és Bruker Avance 400 típusú spektrométereken végeztük. A mintákat deuterált oldószerekben, szobahőmérsékleten, vagy néhány esetben 5 °C-on mértük. A kiértékeléshez a MestReNova programot használtuk. A kémiai eltolódásokat ppm-ben adtuk meg a használt oldószer, vagy a mintákhoz adott standard (TSP, a 3-(trimetilszilil)-propán-1-szulfonsav nátriumsója) jeléhez viszonyítva.

A ^1H NMR-titrálásokat nehézvízben végeztük 0,20 M KCl- vagy KNO_3 ionerősség mellett. Utóbbi esetben a minta előkészítés során a kloridhidas fémprekurzorok kloridtartalmát előbb ezüst-nitráttal eltávolítottuk. A pH-t NaOD valamint DNO_3 -oldatok hozzáadásával állítottuk be. A nehézvizes oldatokban közvetlenül mért pH értékekből a következő egyenlet szerint számítottuk a tényleges pH-kat: $\text{pH} = \text{pH}^* + 0,4$; ahol a pH^* a nehézvizes oldatban közvetlenül mért pH értéke. Az NMR-titrálás során a különböző pH-ra beállított minták spektrumait rögzítettük. Mindegyik minta legalább 1 órát állt a mérés előtt.

4.3.3 Tömegspektrometria

A tömegspektrometria egy széles körben használt, és igen érzékeny analitikai módszer, amely a minta molekuláinak ionizációján, majd a képződött ionok fajlagos tömeg szerinti elválasztásán és detektálásán alapul. A fémkomplexek vizsgálata során az ún. lágy ionizációs technikák a legelőnyösebbek, amelyek használatakor a minta molekulái nem fragmentálódnak, így lehetőség van az oldatban jelen lévő komplexeket molekulaionok formájában detektálni.

A mérések ESI-TOF-MS készülékkel történtek a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszékén. Az ESI (elektrospray ionizáció) használatakor a minta molekulái elektromos feszültség hatására töltésre tesznek szert, majd az oldószer elpárolgása után jutnak be az analizátorba. Az ESI-TOF igen pontos tömegmérést tesz lehetővé, ami alapján a jelenlévő részecskék azonosítása egyértelműen elvégezhető. A méréseinket Bruker micrOTOF-Q ESI-TOF készülékkel végeztük pozitív módban, különböző fémion-ligandum arányok, és 0,2-0,5 mM fémion koncentráció mellett. A vizes minták pH-ját híg KOH- és HNO₃ oldatokkal állítottuk be. A tömegspektrumok kiértékeléséhez a DataAnalysis programot használtuk.

4.3.4 Kvantumkémiai számítások (DFT)

A vizsgált rendszerekben feltételezett bonyolultabb szerkezetű részecskék kötésviszonyainak, és oldatbeli stabilitásának vizsgálatára több esetben sűrűségfunkcionál-elmélet (DFT, Density Functional Theory) számításokat végeztünk, melyeket Dr. Lihi Norbert és Dr. Purgel Mihály végeztek. A számítások a Gaussian 09 programcsomaggal²⁰⁸ történtek a B3P86 funkcionál²⁰⁹ használatával, a tripla- ζ 6-311+g(d) báziskészlettel a C, H, N, O atomokon, és a LANL2DZ²¹⁰ báziskészlettel a fémcentrumokon. A számítások során előbb a komplexek teljes geometria optimálását, majd frekvencia-analízist végeztünk. Az oldatfázisú számítások során a víz hatását az SMD modellel²¹¹ vettük figyelembe, amely jó eredménnyel jósolja meg a solvatációs energiát.

4.3.5 Egyéb analitikai, szerkezetvizsgáló módszerek

Az előállított szilárd komplexek jellemzésére a fenti módszereken túl elemanalízist, infravörös (IR) spektroszkópiát, és néhány esetben egykristály röntgendiffrakciót alkalmaztunk.

Az elemanalízist és IR spektroszkópiás méréseket Dr. Kiss Attila végezte a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén. Az IR spektrumokat Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC készüléken rögzítették KBr pasztillás módszerrel, az elemanalízis mérések pedig Elementar Vario MICRO CUBE készüléken történtek.

Néhány előállított komplexből sikerült egykristályt növesztetni, és a szerkezetüket röntgendiffrakciós módszerrel közvetlenül meghatározni. A méréseket Dr. Bényei Attila végezte Bruker-Nonius MACH3 diffraktométerrel szobahőmérsékleten. A mérésekhez a Mo karakterisztikus K_{α} sugárzását használtuk ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). A mért adatokból a szerkezet meghatározása a SIR-92 programmal²¹² történt a legkisebb négyzetek módszerével.

4.3.6 A komplexek biológiai tesztje

Az előállított fémkomplexek *in vitro* rákellenes hatását Prof. Jana Kasparkova és munkatársai vizsgálták meg a „neutral red” módszerrel. Ez a módszer azon alapszik, hogy az alkalmazott festékanyagot az élő sejtek a lizoszómáikban képesek felhalmozni az anyagcseréjük során.²¹³ A vizsgált komplexeket 72 órán keresztül inkubálták a sejtekkel, majd 2 órán át a festékanyaggal. Ezt követően a felvett festékanyag mennyiségét fotometriás módszerrel mérték meg, kezeletlen sejtekkel összehasonlítva. A citotoxicitás értékeket IC_{50} értéként adtuk meg $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$ -ben, amely a vegyületnek azon koncentrációja, amely a sejtek 50%-ának növekedését gátolja.

5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK

5.1 A vizsgált ligandumok sav-bázis sajátosságai

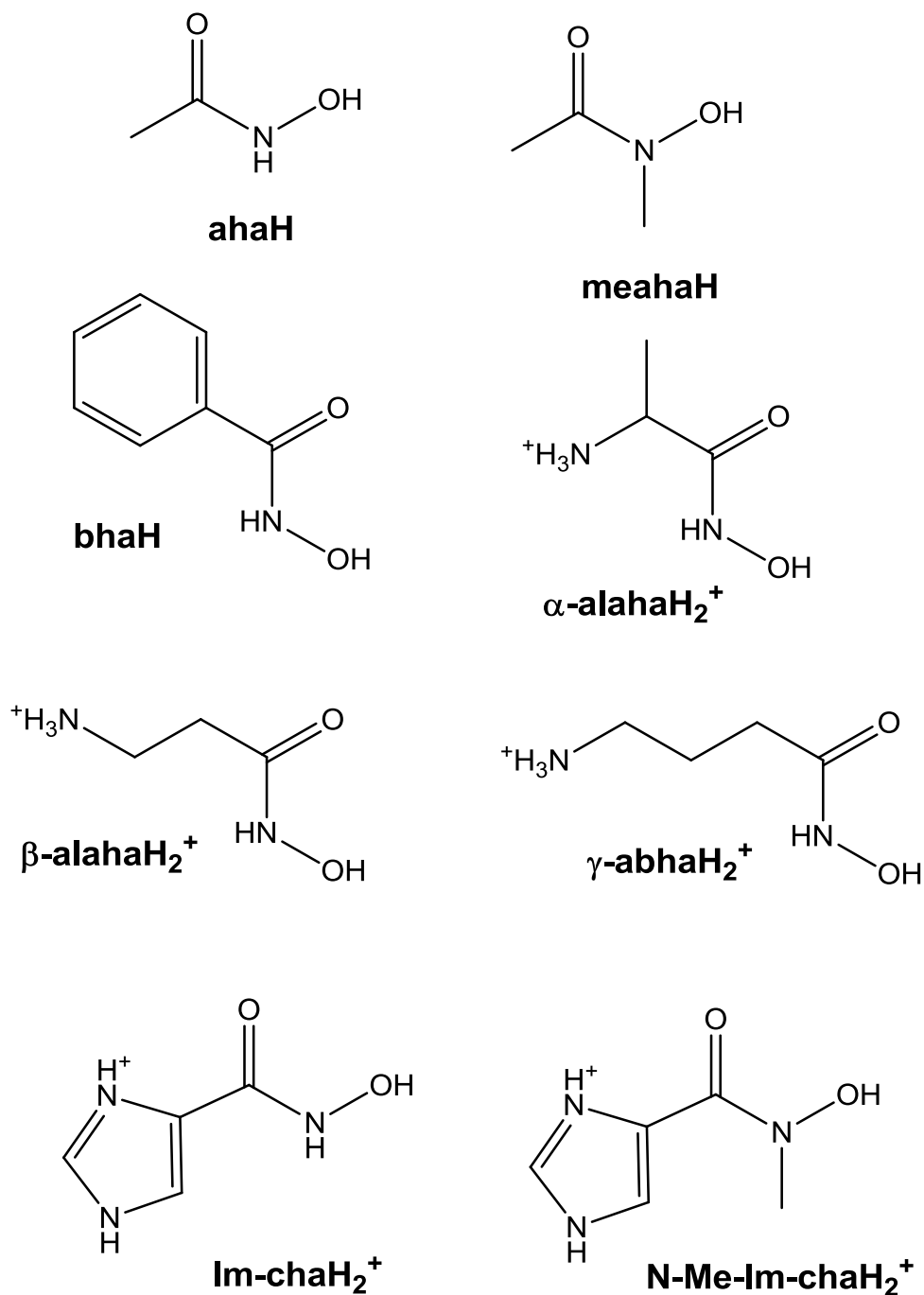
Az általunk vizsgált ligandumok szerkezetei a 13. ábrán láthatók. A protonálódási állandóikat korábban már mindegyik molekulának meghatározták a mi méréseinkkel azonos körülmények között,^{8,65,214,215} de mi pH-potenciometriás módszerrel újra megmértük azokat az előállított ligandumok tisztaságának ellenőrzésére, és a belőlük készült törzsoldatok koncentrációjának meghatározására. A mért protonálódási állandók a 2. táblázatban szerepelnek, és jó egyezést mutatnak a fent hivatkozott irodalmi értékekkel.

2. táblázat: A vizsgált ligandumok lépcsőzetes protonálódási állandói (lgK).
I = 0,20 M; T = 25,0 °C; a zárójelben a standard deviáció értéke. (Azon esetekben, ahol nincs megadva protonálódási állandó, nem végeztünk pH-metriás vizsgálatokat; a monohidroxámsavakhoz pedig nem rendelhető második protonálódási lépcső).

	lgK ₁	lgK ₂	lgK ₁	lgK ₂
ionerősség	KCl		KNO ₃	
ahaH	–	–	9,21(1)	–
meahaH	–	–	8,73(1)	–
α-alahaH	9,18 (1)	7,36 (1)	9,20(1)	7,38(1)
β-alahaH	9,75 (1)	8,48 (1)	9,77(1)	8,43(1)
γ-abhaH	10,19 (1)	8,77 (1)	10,24(1)	8,79(1)
Im-chaH	8,85(1)	3,73(1)	–	–
N-Me-Im-chaH	8,20(1)	4,83(1)	–	–

A monohidroxámsavakhoz (ahaH és meahaH) 9 körüli pK_s érték rendelhető. A meahaH nitrogénjén lévő metilcsoport kissé csökkenti a protonálódási állandót az ahaH-hoz képest, amit már előzőleg leírtak az irodalomban.⁸ Az aminosavak (α-alaha[–], β-alaha[–] és γ-abha[–]) amino- és hidroxamátcsoportja egymással átfedő folyamatokban protonálódik. Az irodalomban már tanulmányozták ezen ligandumok protonálódási mikrofolyamatait, és megállapították, hogy az α-alahaH esetén az ammóniumcsoport, míg a másik két aminosav esetén a hidroxámsavcsoport a savasabb.^{43,200} Ennek magyarázata a kétféle funkciós csoport egymásra kifejtett elektronszívó hatása, amely az α-alahaH esetén a csoportok egymáshoz való közelsége miatt erősebb. Az imidazol hidroxámsavak esetén a hidroxamátcsoport mellett az imidazolgyűrű 3-as helyzetű nitrogénje képes

protonfelvételre, amely az enyhén savas pH-tartományban protonálódik. A kétféle funkciós csoporthoz rendelhető folyamatok ezeknél a molekuláknál jól elválnak egymástól. Az Im-chaH kiugróan kicsi $\lg K_2$ értékére a monoprotonált ligandumban a hidroxamát nitrogén és az imidazol N3 nitrogén közötti intramolekuláris hidrogénkötés kialakulása ad magyarázatot, amelynek képződése csak a primer ligandum esetén lehetséges.²¹⁶



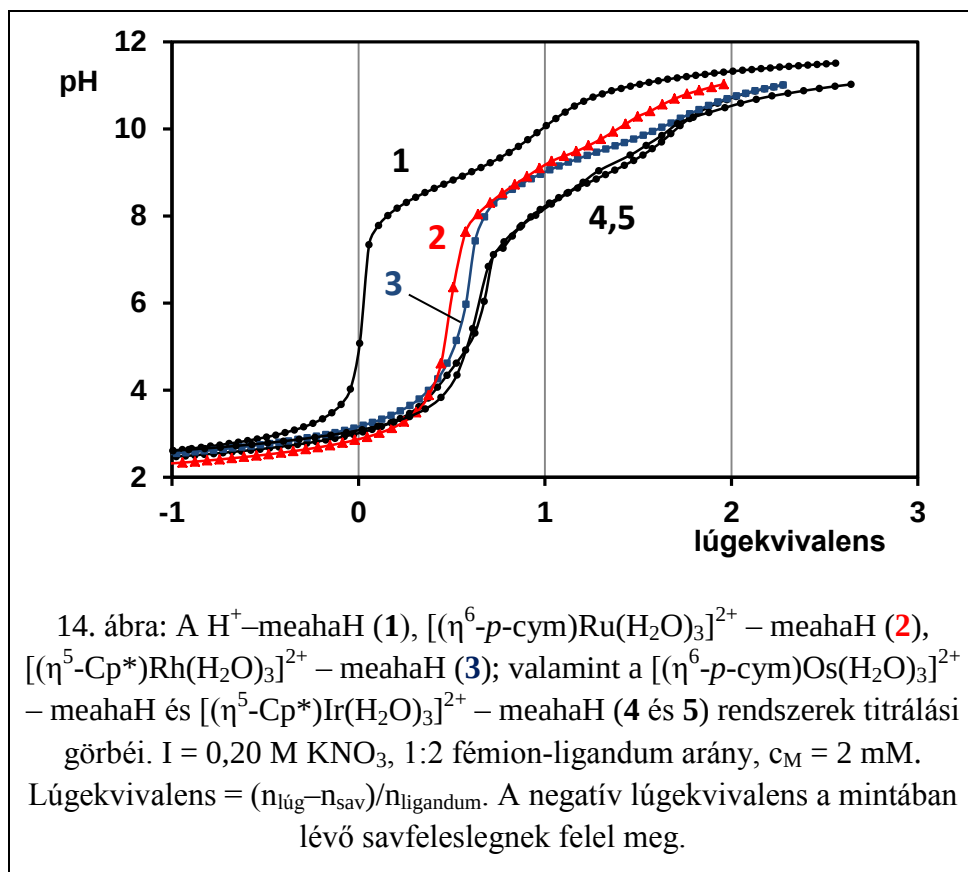
13. ábra: A vizsgált ligandumok teljesen protonált formáinak szerkezete a dolgozatban használt rövidítéseikkel.

5.2 A vizsgált ligandumok kölcsönhatása a félszendvics platinafémionokkal

5.2.1 Félszendvics platinafémion – monohidroxámsav rendszerek vizsgálata

A félszendvics platinafémionok hidroxámsavakkal való kölcsönhatásának szisztematikus vizsgálatát célszerű az egyszerű monohidroxámsavakkal kezdeni. Ehhez két ligandumot választottunk modellvegyületként: az acetohidroxámsavat a primer hidroxámsavak köréből, és az N-metil-acetohidroxámsavat a szekunder származékok modelljeként. Ahogy arról az irodalmi bevezetőben is szó esett, a nitrogénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom alkil- vagy arilcsoportra cserélésével jelentősen módosulhatnak a hidroxámsavak koordinációs kémiai sajátosságai. Ebből a szempontból egyszerűbbnek tekinthetők a szekunder származékok, hiszen az esetükben a nitrogénatom nem vehet részt közvetlenül a komplexképződési reakciókban. Így elsőként az N-metil-acetohidroxámsav kölcsönhatását mutatom be a kiválasztott platinafémionokkal.

A kutatócsoportunkban az N-metil-acetohidroxámsav (a továbbiakban meahaH) kölcsönhatását a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationokkal már vizsgálták szilárd fázisban, valamint a ruténiumion esetén oldatfázisban is,^{92,94} ezek eredményeit az irodalmi bevezetésben részleteztem. Munkám során az oldategyensúlyi vizsgálatokat terjesztettem ki a másik három vizsgált fémorganikus kationra is. A pH-metriás vizsgálatok során azonos körülményeket alkalmaztunk mind a négy félszendvics platinafémion esetén ($I = 0,20 \text{ M KNO}_3$); a komplexképződés mindegyik esetben kellően gyors volt a mérések megbízható kivitelezéséhez. A ligandum titrálása során, valamint az 1:2 fémion-ligandum arány mellett kapott titrálási görbéket a 14. ábrán tüntettem fel. Az ábrán látható, hogy a komplexképződés mindegyik félszendvics platinafémion esetén már $\text{pH} = 2,5$ körül elkezdődik, itt ugyanis a fémion-tartalmú rendszerek görbéi már elválnak a szabad ligandum titrálása során kapott görbétől. A titrálási görbék összehasonlítása emellett jelentős kölcsönhatásról árulkodik a meahaH és a vizsgált fémorganikus kationok között, lényegében a teljes vizsgált pH-tartományban. A ruténium- és ródiumion esetén $\text{pH} = 5$ -ig fél ekvivalens lúg fogyását láthatjuk egységnyi ligandumra vetítve, ami 1:1 fémion-ligandum arányú komplexek képződésére utal. Ezt követően újabb lúgfogyasztó folyamat csak $\text{pH} \sim 8$ -nál indul meg, ami előrevetíti a savas közegben képződő komplex jelentős stabilitását.



Az ozmium -és irídiumion esetén kapott titrálási görbék igen hasonló lefutásúak, különböznek ugyanakkor a két 4d fémion esetén látott görbétől. Itt már az enyhén savas közegben is valamivel több, mint fél ekvivalens lúgfogyást látunk, és az ugrás utáni újabb folyamatok is kb. egy pH-egységgel lejjebb kezdődnek el. Mindez valószínűleg a két 5d fémion erősebb hidrolízis hajlamával van összefüggésben: esetükben a hidrolitikus folyamatok már $\text{pH} = 7$ alatt elkezdődhetnek a hidroxamát ligandum jelenlétében is. Az egyes rendszerekben képződő komplexekre számított stabilitási állandókat a 3. táblázat tartalmazza. A felállított oldategyensúlyi modell meglehetősen egyszerű a meahaH esetében: mindegyik félszendvics platinafémion esetén csak egy $[\text{ML}]^+$ és $[\text{MLH}_{-1}]$ részecske képződésével számoltunk. Az előbbi komplexben a ligandum az oxigén donoratomjaival koordinálódik a fémcentrumhoz az öttagú hidroxamátokelátot kialakítva, a fémion harmadik koordinációs helyét pedig egy vízmolekula foglalja el az alkalmazott körülmények között. Az $[\text{MLH}_{-1}]$ ugyanilyen szerkezetű vegyes hidroxidokomplex, melyben a harmadik koordinációs helyet már egy hidroxidion tölti be.

3. táblázat: A vizsgált félszendvics platinafémion – meahaH rendszerekben képződő komplexek stabilitását jellemző $\lg\beta$ értékek ($I = 0,20\text{ M}$; $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$; zárójelben az állandók 3σ standard deviáció értékeivel).

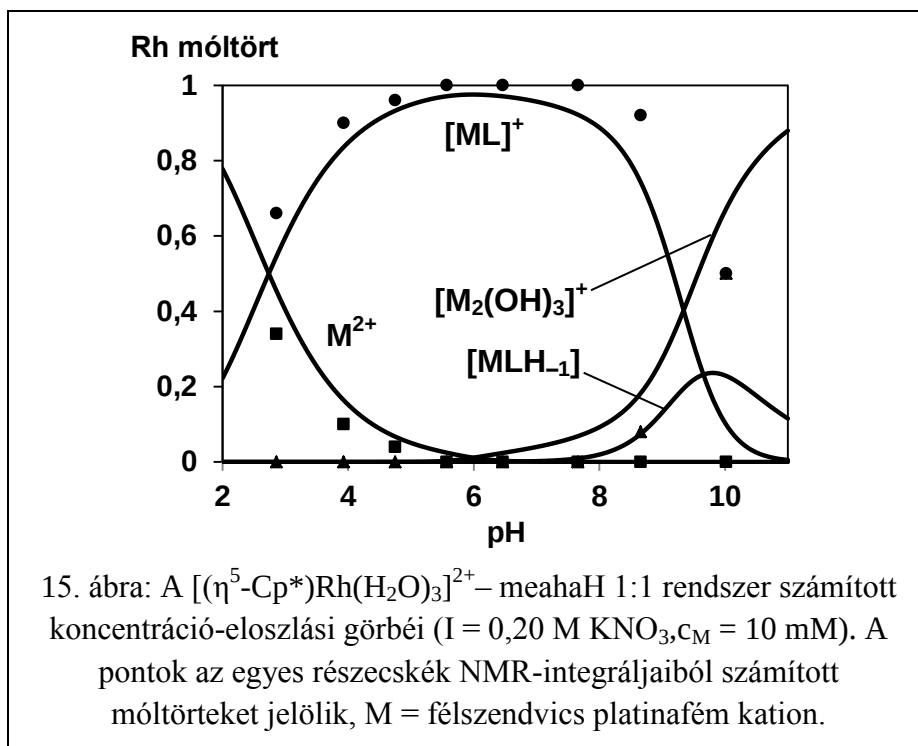
fémion	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}]^{2+}$
ionerősség	KNO ₃	KCl	KNO ₃	KNO ₃
$[\text{ML}]^{+b}$	10,99(2)	9,79 ^a	10,06(2)	8,43(1)
$[\text{MLH}_{-1}]$	1,84(4)	0,42 ^a	3,0(2)	-1,36(6)
$\text{p}K_{\text{ML}}^c$	9,15	9,37 ^a	7,06	9,79

^a 92. hivatkozás

^b KCl ionerősség mellett az $[\text{ML}]$ komplex semleges

^c $\text{p}K_{\text{ML}} = \lg\beta_{\text{ML}} - \lg\beta_{\text{MLH}-1}$

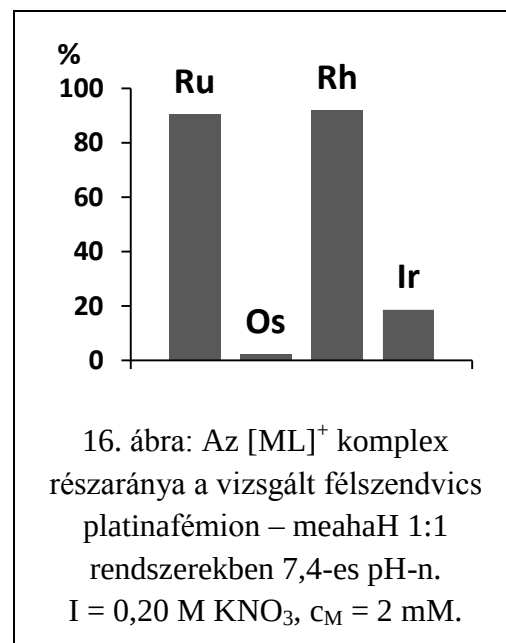
A $\lg\beta_{\text{ML}}$ értékeket összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a legnagyobb stabilitású hidroxamato-kelát a ruténiumionnal alakul ki ($\lg\beta_{\text{ML}} = 10,99$). Gyakorlatilag azonos stabilitási állandókat láthatunk az $5d$ fémionok esetében, ugyanakkor a komplexek stabilitása egy nagyságrenddel már kisebb, mint a ruténiumion esetén. A ródiumkomplex stabilitása a legkisebb a vizsgált félszendvics platinafémionok körében, viszont a $\lg\beta_{\text{ML}} = 8,4$ -es érték még mindig jelentős, és összességében elmondhatjuk, hogy mind a négy fémorganikus kation nagy termodinamikai stabilitású komplexet képez a meahaH ligandummal. A $\text{p}K_{\text{ML}}$ érték (mely az $[\text{ML}]^+$ komplexben lévő koordinált vízmolekula savasságát adja meg) szintén jelentős lehet a biológiai aktivitás szempontjából. Az értékeket elemezve azt láthatjuk, hogy a különböző félszendvics platinafémionok esetén ez a hidrolitikus folyamat követi azt a sorrendet, melyet a szabad félszendvics akvakationok hidrolízise esetén megállapíthattunk. A képződő hidroxamato-komplexek stabilitását szintén jól szemlélteti a 15. ábra, melyen a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – meahaH rendszer számított koncentráció-eloszlási görbéit tüntettem fel.



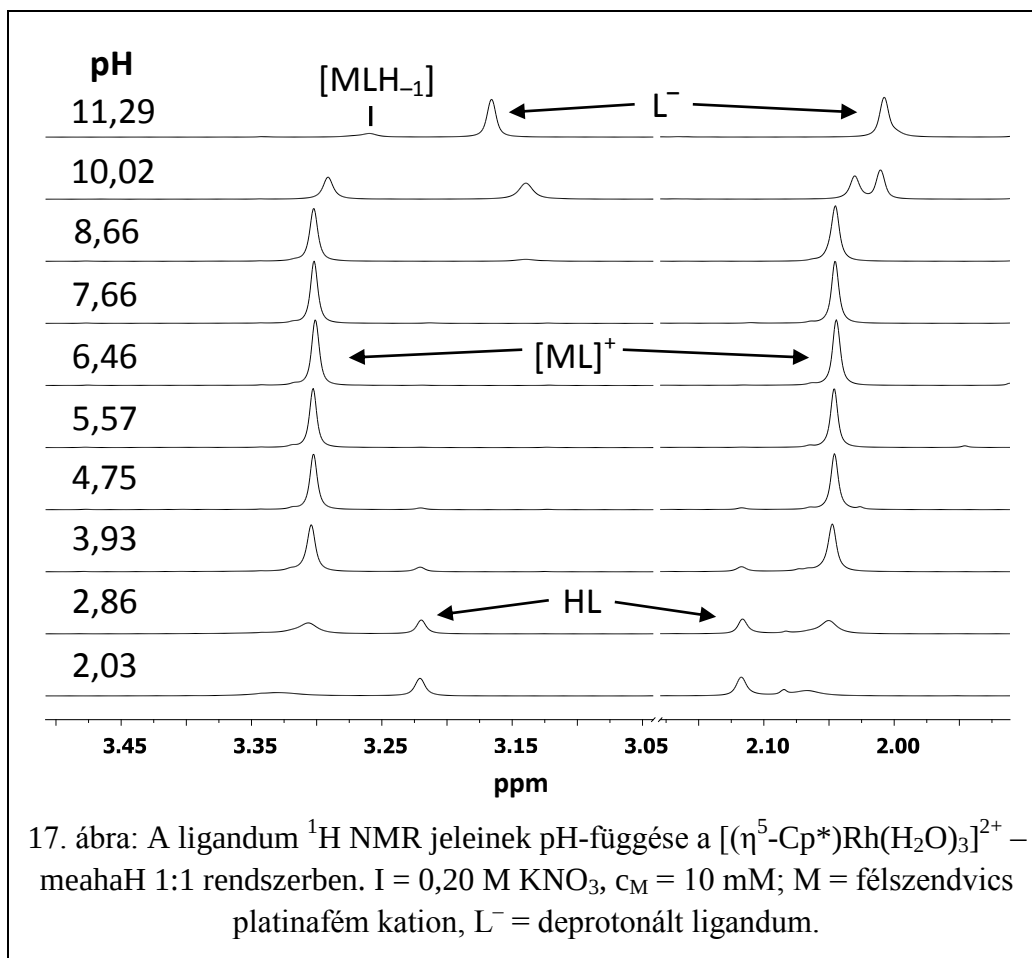
A dolgozat további részében szereplő koncentráció-eloszlási görbéken, NMR-titrálási ábrákon, és táblázatokban az „M” a félszendvics platinafém egységet, az „L” pedig a deprotonált ligandumot jelöli.

A 15. ábrán látható, hogy a meahaH pH = 4-8 között stabilan köti a félszendvics ródiumiont az alkalmazott mM-es koncentráció tartományban. (Ez a koncentráció ugyan viszonylag távol van a biológiai szempontból releváns μM -es koncentrációktól, mégis ilyen körülményekre számítottuk a koncentráció-eloszlási görbéket az NMR-adatokkal való összehasonlíthatóság érdekében). Ugyanakkor az eredmények értékelésénél figyelembe kell vennünk a vizsgált fémorganikus kationok eltérő hidrolízis hajlamát is. Ez főként a két 5d fémion esetén fontos, ahol a képződő hidroxamato-komplexek nagy stabilitása nem képes ellensúlyozni az erős hidrolízis hajlamot: a számított koncentráció-eloszlási görbék már enyhén savas közegben is a fémorganikus kationok jelentős hidrolízisét mutatták. Ezzel szemben a ródiumion esetén a képződő komplexek kisebb stabilitása ellenére a ligandum stabilan köti a fémiont egészen pH = 8-ig, utóbbi jóval kisebb hidrolitikus aktivitása miatt. Ebből a szempontból szembevetendő különbség van tehát a két 4d és a két 5d fémion között, amit a 16. ábrán szemléltetnek. Az ábrán láthatjuk, hogy fiziológiás pH-n (pH = 7,4) a ruténium -és a ródiumion túlnyomó részben a potenciálisan biológiailag aktív $[\text{ML}]^+$ komplexben van jelen, míg az 5d fémionok esetén ezen részecske részaránya kicsi, vagy szinte elenyésző.

Tekintettel kell lennünk az előbbieket mellett arra is, hogy egyéb koordinálódó ligandumok jelenlétében módosulhat a vizsgált rendszerek fentiekben bemutatott képe. Ilyen ligandum lehet például a kloridion is, amely stabil kloridokomplexeket képez a vizsgált fémorganikus kationokkal, és így a komplexképződés során versenghet azokért a hidroxámsavval. Erre láthatunk példát a 3. táblázatban, amelyben a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – meahaH rendszer korábban, 0,20 M KCl ionerősség mellett kapott stabilitási állandóit is feltüntettem: a közelítőleg egy log egységgel kisebb értékek a kloridion hatásának tudhatók be.



A fenti oldategyensúlyi modell alátámasztására ^1H NMR titrálásokat is végeztünk. A félszendvics platinafémionok komplexképződési folyamatai remekül tanulmányozhatók ezzel a technikával, hiszen a lejátszódó folyamatokat mind a kapcsolódó aromás ligandum, mind pedig a koordinálódó kelátképző ligandum jelein keresztül nyomon követhetjük. Ha a ligandumcsere-reakciók lassúak az NMR-időskálához viszonyítva, akkor mindkét jelcsoport esetén annyi jelet láthatunk a spektrumokban, ahány féle részecske jelen van az adott körülmények között. Példaként a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – meahaH 1:1 rendszer esetén mért spektrumsorozatot mutatom be a 17. ábrán, ahol a meahaH ligandum C-metil jelének tartományát jobboldalon, míg az N-CH₃ metilcsoport jeleit baloldalon láthatjuk. Az ábrán külön jelöltem az egyes jelen lévő részecskékhez tartozó jeleket. Látható, hogy a komplexképződés már 2-es pH-n megindul, ahol a szabad, protonált ligandum (az ábrán HL) jele mellett már látszik az $[\text{ML}]^+$ komplex jele is (közelítőleg 2,07 ppm és 3,33 ppm kémiai eltolódásoknál).



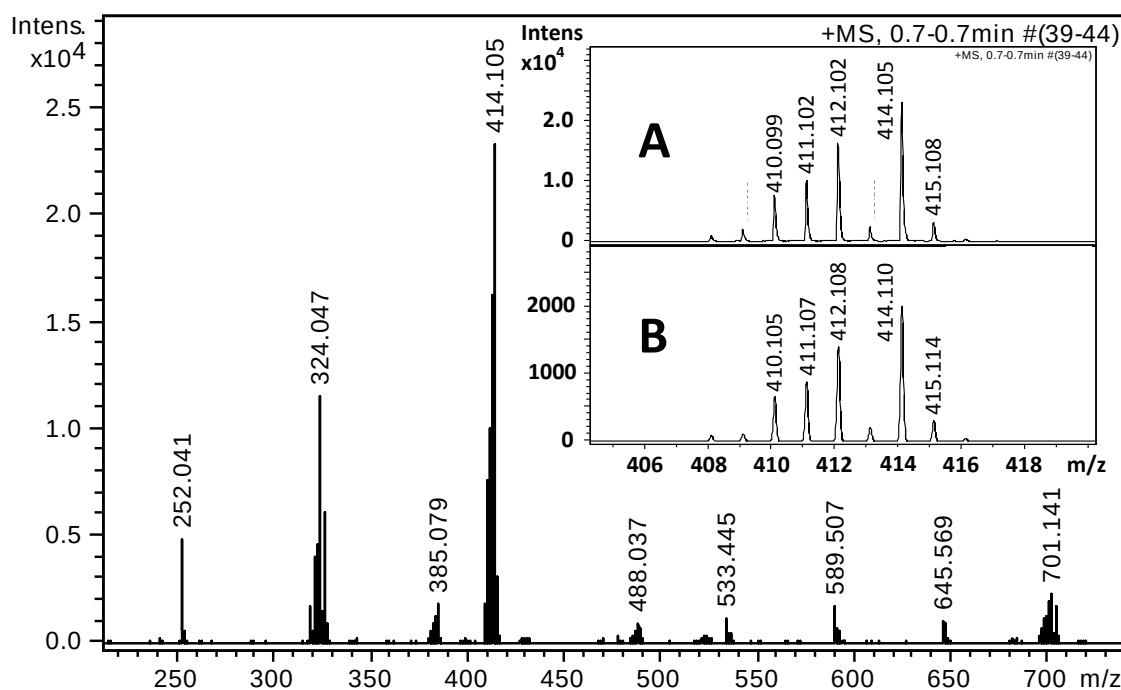
pH = 5-re a szabad ligandum elfogy, és egészen 8,66-os pH-ig csak egy részecskét láthatunk a spektrumokban, ez az $[\text{ML}]^+$ komplex. A két utolsó mintában már megjelenik a szabad, deprotonált ligandum (L^-) jele, ezzel egy időben pedig az $[\text{ML}]^+$ jelének nagyobb térerő felé történő eltolódása látszik. Ez utóbbi egy olyan részecske képződésére utal, mely gyors cserefolyamatban van az $[\text{ML}]^+$ komplexszel. A korábbi, szintén a meahaH esetén látott irodalmi példa⁹² alapján ez az $[\text{MLH}_{-1}]$ képződését jelzi a koordinált vízmolekula deprotonálódása révén. Ez a protoncsere folyamat gyors az NMR időskálán, így a két komplex ($[\text{ML}]^+$ és $[\text{MLH}_{-1}]$) kiátlagolt jelét láthatjuk az NMR-spektrumban. Az egyes részecskékhez tartozó jelek integrál értékei alapján kiszámítottam azok móltörtjeit, majd a móltört-pH adatpárokat ráillesztettem a pH-metriás mérések alapján szerkesztett koncentráció eloszlási görbékre. Az eredményt a 15. ábrán tüntettem fel (a pH = 10,02-es adatpont esetén az $[\text{ML}]^+$ és $[\text{MLH}_{-1}]$ komplexek móltörtjeinek összegét tüntettem fel, mivel a gyors cserefolyamatok miatt ezek nem detektálhatók külön). Az NMR- és a pH-metriás adatok alapján kirajzolódó koncentráció-eloszlás láthatóan jó egyezést mutat, mindez pedig megerősíti a fentebb tárgyalt oldategyensúlyi modell helyességét.

A feltételezett részecskék kimutatására ESI-TOF-MS méréseket végeztünk különböző pH-jú oldatmintákkal. Az azonosított komplexek mért és szimulált m/z értékeit a 4. táblázatban tüntettem fel. Az értekezésben tárgyalt rendszerek esetén összehasonlítottuk a mért és szimulált izotópeloszlásokat is, és azok egyezését tapasztaltuk valamennyi esetben.

4. táblázat: A vizsgált félszendvics platinafémoon – monohidroxámsav rendszerekben detektált komplexek mért és számított ESI-MS m/z értékei, valamint előfordulásuk pH-függése.

fémion	ligandum	pH	részecske	m/z mért	m/z számított
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	meahaH	3,93; 6,10; 8,42	$[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})]^+$	342,048	342,048
		6,10; 8,42; 9,45	$[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	523,034	523,034
		8,42; 9,45	$[\text{M}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})]^+$	504,023	504,027
	ahaH	2,88; 5,73; 6,84	$[\text{ML}]^+$	310,036	310,038
		5,73; 6,84	$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-2}]^+$	927,092	927,101
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}]^{2+}$	meahaH	3,41; 8,40	$[\text{ML}]^+$	414,105	414,110
		3,41; 8,40; 8,99	$[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	701,144	701,147
		8,40; 8,99	$[\text{M}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})]^+$	683,136	683,137
	meahaH	3,10; 5,01; 8,89	$[\text{ML}]^+$	326,062	326,062
		8,89	$[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	527,054	527,053
8,89		$[\text{M}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})]^+$	509,043	509,043	
$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$	ahaH	3,26; 6,60; 8,80	$[\text{ML}]^+$	312,039	312,047
		6,60; 8,80	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	623,073	623,086
		8,80	$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-2}]^+$	934,103	934,125
		8,80	$[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	527,043	527,053
		8,80	$[\text{M}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})]^+$	509,033	509,043
$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}]^{2+}$	meahaH	3,14; 3,79	$[\text{ML}]^+$	416,119	416,120
		8,90	$[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	705,166	705,166
		8,90	$[\text{M}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})]^+$	687,157	687,157

A 4. táblázatból kitűnik, hogy az $[\text{ML}]^+$ mindegyik rendszer esetén széles pH-tartományban detektálható volt. A fémorganikus kationok hidrolízise során képződő részecskék pedig a ruténium- de főleg a ródiumion esetén csak nagyobb pH-n voltak kimutathatók, összhangban a pH-metriás modellel. A mért tömegspektrumok közül a 18. ábrán példaként egy a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – meahaH rendszerről készült mérést mutatok be, melyen a belső ábrán feltüntettem az $[\text{ML}]^+$ komplex mért és szimulált izotópeloszlását is.

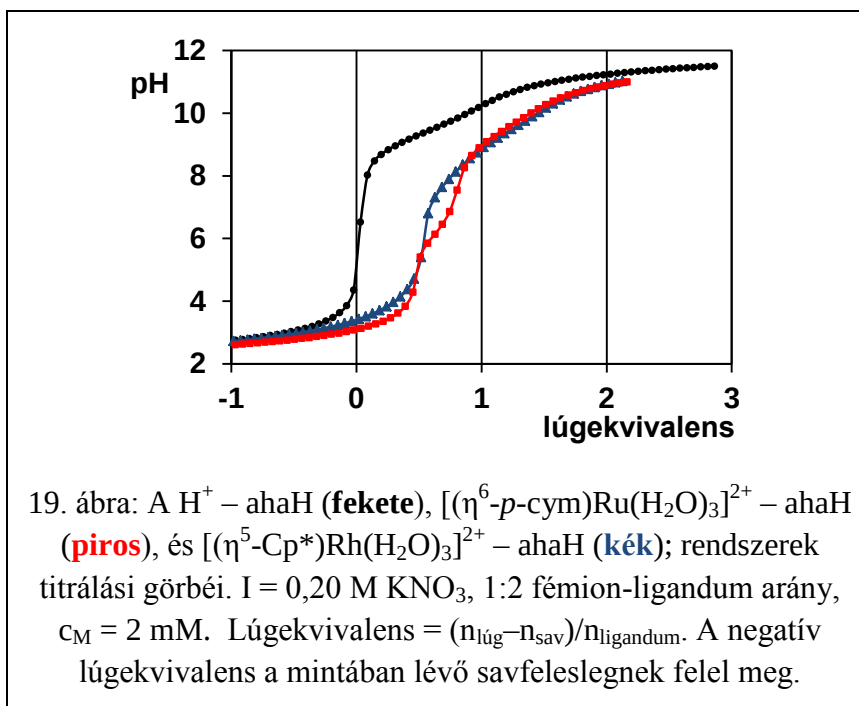


18. ábra: A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – meahaH 1:1 rendszer ESI-TOF-MS spektruma 3,41-es pH-n. A belső ábrán az $[\text{ML}]^+$ komplex mért (A) és szimulált (B) izotópeloszlása látható.

A szekunder származékokon túl a félszendvics platinafémoonok primer hidroxámsavakkal való kölcsönhatásának felderítése is célunk volt. A fő kérdés a primer ligandumok esetében az, hogy milyen hatása van a komplexképződésre annak, ha az R_N szubsztituens alkilcsoportról hidrogénre cseréljük. Korábban a kutatócsoportunkban már tanulmányozták szilárd fázisban a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – benzohidroxámsav rendszert,⁹² azonban oldhatóságbeli problémák miatt oldatfázisban nem történtek vizsgálatok. A ruténiumion esetén a meahaH ligandummal is születtek szilárd fázisú eredmények,⁹⁴ és ezeket összevetve a benzohidroxámsav esetén kapottakkal, a metilcsoport-hidrogén szubsztituens cserének nem látszik egyértelmű hatása a komplexképződésre. Munkám során a vízben jól oldódó acetohidroxámsavval (a továbbiakban ahaH) végeztük el az ezen kérdések megválaszolásához szükséges oldategyensúlyi vizsgálatokat. A fellépő kölcsönhatások alaposabb megértése érdekében a vizsgálatokat a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationra is kiterjesztettük, és végeztünk szilárd fázisú vizsgálatokat is, habár ezek csak a ródiumion esetén lettek sikeresek. A félszendvics ozmium -és irídium ionok esetén ugyanakkor nem folytattuk az oldategyensúlyi

vizsgálatokat, mivel a meahaH ligandummal bemutatott eredmények alapján a monohidroxámsavak fiziológiás körülmények között nem képesek versenyezni ezen kationok erős hidrolitikus folyamataival.

Az acetohidroxámsavval elvégzett pH-metriás mérések közül itt is az 1:2 fémion-ligandum aránynál mért titrálási görbéket mutatom be, melyek a 19. ábrán láthatók.

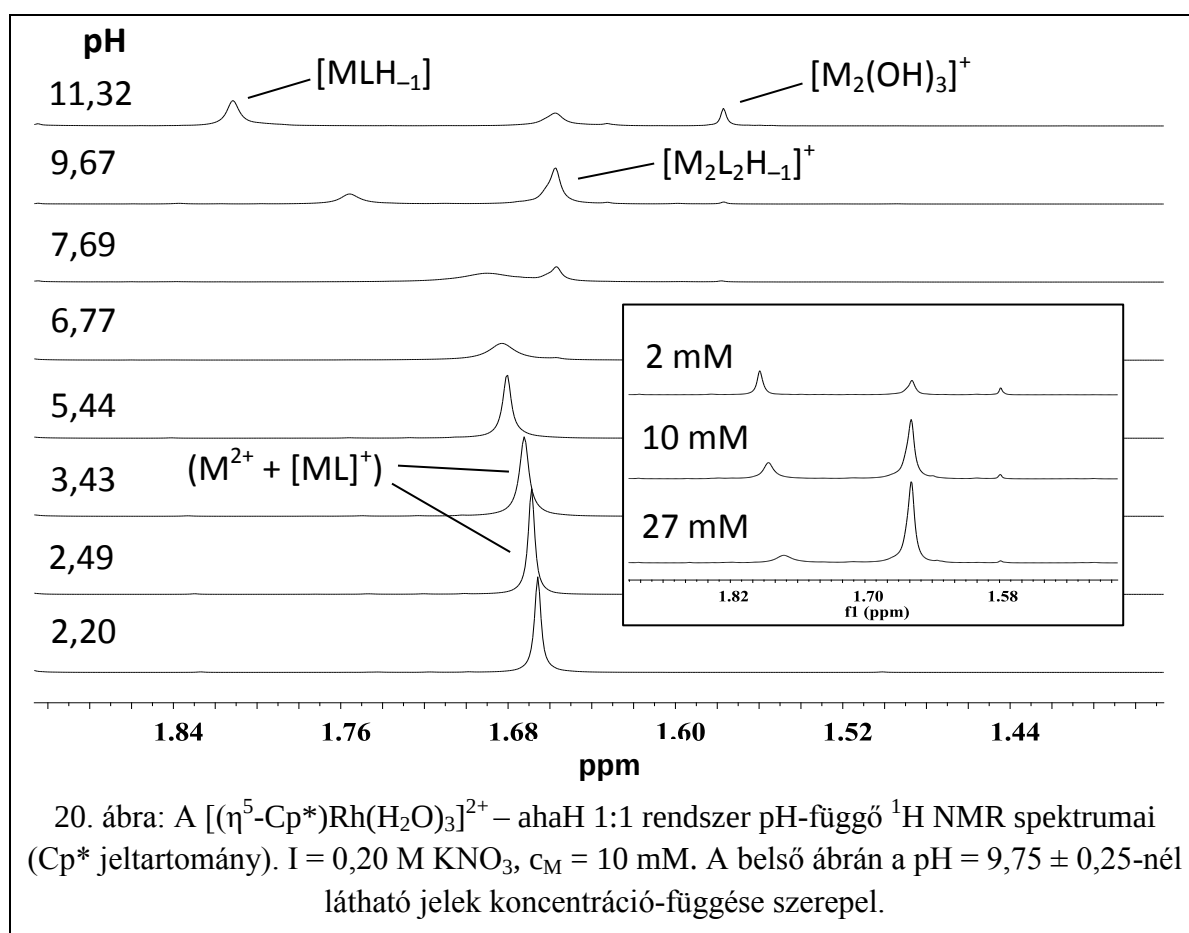


A komplexképződés a ruténiumion esetén már $\text{pH} = 3$ alatt megkezdődik, $\text{pH} = 5$ -ig ugyanakkor mindkét fémorganikus kation esetén 0,5 ekvivalens lúgfogyást látunk, ami a meahaH rendszerhez hasonlóan az $[\text{ML}]^+$ hidroxamato-komplexek képződésére utal. A pH növelésével azonban itt láthatóan eltérő jellegű folyamatok játszódnak le a két rendszerben. A ruténiumionnal már $\text{pH} = 6$ alatt újabb lúgfogyasztó folyamat indul meg. A ródiumion esetén csak 7-es pH-nál látszik újabb folyamat, ugyanakkor ez szintén kisebb pH-nál következik be, mint a meahaH esetében (14. ábra). A mért adatokra legjobban illeszkedő modelleket, és az azokban szereplő komplexek stabilitási állandóit az 5. táblázatban adtam meg. Az ahaH ligandummal is létrejönnek az $[\text{ML}]^+$ összetételű hidroxamato-komplexek, melyek azonos szerkezetűek a meahaH esetén látottal. A ruténiumkomplex stabilitása itt is nagyobb, amit egyébként többféle ligandum esetén is leírtak már az irodalomban, e két fémorganikus kation rendszereit vizsgálva.¹⁰² Ezen túlmenően viszont az oldategyensúlyi modellek mindkét esetben többmagvú komplexeket tartalmaznak, ami (figyelembe véve a ligandum meahaH-hoz való nagyfokú hasonlóságát) elsőre kissé meglepő.

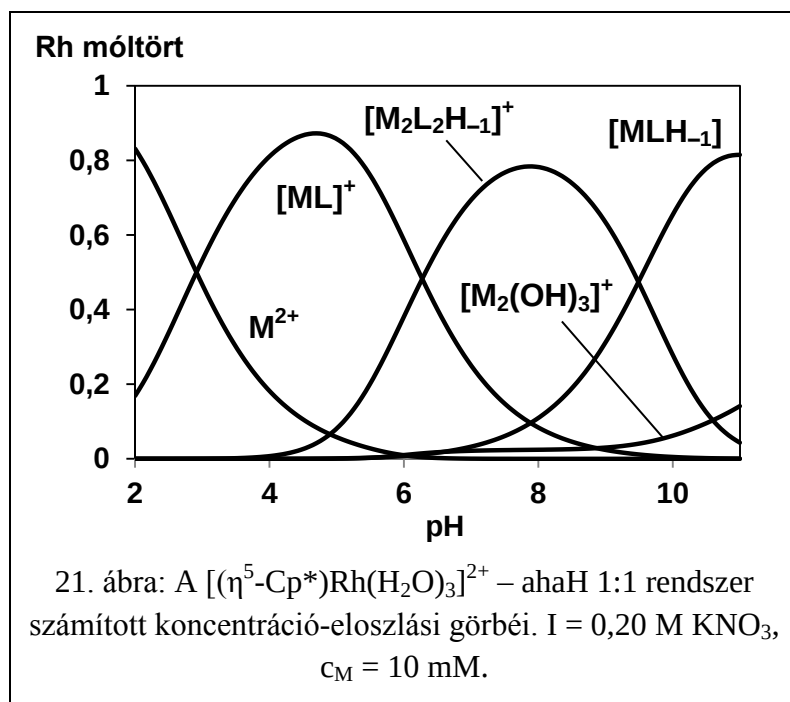
5. táblázat: A vizsgált félszendvics platinafémmion – ahaH rendszerekben képződő komplexek stabilitását jellemző $\lg\beta$ értékek ($I = 0,20\text{ M KNO}_3$, $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$; zárójelben az állandók 3σ standard deviáció értékei).

fémion	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$
$[\text{ML}]^+$	10,42(1)	8,60(1)
$[\text{MLH}_{-1}]$	–	0,58(3)
$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	–	12,81(5)
$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-2}]^+$	25,32(5)	–
$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-3}]$	16,00(6)	–
$\text{p}K_{\text{ML}}$	–	8,02
$\text{p}K_{\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-2}}$	9,32	–

Ezeknek a többmagvú komplexeknek a szerkezete és a tapasztalt jelentős stabilitása nem nyilvánvaló, így ^1H NMR és ESI-MS vizsgálatokat végeztünk a lejátszódó folyamatok pontosabb leírása érdekében. A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – ahaH 1:1 rendszer pH-függő ^1H NMR spektrumai a 20. ábrán láthatók. A belső ábrán a kb. 10-es pH-n képződő komplexek jeleinek koncentráció-függése szerepel.



A 20. ábrán látható, hogy a savas pH-tartományban a gyors ligandumcsere reakciók miatt, a képződő komplexek különálló jelei helyett azok kiátlagolt jele látszik az NMR spektrumokban. A spektrumok értelmezéséhez segítséget nyújtanak a rendszerre számított koncentráció-eloszlási görbék, melyek a 21. ábrán láthatók (érdeemes megfigyelni, hogy az eloszlási diagram mennyire különbözik a meahaH esetén látottaktól (15. ábra)).



A 20. ábrán a szabad $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akvakation jele 1,66 ppm-nél lenne látható a pH = 2,2-nél mért spektrumban. Ez az imént említett gyors ligandumcsere-folyamatok révén kiátlagolt jelet ad az $[\text{ML}]^+$ komplexszel. A kiátlagolt jelük a pH növelésével folyamatosan tolódik a kisebb térerő felé, az $[\text{ML}]^+$ képződésével

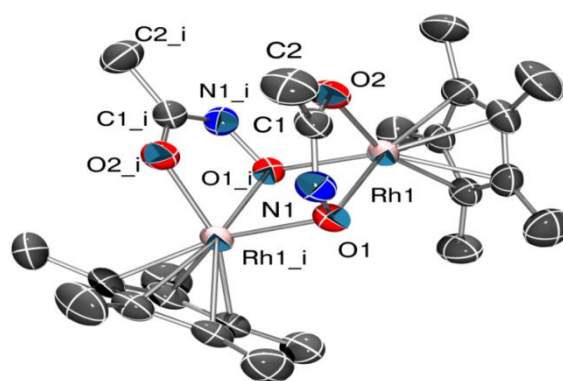
párhuzamosan, ahogy az a koncentráció-eloszlási görbéken is követhető (21. ábra). pH ~ 6-ra a szabad fémorganikus kation elfogy, a pH további növelésével pedig egy új jel jelenik meg a spektrumokban 1,66 ppm-nél, az $[\text{ML}]^+$ jele pedig még tovább tolódik a kisebb térerő felé. Ez utóbbi tolódás hasonló a meahaH esetén látotthoz, és valószínűleg itt is az $[\text{MLH}_{-1}]$ vegyes hidroxidokomplex kialakulását jelzi. A pH ~ 10-nél látható jelek határozott koncentráció függése (20. ábra) ugyanakkor arra utal, hogy az 1,66 ppm-nél látható részecske egy többmagvú komplex. Ennek összetételére $[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$ valószínűsíthető, és az azonosításában sokat segített, hogy sikerült belőle egykristályt növesztetni, és a szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel meghatározni (lásd lentebb).

Az ESI-TOF-MS mérések során kimutatott részecskék adatait a 4. táblázat tartalmazza. A táblázatból látszik, hogy a széles pH-tartományban jelentkező $[\text{ML}]^+$ komplex mellett az $[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$ is detektálható volt a mintákban, a félszendvics platinafémmion hidrolízise pedig csak lúgos pH-n volt kimutatható. Mindez szintén jó egyezést mutat a pH-metriás modellünkkel.

A dolgozatban vizsgált félszendvics ruténium -és ozmium ionokkal az elmúlt években kiterjedt szilárd fázisú vizsgálatok folytak a kutatócsoportunkban, többek között a meahaH, és a bhaH ligandumokkal.^{92,94} A másik két félszendvics platinafémion esetében viszont ilyen vizsgálatok még nem történtek, és az irodalomban sincs erre utaló adat. Ezért előállítottunk néhány monohidroxamát-komplexet, hogy a korábbi eredményekkel összehasonlítva felderíthessük, hogy a félszendvics platinafémion típusának megváltoztatása ($[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ - $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ csere) milyen hatást gyakorol a szilárd fázisú kölcsönhatásokra. Az új vizsgálatokba ligandumként a bhaH mellett az ahaH-t is bevontuk.

A ródiumionot AgCF_3SO_3 -al végzett kloridmentesítést követően metanolos oldatban reagáltattuk az ahaH-al 1,5 ekvivalens bázis jelenlétében. Ilyen körülmények között már rövid, 1 órás reakcióidővel lejátszódott a komplexképződés, majd a komplex CH_2Cl_2 -al való extrakcióját követően egy sötétvörös termék kristályosodott ki CH_2Cl_2 – n-hexán elegyből a fagyasztóban, közepes hozammal. A terméket ^1H NMR, elemanalízis, IR spektroszkópiás és ESI-TOF-MS módszerekkel jellemeztük, és a kapott eredmények – melyeket a 4.2.2. részben tüntettem fel – összhangban voltak egy 1:1 fémion-ligandum arányú hidroxamátó-komplex képződésével. A komplexből sikerült egykristályt is növesztetni, és a szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel meghatározni. A kapott röntgenszerkezet a 22. ábrán látható.

A krisztallográfiai paramétereket a 6. táblázat tartalmazza, a legfontosabb kötésszög és kötéstavolság értékek pedig a 7. táblázatban szerepelnek. A komplex szerkezete analóg azon ruténium komplexekével, melyeket a kutatócsoportunkban korábban előállítottak a bhaH és meahaH ligandumokkal, hasonló körülmények között.^{92,94} Az aha⁻ molekulák hídként kötnek össze



22. ábra: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]_2(\mu^2\text{-aha})_2^{2+}$ kation röntgendiffrakciós szerkezete. (A hidrogénatomokat a jobb áttekinthetőségért nem tüntettem fel).

két ródiumiont a hidroxamát-oxigénjeikkel, miközben a karbonil-oxigénjeik csak az egyik fémcentrumhoz kötődnek. Az elemi cellában két CF_3SO_3^- ellenion található, vagyis a kapott komplex összetétele $[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$ formában adható meg. A pH-metriás eredmények

ugyanakkor világosan jelzik az $[M_2L_2H_{-1}]^+$ komplex képződését oldatban, amelyhez minden bizonnyal a meghatározott kétmagvú szerkezet rendelhető, valószínűleg az egyik aha^- ligandum nitrogénatomjának deprotonálódása mellett.

6. táblázat: A $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}]\text{Br}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**),
a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{BF}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**),
és a $[\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}\}_2(\mu^2\text{-aha})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**3**) komplexek krisztallográfiai adatai.

Vegyület	1	2	3
összegképlet	$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Ru}_2$	$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Ru}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Rh}_2\text{S}_2$
molekulatömeg	768,51	730,95	922,52
kristályrendszer	triklin	triklin	monoklin
tércepoport (No.)	P-1 (2)	P-1 (2)	$I2/a$
Elemi cella dimenziók			
$a / \text{\AA}$	9,6941(6)	10,2430(7)	14,993(1)
$b / \text{\AA}$	10,4848(7)	10,3294(9)	14,1390(15)
$c / \text{\AA}$	14,2904(9)	14,3419(13)	18,033(2)
$\alpha / ^\circ$	72,046(6)	75,204(8)	90
$\beta / ^\circ$	75,966(6)	72,031(7)	111,41(1)
$\gamma / ^\circ$	76,755(6)	77,540(7)	90
$V / \text{\AA}^3$	1321,63(16)	1380,0(2)	3558,9(6)
Z	2	2	4
$D_c / \text{g cm}^{-3}$	1,931	1,759	1,722
$F(000)$	760	736	1856
μ / mm^{-1}	13,05	10,28	1,13
gyűjtött reflexiók	9843	10506	3456
független reflexiók	5085	5308	3266
reflexiók, ahol $I > 2\sigma(I)$	4278	4163	2965
finomított paraméterek	323	409	281
GOF on F^2	1,04	1,02	1,05
$R [F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,057	0,063	0,041
R_{int}	0,045	0,058	0,076
$wR(F^2)$	0,164	0,170	0,110
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} / \text{e \AA}^{-3}$	2,69, -2,22	1,66, -0,89	0,70, -1,44

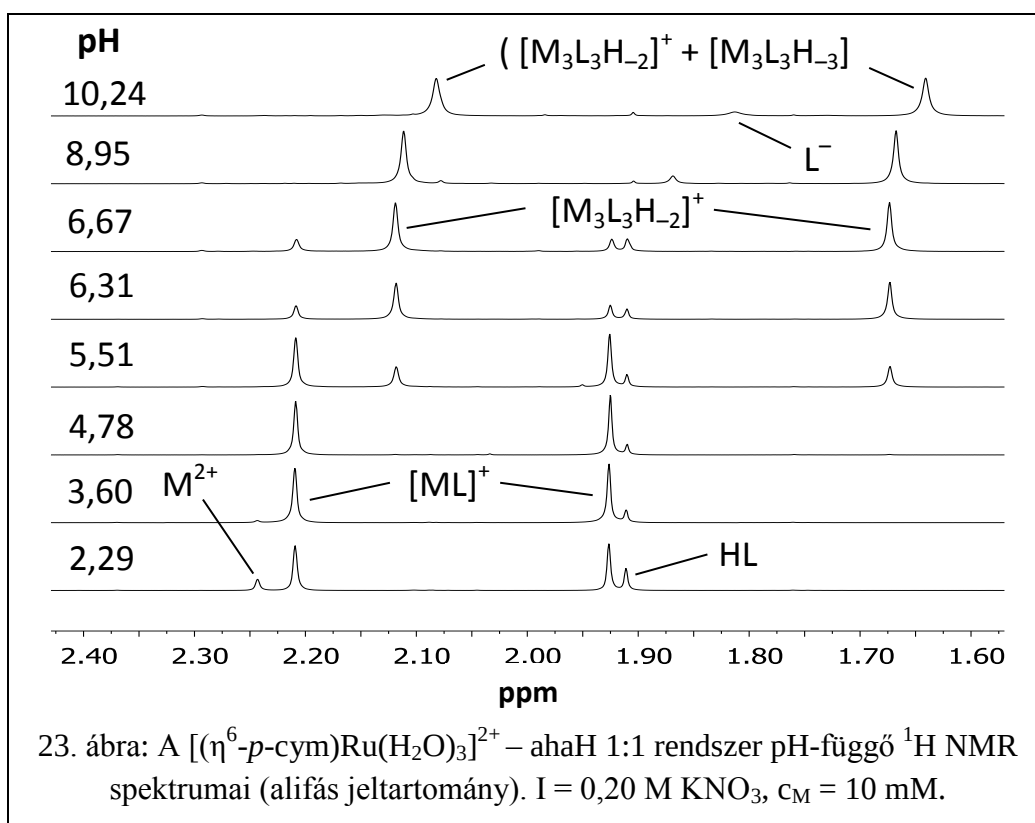
7. táblázat: A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}]\text{Br}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**),
a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{BF}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**),
és a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]_2(\mu^2\text{-aha})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (**3**) komplexekben mért legfontosabb
kötéstávolság és kötésszög értékek.

(1)		(2)		(3)	
atompár	kötéstávolság (Å)	atompár	kötéstávolság (Å)	atompár	kötéstávolság (Å)
Br(2)–Ru(2)	2,532(1)	C(1)–C(3)	1,257(17)	O(1)-Rh(1)	2,153(3)
C(1)–N(1)	1,496(9)	Cl(1)–Ru(2)	2,431(2)	O(1_i)-Rh(1)	2,173(3)
C(1)–C(2)	1,515(11)	C(1)–N(1)	1,483(11)	O(2)-Rh(1)	2,133(3)
C(2)–O(3)	1,301(9)	N(1)–Ru(2)	2,147(8)	Rh(1)-C _{arenil} (átlag)	2,139(4)
C(2)–N(2)	1,308(10)	C(1)–C(2)	1,528(13)	kötés	kötésszög (°)
O(3)–Ru(1)	2,071(5)	N(2)–O(4)	1,402(8)	Rh(1)-O(1)-Rh(1_i)	101,9(1)
N(1)–Ru(2)	2,142(6)	C(2)–N(2)	1,296(13)	O(1)-Rh(1)-O(2)	76,0(1)
N(2)–O(2)	1,408(7)	N(2)–Ru(2)	2,048(6)	O(1)-Rh(1)-O(1_i)	78,0(1)
N(2)–Ru(2)	2,048(6)	C(2)–O(3)	1,304(10)	O(1_i)-Rh(1)-O(2)	91,9(1)
O(1)–Ru(1)	2,204(5)	O(1)–Ru(1)	2,191(5)		
O(2)–Ru(1)	2,034(5)	O(3)–Ru(1)	2,075(5)		
		O(4)–Ru(1)	2,042(5)		
kötés	kötésszög (°)	kötés	kötésszög (°)		
O2-Ru1-O3	79,6(2)	O4-Ru1-O3	79,7(2)		
O2-Ru1-O1	80,8(2)	O4-Ru1-O1	80,6(2)		
O3-Ru1-O1	81,3(2)	O3-Ru1-O1	80,0(3)		
N2-Ru2-Br2	83,5(2)	N2-Ru2-N1	76,3(3)		
N1-Ru2-Br2	83,2(2)	N2-Ru2-Cl1	83,3(2)		
N2-Ru2-N1	77,0(2)	N1-Ru2-Cl1	83,2(3)		

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}_2]_2$ prekuzort bázis jelenlétében 2 ekvivalens bhaH-val reagáltatva egy vízdoldható ródium-benzohidroxamát komplexet kaptunk. Az elemanalízis és NMR eredmények szerint ez szintén 1:1 arányban tartalmazza a félszendvics fémiont és a bha[−] ligandumot. A infravörös spektrumban egy új, éles rezgési sáv jelenik meg 1597 cm^{−1} hullámszámnál a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}_2]_2$ prekuzor spektrumához képest, ami a koordinálódó

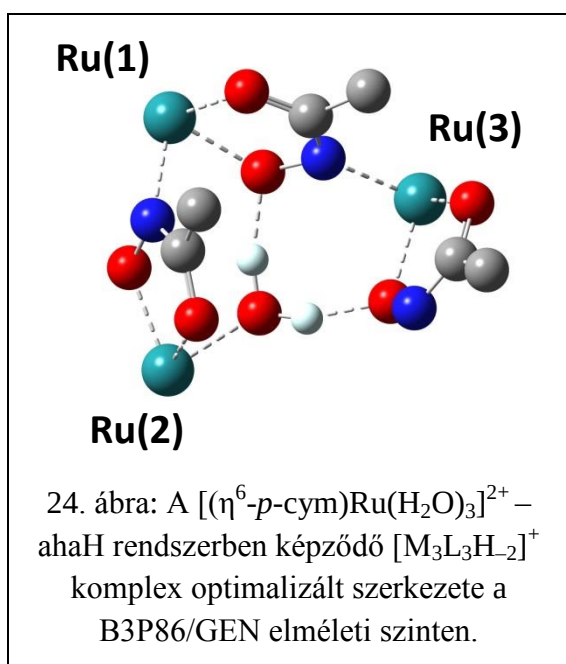
hidroxamát karbonil vegyértékrezgési sávja. Az irodalomból ismert,²³ hogy ruténium komplexekben ez a rezgési sáv a fémionhoz való koordináció miatt jelentősen eltolódik a szabad ligandum megfelelő sávjához képest (ami 1647 cm^{-1} a bhaH esetén), ez pedig a szóban forgó ródiumkomplex esetében is a bha⁻ ligandum fémionhoz való koordinációjára utal. Itt ugyanakkor nem végeztünk kloridmentesítést az előállítás során, és a termék ennek megfelelően tartalmaz kloridiont. Így a korábbi preparatív tapasztalatok alapján az előállított anyag valószínűleg egymagvú ródium-benzohidroxamát komplex, melyben a fémorganikus kation harmadik koordinációs helyét a kloridion foglalja el.

A félszendvics ruténiumion esetében szintén további vizsgálmódszerekre volt szükség az ahaH ligandummal lejátszódó oldatbeli folyamatok tisztázásához. A rendszerről különböző pH-kon rögzített ¹H NMR spektrumok a 23. ábrán láthatók, ahol az aromás para-cimol izolált metilcsoportjának szinglettjét (2,0-2,3 ppm között), valamint az ahaH metilcsoportjának a jelét (1,6-2,0 ppm között) láthatjuk.



A komplexképződés már pH = 2,3-nál jelentős, ahol a szabad félszendvics akvakation jele mellett az $[\text{ML}]^+$ komplex látható. pH > 5 esetén ugyanakkor egy új részecske jelenik meg a spektrumokban, amely nem áll gyors cserefolyamatban az $[\text{ML}]^+$ -el, és jelentősen eltérő eltolódás-értéke alapján valószínűleg szerkezeti szempontból is különbözik attól. Az

azonosításához a tömegspektrumok adtak támpontot, melyekben pH ~ 7 körül igen intenzív ionként jelentkezett egy $[M_3L_3H_2]^+$ összetételű részecske (4. táblázat). A pH-metriás adatok ennek a komplexnek a feltételezésével voltak a legjobban illeszthetők, ami megerősíteni látszott annak oldatbeli képződését. A nagyobb bizonyosság érdekében, és hogy javaslatot tehessünk a komplex szerkezetére, DFT számításokat végeztünk, melyek eredményeként a 24. ábrán látható hárommagvú szerkezetet javasoltuk. (Az ábrán a fémionokat a világoskék gömbök jelölik, a para-cimol ligandumokat és az acetohidroxamát molekulák metil protonjait a jobb áttekinthetőség kedvéért nem tüntettem fel.)



A komplexben három aha^- ligandum három ruténiumionhoz koordinálódik az oxigén donortomjaival. A ligandumok közül kettő hídhelyzetű, és a deprotonálódott nitrogén atomjaikon keresztül koordinálódnak a következő ruténium centrumhoz. A szerkezet tartalmaz egy belsősférás vízmolekulát, amely egyrészt elfoglalja a harmadik fémion utolsó koordinációs helyét, másrészt pedig hidrogénkötéseket létesít két aha^- molekula hidroxamát-oxigénjeivel. Ezek rövid, igen erős hidrogén hidak (165 és 162 pm

kötéstávolsággal a hidroxamát oxigének és a víz protonok között), amelyek az egész szerkezetet stabilizálják. A számítások szerint a belső sférás vízmolekula nélkül ez a hárommagvú szerkezet nem tud kialakulni. Az NMR spektrumok azt mutatják, hogy a hárommagvú komplex jele lúgos közegben tolódni kezd a nagy térerő irányába. Ez valószínűleg jelen esetben is egy deprotonálódási folyamatot jelez, melynek során a belső sférás vízmolekula, vagy pedig a harmadik aha^- ligandum nitrogénatomjának deprotonálódásával kialakul az $[M_3L_3H_3]$ komplex. A lejátszódó folyamatok jól követhetők az ahaH metilcsoportjának jelén is, amely szintén a fent részletezett képet mutatja. A hárommagvú komplexek nagy stabilitásáról árulkodik mindemellett az a tény is, hogy a fémorganikus kation hidrolízise során képződő hidroxidokomplex még 10-es pH felett sem jelenik meg, sem a pH-metriás adatok, sem pedig az NMR szerint.

5.2.2 Félszendvics platinafémion – aminosavak rendszerei vizsgálatai

A kutatócsoportunkban korábban előállított félszendvics ruténium -és ozmium-monohidroxamát-komplexek nem mutattak citotoxikus hatást a vizsgált rákos sejtvonalakon.⁹⁴ Az ez irányú kutatásokat folytatva, jelen munka során az aminosavakat alkalmazzuk, melyekkel (primer aminosavak esetében) (N,N) kelát kialakulására van lehetőség, így a képződő komplexek várhatóan kinetikailag inertebbek lesznek, ahogy arra több irodalmi példa is utal.^{100,103}

Vizsgálataink során az eddigiekben tárgyalt félszendvics ruténium -és ródium ionok aminosavakkal való kölcsönhatását tanulmányoztuk részletesen, oldatfázisban is. A vizsgált ligandumok az α -alaninhidroxámsav, a β -alaninhidroxámsav és a γ -aminovajsav-hidroxámsav voltak (ezek szerkezete a 13. ábrán látható, a továbbiakban az ott megadott rövidítéseket használom). E három primer aminosav az aminocsoportot egyre távolabbi pozícióban tartalmazza a hidroxámsavcsoporttól; így öt-, hat- és héttagú (N,N) kelátgyűrűk kialakítására képesek a fémionokkal. Ily módon pedig lehetőséget biztosítanak arra, hogy a kelátgyűrű komplexképződésre gyakorolt hatását is vizsgáljuk. A ruténiumion esetén meglehetősen lassú komplexképződést tapasztaltunk az α -alahaH és a β -alahaH esetén, így ezekre a rendszerekre csak közelítő stabilitási állandókat tudtunk meghatározni. A γ -abhaH esetén ugyanakkor már gyorsak voltak a lejátszódó folyamatok. Gyors komplexképződés jellemezte a ródiumion rendszereit is, méghozzá mindhárom ligandum esetén (15 perc várakozási idő minden esetben elegendő volt a pH-egyensúly eléréséhez). Így a legpontosabb képet a három aminosav és egy félszendvics platinafémion kölcsönhatásáról a félszendvics ródiumion rendszereit összehasonlítva kaphatjuk, az eredmények bemutatását ezért ezen rendszerekkel kezdem.

Ezeknél a ligandumoknál kötési izomerek alakulhatnak ki, hiszen a molekulában kétféle kelátképző donorcsoport is jelen van egyidejűleg. A félszendvics platinafémionokkal képződő komplexeik szerkezeti szempontból való pontosabb leírását így megkönnyítheti, ha a szóban forgó fémionoknak először olyan ligandumokkal vizsgáljuk a kölcsönhatását, melyek az aminosavak különböző donorcsoportjait modellezik. A vizsgált ligandumok gyenge savak, így a kialakuló komplexek stabilitása pH-függő. Ha meghatározzuk a modell-komplexek pH-függő, látszólagos stabilitását, az megkönnyíti a bonyolultabb ligandumainkkal lejátszódó folyamatok leírását. A látszólagos stabilitási állandó (K') a következő egyenlettel definiálható:

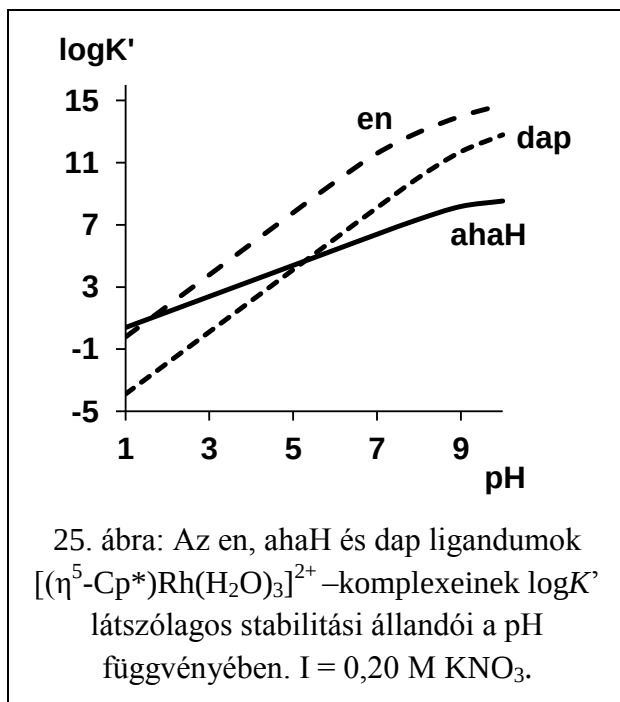
$$K' = \beta_{ML}/\alpha_H$$

ahol β_{ML} az adott komplex bruttó stabilitási állandója, az α_H pedig a következő módon adható meg:

$$\alpha_H = 1 + \sum_{i=1}^n \beta_{H_iL} \cdot [H]^i$$

ahol β_{H_iL} a ligandum protonálódási állandója, L = a ligandum teljesen deprotonált formája, és n = a ligandum protonálódási lépcsőinek száma. Ezt a módszert korábban már sikerrel alkalmazták a kutatócsoportunkban az aminosavak átmenetifémionokkal való kölcsönhatásának vizsgálatában.⁴¹

A vizsgálatokhoz az etilén-diamin (en), az 1,3-diaminopropán (dap) és az acetohidroxámsav (ahaH) ligandumokat választottuk, melyek az α -alahaH és a β -alahaH ligandumokkal kialakuló hidroxamátok-kelátot, valamint öt -és hattagú (N,N) kelátokat modellezzik. Utóbbiak vonatkozásában feltételeztük, hogy koordinációs kémiai szempontból nincs jelentős különbség egy aminosav és a megfelelő diamin között. Az en ródium-komplexének stabilitási állandója már ismert az irodalomból,¹⁰⁰ míg a dap- és az aha-komplex (5. táblázat) stabilitását mi határoztuk meg pH-metriás módszerrel. A dap esetén az etilén-diaminhoz hasonlóan kissé lassabb komplexképződést

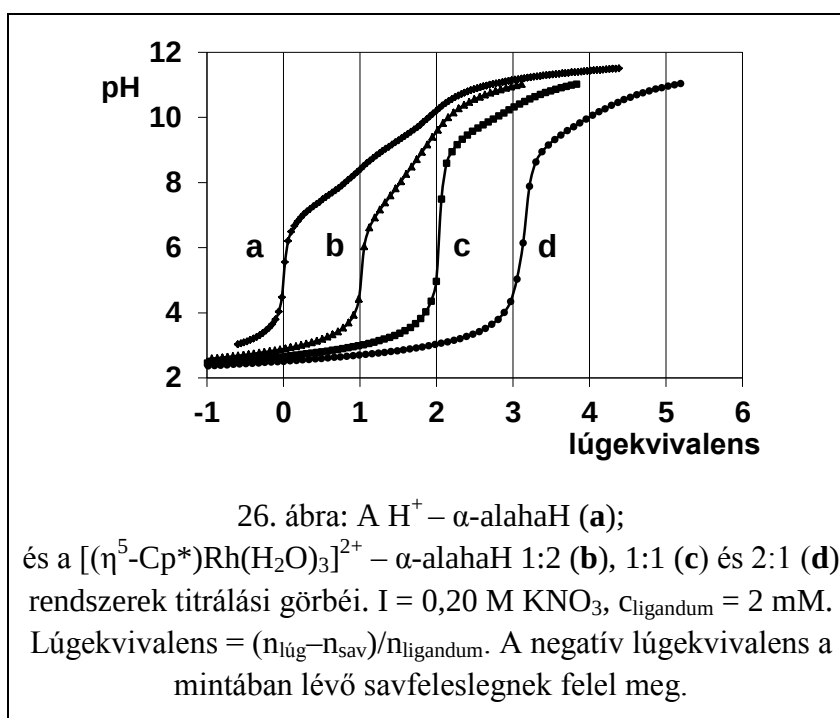


tapasztaltunk a ródiumionnal, de egy óra várakozási idő itt is elegendő volt a pH-egyensúly eléréséhez, így a stabilitási állandó meghatározható volt. A kapott $\lg \beta$ értékek: $\lg \beta_{ML} = 13,46(12)$; és $\lg \beta_{MLH-1} = 4,11(19)$ ($I = 0,20 \text{ M KNO}_3$ esetén). A protonálódási állandók és a komplex stabilitási állandók ismeretében kiszámítottuk a $\log K'$ értékeket, melyeket a pH függvényében ábrázolva a 25. ábrán látható diagramot kapjuk. A diagramon látható, hogy az aha⁻ ligandummal képződő öttagú (O,O) kelát, és az en-

ligandummal képződő öttagú (N,N) kelát stabilitása erősen savas közegben (pH = 1-3)

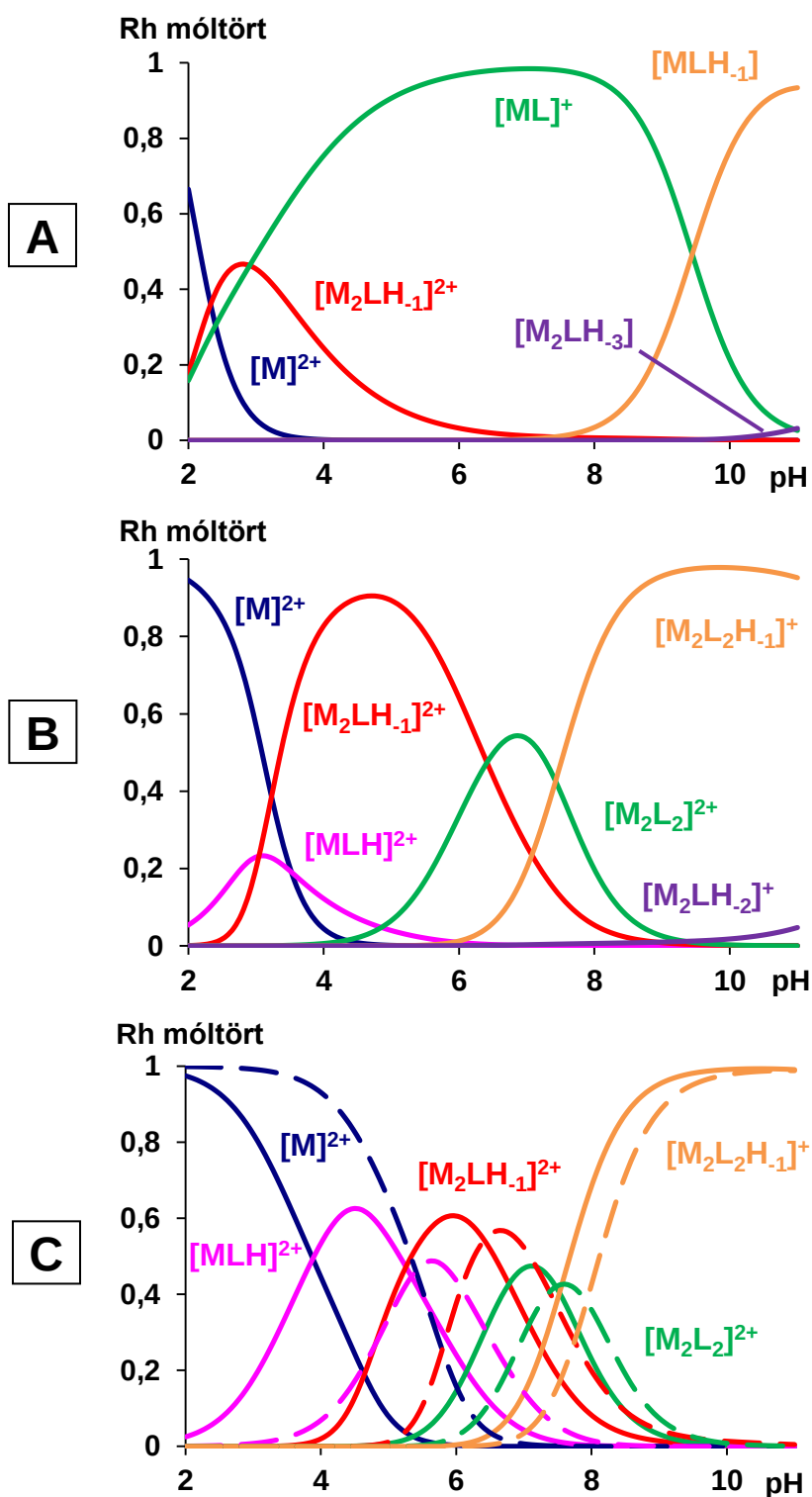
összemérhető, e fölötti pH-n azonban az (N,N) kelát stabilitása jelentősen nagyobb. A dap ligandummal képződő hattagú (N,N) kelát stabilitása viszont (a várakozásoknak megfelelően) a teljes vizsgált pH-tartományban 3-4 nagyságrenddel kisebb az öttagú változaténál, így ezzel a kötésmóddal már szélesebb pH-tartományban versenyezhet a hidroxamátó-kelát.

A következőkben rátérek a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohidroxamát rendszerek oldategyensúlyi jellemzésére. Az α -alahaH esetén kapott titrálási görbéket a 26. ábrán tüntettem fel.



A komplexképződés már jóval $\text{pH} = 3$ alatt elkezdődik, és már elsőre is látható a titrálási görbéken, hogy nagy stabilitású komplexek képződnek a rendszerben. 1:1 fémion-ligandum aránynál már $\text{pH} = 5$ -re két ekvivalens lúg fogy, ami arra enged következtetni, hogy a ligandum nitrogén donoratomjai is részt vesznek a komplexképződésben. 2:1 aránynál ugyanakkor ezen a pH-n már három ekvivalens lúgfogyás látható, amely arra utal, hogy a ligandum két fémorganikus kationt is meg tud kötni. A vizsgált fémion-aminohidroxámsav rendszerekben képződő komplexek stabilitási állandóit a 8. táblázat tartalmazza. A ródiumion rendszereire számított koncentráció-eloszlási görbék a 27. ábrán láthatók, a képződő komplexek oldatszerkezetei pedig a 29. ábrán szerepelnek. A 27/A ábrán látszik, hogy a komplexképződés az α -alahaH esetén egy $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ összetételű részecskével indul $\text{pH} = 2$ körül. Ebben a komplexben a ligandum egyszerre két

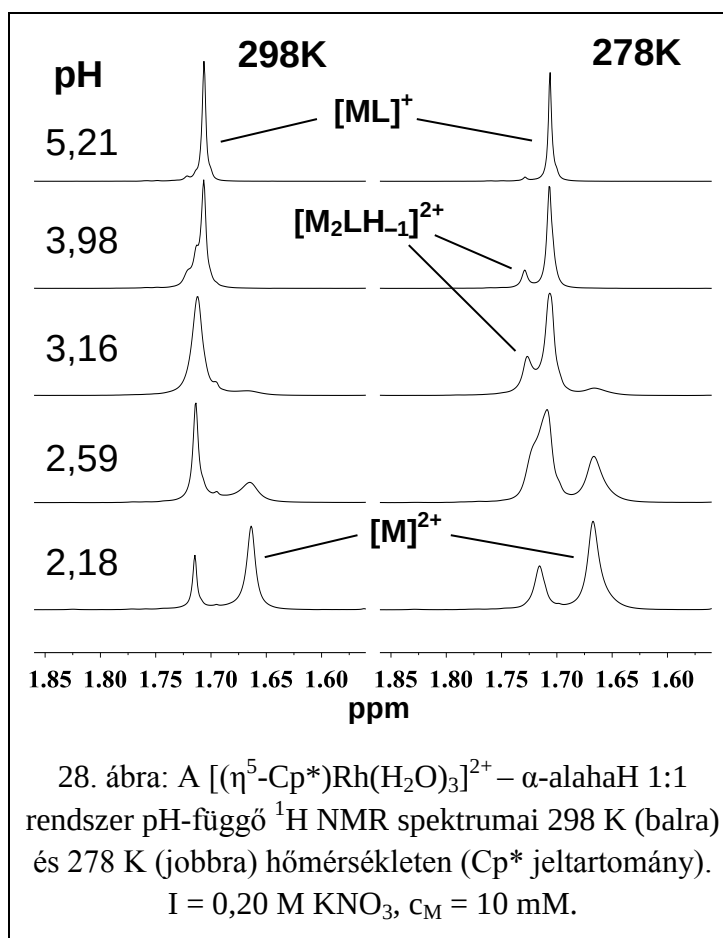
fémorganikus kationt köt meg az (O,O)- és (N,N) kelátképző donorcsoportjaival (29. ábra/I. szerkezet), hasonló módon a fémkorona típusú vegyületekhez.

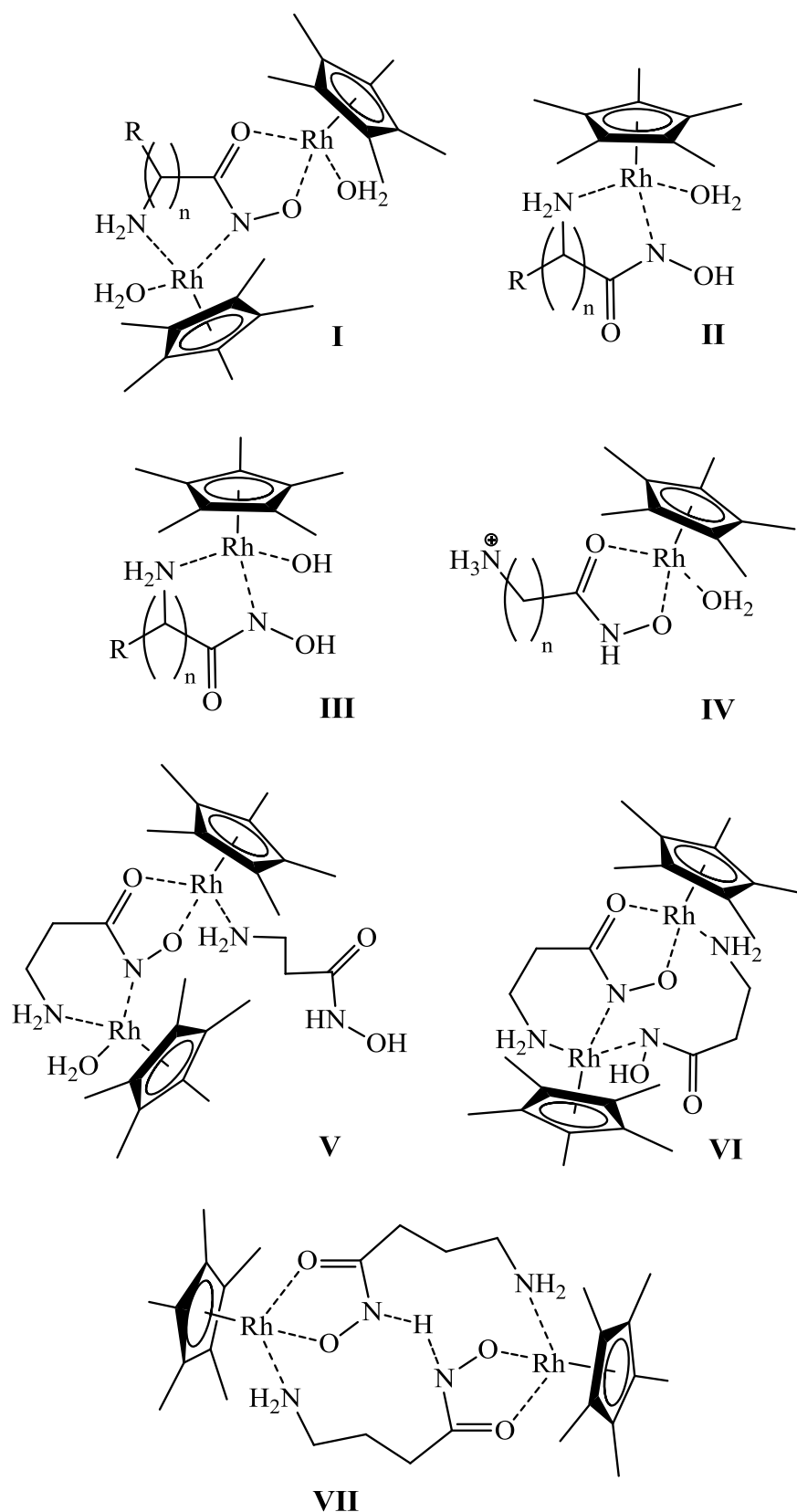


27. ábra: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – α -alahaH (A); β -alahaH (B); és γ -abhaH (C) rendszerek számított koncentráció-eloszlási görbéi. 1:1 fémion-ligandum arány, $I = 0,20 \text{ M KNO}_3$ (folyamatos vonal) vagy $0,20 \text{ M KCl}$ (szaggatott vonal), $c_M = 2 \text{ mM}$.

A pH növelésével egy egymagvú komplex képződik $[ML]^+$ összetétellel, amely pH = 8 felett deprotonálódik, így létrehozva az $[MLH_{-1}]$ -et. Az $[ML]^+$ a rendszer domináns részecskéje 1:1 fémion-ligandum aránynál, amely széles pH-tartományban (pH = 5,0-8,5 között) szinte a ródiumion teljes mennyiségét köti. A benne megvalósuló kötésmód nagy valószínűséggel az ($N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroxamát}}$) kelát (29. ábra/II. szerkezet), amit alátámaszt a komplex számított stabilitási állandója (8. táblázat), amely jó egyezést mutat az etilén-diamin ML komplexére azonos körülmények között meghatározott 15,04-es értékkel.¹⁰⁰ Ez a kötésmód megfelel az 1:1 fémion-ligandum aránynál rögzített titrálási görbén látható 2 ekvivalens lúgfogyásnak is. (26. ábra). A látszólagos stabilitási állandók pH-függése (25. ábra) szintén alátámasztja az etilén-diaminszerű koordinációt, hiszen ott azt láthattuk, hogy pH > 4 esetén az öttagú (N,N) kelát stabilitása jelentősen nagyobb, mint a hidroxamátokeláté.

Az $[MLH_{-1}]$ az $[ML]^+$ komplexből képződik a fémcentrum harmadik koordinációs helyén lévő vízmolekula deprotonálódásával (29. ábra/III. szerkezet). A rendszerről ^1H NMR spektrumokat is rögzítettünk 1:1 fémion-ligandum aránynál, különböző hőmérsékleteken és pH-kon. Ezek a 28. ábrán láthatók. Az 1,66 ppm-nél látható szabad félszendvics akvakation jele mellett már pH = 2,18-nál megjelenik egy további jel, amely aminohidroxamát-komplex(ek)hez rendelhető. A két különböző hőmérsékleten felvett spektrumsorozatot összehasonlítva látható, hogy a kb. 1,70 ppm-nél lévő jel 278 K-en a ligandumcsere reakciók lelassulásával két jelre válik szét pH = 3 felett. Az ebben a pH-tartományban jelen lévő kétmagvú komplex ($[M_2LH_{-1}]^{2+}$) esetében két Cp^* szinglett várható a komplex aszimmetrikus szerkezete miatt.

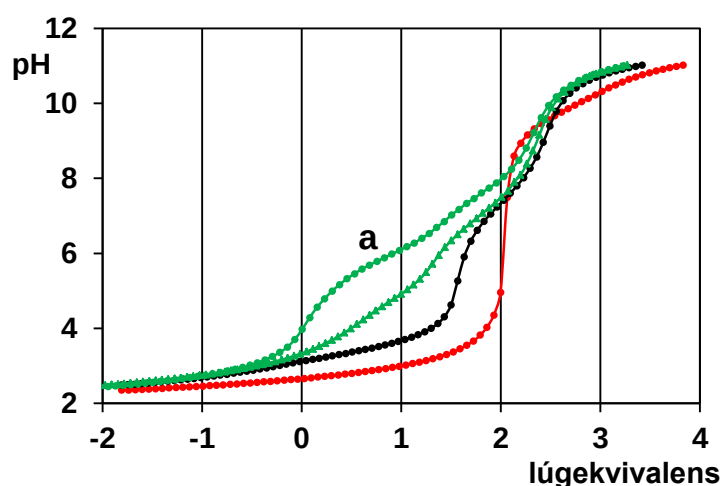




29. ábra: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohidroxámsav rendszerekben képződő komplexek javasolt oldatszerkezetek. (Az α -alahaH esetén $n = 1$, $R = \text{CH}_3$; β -alahaH: $n = 2$, $R = \text{H}$; γ -abhaH: $n = 3$, $R = \text{H}$).

Ezek közül csak az egyik látszik a pH = 3,16-5,21 közötti spektrumokban 1,72 ppm-nél, a másik az 1,71 ppm-nél látható nagyobb intenzitású jel alatt van. Ez a nagyobb intenzitású jel nyilvánvalóan az $[ML]^+$ komplexhez rendelhető, és pH = 5,2-nél már lényegében egyedüli részecskeként van jelen, a pH-metriás koncentráció-eloszlással összhangban (27/A. ábra). A jelek fenti hozzárendelésének megerősítésére 2:1 fémion-ligandum aránynál is végeztünk NMR-méréseket, ahol a kétmagvú $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ komplex a domináns. A kapott spektrumok (melyeket itt most nem tüntettem fel) egyértelműen megerősítették a fent részletezett jelhozzárendeléseket. 1:1 aránynál további spektrumokat is vettünk fel egészen pH = 9,3-ig, melyek szintén megerősítik a pH-metriás modellt: pH = 7,1-nél is csak az $[ML]^+$ komplex jele látható, pH = 9,3-nál ugyanakkor már e jel tolódása látható a nagyobb térerő irányába, a koordinált vízmolekula deprotonálódása miatt.

A 30. ábrán a vizsgált $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohidroxamát rendszerek 1:1 fémion-ligandum aránynál mért titrálási görbéi láthatók. A görbék jelentősen eltérő alakja arra utal, hogy eltérő jellegű folyamatok játszódnak le a három ligandummal. A α -alahaH esetén a komplexképződés kisebb pH-n indul, mint a másik két ligandumnál, és pH = 8-ig lényegében csak egyetlen folyamatot látunk két ekvivalens lúgfogyással. Mindez a nagy stabilitású $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\alpha\text{-alaha})]^+$ komplex képződését jelzi, ahogy azt az előzőekben kifejtettem.



30. ábra: 1:1 fémion-ligandum aránynál mért titrálási görbék a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – α -alahaH, β -alahaH, és γ -abhaH rendszerekben (utóbbinál „a” görbe: I = 0,20 M KCl; az összes többi esetben I = 0,20 M KNO₃). c_M = 2 mM. Lúgekivalens = $(n_{\text{lúg}} - n_{\text{sav}}) / n_{\text{ligandum}}$. A negatív lúgekivalens a mintában lévő savfeleslegnek felel meg.

A savas pH-tartományban mindhárom aminosav esetén különbözőek az 1:1 aránynál mért titrálási görbék. A β -alahaH esetében egy jelentős pH-ugrás látható pH = 5 körül 1,5 ekvivalens lúgfogyásnál, melyet egy újabb ekvivalens lúgfogyás követ pH ~ 9-ig. Megemlítendő ugyanakkor, hogy a β -alahaH és a γ -abhaH esetén a görbék igen hasonló lefutásúak pH = 7 felett. Mivel a ruténiumionnál a pH-metriás mérések KCl, a ródiunion esetén pedig KNO₃ ionerősség mellett készültek, ezért a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – γ -abhaH rendszert mindkét fajta háttér elektrolit mellett megtitráltuk. Erre azért volt szükség, mert így közvetlenül összehasonlíthatóak az ezzel a ligandummal kapott oldategyensúlyi eredmények a kétféle fémorganikus kationnal (hiszen a legpontosabb eredményeket ezzel a ligandummal kaptuk a ruténium ionnál). Ugyanakkor így a kloridionok komplexképződésre gyakorolt hatását is láthatjuk a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – γ -abhaH rendszer példáján keresztül: a 30. ábrán a kétféle háttérelktrolittal kapott 1:1 arányú titrálási görbék láthatók. A KCl ionerősség mellett mért görbén látszik, hogy a komplexképződés csak nagyobb pH-n kezdődik el, mint a nitrátos rendszernél. Mindez a kloridionok hatása, melyek stabil kloridokomplexeket képeznek a félszendvics platinafémionokkal a savas pH-tartományban,^{71,86} ez pedig visszaszorítja a komplexképződést az aminosavval, mint ahogy az a 27/C ábrán is jól látható. Ez a hatás a γ -abhaH komplexeinek kisebb stabilitásában is tükröződik a kloridos rendszernél (8. táblázat).

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – β -alahaH rendszerben pH = 3 körül megjelenik egy $[\text{MLH}]^{2+}$ összetételű komplex. Ez az összetétel nem feleltethető meg egy olyan részecskének, melyben a ligandum (N,N) kelátgyűrűn keresztül koordinálódik, és a látszólagos stabilitási állandókkal kapott trendek (25. ábra, savas pH-tartomány) is azt valószínűsítik, hogy ebben a komplexben hidroxamát (O,O) kelát alakul ki, miközben az aminocsoport még protonált (29. ábra/IV. szerkezet). Ez a komplex azonban csak kisebb mennyiségben képződik; savas pH-kon az $[\text{M}_2\text{LH}_1]^{2+}$ a domináns a rendszerben. Ennek azonos a szerkezete az α -alahaH esetén látottal (29. ábra/I szerkezet), most viszont jóval nagyobb mennyiségben képződik, még 1:1 fémion-ligandum arány esetén is. Erre ismét a $\log K'$ értékek pH-függése ad magyarázatot: a β -alahaH az a ligandum, amely képes egyszerre megvalósítani az öttagú hidroxamát-, és a hattagú (N,N) kelátot, melyek stabilitása pH = 3-7 között összemérhető (25. ábra), így egyszerre is képződhetnek.

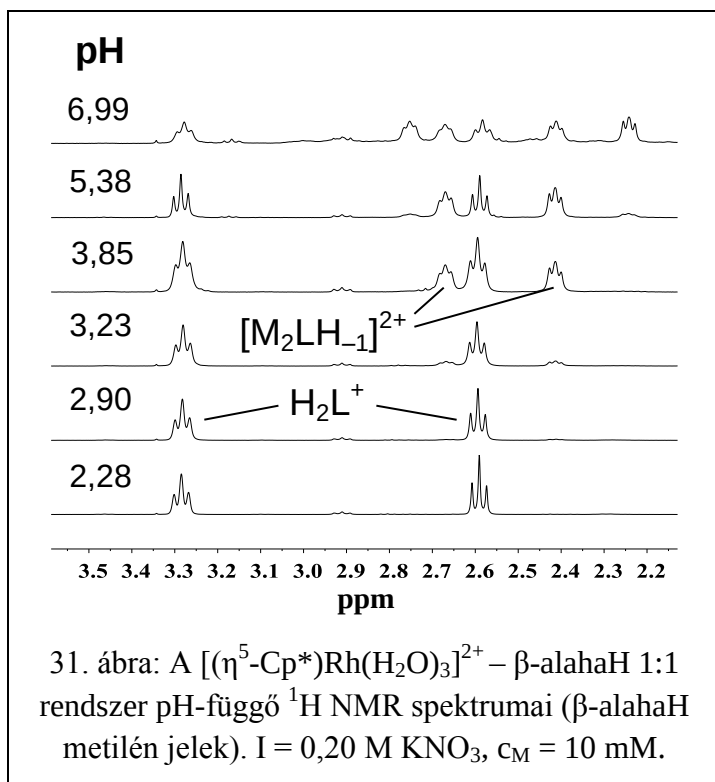
8. táblázat: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohidroxámsav rendszerekben képződő komplexek stabilitását jellemző $\lg\beta$ értékek. ($T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$; *dőlt betűvel* azon rendszerek esetén ahol a lassú komplexképződés akadályozta a pontos méréseket. Az értékek utáni zárójelben a 3σ standard deviáció értéke szerepel).

fémion	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$			$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$		
ligandum	$\alpha\text{-alahaH}$	$\beta\text{-alahaH}$	$\gamma\text{-abhaH}$	$\alpha\text{-alahaH}$	$\beta\text{-alahaH}$	$\gamma\text{-abhaH}$
ionerősség	0,20 M KNO_3		0,20 M KNO_3 0,20 M KCl		0,20 M KCl	
$[\text{MLH}]^{2+}$	–	17,71(2)	18,15(2)	15,86(7)	17,99(3)	18,71(1)
$[\text{ML}]^+$	14,78(2)	–	–	11,83(10)	12,75(8)	12,34(4)
$[\text{MLH}_{-1}]$	5,20(4)	–	–	2,42(8)	2,54(10)	3,74(4)
$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$	15,27(2)	14,16(1)	11,34(2)	12,38(3)	11,83(7)	11,45(5)
$[\text{M}_2\text{LH}_{-2}]^+$	6,06(5)	4,79(4)	–	3,1(1)	–	3,50(12)
$[\text{M}_2\text{LH}_{-3}]$	–5,09(6)	–	–	–	–	–
$[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$	–	29,44(11)	27,10(8)	–	–	–
$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	–	21,88(10)	19,44(7)	–	–	–
$\text{p}K_{\text{ML}}$	9,58	–	–	9,41	10,21	8,60
$\text{p}K_{\text{M}_2\text{LH}_{-1}}$	9,21	9,37	–	9,28	–	7,95

A $\gamma\text{-abhaH}$ esetén (27/C ábra) a savas pH-tartományban ugyanez a két komplex van jelen, de a relatív stabilitásuk már más képet mutat: az ezzel a ligandummal kialakuló héttagú (N,N) kelát jelentősen kisebb stabilitású a hattagú változatnál, így a héttagú gyűrűt tartalmazó $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ stabilitása csökken, jobban teret engedve a hidroxamátok koordinációt megvalósító, és 1:1 fémion-ligandum arány mellett kedvezményezettebb $[\text{MLH}]^{2+}$ komplexnek. Az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ az egyetlen komplex, mely mindhárom aminohidroxámsav esetén ugyanolyan szerkezetű. A 8. táblázatban látható, hogy a stabilitása az $\alpha\text{-alahaH} \rightarrow \gamma\text{-abhaH}$ irányba haladva csökken, amit a benne lévő (N,N) kelátgyűrű egyre növekvő mérete és így egyre csökkenő stabilitása okoz. 1:1 fémion-ligandum aránynál ezt a képet kissé árnyalja az $\alpha\text{-alahaH}$ esete, ahol a hasonlóan nagy stabilitású $[\text{ML}]^+$ monokomplex képződése a kedvezőbb, ahogy az a 27./A ábrán látható.

Korábban már utaltam rá, hogy a titrálási görbék hasonló jellegű folyamatokról árulkodnak pH > 7 esetén a β -alahaH és γ -abhaH esetén (30. ábra). A koncentráció eloszlási görbék (27./B és C ábrák) valóban ezt mutatják: a két rendszerben azonos összetételű komplexek képződnek, szinte azonos arányban. Ez ugyanakkor nem feltétlenül jelenti azt, hogy a képződő részecskék azonos szerkezetűek. A β -alahaH ligandumnál az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ komplexben megvalósuló kötésmód jól ismert, számos esetben előfordul a fémkorona típusú vegyületekben, melyek képződése igen jellemző erre a ligandumra.⁶⁰ A félszendvics platinafémoonok esetén viszont a komplexképződés során csak egy szabad koordinációs hely marad, így nem alakulhatnak ki klasszikus fémkorona vegyületek. Ehelyett a β -alahaH esetén a lúgos pH-tartományban képződő $[M_2L_2]$ típusú részecskékben valószínűleg megmarad az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ komplex stabil alapváza, miközben egy második ligandum elfoglalja előbb az egyik, majd a másik fémcentrum utolsó koordinációs helyét, létrehozva az $[M_2L_2]^{2+}$ és $[M_2L_2H_{-1}]^+$ komplexeket (29. ábra/V. és VI. szerkezet). Mindezt alátámasztják a látszólagos stabilitási állandók: ebben a pH-tartományban a hattagú (N,N) kelát stabilitása már számottevően nagyobb, mint a hidroxamát (O,O) kelaté, így a képződő β -alaninhidroxamát komplexek valószínűleg tartalmazzák ezt a szerkezeti elemet. A második ligandum pedig valószínűleg a nitrogén donoratomjain keresztül kötődik a ródiumionhoz, figyelembe véve annak „szoft” karakterét. Ezeknek a komplexeknek a szerkezetére ugyan nincs közvetlen bizonyíték, de az ESI-MS mérések (ld. lentebb), és a ^1H NMR vizsgálatok is alátámasztják ezt a modellt.

A rendszerről felvett pH-függő ^1H NMR spektrumok, azon belül is a β -alahaH metilén jeleinek tartománya a 31. ábrán láthatók. A mérések 1:1 fémion-ligandum aránynál készültek, de így is nagyobb mennyiségű szabad ligandum jelenlétét mutatják egészen pH = 7-ig. Ez igazolja, hogy ebben a pH-tartományban főként $[M_2L]$ típusú komplex képződik. A spektrumokat a pH-metriás koncentráció-eloszlással összevetve egyértelműen azonosíthatóak az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ jelei 2,41- és 2,67 ppm-nél.



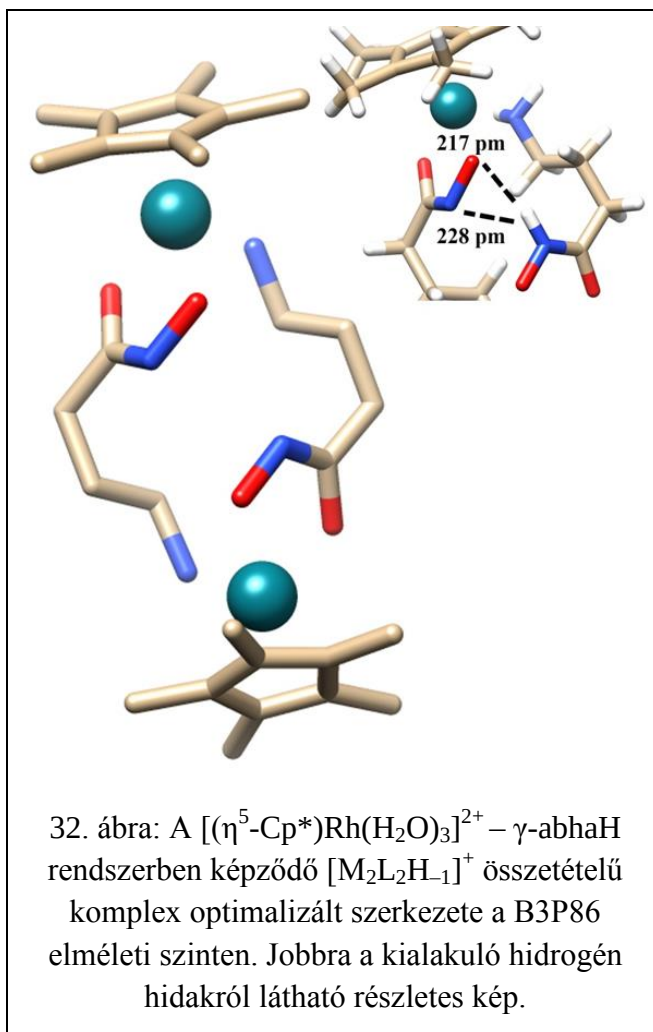
Az 5,38-as és főleg a 6,99-es pH-nál felvett spektrumokban további komplexek jelei tűnnek fel, ugyanakkor az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ két tripléttje továbbra is változatlanul jelen van, ami mutatja, hogy a komplex alapváza megmarad a képződő új részecskékben is. 2:1 fémion-ligandum arány mellett az α -alahaH és a β -alahaH esetén is jelentős mennyiségben van jelen egy $[\text{M}_2\text{LH}_{-2}]^+$ összetételű részecske, amely az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ komplexből képződhet az egyik fémcentrum koordinált

vízmozgójának deprotonálódásával. Ezt alátámasztja, hogy a két ligandum esetén kapott $\text{p}K_{\text{M}_2\text{LH}_{-1}}$ értékek jó egyezést mutatnak (8. táblázat), és így valószínűleg hasonló folyamatra utalnak. Ezen felül az α -alahaH esetében, ahol ez a kétmagvú alapszerkezet a legnagyobb stabilitású, a számítások kisebb mennyiségben még egy $[\text{M}_2\text{LH}_{-3}]$ összetételű részecske képződését is mutatják, ahol már mindkét félszendvics platinafémion harmadik koordinációs helyén egy-egy hidroxidion van.

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – γ -abhaH 1:1 rendszerben szintén $[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$ és $[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$ összetételű komplexek vannak jelen a lúgos pH-tartományban. Ugyanakkor ezzel a ligandummal héttagú (N,N) kelát gyűrű alakulhat ki, amelynek a stabilitása már jóval kisebb, mint a kisebb tagszámú kelátoké, beleértve a hidroxamát (O,O) kelátot is. Így az $[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$ komplex egyik valószínű oldatszerkezetében két ligandum köt össze két fémiont hidroxamátokelátot képezve, miközben a láncvégi aminocsoport a másik fémcentrum harmadik koordinációs helyéhez kötődik (ez a koordinációs mód szerepel a VII. szerkezetben a 29. ábrán, ld. alább). A pH-metriás számítások ugyanakkor nem tudják megkülönböztetni egymástól az $[\text{ML}]$ és $[\text{M}_2\text{L}_2]$ komplexeket, így a szóban forgó részecske akár $[\text{ML}]^+$ összetétellel is jelen lehet. Egy ilyen komplex valószínű szerkezete a héttagú (N,N) kelátot tartalmazó monokomplex, hasonlóan az α -alahaH esetéhez, persze jelen esetben jóval kisebb stabilitással. Az $[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$ komplexnél valószínűleg a fent leírt kétmagvú szerkezetről van szó, amelyben az egyik hidroxamát-nitrogén

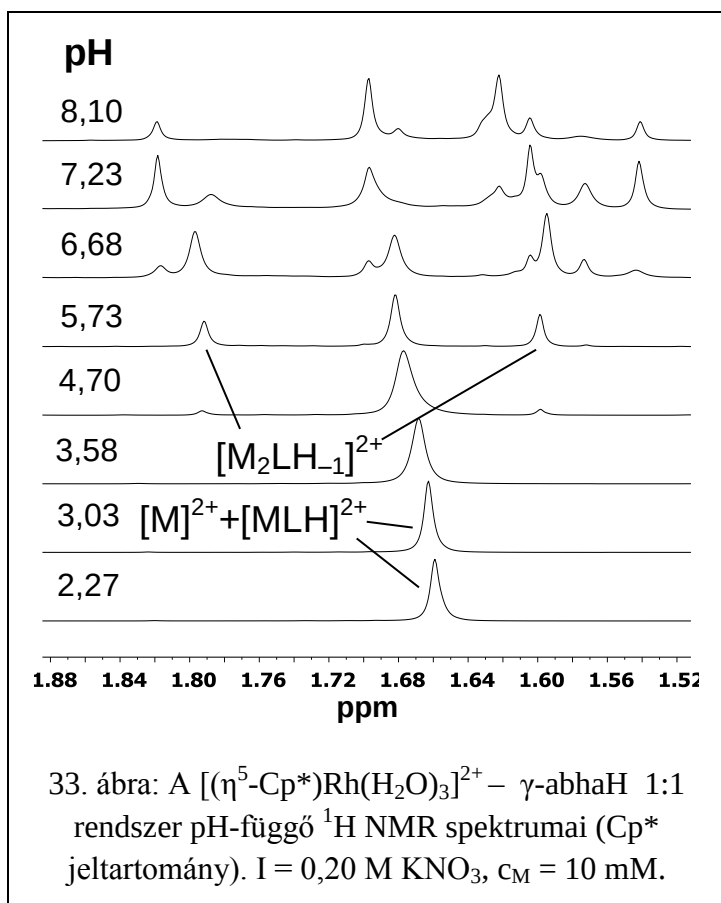
deprotonálódásával intramolekuláris hidrogénkötés jön létre (29. ábra/VII. szerkezet). Az 1:1 aránynál felvett titrálási görbén pH ~ 9-nél látható, újabb fél ekvivalens lúgfogyással járó folyamat megfeleltethető ennek. Annak érdekében, hogy többet tudhassunk meg ezen hidrogén hidas szerkezet oldatbeli stabilitásáról, DFT számításokat végeztünk. A komplex optimalizált szerkezete a 32. ábrán látható. (Az ábrán a fémionokat a világoskék gömbök jelölik, a hidrogénatomokat a bal oldali szerkezeten nem tüntettük fel.)

A számítások alátámasztották a várt szerkezet kialakulását, amelyben az egyik ligandum hidroxamát –NH csoportja hidrogén hidat létesíthet a másik ligandum deprotonálódott hidroxamát nitrogénjével, vagy oxigénjével. A számított 228 vagy 217 pm távolságok a hidrogén kötések tipikus tartományába esnek. A kiindulási geometriában a hidrogénkötésben lévő atomokat egymástól távol elhelyezve a geometria optimalizálás során szintén a fenti szerkezetet kaptuk. Emellett a számított solvatációs energia –254,6 kJ/mol, és ez a jelentős negatív érték szintén alátámasztja a javasolt szerkezet kedvezményezettségét, ahogy azt korábban már leírták átmenetifém-komplexek esetében.²¹⁷



Ennél a rendszernél is végeztünk ^1H NMR-titrálásokat, a kapott spektrumok Cp^* -jeltartománya a 33. ábrán szerepel. pH = 2,27-nél a szabad félszendvics akvakation jele látszik, amely a pH növelésével folyamatosan tolódik a kisebb térerősség irányába. Ezt már láthattuk korábban az ahaH ligandummal való kölcsönhatás során (20. ábra), így ez a jeltolódás megerősíti, hogy az ebben a pH-tartományban képződő $[\text{MLH}]^{2+}$ komplex hidroxamato-koordinációjú. A pH = 4,70-5,73 tartományban látható két új jel egyszerre jelenik meg, és láthatóan ugyanolyan pH-függést mutat, így ezek bizonyára az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$

komplexhez rendelhetők, amely még ezzel a ligandummal is számottevő mennyiségben képződik pH = 5-7 között (27./C ábra).



Az ennél nagyobb pH-kon felvett spektrumok viszont meglehetősen jelgazdagok, és nehezen értelmezhetők. A jelek nagy száma mindenesetre alátámasztani látszik azt, hogy az ezen pH-tartományban képződő komplexek egyidejűleg többféle izomer szerkezetben is jelen lehetnek, ahogy azt fentebb kifejtettem.

A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohidroxamát rendszerekben detektált komplexek ESI-MS paramétereit a 9. táblázat összegzi. Mindhárom ligandummal kimutathatók az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ komplex molekulaionjai, valamint

az $[\text{ML}]^+$ monokomplexek. Habár az utóbbit nem tartalmazzák az oldategyensúlyi modelljeink a β -alahaH és γ -abhaH esetén, MS körülmények között ezek a részecskék is megjelentek. Ugyanakkor mindkét ligandum esetén nagy intenzitású csúcsokként jelent meg az $[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$ komplex, így az MS eredmények összességében alátámasztják a bemutatott oldategyensúlyi modelleket.

A fentiekben tehát láthattuk, hogy a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation oldatbeli kölcsönhatása az aminohidroxámsavakkal igen változatos képet mutat. A ligandumok, nagymértékben hasonló szerkezetük ellenére különböző szerkezetű és stabilitású komplexeket képeznek a ródiumionnal. 2:1 fémion-ligandum aránynál viszont már hasonló képet mutat a három rendszer: ekkor mindhárom ligandumnál az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ és deprotonált változatai a meghatározó komplexek, ami jól jelzi, hogy ez a típusú szerkezet igen jellemző az aminohidroxamátokra általában. További közös vonás, hogy a ligandumok hatékonyan képesek megkötni a ródiumiont az enyhén savastól egészen az erősen lúgos pH-tartományig; a fémorganikus kation hidrolízise során képződő hidroxidokomplex egyik rendszerben sem jelenik meg pH = 11-ig (lásd 27. ábra).

9. táblázat: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ - és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminosavak
rendszerében detektált komplexek mért és számított ESI-MS m/z értékei, valamint
előfordulásuk pH-függése.

fémion	ligandum	pH	részecske	m/z mért	m/z számított
$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$	$\alpha\text{-alahaH}$	2,63; 3,64; 6,90	$[\text{ML}]^+$	341,070	341,073
		2,63; 3,64; 6,90	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}(\text{Cl})]^+$	613,054	613,057
		3,64; 6,90	$[\text{MLH}_{-1}+\text{K}^+]^+$	379,026	379,029
		3,64; 6,90	$[\text{ML}(\text{Cl})+\text{K}^+]^+$	415,003	415,006
	$\beta\text{-alahaH}$	4,28; 6,74; 10,47	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}(\text{Cl})]^+$	613,054	613,057
		4,28; 10,47	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$	289,039	289,044
		4,28; 6,74; 10,47; 10,30 ^a	$[\text{ML}]^+$	341,069	341,073
		4,28; 6,74; 10,47	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}+\text{CF}_3\text{COO}^-]^+$	691,072	691,073
		10,30 ^a	$[\text{MLH}_{-1}+\text{K}^+]^+$	379,027	379,029
		10,30 ^a	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	681,139	681,139
	$\gamma\text{-abhaH}$	3,28; 5,80; 6,79	$[\text{ML}]^+$	355,087	355,089
		5,80; 6,79	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$	296,048	296,052
		5,80; 6,79	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}(\text{Cl})]^+$	627,072	627,073
		9,85	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	709,173	709,170
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	$\alpha\text{-alahaH}$	2,56; 2,94; 9,50	$[\text{ML}]^+$	339,069	339,064
		2,94	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$	286,535	286,536
		2,94; 4,60	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}(\text{Cl})]^+$	609,064	609,040
		9,50	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	677,150	677,123
		9,50	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-2}+\text{K}^+]^+$	715,109	715,078
	$\beta\text{-alahaH}$	2,95; 4,07	$[\text{ML}]^+$	339,059	339,064
		4,07; 10,06	$[\text{MLH}_{-1}+\text{K}^+]^+$	377,014	377,020
		10,06	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	677,117	677,123
		10,06	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-2}+\text{K}^+]^+$	715,071	715,078
	$\gamma\text{-abhaH}$	4,97; 6,07; 6,82	$[\text{ML}]^+$	353,075	353,080
		6,07	$[\text{M}_2\text{LH}_{-1}(\text{Cl})]^+$	623,051	623,056
		6,82; 10,13	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	705,149	705,154
		10,13	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-2}+\text{K}^+]^+$	743,104	743,110

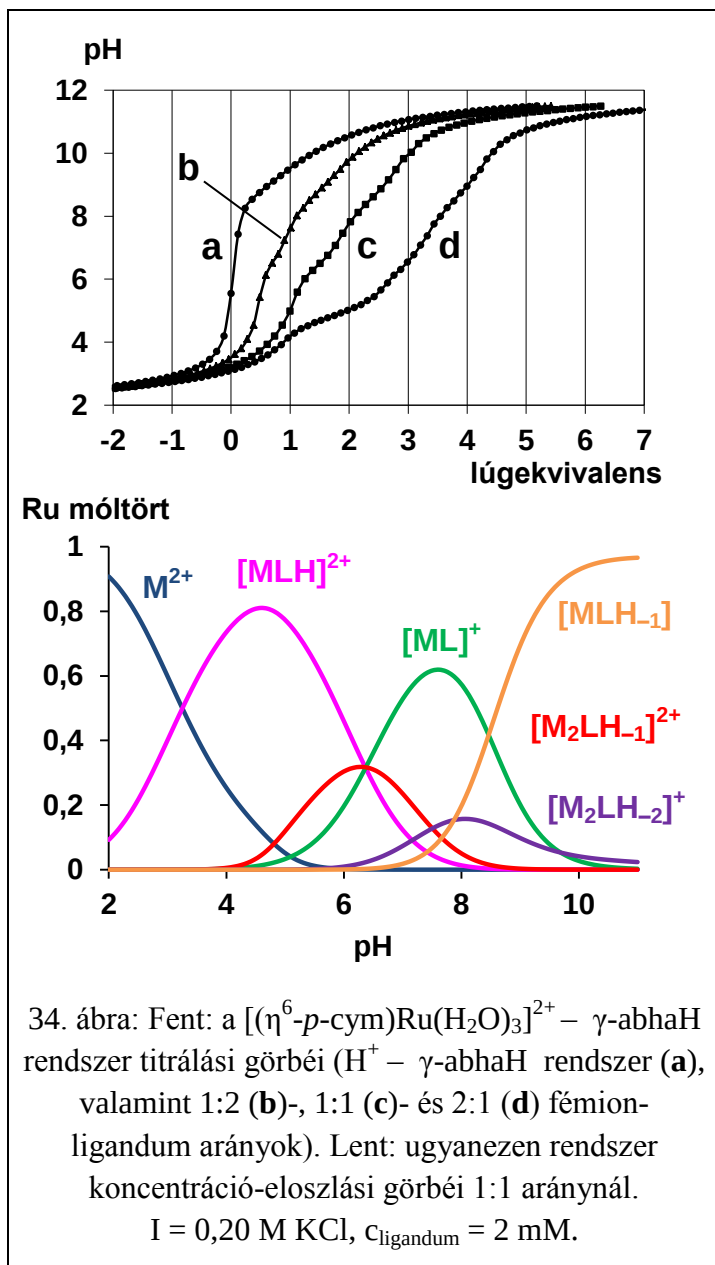
^a1:2 fémion-ligandum arányánál

Munkám során az előbb tárgyalt aminosavak $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal való oldatbeli kölcsönhatását is vizsgáltuk. Ez egyrészt a ródiumion esetén kapott eredményekkel való összehasonlítás miatt érdekes, másrészt pedig képet kaphatunk az előállított ruténiumkomplexek oldatbeli viselkedéséről, ami fontos az esetleges biológiai aktivitás megértéséhez. Az α -alahaH és a β -alahaH esetén meglehetősen lassú komplexképződést tapasztaltunk, emiatt pedig csak közelítő pontossággal tudtuk jellemezni ezeket a rendszereket. Ez nem teljesen váratlan megfigyelés, az irodalmi információk is arra utalnak, hogy míg oxigéndonor ligandumokkal általában gyors a komplexképződés, addig nitrogén- és kéndonor ligandumokkal gyakoriak a lassú folyamatok, mint ahogy ezt a kutatócsoportunkban végzett munkák is megerősítik.^{93,103,104} Mindkét ligandum esetén végeztünk további NMR-vizsgálatokat a komplexképződés időskálájának felderítésére. Az eredményt röviden összefoglalva, a lassú folyamatok bizonyos (főként az enyhén savas) pH-tartományokra korlátozódtak, ott ugyanakkor néha még 3 nap elteltével is a jelek változását tapasztaltuk. A γ -abhaH ligandum esetében viszont már gyors folyamatok játszódtak le a ruténiumionnal (a pH-egyensúly 15 percen belül beállt), itt tehát lehetőség volt a rendszer pontos oldategyensúlyi leírására.

A három rendszerben meghatározott oldategyensúlyi modelleket és stabilitási állandókat a 8. táblázat tartalmazza. Az első két ligandummal a modellek tehát csak közelítő jellegűek, arra azonban alkalmasak lehetnek, hogy a lejátszódó folyamatok trendjeit illetően levonhassunk néhány következtetést. A 2:1 fémion-ligandum aránynál mért titrálási görbék (melyeket itt nem tüntettem fel) hasonló lefutásúak, mint a félszendvics ródiumion esetében: az α -alahaH és β -alahaH esetén három ekvivalens lúgfogyást követően látszik a legnagyobb pH-ugrás, és a γ -abhaH ligandummal kapott görbe (34. ábra) is jelzi, hogy fémionfelesleg megkötése történik. A ródiumion esetén látott kedvezményezett kétmagvú szerkezet, vagyis az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ komplex tehát a ruténium esetén is jelentős szerephez jut. Összességében nagyrészt a ródiumionnál látott részecskékkal analóg szerkezetű komplexeket javasolunk a ruténium tartalmú rendszerekben, csak a lúgos pH-tartományban képződő komplexek esetében van eltérés. A komplexek jelenlétét az α -alahaH és β -alahaH esetében is megerősítik az ESI-MS eredmények, és az előbbi ligandummal a szilárd fázisú vizsgálatok is (ld. lentebb).

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – γ -abhaH rendszer titrálási -és koncentráció-eloszlási görbéi a 34. ábrán szerepelnek. A savas-semleges pH-tartományban ugyanolyan összetételű komplexek képződnek, mint az organoródium kation esetén (27/C ábra). Az $[\text{MLH}]^{2+}$ és az $[\text{M}_2\text{LH}_{-1}]^{2+}$ komplexeknek a szerkezete is ugyanolyan. A ruténiumionnal

ugyanakkor nagyobb mennyiségben képződik a monohidroxamát-koordinációjú $[\text{MLH}]^{2+}$, ami a komplex nagyobb stabilitásáról árulkodik. Ez valóban így is van, mint ahogy az a 8. táblázatból látszik, ha összehasonlítjuk a kétféle félszendvics platinafémion γ -abha-komplexeinek azonos ionerősség (0,20 M KCl) mellett meghatározott stabilitási állandóit. Ez a stabilitásbeli különbség egybevág a monohidroxámsavak esetén kapott eredményekkel is (ld. 5.2.1. rész).

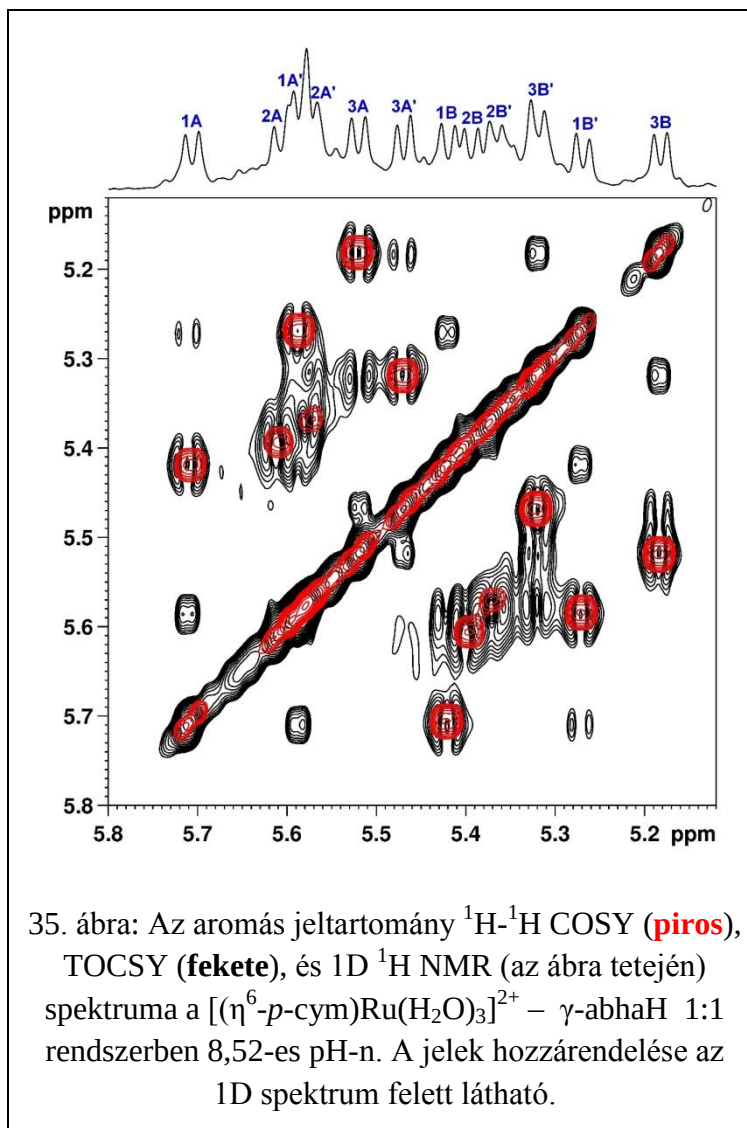


A 34. ábrán látszik, hogy $\text{pH} = 7\text{--}8$ között egy $[\text{ML}]^+$ összetételű komplex a meghatározó. A kialakulásához rendelhető $\text{p}K_{\text{MLH}} = 6,37$ -es érték túl kicsi ahhoz, hogy a szabadon deprotonálódó láncvégi aminocsoporthoz tartozzon, így ennek a komplexnek a valószínű szerkezete a héttagú (N,N) kelátgyűrűt tartalmazó monokomplex. Mint ahogy a félszendvics ródiumionnál, itt is lehetséges, hogy emellett a komplex mellett az $[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$ is jelen van a rendszerben, mint ahogy arra az NMR és ESI-MS eredmények utalnak (ld. lentebb). Ennél a kétmagvú komplexnél is a ródiumionnál bemutatottal analóg szerkezet valószínűsíthető. A pH -t tovább növelve az $[\text{MLH}_1]$ komplex alakul ki, az $[\text{ML}]^+$ -ben koordinált vízmolekula

deprotonálódásával. Az ehhez rendelhető $\text{p}K_{\text{ML}}$ érték mutatja, hogy ez a folyamat kb. egy egységgel kisebb pH -n játszódik le, mint a ródiumion esetén. Hasonló különbséget láthatunk a két félszendvics fémion között az $[\text{M}_2\text{LH}_1]^{2+}$ komplexben kötött vízmolekula deprotonálódásánál (8. táblázat), és ez a tapasztalat jól egybevág az irodalmi példákkal.¹⁰² A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – γ -abhaH rendszerben $[\text{MLH}_1]$ összetételű részecske nem

képződik, de a ruténiumion esetén a pH-metriás adatok csak az itt tárgyalt modellel voltak jól illeszthetők.

A komplexképződést itt is tanulmányoztuk ^1H NMR segítségével. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ esetén a ligandumcsere reakciók az NMR-időskálán általában lassabbak, így a különböző részecskék jelei legtöbbször külön láthatóak a spektrumokban. Ez ugyanakkor komplikáltabbá is teheti a spektrumokat a sok, gyakran egymással átfedő jel miatt. Így történt ez a vizsgált rendszereink esetében is, a kapott spektrumok legtöbbször nehezen elemezhetők voltak. Ennél a félszendvics kationnál azonban az aromás ligandum szerkezete lehetőséget ad a 2D NMR vizsgálatokra, a para-cimol aromás hidrogénjei ugyanis spin-spin csatolásban vannak egymással. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+} - \gamma\text{-abhaH}$ 1:1 rendszerről 8,5-ös pH-nál felvett 1D és 2D ^1H NMR spektrumok a 35. ábrán szerepelnek.



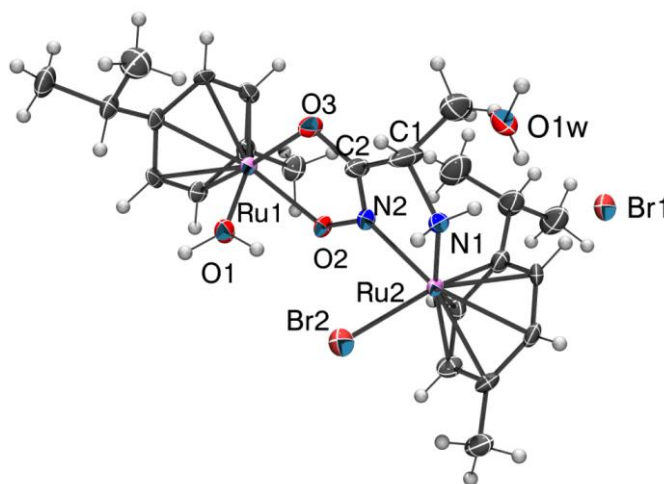
Az ábra felső részén lévő 1D spektrumon az aromás protonok régiója látható. Alapesetben egyetlen részecskénél a páronként kémiaiilag ekvivalens protonok két dublettet adnak a spektrumban, azonban itt láthatóan többféle ruténium-környezet van jelen, ami megnehezíti az átfedő jelek hozzárendelését. Az ugyanazon mintáról felvett COSY, és TOCSY spektrumok viszont megmutatják, hogy három különböző spinrendszer van jelen, melyekben az aromás protonok kémiaiilag nem ekvivalenssé válnak (a jelek hozzárendelése az 1D spektrum felett látható). A pH-metriás koncentráció-eloszlásban (34.

ábra) ezen a pH-n csak két fő részecske látható, ez pedig megerősíti azt, hogy az $[\text{ML}]^+$ -ként feltüntetett részecskének valójában többféle szerkezete lehet.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohidroxamát rendszerekben képződő komplexek ESI-MS paramétereit a 9. táblázat tartalmazza. A ródiumionhoz hasonlóan itt is mind kimutathatók voltak a leírt részecskék, és itt is megjelentek az $[\text{M}_2\text{L}_2]$ típusú molekulaionok, melyek valószínűsítik ezen szerkezetek jelenlétét a lúgos pH-tartományban.

A vizsgált ruténium -és ródium-aminohidroxamát komplexek előállítására számos kísérletet végeztünk. Ezek során az oldószert, az ellenion minőségét, a fémion-ligandum arányt, a reakcióidőt és néhány egyéb paramétert változtatva kellett megtalálnunk a megfelelő körülményeket. A kétmagvú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})]^{2+}$ komplexek előállítása vizes oldatból bázis, és valamilyen nagyméretű ellenion jelenlétében sikerült, közepes hozammal. A két előállított komplexet (1 és 2) elemanalízis, IR, ESI-MS és ^1H NMR módszerekkel jellemeztük, és a kapott eredmények összhangban voltak a várt összetétellel. Mindkét komplexből sikerült egykristályokat előállítani, és a szerkezetüket röntgendiffrakciós módszerrel meghatározni. A bromidtartalmú komplex szerkezetét a 36. ábrán láthatjuk. A komplexek krisztallográfiai paramétereit a 6. táblázatban, a legfontosabb kötéstávolság -és kötésszög értékek pedig a 7. táblázatban láthatók.

A 36. ábrán látszik, hogy a komplex a várt kétmagvú szerkezetet tartalmazza, ahol a többszörösen deprotonált $\alpha\text{-alahaH}_{-1}$ hídligandum két fémorganikus kationt köt össze, melyekhez az (O,O)- és (N,N) kelátképző donorcsoportjaival koordinálódik. Az egyik fémcentrum harmadik

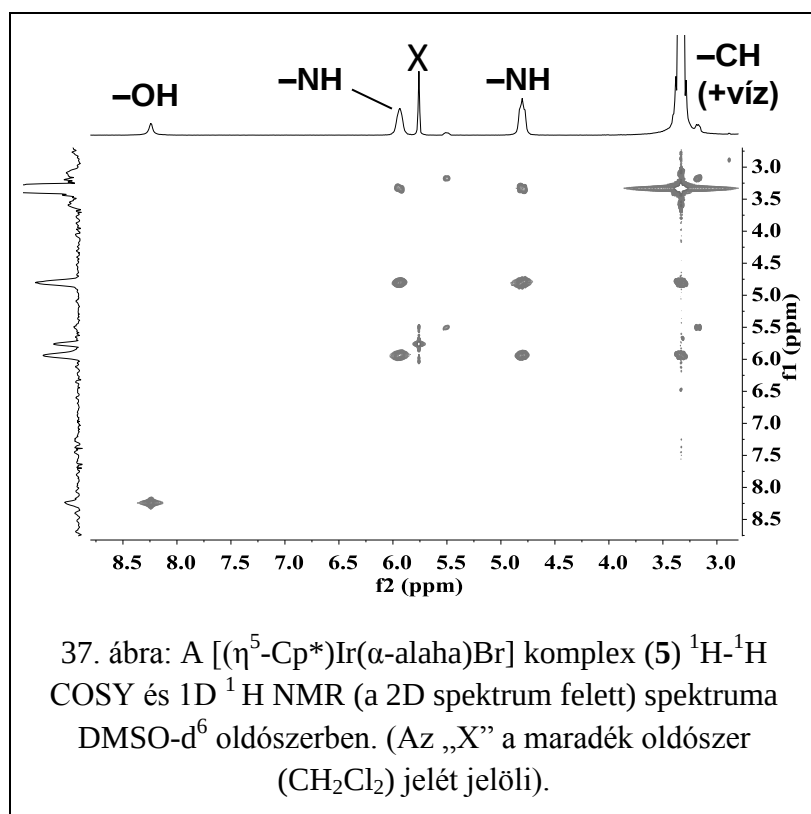


36. ábra: A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_{-1})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}] \cdot \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1) röntgendiffrakciós szerkezete.

koordinációs helyét egy vízmolekula, a másikat egy bromidion foglalja el, a töltést pedig egy további bromid egyenlíti ki az elemi cellában. A másik előállított komplex ugyanilyen szerkezetű, csak ott bromid helyett klorid kötődik az egyik fémcentrumhoz, ellenionként pedig egy BF_4^- anion szerepel. A két komplex szerkezetében nincs jelentős különbség; a kialakuló koordinatív kötések kötéshossz értékei gyakorlatilag megegyeznek a két

vegyületnél (leszámítva az eltérő ruténium-halogenid kötéseket, ld. 7. táblázat). Ezek a vegyületek jelentik az első példát az irodalomban erre a kétmagvú, $[M_2A]$ típusú kötémódra a platinafém-aminohidroxamát komplexek körében. Próbálkoztunk a másik két aminohidroxámsav ruténium komplexeinek előállításával is, de ezek a kísérletek nem jártak sikerrel.

Sajnos hasonlóképpen sikertelenek voltak a félszendvics ródium - aminohidroxamát komplexek előállítására tett kísérletek is. Egyik esetben sem sikerült tiszta és stabil vegyületet szintetizálni. Ezért megpróbáltuk a szintéziseket az analóg $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationnal is, melynek sikeresen előállítottuk az α -alaninhidroxamát komplexét (5), bromidionok jelenlétében. Az analitikai eredmények egy egymagvú komplexről árulkodtak, melyet sikerült is intakt molekulaionként kimutatni ESI-MS módszerrel (ld. 4.2.2. fejezet). A szerkezetének felderítésére 2D NMR méréseket végeztünk DMSO- d_6 oldószerben, a kapott spektrum a 37. ábrán látható.



Az ábra felső részén az 1D ^1H NMR spektrum részlete látható, a jelhozzárendelésekkel együtt. DMSO-ban mérve a molekula lazított hidrogénjei is láthatóvá válnak. Néhány csepp D_2O hozzáadására ezek a hidrogének a nehézvízzel való cserefolyamatban deuterálódnak, így a jeleik eltűnnek a spektrumból, és a maradék víz jelének eltolódásával előtűnik a

ligandum metin csoportjának jele is 3,33 ppm-nél. A COSY spektrumon jól látszik, hogy az aminocsoport két $-\text{NH}$ protonja a metin hidrogénnel, és egymással is csatolásban van, tehát nem ekvivalensek. Ennek oka pedig az, hogy a komplexben az irídium sztereogén centrummá válik az aszimmetrikus koordinációs szféra miatt. Ezek az NMR-eredmények összhangban vannak korábbi irodalmi eredményekkel hasonló irídium komplexekre,²¹⁸ és

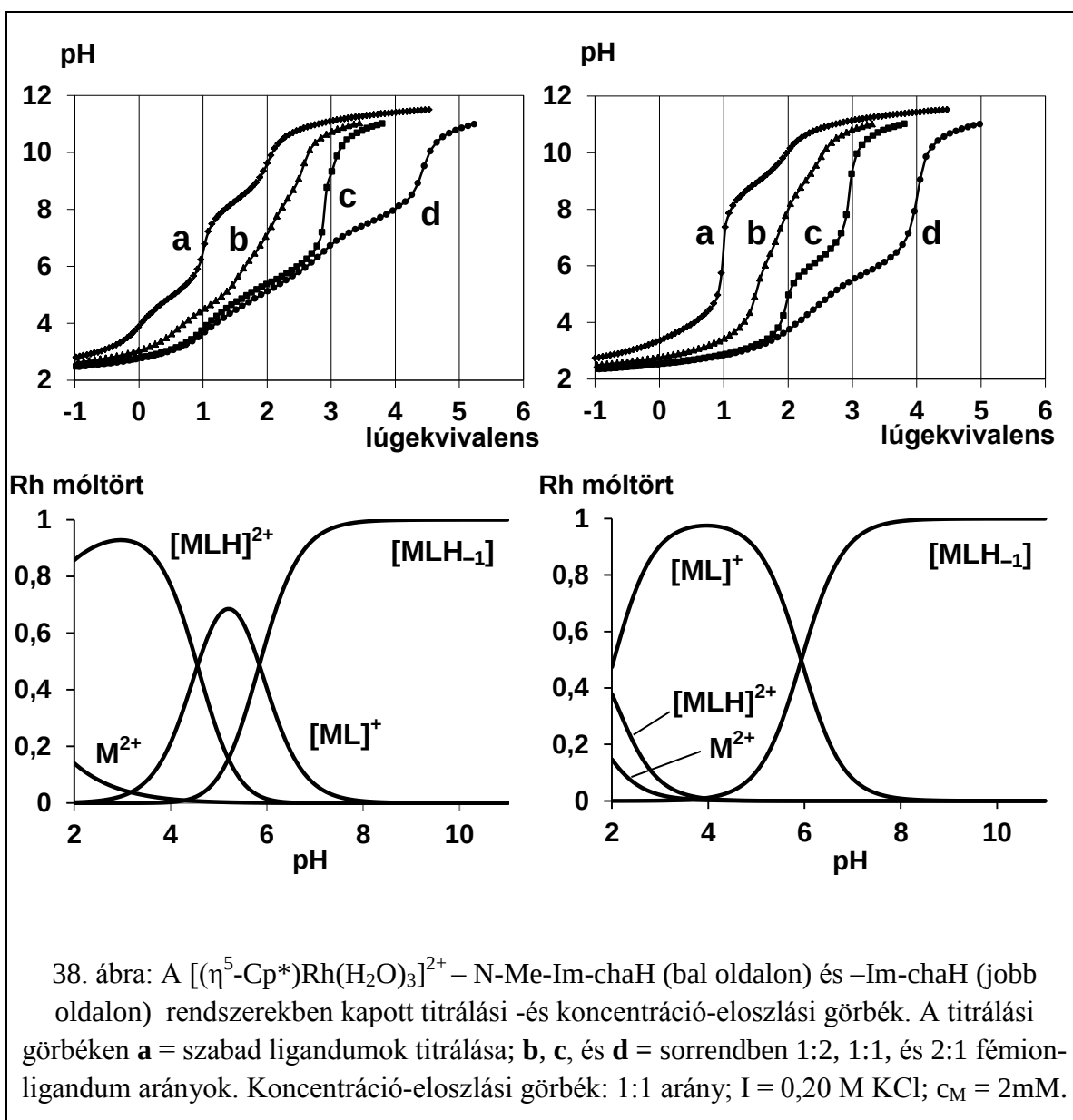
nagymértékben megerősítik azt, hogy a komplex a fentebb leírt $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\alpha\text{-alaha})]^+$ komplexszel megegyező, (N,N) kelátos szerkezetű.

5.2.3 Félszendvics platinafémoon – imidazol hidroxámsav rendszerek vizsgálatai

A harmadik ligandumtípus, amivel a félszendvics platinafémoonok kölcsönhatását tanulmányoztuk, az imidazol hidroxámsavak. Ezek a molekulák az aminosavakhoz hasonló szerkezetűek, de itt a hidroxámsavcsoporttal kelátképző helyzetben egy imidazolgyűrű nitrogén donoratomja van. A két vizsgált imidazol hidroxámsav az imidazol-4-karbohidroxámsav (Im-chaH) és annak szekunder analógja, az N-metil-imidazol-4-karbohidroxámsav (N-Me-Im-chaH, lásd 13. ábra). Ezekkel a molekulákkal nem csak azt vizsgálhatjuk, hogy az α -helyzetű aminocsoport imidazol nitrogénre cserélése milyen hatást gyakorol a komplexképződésre, hanem ezen felül azt is, hogy a hidroxamát nitrogén komplexképződésből való kizárásának milyen hatása van az ilyen típusú ligandumok esetén. Ezúttal is a $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationokkal való kölcsönhatást vizsgáltuk oldategyensúlyi szempontból, az eddig bemutatott módszerekkel. A komplexképződést 0,20 M KCl ionerősség mellett tanulmányoztuk, mivel a ligandumokat hidroklorid formában állítottuk elő. (Először itt is a trifluoracetát-sókat próbáltuk meg előállítani az irodalmi recepteket módosítva, de azok a szintézisek nem vezettek egységes, tiszta anyagokhoz.) A ródiúmmal itt is gyorsak voltak a komplexképződési folyamatok. A ruténiumion esetén azonban széles pH-tartományban csapadékképződést tapasztaltunk az Im-chaH ligandummal, már 1-2 mM koncentrációnál is, ami miatt az oldategyensúlyi vizsgálatok nem voltak lehetségesek. Az N-Me-Im-chaH ligandummal csapadékképződést nem tapasztaltunk, de a lejátszódó folyamatok az α -alahaH és β -alahaH ligandumokhoz hasonlóan lassúak voltak.

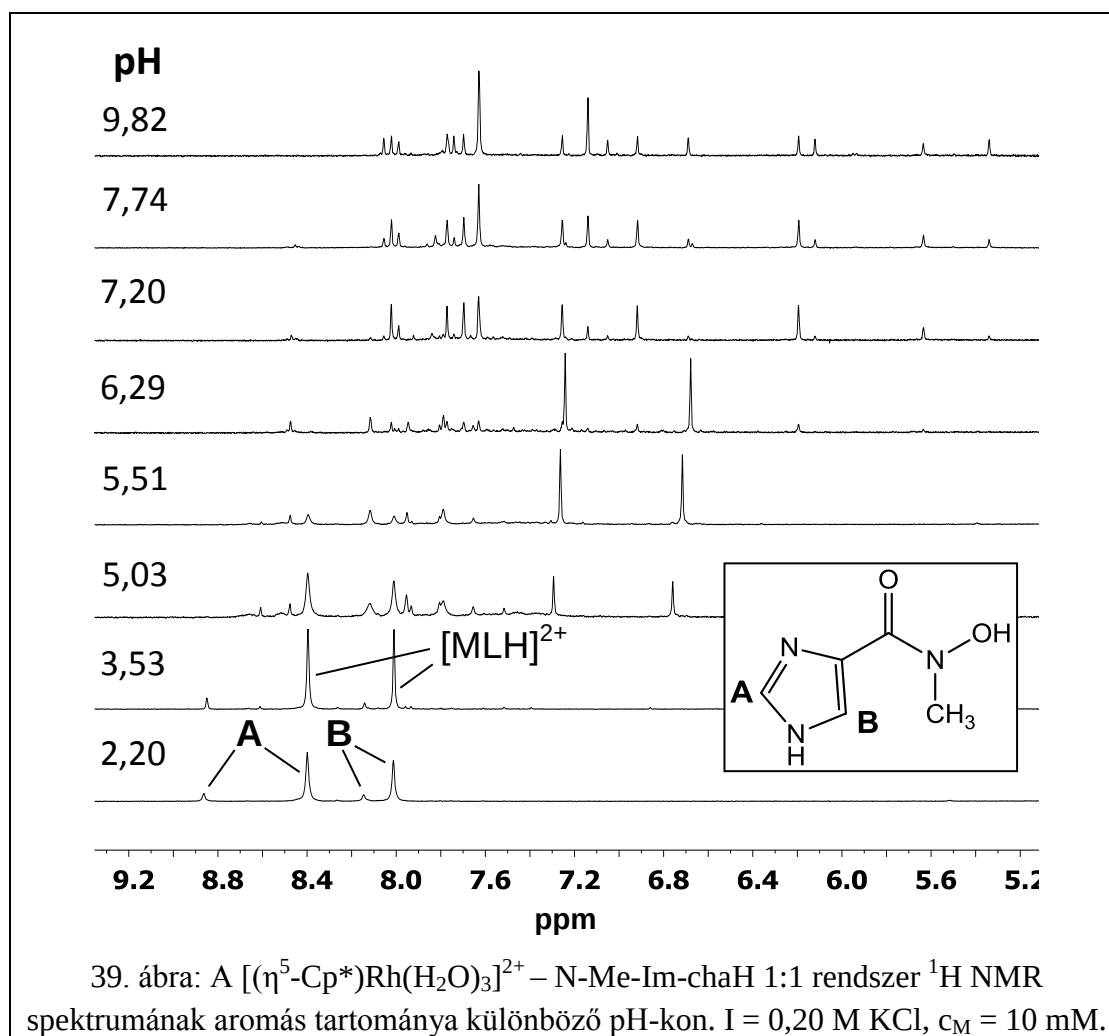
A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – imidazol hidroxámsav rendszerekben mért titrálási görbék, valamint az 1:1 fémoon-ligandum arányra számított koncentráció-eloszlási görbéik a 38. ábrán láthatók. Az N-Me-Im-chaH esetén 1:1 fémoon-ligandum aránynál már pH = 7-ig három ekvivalens lúgfogyást látunk, ami arra utal, hogy az imidazolgyűrű nitrogén donoratomja(i) is részt vesznek a komplexképződésben. Érdekes továbbá, hogy e fölött a pH fölött a továbbiakban egyáltalán nem látszik újabb lúgfogyasztó folyamat, ami a kialakuló komplex nagy stabilitására utal. A 2:1 aránynál rögzített titrálási görbe pH ~ 6,5-

ig gyakorlatilag együtt fut az 1:1 aránynál mért görbével, ami hasonló folyamatokról árulkodik. E fölött a pH fölött viszont újabb 1,5 ekvivalens lúgfogyás látszik pH ~ 9,5-ig, ami egybeesik a szabad félszendvics ródium akvakation hidrolízisének tartományával 0,20 M KCl ionerősség esetén. Mindez arra utal, hogy a ligandum nem képes fémion felesleget megkötni. Az imidazol hidroxámsavak vizsgált rendszereiben képződő komplexek összetétele és stabilitási állandói a 10. táblázatban láthatók. Abban, hogy a kapott összetételekhez szerkezetet tudjunk rendelni, segítségünkre voltak még az NMR spektrumok, melyek közül a 39. ábrán mutatok be egy spektrumsorozatot a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – N-Me-Im-chaH rendszerről.

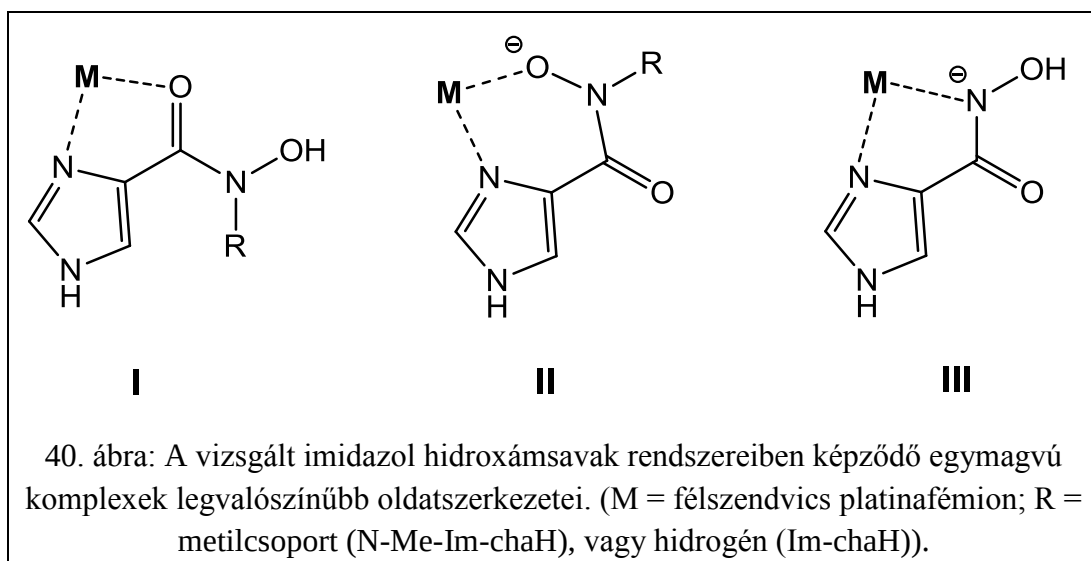


10. táblázat: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ –és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ –imidazol hidroxámsav rendszerekben képződő komplexek stabilitását jellemző $\lg\beta$ értékek. ($T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,20\text{ M KCl}$. *Dőlt betűvel* a ruténiumion esetén, ahol a lassú komplexképződés akadályozta a pontos méréseket. Az értékek utáni zárójelben a 3σ standard deviáció értéke szerepel).

fémion	$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$		$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$
ligandum	N-Me-Im-cha	Im-cha	N-Me-Im-cha
$[\text{MLH}]^{2+}$	15,37(5)	14,53(6)	15,5(3)
$[\text{ML}]^+$	10,82(5)	12,63(5)	11,8(3)
$[\text{MLH}_1]$	4,84(5)	6,56(5)	5,3(3)
$[\text{M}_2\text{LH}_1]^{2+}$	–	10,92(6)	–
$[\text{M}_2\text{LH}_2]^+$	–	5,06(5)	–



A 39. ábrán láthatjuk, hogy a szekunder ligandummal a komplexképződés savas pH-n az $[MLH]^{2+}$ komplexszel indul, amely már 2,2-es pH-nál tartalmazza a ligandum nagy részét, míg a szabad ligandum jelei már igen kis intenzitásúak, ami jól egybevág a pH-metriás adatokkal (38. ábra). Ebben a részecskében az imidazolgyűrű hidrogénjei közül a 2-es helyzetűnek, vagyis a hidroxámsavcsoporttól távolabbinak változik meg jobban a kémiai környezete a szabad liganduméhoz viszonyítva, ami a gyűrű N3 nitrogénjének koordinációjára utal. Így az $[MLH]^{2+}$ legvalószínűbb szerkezetében a ligandum öttagú ($O_{\text{karbonil}}, N_{\text{imidazol}}$) keláttal kötődik a fémcentrumhoz, ezt a 40. ábra I. szerkezete szemlélteti. Az enyhén savas pH-tartományban (ld. 38. ábra) egy $[ML]^+$ összetételű komplex képződik, melynek a stabilitása jelentősen nagyobb, mint a meahaH ligandumnál látott hidroxamátokomplexé (ld. 3. és 10. táblázat). Ez arra utal, hogy ez a részecske sem hidroxamátokelátot tartalmaz, helyette valószínűbb a hattagú ($N_{\text{imidazol}}, O_{\text{hidroxamát}}$) koordináció (40. ábra/II. szerkezet), melyet korábban már leírtak az imidazol hidroxámsavak esetén.⁶⁵



pH > 7 esetén az eredmények szerint már más jellegű komplexek képződnek. Az imidazol hidroxámsavak rendszereiben az ESI-MS mérések során detektált komplexek adatait a 11. táblázat összegzi. A táblázatból jól látszik, hogy ezen ligandumok esetén mind a ruténium- mind a ródiumionnal – a legsavasabb mintákat leszámítva – többmagvú komplexeket detektáltunk. Ezekhez hasonló három- és négymagvú részecskéket az aminohidroxámsavak rendszereiben nem láttunk.

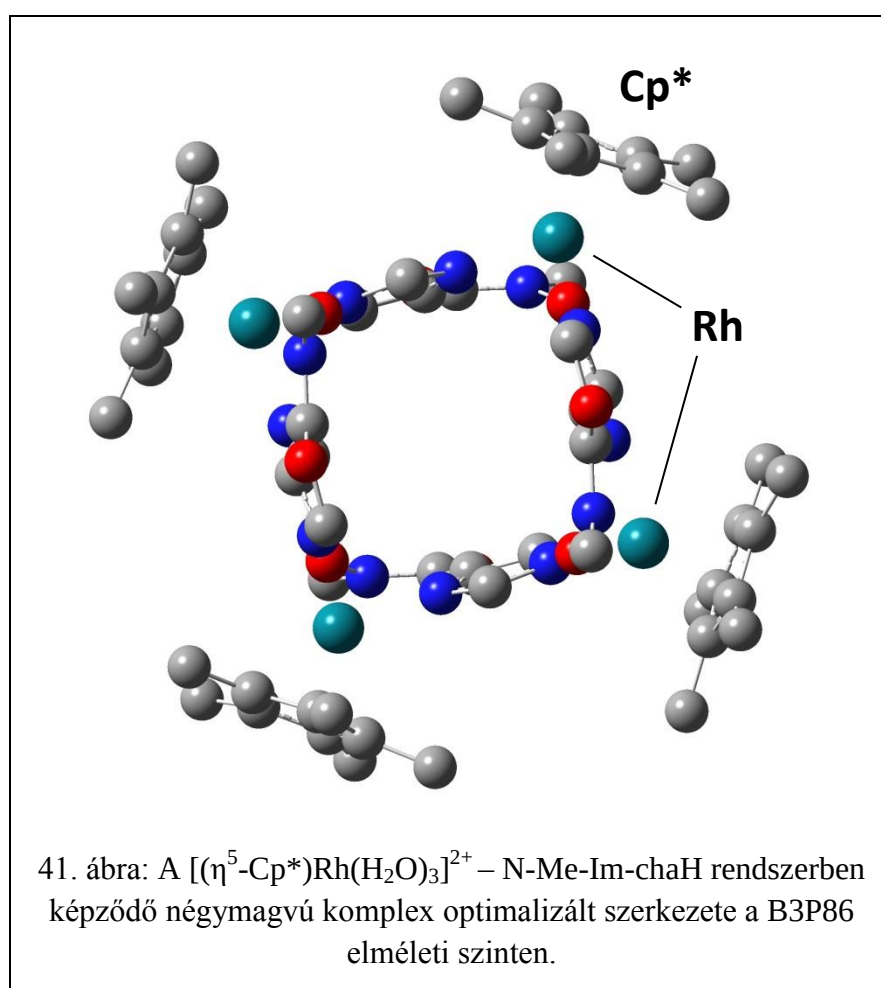
11. táblázat: A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ - és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – imidazol hidroxámsav rendszerekben detektált komplexek mért és számított ESI-MS m/z értékei, valamint előfordulásuk pH-függése.

fémion	ligandum	pH	részecske	m/z mért	m/z számított
$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$	Im-chaH	3,01; 8,93	$[\text{ML}]^+$	364,051	364,053
		3,01	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	727,096	727,098
		8,93	$[\text{M}_4\text{L}_4\text{H}_{-3}+\text{K}^+]^{2+}$	746,079	746,076
		8,93	$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-3}+\text{K}^+]^+$	1128,101	1128,099
		8,93	$[\text{M}_4\text{L}_4\text{H}_{-3}]^+$	1453,200	1453,189
	N-Me-Im-chaH	3,08; 5,43	$[\text{ML}]^+$	378,072	378,068
		5,43	$[\text{M}_4\text{L}_4\text{H}_{-1}]^{3+}$	503,763	503,755
		5,43	$[\text{M}_4\text{L}_4\text{H}_{-2}]^{2+}$	755,138	755,129
		5,43	$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-2}]^+$	1132,192	1132,190
	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	Im-chaH ^a	–	$[\text{ML}]^+$	362,045
–			$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	723,083	723,082
N-Me-Im-chaH		3,38; 7,22	$[\text{ML}]^+$	376,061	376,060
		7,22	$[\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}]^+$	750,115	750,114
		7,22; 10,16	$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-2}]^+$	1125,166	1125,167
		7,22	$[\text{M}_4\text{L}_4\text{H}_{-3}]^+$	1499,217	1499,220
		7,22; 10,16	$[\text{M}_3\text{L}_3\text{H}_{-3}+\text{K}^+]^+$	1163,124	1163,123

^a metanolban mérve

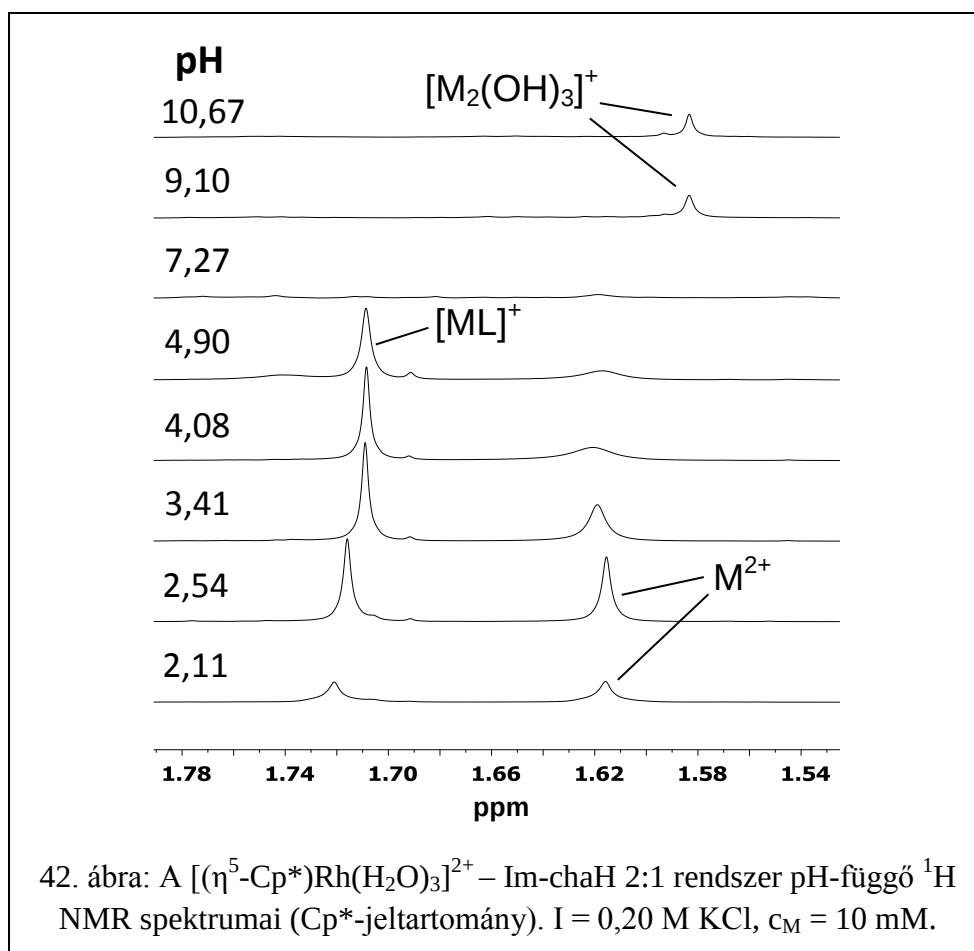
A 39. ábrán a $\text{pH} \geq 7,2$ tartományban látható meglehetősen nagyszámú jel alátámasztani látszik ezeknek a többmagvú komplexeknek a létét. (Az itt nem feltüntetett Cp^* jeltartomány hasonlóan nagyszámú jelet tartalmaz.) A pH-metriás számítások és a mért lúgfogyás (38. ábra) alapján ezek a komplexek $[(\text{MLH}_{-1})_x]$ összetétellel adhatók meg a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – N-Me-Im-chaH rendszerben (többmagvú komplexeknél $x > 1$). Az 1:1 aránynál mért titrálási görbén (38. ábra) látszik, hogy a harmadik proton disszociációjához 5,5-6 körüli pK érték tartozik, ami – az irodalmi példák alapján¹⁰⁰ – túl kicsi érték ahhoz, hogy a ródiunion harmadik koordinációs helyén lévő vízmolekula deprotonálódásához tartozzon. Mindezek arra utalnak, hogy az imidazolgyűrű N1 nitrogénjének részvételével, a hattagú ($\text{N}_{\text{imidazol}}, \text{O}_{\text{hidroxamát}}$) kelátot tartalmazó $[\text{ML}]^+$ komplexek imidazolát hidakon való összekapcsolódásával alakulnak ki a többmagvú komplexek. Valószínűleg gyűrűs szerkezetekről van szó, melyekhez hasonlókra több példát is láttunk az irodalomban a félszendvics platinafémissionok esetében (ld. 2.3.5 rész), és

konkrétan a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation esetén a fent leírtéhoz hasonló szerkezetű, szintén imidazolát hidakat tartalmazó többmagvú komplexekről is beszámoltak nemrégiben.²¹⁹ A detektált négymagvú komplex javasolt szerkezetét DFT számításokkal támasztottuk alá. A komplex két különböző izomerjének tudtuk optimalizálni a geometriáját, melyek a Cp^* ligandumok és az imidazolhidroxamát egységek elrendeződésében különböznek. A stabilabb izomert a 41. ábra mutatja be, melyen a fémionokat a világoskék gömbök jelölik. Ehhez a szerkezethez 37 kJ/mol-al kisebb energia tartozik mint a másik izomerhez, valószínűleg a nagyméretű Cp^* egységek szterikusan kedvező, egymástól távoli helyzete miatt.



A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+} - \text{Im-chaH}$ rendszerben kapott 1:1 fémion-ligandum arányú titrálási görbén (38. ábra) már $\text{pH} \sim 4,5$ -ig két proton szorul le a ligandumról a komplexképződés során, ami arra utal, hogy savas pH-tartományban más szerkezetű részecskék képződnek, mint a szekunder ligandummal. $\text{pH} > 5$ esetén ugyanakkor a görbe

szinte megegyezik az N-Me-Im-chaH rendszerével, ami hasonló folyamatokra utal. A primer ligandumnál a 2:1 aránynál mért görbe már 4-es pH alatt elválna az ekvimoláris rendszerben mérttől, vagyis az Im-chaH fémionfelesleget is meg tud kötni. Az ezzel járó folyamat kb. 8,5-ös pH-ra fejeződik be, és közelítőleg 4 ekvivalens lúgfogyással jár. E fölött a pH fölött 11-es pH-ig nem látszik újabb lúgfogyasztó folyamat sem az ekvimoláris, sem a fémionfelesleget tartalmazó rendszerben. Ez ennél a ligandumnál is stabil többmagvú komplexek képződését jelezheti, amit a többi vizsgálómódszerrel kapott eredmények is valószínűsítene (ld. 11. táblázat). A fémionfelesleg mellett képződő komplexek szerkezetéről ugyanakkor nem jutottunk további információkhoz, sem az alább részletezett NMR-mérések, sem pedig az ESI-MS vizsgálatok során (ahol fémionfelesleget tartalmazó mintákat is vizsgáltunk, de csak ugyanazokat a részecskéket detektáltuk, mint az ekvimoláris mintákban). A komplexképződés ebben a rendszerben is egy $[MLH]^{2+}$ részecskével indul. A 2:1 fémion-ligandum aránynál mért pH-függő NMR-spektrumokon (42. ábra) látszik, hogy pH = 2,1-nél a ligandum már egy egész ekvivalens ródiumiont köt (az itt látható két Cp*-jel integrál arányai 1,02 és 1,00), hasonlóan a szekunder ligandumhoz (39. ábra).



Emellett a jelek egész más jellegű pH-függést mutatnak, mint a megfelelő monohidroxámsav, az α -alahaH esetén (20. ábra). Mindez arra utal, hogy a szekunder ligandumhoz hasonlóan az $[\text{MLH}]^{2+}$ itt is öttagú ($\text{O}_{\text{karbonil}}, \text{N}_{\text{imidazol}}$) koordinációjú. Az $[\text{MLH}]^{2+}$ NMR-jele a pH növelésével a nagyobb térerő felé tolódik, és a spektrumokat a titrálási görbékkel összevetve az e folyamat során, a pH $\sim 3,5$ -4-re kialakuló komplex lesz az $[\text{ML}]^+$. Ennek a stabilitása két nagyságrenddel nagyobb, mint az N-Me-Im-chaH ligandummal képződő azonos összetételű részecskéé (10. táblázat), ami eltérő szerkezetre utal. Ehhez az α -alahaH-val kapott eredményeket is hozzávéve az $[\text{ML}]^+$ bizonyára öttagú (N,N) kelátot tartalmaz (40. ábra/ III.szerkezet).

5-ös pH felett a két ligandum esetén az 1:1 fémion-ligandum aránynál kapott titrálási- és koncentráció-eloszlási görbék (38. ábra) nagyon hasonló lefutása, továbbá az ESI-MS mérések során detektált hasonló összetételű részecskék (11. táblázat) arra utalnak, hogy a szekunder ligandumhoz hasonlóan az Im-chaH esetén is többmagvú komplexek képződnek. Ezek jelen esetben is $[(\text{MLH}_{-1})_x]$ összetétellel adhatók meg, de szerkezetük valószínűleg különbözik a szekunder ligandumnál feltételezettől, amit az eltérő stabilitási állandók is megerősítenek (10. táblázat). Az Im-chaH esetén az $[\text{ML}]^+$ komplexben a ligandum hidroxámsavcsoportja még szabad, így a többmagvú komplexek képződése valószínűleg itt indul meg. Ugyanakkor a félszendvics platinafémionoknak már csak egy szabad koordinációs helye van, ami a hidroxamát $-\text{OH}$ egyfogú koordinációját teszi csak lehetővé, így valószínűleg ez a donortom köti össze a fémcentrumokat a képződő gyűrűs szerkezetű komplexekben.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation esetén oldhatósági korlátokba ütköztünk a primer imidazol hidroxámsavval, ami nem tette lehetővé az oldategyensúlyi méréseket. Az N-Me-Im-chaH esetén nem állt fenn ilyen probléma, bár a komplexképződés meglehetősen lassú volt, így az α -alahaH és a β -alahaH esetéhez hasonlóan csak közelítő stabilitási állandók adhatók meg a képződő komplexekre (10. táblázat). Minden valószínűség szerint hasonló összetételű és szerkezetű részecskék képződnek, mint a ródiumion esetében. Ezt alátámasztják a tapasztalt lassú folyamatok, ami a ruténiumionnal kapott eddigi eredmények alapján az imidazol nitrogén koordinációjára utal. Másrészt pedig az ESI-MS mérések során ugyanolyan összetételű részecskéket detektáltunk, mint a félszendvics ródiumionnal (11. táblázat).

5.3 Biológiai tesztek

Az általam előállított öt új fémkomplex *in vitro* rákellenes hatását Prof. Jana Kasparkova és munkatársai vizsgálták meg. Az A2780 petefészekrák (ciszplatinra érzékeny), MCF-7 mellrák, és HeLa méhnyakrák sejtvonalakon mind az öt komplexet tesztelték; továbbá a ruténium komplexeket az SKOV-3 petefészekrák és HCT-116 vastagbélrák sejtvonalakon is. Az irídium komplexet a DU-145 prosztatatarák és A-549 tüdőrák sejtvonalakon is tesztelték; továbbá vizsgálták a komplex A2780 sejtek általi felvételét is. Ez összesen 21 különböző tesztet jelent, 7 ráksejtvonalon. Sajnos mindegyik komplex IC_{50} értéke $>100 \mu M$ az említett sejtvonalakon. Egyedül a **(3)** mutatott citotoxikus hatást a vizsgált koncentráció-tartományban, de a kapott $IC_{50} = 79,3 \pm 1,6 \mu M$ (az A2780 sejtvonalon) még mindig jócskán elmarad a kívánt $\leq 10 \mu M$ tartománytól. Ha a kapott eredményeket az irodalomban leírt, hasonló szerkezetű komplexek rákellenes hatásával hasonlítjuk össze, a következő megállapításokat tehetjük: A ródium-monohidroxamát komplexek **(3 és 4)** a kutatócsoportunkban korábban előállított ruténium és ozmium analógjaikhoz⁹⁴ hasonlóan inaktívnak bizonyultak, a fémion minősége tehát úgy tűnik nem befolyásolja a rákellenes hatást ezeknél a komplexeknél. Az aktivitás hiányára részben magyarázatot adhat az a korábbi tapasztalat, miszerint az organoródium kation elveszíti az (O,O) kelátképző ligandumot a szérum fehérjékkel való kölcsönhatás során.¹⁰⁰ Az irídium-komplexhez **(5)** hasonló szerkezetű $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir(en)(Cl)}]\text{PF}_6$ is inaktív volt a korábbi tesztek során,¹⁶⁶ a diamin ligandum azonos keláttagszámú aminohidroxamára cserélése tehát nem hozott előrelépést. A ruténium komplexek **(1 és 2)** inaktivitása pedig azt mutatja, hogy az inertebb ($N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroxamát}}$) koordinációs mód bevezetése a hidroxamát (O,O) kelát mellé nem növelte a vegyületek biológiai aktivitását.

A tapasztalt inaktivitás megértéséhez vizsgálták az **(5)** komplex A2780 sejtek általi felvételét is, a ciszplatinnal összehasonlítva. A sejtekben mérhető irídium -és platinaszintet ICP-MS módszerrel határozták meg, miután 5 órán át kezelték a sejteket a komplexekkel $10 \mu M$ koncentrációban. Érdekes módon a sejtek a platinánál 2,4-szer több irídiumot vettek fel (Ir: $44 \pm 2 \text{ pmol}/10^6$ sejt; Pt: $18 \pm 3 \text{ pmol}/10^6$ sejt). Ez arra utal, hogy az **(5)** komplex könnyen áthatol a sejtmembránon, ami egybeesik az ugyanezen sejtvonalon hasonló szerkezetű irídium komplexekre kapott irodalmi eredményekkel.¹⁶⁶ Ennek megfelelően az aktivitás hiánya valószínűleg inkább a biológiai célpontokkal való korlátozott kölcsönhatásra vezethető vissza.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A rákos megbetegedések kezelésének kutatása a modern orvostudomány egyik sarokköve, az egyik fontos területét pedig az új rákgyógyszerek kifejlesztése jelenti. A kemoterápiás szerek egyik fontos csoportját jelentik a ciszplatin, és a vele szoros rokonságban álló második generációs platina(II)-komplexek, amelyek viszont nem mutatnak kellő szelektivitást a rákos sejtek irányába, így gyakran okoznak nem kívánt mellékhatásokat. Emiatt folyamatosan kutatják egyéb átmenetifém-komplexek rákellenes hatását, melyek közül a legígéretesebb eredményeket ruténium komplexekkel érték el a klinikai tesztek során. Mivel ezen vegyületek esetén valószínűleg a Ru(II) forma a ténylegesen bioaktív speciesz, az utóbbi időben intenzíven kutatják a félszendvics szerkezetű fémorganikus Ru(II)-komplexeket, valamint a hasonló szerkezetű félszendvics Os(II)-, Rh(III) -és Ir(III)-komplexeket. Kelátképző ligandumként a kiváló komplexképző tulajdonságú hidroxámsavakat alkalmaztuk. Ezek számos képviselője mutat valamilyen jellegű biológiai aktivitást, köztük antitumor hatást is, így a félszendvics platinafém-komplexeiket előállítva lehetséges, hogy megnövekedett rákellenes hatású vegyületekhez juthatunk. Ennek megfelelően a doktori munkám során a félszendvics platinafémion – hidroxámsav kölcsönhatásokat vizsgáltuk oldatfázisban és szilárd fázisban egyaránt, valamint célunk volt az előállított vegyületek rákos sejteken való biológiai tesztje is.

A monohidroxámsavakkal kapott eredményeket összefoglalva elmondhatjuk, hogy a meahaH ligandummal történt vizsgálatok jó lehetőséget adtak arra, hogy képet alkothassunk a különböző félszendvics platinafémionok hidroxámsav típusú ligandumokkal való kölcsönhatásáról oldatban. Az eredmények mind a négy fémorganikus kation esetén stabil $[ML]^+$ összetételű monohidroxamát-komplexek kialakulását mutatták, melyekben a fémcentrumok három szabad koordinációs helyéből kettőt foglal el a meahaH ligandum, egyet pedig vízmolekula. Ezek a komplexek a ruténium -és ródiumionok szinte teljes mennyiségét tartalmazzák fiziológiás pH-n, ugyanakkor a ligandum ilyen körülmények között már nem képes megkötni a félszendvics ozmium -és irídiumionokat azok hidrolízisre való nagyfokú hajlama miatt. Az ahaH ligandummal – ahol csak a két *4d* platinafémionnal történtek vizsgálatok – a monokomplexek mellett mindkét fémorganikus kation esetén többmagvú részecskék is képződnek oldatban. A ródiumionnal képződő $[M_2L_2H_{-1}]^+$ dimer komplex szerkezete hasonló a kutatócsoportunkból származó irodalmi példákéhoz. Ezt a komplexet sikerült szilárd formában is előállítanunk és a szerkezetét röntgendiffrakciós mérésekkel igazolnunk. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru(H_2O)_3]^{2+}$ – ahaH rendszerben

ugyanakkor, a DFT számítások eredményét is figyelembe véve, egy hárommagvú, $[M_3L_3H_2]^+$ összetételű részecske (és lúgos közegben ennek deprotonált formája) valószínűsíthető, melyben az acetohidroxamát molekulák nitrogén donoratomjai is részt vesznek a koordinációban.

A monohidroxámsavakkal végzett oldategyensúlyi vizsgálatok tehát rávilágítottak arra, hogy eltérő jellegű komplexek képződnek oldatban a primer –és a szekunder molekulák esetén, a félszendvics platinafémionokkal való kölcsönhatásban. A szilárd fázisú vizsgálataink ugyanakkor azokat a trendeket mutatták, melyeket a kutatócsoportunkban korábban leírtak a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru(H_2O)_3]^{2+}$ – monohidroxámsav rendszerekben, vagyis azt, hogy a ligandum rendűsége nem befolyásolja a képződő komplexek szerkezetét, azt az egyéb koordinálódó ligandumok jelenléte határozza meg. Ilyen ligandumok hiányában a ródiúmmionnal is szimmetrikus, hídhelyzetű aha^- ligandumokat tartalmazó komplexet állítottunk elő, míg a benzohidroxámsavval kloridionok jelenlétében egymagvú, klasszikus monohidroxamát komplexet kaptunk.

Mivel a kutatócsoportunkban korábban előállított félszendvics ruténium -és ozmium-monohidroxamát komplexek nem mutattak citotoxikus hatást a tesztelt ráksejtvonalakon, így doktori munkám fő célkitűzése volt az ilyen típusú kationok kölcsönhatásának vizsgálata olyan hidroxámsav-származékokkal, melyek a hidroxamátcsoporthoz képest kelátképző helyzetben további koordinálódni képes nitrogén donoratomot tartalmaznak. Ehhez az aminoszénhidroxámsavakat választottuk, ahol primer amino nitrogén a szóban forgó további donoratom, mely a vizsgált α -, β - és γ -származékokban egyre távolabb van a hidroxamátcsoporttól, így tanulmányozható volt a kelátagszám komplexképződésre gyakorolt hatása is. Az oldategyensúlyi vizsgálatok során lassú komplexképződést tapasztaltunk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru(H_2O)_3]^{2+}$ ion α -alahaH és β -alahaH ligandumokkal alkotott rendszereiben, így az ezen rendszerekben végbemenő folyamatokat csak közelítő pontossággal tudtuk leírni. A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)Rh(H_2O)_3]^{2+}$ kation viszont mindegyik aminoszénhidroxámsavval gyors kölcsönhatásban vesz részt, így itt adhattuk meg a félszendvics platinafémion – aminoszénhidroxámsav rendszerek kvantitatív oldategyensúlyi leírását.

A három rendszerben lejátszódó komplexképződés igen változatos képet mutat. A vizsgált aminoszénhidroxamátok, nagymértékben hasonló szerkezetük ellenére, különböző összetételű és stabilitású komplexeket képeznek a félszendvics ródiúmmionnal. Mivel a ligandumok mindegyike többféle komplexképző donorcsoporttal rendelkezik, a képződő komplexek izomer szerkezetekként lehetnek jelen. Ezért, hogy javaslatot tehesünk a

legvalószínűbb szerkezetükre, modell vegyületek használatával határoztuk meg a különböző kelátok pH-függő, látszólagos stabilitását. Az eredményeink szerint az α -alahaH esetén 1:1 fémion-ligandum aránynál szinte a teljes vizsgált pH-tartományban az etiléndiamin szerű koordináció a meghatározó, egymagvú komplexek formájában. A β -alahaH és γ -abhaH ligandumoknál ugyanakkor sokkal inkább előtérbe kerül a fémkorona típusú komplexekben látotthoz hasonló $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ típusú koordináció, ahol a ligandum egyszerre két félszendvics platinafémiont köt meg az (O,O)- és (N,N) kelátképző donorcsoportjaival. 7-es pH felett viszont e két utóbbi ligandummal is eltérő szerkezetű komplexek képződnek, melynek legfőbb oka az (N,N) kelátgyűrű növekvő mérete. Míg a β -alahaH esetén a képződő részecskékben megmarad az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ stabil alapváza, addig a γ -abhaH ligandumnál már a hidroxamátó típusú koordináció kerül előtérbe. Az utóbbi esetben képződő kétmagvú komplexet intramolekuláris hidrogénkötés is stabilizálja, mint ahogy arra a DFT számítások eredménye rámutatott. Fémion felesleg esetén viszont már hasonló képet mutat a három rendszer: ekkor mindhárom ligandumnál az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ és deprotonált változatai a meghatározó komplexek, ami jól jelzi, hogy ez a típusú szerkezet – melyet számos, főként fémkorona komplexben leírtak már – igen jellemző az aminohidroxamátokra általában. További közös vonás, hogy a ligandumok hatékonyan képesek megkötni az organoródium kationt az enyhén savastól egészen az erősen lúgos pH-tartományig, megakadályozva a megfelelő hidroxidokomplex kialakulását. A felállított oldategyensúlyi modelleket mindegyik ligandum esetén ^1H NMR és ESI-MS módszerekkel is alátámasztottuk.

A félszendvics ruténium -és ródiumionok közötti közvetlenebb összehasonlításra a γ -abhaH ligandum adott lehetőséget, amelynél az előbbi kationnal is gyors volt a komplexképződés. A kétféle kationnal felállított oldategyensúlyi modellek nem teljesen azonosak, ugyanakkor a ruténium komplexek valamivel nagyobb stabilitását mutatják. Megjegyzendő az is, hogy ezzel a ligandummal a félszendvics ruténiumion esetén izomer szerkezetek egyidejű jelenléte lehetséges a semleges-lúgos pH-n képződő részecskék vonatkozásában, ahogy arra a 2D NMR eredmények is rámutattak.

A kimutatott aminohidroxamát komplexek szilárd fázisban való előállítására és jellemzése az α -alahaH esetén sikerült a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationokkal. A ruténiumion esetén az $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ komplexet állítottuk elő, két vegyület formájában, különböző ellenionokkal. A valószínűsített szerkezetüket röntgendiffrakciós mérésekkel is igazolni tudtuk. Az irídiumionnal kapott vegyület egymagvú komplex,

szerkezete pedig a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – α -alahaH rendszerben képződő $[\text{ML}]^+$ komplexével analóg, amit 2D NMR méréssel is igazoltunk.

Az aminohidroxámsavakkal végzett vizsgálatok folytatásaként tanulmányoztuk a fent említett félszendvics ruténium -és ródiunion imidazol hidroxámsavakkal való oldatbeli kölcsönhatását is, hogy felderíthessük az amino nitrogén imidazol nitrogénre való cseréjének hatását. Ehhez egy primer és egy szekunder ligandumot választottunk, amelyekkel a ligandum rendűségének hatását is vizsgálhattuk. A ruténiumion esetén itt is lassú kinetika, továbbá oldhatóságbeli problémák is korlátozták a vizsgálatokat, azonban a félszendvics ródiunionnál nem merültek fel ilyen korlátozó tényezők. Az eredmények hasonló összetételű egymagvú komplexek képződését jelzik a savas pH-tartományban a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – imidazol hidroxámsav rendszerekben. Az imidazol nitrogén ezen komplexek mindegyikében részt vesz a koordinációban már erősen savas pH-tól kezdve, ahol a karbonil oxigénnel képez kelátot a ródiunionhoz koordinálódva. Az $[\text{ML}]^+$ összetételű komplexeknél viszont már szerkezeti különbség mutatkozik: míg a szekunder ligandumnál a hidroxamát oxigén részvételével képződik hattagú kelát, addig a primer származék esetén a hidroxamát nitrogén részvételével létrejön a még nagyobb stabilitású öttagú (N,N) kelát. Ezen ligandumokkal semleges és lúgos közegben mutatkozik a legnagyobb eltérés az aminohidroxámsavakhoz képest. Itt ugyanis az $[\text{ML}]^+$ komplexekből kiindulva többmagvú részecskék alakulnak ki, melyek stabilan kötik a fémorganikus kationt még pH = 10 felett is. Ezeknek a három -és négymagvú komplexeknek a jelenlétét az ESI-MS mérések mindkét ligandumnál igazolták. A szekunder ligandum esetén DFT számításokkal mutattuk meg, hogy ezek a részecskék valószínűleg gyűrűs szerkezetűek, és stabilak lehetnek oldatban is.

Nemzetközi együttműködő partnerünk segítségével az előállított hidroxamátokomplexek többféle ráksejtvonalon való biológiai tesztjét is elvégeztük, azonban a vegyületek nem mutattak citotoxikus hatást a releváns koncentráció-tartományokban. Az irídiumkomplex (5) esetében megvizsgálták a vegyület rákos sejtek általi felvételét is a ciszplatinnal való összehasonlításban. Az eredmények az irídium jelentős mértékű felhalmozódását mutatták a sejtekben, ami arra utal, hogy a vegyület képes átjutni a sejtmembránon, így a citotoxikus hatás elmaradása valószínűleg inkább a sejten belüli célmolekulákkal való korlátozott kölcsönhatásra vezethető vissza. A jövőbeli kutatások során a rákellenes hatás növelésére egy lehetséges út a nagyobb méretű, lipofilebb tulajdonságú hidroxámsavak ligandumként való alkalmazása, melyekkel talán növekedhetne a komplexek citotoxikus hatása.

7. SUMMARY

Fighting against cancer is one of the most important issues in modern medicine. Within it, the field where chemistry and chemical knowledge can be used effectively is the development of new chemotherapeutics. Cisplatin and the second-generation platinum(II)-complexes carboplatin and oxaliplatin represent the only metal complexes currently used in clinic. They are effective against various tumors, but lack selectivity, which causes several undesired side effects. For this reason there has been a continuous research in the past few decades for other effective metal-based chemotherapeutics with less side effects. The most promising results have been achieved with ruthenium compounds, and the organometallic half-sandwich Ru(II)-complexes – as well as the half sandwich Os(II)-, Rh(III) -and Ir(III)-complexes – are among the best studied candidates for future metallodrugs. Hydroxamic acids are effective chelating ligands toward various metal ions and they show biological activity in several ways. Hydroxamate-based siderophores are responsible for iron uptake in microorganisms, several hydroxamic acids are good metalloenzyme inhibitors, and some of them possess antitumor activity, like suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) which is used in clinic in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Therefore, combination of half-sandwich platinum metal ions with hydroxamate-type ligands may lead to new compounds with improved antitumor activity. In accordance with this our goal was to study the interaction between these two classes of compounds both in solution and in the solid state, by means of pH-potentiometry, ESI-MS, spectroscopic (NMR, IR, X-ray diffraction), and other analytical and computational methods; and also to test the *in vitro* cytotoxicity of the prepared complexes.

We studied the complexation of the half-sandwich platinum metal ions with the secondary monohydroxamate, N-methyl-acetohydroxamic acid (meahaH), and the primary acetohydroxamic acid (ahaH). With the former ligand solution studies were performed with one representative of each platinum metal ions mentioned above, namely the $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ions. The results showed the formation of stable mononuclear complexes with $[\text{ML}]^+$ stoichiometry containing the so-called hydroxamate type 5-membered (O,O) chelate. In these species a water molecule takes the third coordination site of the half-sandwich metal ion and its deprotonation in the basic pH-range leads to the formation of mixed hydroxido complexes with $[\text{MLH}_{-1}]$ composition. At physiological pH the ligand

binds almost all of the ruthenium and rhodium ions in the $[ML]^+$ complex, but cannot prevent the complete hydrolysis of the osmium -and iridium cations, because of the generally more pronounced hydrolytic activity of the latter two. On the other hand, with the primary ligand ahaH, both the ruthenium and rhodium ions form stable oligonuclear species in solution (beside the mononuclear complexes with (O,O) chelates). We have identified a dinuclear complex with $[M_2L_2H_{-1}]^+$ stoichiometry in the case of the rhodium ion, and an interesting trinuclear one of $[M_3L_3H_{-2}]^+$ composition with its ruthenium counterpart. DFT calculations were performed in the case of the trinuclear species, and the results showed the direct coordination of the hydroxamate nitrogens to the metal centres. The solution studies mentioned above showed remarkable difference between primary and secondary monohydroxamates in the complexation with half-sandwich platinum metal ions, but this was not the case in the solid state. The prepared rhodium-monohydroxamate complexes showed similar structural properties to their half-sandwich ruthenium -and osmium analogues described earlier from our laboratory. With ahaH the dinuclear complex was obtained and its structure was proven by X-ray diffraction method. It has a symmetric structure with bridging aha^- ligands as it was seen earlier in the ruthenium-meahaH complex. On the other hand, in the presence of coordinating chloride ions a mononuclear benzohydroxamate complex was prepared with a chloride in the third coordination site of the metal centre.

The half-sandwich ruthenium -and osmium – monohydroxamate complexes prepared earlier in our laboratory did not show cytotoxic effect on cancer cell lines, therefore the main goal of our work was to investigate the complex formation processes with hydroxamate-derivatives containing additional nitrogen donor atoms in different chelatable positions relative to the hydroxamate function. The best-known examples of these compounds are the aminohydroxamic acids, and we chose the α -alaninehydroxamic acid (α -alahaH), β -alaninehydroxamic acid (β -alahaH) and γ -aminobutirohydroxamic acid (γ -abhaH), which are capable of forming different sized (N,N)-chelates with the metal ions, beside the (O,O)-chelate rings. Solution equilibrium studies were carried out with the ruthenium -and rhodium ions, but slow processes occurred with the former cation, which made it possible to perform adequate solution studies only with the rhodium ion.

In the $[(\eta^5-Cp^*)Rh(H_2O)_3]^{2+}$ – aminohydroxamate systems different species were detected with different composition and stability. The ligands contain multiple sets of donor atoms, thus the complexes can be present in isomeric structures. Therefore, we determined the pH-dependent conditional stability of the possible chelates with the use of

model compounds. After that it was easier to suggest a structure for the different complexes present at different pH values in the investigated systems. According to the results, with the α -alahaH ethylenediamine-like coordination takes place in the whole studied pH-range at 1:1 metal ion to ligand ratio, in the form of mononuclear complexes. With β -alahaH and γ -abhaH, however, dinuclear complexes of $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ stoichiometry are also formed in the equimolar systems, especially with the former ligand. In these species the aminohydroxamates connect two organometallic cations, coordinating with their (O,O)-donor sets to one metal centre and with (N,N)-donor sets to the other. At neutral and basic pH values, dinuclear complexes of $[M_2L_2]^{2+}$ and $[M_2L_2H_{-1}]^+$ composition are formed with these two ligands, but with different structures. The β -alaninehydroxamate complexes retain the stable structure of the $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ species, with the stepwise coordination of an additional ligand molecule to the remaining coordination sites of the metal centres. With γ -abhaH, however, the dinuclear structure formed contain the hydroxamate (O,O)-chelates because of the far lower stability of the seven-membered (N,N)-chelate. The $[M_2L_2H_{-1}]^+$ complex formed in this system is also stabilized by an intramolecular hydrogen bond between the hydroxamate ligands, as DFT calculations have shown it. Although there are remarkable differences between the equimolar $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – aminohydroxamate systems, the ligands interact with the rhodium ion in a similar way at metal ion excess. In these cases the major complexes formed are the $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ species and their deprotonated forms, indicating the importance of this structure with this type of ligands, as it was seen in many examples earlier in the class of metallacrown complexes. Another common feature of the studied aminohydroxamates is that they are all effective chelating ligands for the half-sandwich rhodium ion, and can prevent its hydrolysis even above pH = 10.

Direct comparison of these results with the half-sandwich ruthenium – aminohydroxamate systems can only be made in the case of the γ -abhaH where the complex formation was fast also with the ruthenium ion. Although the equilibrium models are not exactly the same with the two organometallic cations, they show the somewhat higher stability of the ruthenium complexes. It is also noteworthy that, according to the 2D NMR results, the ruthenium complexes detected at neutral and alkaline pH values can be present in different isomeric structures simultaneously.

Solid state studies were also carried out with the aminohydroxamates, and three α -alaninehydroxamate complex with the $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ –and $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ions were prepared and characterized successfully. The two ruthenium

compounds are the dinuclear $[M_2LH_{-1}]^{2+}$ complex with different counter anion sets. We have proven their proposed structure also with X-ray diffraction method. The iridium complex is a mononuclear structure in which the ligand coordinates to the metal centre via its (N,N)-donor set, as it was seen with the $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ion in the $[\text{ML}]^+$ species. This structural assignment was proven with 2D NMR measurements.

We also investigated the complex formation processes of the above mentioned half-sandwich ruthenium -and rhodium ions with the imidazole hydroxamic acids, imidazole-4-carboxyhydroxamic acid (Im-chaH) and its N-methylated secondary analogue (N-Me-Im-chaH). With these ligands we could explore the effect of the amino nitrogen – imidazole nitrogen change on the complex formation processes. With the ruthenium ion slow ligand exchange processes and also solubility problems (with the primary ligand) hampered the measurements, but this was not the case for the $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ion. With the latter half-sandwich metal ion the two imidazole hydroxamate form similar mononuclear complexes in the acidic pH-range, with the coordination of the imidazole nitrogen as low as pH = 2. First, this imidazole nitrogen forms a five membered chelate with the carbonyl oxygen in the case of both ligands. Then, a six membered ($\text{N}_{\text{imidazole}}, \text{O}_{\text{hydroxamate}}$)-chelate is formed with the secondary ligand, and an even more stable five membered ($\text{N}_{\text{imidazole}}, \text{N}_{\text{hydroxamate}}$)-chelate with the primary analogue. In the neutral and basic pH-range however, these systems show different picture compared to the aminohydroxamates. Namely, stable oligonuclear complexes formed with both ligands, and these bind the half-sandwich metal ion even above pH = 10. The formation of these trinuclear and tetranuclear species was unambiguously supported by ESI-MS measurements with both organometallic cations (also in the $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – (N-Me-Im-chaH) system). DFT calculations confirmed a ringed structure for these species with the secondary ligand. It is formed from the mononuclear complexes containing the six membered ($\text{N}_{\text{imidazole}}, \text{O}_{\text{hydroxamate}}$)-chelate.

In the frame of an international cooperation the group of Prof. Jana Kasparkova tested the *in vitro* cytotoxic effect of the prepared hydroxamate complexes on different cancer cell lines, but the compounds did not show cytotoxicity in the micromolar concentration range. To gain a deeper insight into this result, cellular uptake studies were carried out with the iridium – α -alaninehydroxamate complex in comparison with cisplatin. Interestingly, the amount of iridium taken up by the cancer cells was more than twice as the amount of platinum from cisplatin, which suggests that our iridium complex can penetrate through the cell membrane effectively, and the lack of cytotoxicity is probably due to the limited interactions with the biological target molecules within the cell.

TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK

Az értekezés alapját képező közlemények:

3. Péter László Parajdi-Losonczi, Péter Buglyó, Hana Skakalova, Jana Kasparkova, Norbert Lihi and Etelka Farkas: **Half-sandwich type rhodium(III)–aminohydroxamate complexes: the role of the position of the amino group in metal ion binding**, *New Journal of Chemistry*, **42** (2018) 7659-7670. (Impakt Faktor: 3,269 (2016))

2. Péter Buglyó, Péter L. Parajdi-Losonczi, Attila C. Bényei, Norbert Lihi, Linda Bíró and Etelka Farkas: **Versatility of Coordination Modes in Complexes of Monohydroxamic Acids with Half-Sandwich Type Ruthenium, Rhodium, Osmium and Iridium Cations**, *ChemistrySelect*, **2** (2017) 8127-8136.

1. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **$[(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ Binding Capability of Aminohydroxamates – A Solution and Solid State Study**, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **160** (2016) 236-245. (Impakt faktor: 3,348 (2016))

Az értekezésben nem tárgyalt közlemények:

2. Daniele Sanna, Valeria Ugone, Giuseppe Sciortino, Péter Buglyó, Zsolt Bihari, Péter László Parajdi-Losonczi and Eugenio Garribba: **$\text{V}^{\text{IV}}\text{O}$ complexes with antibacterial quinolone ligands and their interaction with serum proteins**, *Dalton Transactions*, **47** (2018) 2164-2182 (Impakt Faktor: 4,029 (2016))

1. Etelka Farkas, Orsolya Szabó, Péter L. Parajdi-Losonczi and István Pócsi: **Mn(II)/Mn(III) and Fe(III) binding capability of two *Aspergillus fumigatus* siderophores, desferricrocin and N' , N'' , N''' -Triacetylfusarinine C**, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **139** (2014) 30-37 (Impakt faktor: 3,348 (2016))

Előadások:

5. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila Csaba, Lihi Norbert, Bíró Linda, Mikó Diána, Horváth Anita, Farkas Etelka és Buglyó Péter: **Félszendvics platinafémionok monohidroxamát-komplexei: a hidroxamát-N szerepe oldat- és szilárd fázisú kölcsönhatásokban.** 51. *Komplexxémiai Kollokvium*, Balatonvilágos, Magyarország, 2017. május 29.-31.

4. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **Organometallic ruthenium- and rhodium aminohydroxamate complexes**. *8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, Moszkva, Oroszország, 2016. szeptember 4.-8.

3. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila, Godó Attila, Mikó Diána, Horváth Anita, Lihi Norbert, Farkas Etelka és Buglyó Péter: **Félszendvics szerkezetű platinafémionok kölcsönhatása primer és szekunder monohidroxámsavakkal**. *50. Komplexkémiái Kollokvium*, Balatonvilágos, Magyarország, 2016. május 30. - június 1.

2. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila, Kováts Éva, Timári István, Buglyó Péter, Tereza Radosova Muchova, Jana Kasparkova és Vojtech Novohradsky: **A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatásának vizsgálata aminohidroxámsavakkal**. *I. Debreceni Röntgendiffrakciós Kerekasztal*, Debrecen, Magyarország, 2016. január 20.

1. Parajdi-Losonczi Péter László, Bényei Attila, Kováts Éva, Timári István és Buglyó Péter: **A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatásának vizsgálata aminohidroxámsavakkal**. *49. Komplexkémiái Kollokvium*, Siófok, Magyarország, 2015. május 26.-28.

Posztterek:

3. Péter László Parajdi-Losonczi, Norbert Lihi, Attila Csaba Bényei, Diána Mikó, Anita Horváth, Linda Bíró, Etelka Farkas and Péter Buglyó: **Monohydroxamate complexes of half-sandwich platinum metal ions – A solution and solid state study**. *14th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry*, Toulouse, Franciaország, 2017. június 7.-10.

2. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **Organometallic ruthenium- and rhodium aminohydroxamate complexes**. *8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, Moszkva, Oroszország, 2016. szeptember 4.-8.

1. Péter László Parajdi-Losonczi, Attila Csaba Bényei, Éva Kováts, István Timári, Tereza Radosova Muchova, Vojtech Novohradsky, Jana Kasparkova and Péter Buglyó: **Interaction of half-sandwich ruthenium, and –rhodium ions with aminohydroxamic acids**. *13th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, Budapest, Magyarország, 2016. augusztus 28. – szeptember 1.

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 A.H. Blatt, „Organic Synthesis Collection”, 2. kiadás, Wiley, New York, 1943.
- ⁴ D. A. Brown, W. K. Glass, R. Mageswaran and S. A. Mohamed, „¹H and ¹³C NMR studies of isomerism in hydroxamic acids”, *Magn. Res. Chem.*, **29** (1991) 40-45.
- ⁵ D. A. Brown, W. K. Glass, R. Mageswaran and B. Girmay, „cis-trans isomerism in monoalkylhydroxamic acids by ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR spectroscopy”, *Magn. Reson. Chem.*, **26** (1988) 970-973.
- ⁶ D. A. Brown, R. A. Coogan, N. J. Fitzpatrick, W. K. Glass, D. E. Abuksima, L. Shields, M. Ahlgren, K. Smolander, T. T. Pakhanen, T. A. Pakhanen and M. Peräkylä, „Conformational behaviour of hydroxamic acids: *ab initio* and structural studies”, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*, (1996) 2673-2679.
- ⁷ A. L. Crumbliss, „CRC Handbook of Microbial Iron Chelates”, Ed.: G. Winkellmann, CRC, Boca Raton, FL., 1991.
- ⁸ E. Farkas, E. Kozma, M. Pethő, K.M. Herlihy and G. Micera, „Equilibrium studies on copper(II)- and iron(III)-monohydroxamates”, *Polyhedron*, **17** (1998) 3331-3342.
- ⁹ M. T. Craudle, R. D. Stevens and A. L. Crumbliss, „Dissociation Kinetics of (N-Methylacetohydroxamato)iron(III) Complexes: A Model for Probing Electronic and Structural Effects in the Dissociation of Siderophore Complexes”, *Inorg. Chem.*, **33** (1994) 4077-4085.
- ¹⁰ H. Kehl, „Chemistry and Biology of Hydroxamic Acids”, Karger, New York, 1982.
- ¹¹ A. M. Albrecht-Gary and A. L. Crumbliss, „Metal Ions in Biological Systems”, 35. kiadás, H. Sigel and A. Sigel (eds.), Marcel-Dekker, Inc, New York 1998.
- ¹² Z. Hou, C. J. Sunderland, T. Nishio and K. N. Raymond, „Preorganization of Ferric Alcaligin, Fe₂L₃. The First Structure of a Ferric Dihydroxamate Siderophore”, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 5148-5149.
- ¹³ G.P. Ellis, G.B. West (ed.), „Progress in Medicinal Chemistry”, Elsevier, New York, 1991.
- ¹⁴ S. Desroches, F. Biron and G. Berthon, „Aluminum speciation studies in biological fluids Part 5. A quantitative investigation of Al(III) complex equilibria with desferrioxamine, 2,3-dihydroxybenzoic acid, Tiron, CP20 (L1), and CP94 under physiological conditions, and computer-aided assessment of the aluminum mobilizing capacities of these ligands in vivo”, *J. Inorg. Biochem.*, **75** (1999) 27-35.
- ¹⁵ E. M. F. Muri, M. J. Nieto, R. D. Sindelar and J. S. Williamson, „Hydroxamic Acids as Pharmacological Agents”, *Current Med. Chem.*, **9** (2002) 1631-1653.
- ¹⁶ C.J. Marmion, J.P. Parker and K.B. Nolan, „Hydroxamic acids: an important class of metalloenzyme inhibitors”, Jan Reedijk, Kenneth Poepelmeier (Eds.), „Comprehensive Inorganic Chemistry II: From Elements to Applications”, 3, Elsevier, 2013, 684–708.
- ¹⁷ D. T. Puerta and S. M. Cohen, „A Bioinorganic Perspective on Matrix Metalloproteinase Inhibition”, *Current Topics in Med. Chem.*, **4** (2004) 1551-1573.
- ¹⁸ J. C. Powers and J. W. Harper, „Proteinase Inhibitors”, Ed.: A. J. Barrett, G. Salvesen, Elsevier, 1986.
- ¹⁹ P. A. Marks and W. S. Xu, „Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy”, *J. Cell. Biochem.*, **107** (2009) 600–608.

- ²⁰ O. Moradei, C. R. Maroun, I. Paquin and A. Vaisburg, „Histone Deacetylase Inhibitors: Latest Developments, Trends and Prospects”, *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*, **5** (2005) 529-560.
- ²¹ M.S. Finnin, J.R. Donigian, A. Cohen, V.M. Richon, R.A. Rifkind, P.A. Marks, R. Breslow and N.P. Pavletich, „Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors”, *Nature*, **401** (1999) 188–193.
- ²² D. M. Griffith, B. Szócs, T. Keogh, K. Yu. Suponitsky, E. Farkas, P. Buglyó and C. J. Marmion, „Suberoylanilide hydroxamic acid, a potent histone deacetylase inhibitor; its X-ray crystal structure and solid state and solution studies of its Zn(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(III) complexes”, *J. Inorg. Biochem.*, **105** (2011) 763–769.
- ²³ D. Griffith, K. Krot, J. Comiskey, K. B. Nolan and C. J. Marmion, „Monohydroxamic acids and bridging dihydroxamic acids as chelators to ruthenium(III) and as nitric oxide donors: syntheses, speciation studies and nitric oxide releasing investigation”, *Dalton Trans.*, (2008) 137–147.
- ²⁴ G. Schwarzenbach and K. Schwarzenbach, „Hydroxamatkomplexe I. Die Stabilität der Eisen(III)-Komplexe einfacher Hydroxamsäuren und des Ferrioxamins B”, *Helv. Chim. Acta*, **46** (1963) 1390-1400.
- ²⁵ G. Anderegg, F. L`Eplattenier and G. Schwarzenbach, „Hydroxamatkomplexe II. Die Anwendung der pH-Methode”, *Helv. Chim. Acta*, **46** (1963) 1400-1408.
- ²⁶ G. Anderegg, F. L`Eplattenier and G. Schwarzenbach, „Hydroxamatkomplexe III. Eisen(III)-Austausch zwischen Sideraminen und Komplexonen. Diskussion der Bildungskonstanten der Hydroxamatkomplexe”, *Helv. Chim. Acta*, **46** (1963) 1409-1422.
- ²⁷ E. Farkas, H. Csóka and I. Tóth, „New insights into the solution equilibrium of molybdenum(VI)–hydroxamate systems: ¹H and ¹⁷O NMR spectroscopic study of Mo(VI) desferrioxamine B and Mo(VI)–monohydroxamic acid systems”, *Dalton Trans.*, (2003) 1645-1652.
- ²⁸ E. Farkas, O. Szabó, P. L. Parajdi-Losonczy, Gy. Balla and I. Pócsi, „Mn(II)/Mn(III) and Fe(III) binding capability of two *Aspergillus fumigatus* siderophores, desferricrocin and N', N'', N'''-triacetylfulsarinine C”, *J. Inorg. Biochem.*, **139** (2014) 30–37.
- ²⁹ E. Farkas, H. Csóka, G. Micera and A. Dessi, „Copper(II), nickel(II), zinc(II), and molybdenum(VI) complexes of desferrioxamine B in aqueous solution”, *J. Inorg. Biochem.*, **65** (1997) 281-286.
- ³⁰ C. P. Brink and A. L. Crumbliss, „Kinetics, mechanism, and thermodynamics of aqueous iron(III) chelation and dissociation: influence of carbon and nitrogen substituents in hydroxamic acid ligands”, *Inorg. Chem.*, **23** (1984) 4708-4718.
- ³¹ H. M. Irving and R. J. P. Williams, „637. The stability of transition-metal complexes”, *J. Chem. Soc.*, (1953) 3192-3210.
- ³² P. Buglyó, K. Lénárt, M. Kozsup, A. Cs. Bényei, É. Kováts, I. Sóvágó and E. Farkas, „[Pd(en)(H₂O)₂]²⁺ and [Pd(pic)(H₂O)₂]²⁺ complexation by monohydroxamic acids: A solution equilibrium and solid state approach”, *Polyhedron*, **100** (2015) 392–399.
- ³³ B. Kurzak, K. Kurzak and J. Jezierska, „Solution properties of Cu(II)-L- α -alaninehydroxamic acid”, *Inorg. Chim. Acta*, **125** (1986) 77-82.
- ³⁴ B. Kurzak, K. Kurzak and J. Jezierska, „Solution properties of Cu(II)-L- α -leucinehydroxamic acid”, *Inorg. Chim. Acta*, **130** (1986) 189-193.
- ³⁵ E. B. Paniago and S. Carvalho, „The formation constants and structures of copper(II)-glycinehydroxamic acid complexes”, *Inorg. Chim. Acta*, **92** (1984) 253-257.
- ³⁶ E. Leporati, „Complex formation equilibria between 2-amino-N-hydroxyacetamide and 2-amino-N-hydroxypentanamide and cobalt (II), nickel(II), copper(II), and hydrogen ions in aqueous solutions”, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1986) 2587-2592.

- ³⁷ D. Fournand, J.-L. Pirat, F. Bigey, A. Arnaud and P. Galzy, "Spectrophotometric assay of aliphatic monohydroxamic acids and α -, β -, and γ -aminohydroxamic acids in aqueous medium", *Anal. Chim. Acta*, **353** (1997) 359-366.
- ³⁸ F. Dallavalle, G. Folesani, A. Sabatini, M. Tegoni and A. Vacca, "Formation equilibria of ternary complexes of copper(II) with (S)-tryptophanhydroxamic acid and both D- and L-amino acids in aqueous solution", *Polyhedron*, **20** (2001) 103-109.
- ³⁹ J. J. Bodwin, A. D. Cutland, R. G. Malkani and V. L. Pecoraro, "The development of chiral metallacrowns into anion recognition agents and porous materials", *Coord. Chem. Rev.*, **216-217** (2001) 489-512.
- ⁴⁰ B. Kurzak, H. Kozłowski and E. Farkas, "Hydroxamic and aminohydroxamic acids and their complexes with metal ions", *Coord. Chem. Rev.*, **114** (1992) 169-200.
- ⁴¹ É. A. Enyedy, H. Csóka, I. Lázár, G. Micera, E. Garribba and E. Farkas, "Effects of side chain amino nitrogen donor atoms on metal complexation of aminohydroxamic acids: New diaminohydroxamates chelating Ni(II) more strongly than Fe(III)", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (2002) 2632-2640.
- ⁴² B. Kurzak, A. Kamecka, K. Bogusz and J. Jezierska, "Coordination modes of histidine- or methioninehydroxamic acids in copper(II) mixed-ligand complexes with ethylenediamine in aqueous solution", *Polyhedron*, **26** (2007) 4223-4227.
- ⁴³ E. Farkas, T. Kiss and B. Kurzak, "Microscopic dissociation processes of alaninehydroxamic acids", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (1990) 1255-1257.
- ⁴⁴ E. Farkas, E. Kozma, T. Kiss, I. Tóth and B. Kurzak, "Role of the NH_3^+ moiety in iron(III)-, aluminium(III)- and gallium(III)-aminohydroxamate interactions", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1995) 477-481.
- ⁴⁵ B. Kurzak and E. Farkas, "Nickel(II) and zinc(II) complexes of β -alaninehydroxamic acid", *J. Coord. Chem.*, **28** (1993) 203-207.
- ⁴⁶ E. Farkas, K. Megyeri, L. Somsák and L. Kovács, "Interaction between Mo(VI) and siderophore models in aqueous solution", *J. Inorg. Biochem.*, **70** (1998) 41-47.
- ⁴⁷ E. Farkas, H. Csóka, G. Bell, D. A. Brown, L. P. Cuffe, N. J. Fitzpatrick, W. K. Glass, W. Errington and T.J. Kemp, "Oxygen versus nitrogen co-ordination in complexes of Mo(VI) and hydroxamate derivatives of α -amino acids: equilibrium, structural and theoretical studies", *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 2789-2794.
- ⁴⁸ P. O'Sullivan, J. D. Glennon, E. Farkas and T. Kiss, "Aminohydroxamic acids as metal sequestering agents: copper(II) and nickel(II) complexes of 2,6-diamino-N-hydroxyhexanamide, 2-amino-5-[(aminoiminomethyl)amino]-N-hydroxypentanamide, 2-amino-4-methylthio-N-hydroxybutanamide in aqueous solution", *J. Coord. Chem.*, **38** (1996) 271-280.
- ⁴⁹ D. Bátka and E. Farkas, "Pb(II)-binding capability of aminohydroxamic acids: Primary hydroxamic acid derivatives of α -amino acids as possible sequestering agents for Pb(II)", *J. Inorg. Biochem.*, **100** (2006) 27-35.
- ⁵⁰ D. A. Brown, A. L. Roche, T. A. Pakkanen, T. T. Pakkanen and K. Smolander, "The X-ray crystal structure of bis(glycinohydroxamato)nickel(II). A novel co-ordination of nickel by a hydroxamic acid via the nitrogen atom of the NHOH group", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 676-677.
- ⁵¹ E. Farkas, J. Szőke, T. Kiss, H. Kozłowski and W. Bal, "Complex-forming properties of L- α -alaninehydroxamic acid (2-amino-N-hydroxypropanamide)", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1989) 2247-2251.
- ⁵² E. Farkas and P. Buglyó, "Lead(II) Complexes of Amino Acids, Peptides, and Other Related Ligands of Biological Interest", A. Sigel, H. Sigel and R. K. O. Sigel (Eds.),

„Metal Ions in Life Sciences”, 17. kiadás, Walter de Gruyter GmbH, Berlin, 2017, 201-240.

⁵³ G. Mezei, C. M. Zaleski and V. L. Pecoraro, „Structural and Functional Evolution of Metallacrowns”, *Chem. Rev.* **107** (2007) 4933-5003.

⁵⁴ M. Tegoni and M. Remelli, „Metallacrowns of copper(II) and aminohydroxamates: Thermodynamics of self assembly and host–guest equilibria”, *Coord. Chem. Reviews*, **256** (2012) 289-315.

⁵⁵ A. J. Stemmler, J. W. Kampf and V. L. Pecoraro, „A Planar [15]Metallacrown-5 That Selectively Binds the Uranyl Cation”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **35** (1996) 2841-2843.

⁵⁶ M. S. Lah and V. L. Pecoraro, „Isolation and characterization of {Mn^{II}[Mn^{III}(salicylhydroximate)]₄(acetate)₂(DMF)₆}.cntdot.2DMF: an inorganic analog of M²⁺(12-crown-4)”, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 7258-7259.

⁵⁷ C. Y. Chow, E. R. Trivedi, V. Pecoraro and C. M. Zaleski, „Heterometallic Mixed 3d-4f Metallacrowns: Structural Versatility, Luminescence, and Molecular Magnetism”, *Comm. Inorg. Chem.*, **35** (2015) 214-253.

⁵⁸ P. Happ, C. Plenk and E. Rentschler, „12-MC-4 metallacrowns as versatile tools for SMM research”, *Coord. Chem. Reviews*, **289-290** (2015) 238-260.

⁵⁹ M. Ostrowska, I. O. Fritsky, E. Gumienna-Kontecka and A. V. Pavlishchuk, „Metallacrown-based compounds: Applications in catalysis, luminescence, molecular magnetism, and adsorption”, *Coord. Chem. Reviews*, **327-328** (2016) 304-332.

⁶⁰ B. Kurzak, E. Farkas, T. Glowiak and H. Kozłowski, „X-Ray and potentiometric studies on a pentanuclear copper(II) complex with β-alaninehydroxamic acid”, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1991) 163-167.

⁶¹ A. Pacco, G. Absillis, K. Binnemans and T. N. Parac-Vogt, „Copper(II) 15-metallacrown-5 lanthanide(III) complexes derived from L-serine and L-threonine hydroxamic acids”, *J. Alloys and Compounds*, **451** (2008) 38-41.

⁶² F. Dallavalle, M. Remelli, F. Sansone, D. Bacco and M. Tegoni, „Thermodynamics of Self-Assembly of Copper(II) 15-Metallacrown-5 of Eu(III) or Gd(III) with (S)-α-Alaninehydroxamic Acid in Aqueous Solution”, *Inorg. Chem*, **49** (2010) 1761-1772.

⁶³ S. H. Seda, J. Janczak and J. Lisowski, „Synthesis and reactivity of copper(II) metallacrowns with (S)-phenylalanine and 2-picolinehydroxamic acids”, *Inorganica Chimica Acta*, **359** (2006) 1055-1063.

⁶⁴ M. Tegoni, M. Remelli, D. Bacco, L. Marchiò and F. Dallavalle, „Copper(II) 12-metallacrown-4 complexes of α-, β- and γ-aminohydroxamic acids: a comparative thermodynamic study in aqueous solution” *Dalton Trans.*, (2008) 2693-2701.

⁶⁵ E. Farkas, D. Bátka, E. Csapó, P. Buglyó, W. Haase and D. Sanna, „Synthesis and characterization of Cu²⁺, Ni²⁺ and Zn²⁺ binding capability of some amino- and imidazole hydroxamic acids: Effects of substitution of side chain amino-N for imidazole-N or hydroxamic-N-H for -N-CH₃ on metal complexation”, *Polyhedron* **26** (2007) 543-554.

⁶⁶ E. Csapó, P. Buglyó, N. V. Nagy, M. A. Santos, A. Corona and E. Farkas, „Syntheses and characterization of Cu²⁺, Ni²⁺ and Zn²⁺ binding capability of histidinehydroxamic acid derivatives”, *Polyhedron* **29** (2010) 3137-3145.

⁶⁷ B. L. Booth, R. N. Haszeldine and M. Hill, „Organic Reactions Involving Transition Metals. Part I. Formation of Pentamethylcyclopentadienylrhodium Complexes by Reaction of Hexamethylbicyclo [2,2,0] hexa-2,5-diene with Rhodium Trichloride”, *J. Chem. Soc. (A)* (1969) 1299-1303.

⁶⁸ R. A. Zelonka and M. C. Baird, „Benzene Complexes of Ruthenium(II)”, *Canadian Journal of Chemistry*, **50** (1972) 3063-3072.

- ⁶⁹ M. A. Bennett and A. K. Smith, „Arene Ruthenium(II) Complexes formed by Dehydrogenation of Cyclohexadienes with Ruthenium(III) Trichloride”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1974) 233-241.
- ⁷⁰ J. Tönnemann, J. Risse, Z. Grote, R. Scopelliti and K. Severin, „Efficient and Rapid Synthesis of Chlorido-Bridged Half-Sandwich Complexes of Ruthenium, Rhodium, and Iridium by Microwave Heating”, *Eur. J. Inorg. Chem.* **26** (2013) 4558–4562.
- ⁷¹ O. Dömötör, S. Aicher, M. Schmidlehner, M. S. Novak, A. Roller, M. A. Jakupec, W. Kandioller, C. G. Hartinger, B. K. Keppler and É. A. Enyedy, „Antitumor pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of maltol and allomaltol: Synthesis, solution speciation and bioactivity”, *J. Inorg. Biochem.* **134** (2014) 57–65.
- ⁷² A. J. Birch, „Reduction by Dissolving Metals”, *J. Chem. Soc.*, (1944) 430-436.
- ⁷³ L. Brandsma, J. van Sooligen and H. Andringa, „A procedure for the preparation of pure 1,4-cyclohexadiene from benzene”, *Synth. Commun.*, **20** (14), (1990) 2165-2168.
- ⁷⁴ A. J. Birch, „The Birch reduction on organic synthesis”, *Pure & App. Chem.*, **68** (1996) 553-556.
- ⁷⁵ M. A. Bennett, T. N. Huang, T. W. Matheson and A. K. Smith, „(η^6 -hexamethylbenzene)ruthenium complexes”, *Inorg. Synthesis*, **21** (1982) 74-78.
- ⁷⁶ J. W. Hull and W. L. Gladfelter, „ η^4 -Bonding in (arene)ruthenium complexes of octamethylnaphthalene”, *Organometallics*, **3** (1984) 605-613.
- ⁷⁷ 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** (2006) 6858-6868.
- ⁷⁸ Y. Hung, W.-J. Kung and H. Taube, „Aquo chemistry of monoarene complexes of osmium(II) and ruthenium(II)”, *Inorg. Chem.*, **20** (1981) 457-463.
- ⁷⁹ M. S. Eisen, A. Haskel, H. Chen, M. M. Olmstead, D. P. Smith, M. F. Maestre and R. H. Fish, „Aqueous Organometallic Chemistry: Structure and Dynamics in the Formation of (η^5 -Pentamethylcyclopentadienyl)rhodium Aqua Complexes as a Function of pH”, *Organometallics*, **14** (1995) 2806–2812.
- ⁸⁰ D. R. Robertson and T. A. Stephenson, „Cationic and anionic complexes of ruthenium(II) containing η^6 -arene ligands”, *J. Organomet. Chem.*, **116** (1976) C29-C30.
- ⁸¹ L. Dadci, 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** (1995) 306-315.
- ⁸² A. Nutton, P. M. Bailey and P. M. Maitlis, „Pentamethylcyclopentadienyl-rhodium and -iridium complexes. Part 29.”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1981) 1997-2002.
- ⁸³ 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** (1981) 389-400.
- ⁸⁴ 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 $[(p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-Pr}^i)_2\text{Ru}_2(\mu\text{-Cl})_2(\mu\text{-OH})][\text{ReO}_4]$ ”, *Inorg. Chem. Comm.*, **4** (2001) 308-310.
- ⁸⁵ L. Liu, Q.-F. Zhang and W.-H. Leung, „Tri- μ -chloro-bis[(η^5 -pentamethylcyclopentadienyl)rhodium(III)] tetrafluoroborate”, *Acta Cryst.*, **E60** (2004) m509-m510.

- ⁸⁶ L. Bíró, E. Farkas and P. Buglyó, „Hydrolytic behaviour and chloride ion binding capability of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$: a solution equilibrium study”, *Dalton Trans.*, **41** (2012) 285-291.
- ⁸⁷ L. Bíró, A. J. Godó, Zs. Bihari, E. Garribba and P. Buglyó, „Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich-Type Organometallic Cations in Aqueous Solution”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2013) 3090–3100.
- ⁸⁸ K. Severin, R. Bergs and W. Beck, Bioorganometallic Chemistry – Transition Metal Complexes with α -Amino Acids and Peptides”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37** (1998) 1634-1654.
- ⁸⁹ R. Krämer, K. Polborn, H. Wanjek, I. Zahn and W. Beck, „Chirale Halbsandwich-Komplexe von Rhodium(III), Iridium(III), Iridium(I) und Ruthenium(II) mit α -Aminosäure-Anionen”, *Chem. Ber.*, **123** (1990) 767-778.
- ⁹⁰ R. Krämer, M. Maurus, R. Bergs, K. Polborn, K. Sünkel, B. Wagner and 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** (1993) 1969-1980.
- ⁹¹ D. Koch, W. Hoffmuller, K. Polborn and W. Beck, „Metal complexes of biologically important ligands, CXXXVII [1]. Halbsandwich complexes with N,O-chelates and Schiff bases of beta-amino acids”, *Zeitschrift für Naturforschung Section-B – A journal of Chemical Sciences*, **56** (2001) 403-410.
- ⁹² P. Buglyó and E. Farkas, „Novel half-sandwich Ru(II)-hydroxamate complexes: synthesis, characterization and equilibrium study in aqueous solution”, *Dalton Trans.*, (2009) 8063–8070.
- ⁹³ L. Bíró, E. Farkas and P. Buglyó, „Complex formation between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and (O,O) donor ligands with biological relevance in aqueous solution”, *Dalton Trans.*, **39** (2010) 10272–10278.
- ⁹⁴ 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 Adv.*, **2** (2012) 1486–1495.
- ⁹⁵ L. Bíró, D. Hüse, A. Cs. Bényei and P. Buglyó, „Interaction of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with citrate and tricarballate ions in aqueous solution; X-ray crystal structure of novel half-sandwich Ru(II)-citrate complexes”, *J. Inorg. Biochem.*, **116** (2012) 116–125.
- ⁹⁶ L. Bíró, E. Balogh and P. Buglyó, „Interaction between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and DL-serine or DL-isoserine: The role of the side chain alcoholic OH group in metal ion binding”, *J. Organomet. Chem.*, **734** (2013) 61-68.
- ⁹⁷ D. Hüse, L. Bíró, J. Patalenszki, A. Cs. Bényei and P. Buglyó, „Complex Formation between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and Hydroxycarboxylates or their Sulfur Analogues – The Role of Thiolate Groups in Metal Ion Binding”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2014) 5204-5216.
- ⁹⁸ J. Patalenszki, L. Bíró, A. Cs. Bényei, T. R. Muchova, J. Kasparkova and P. Buglyó, „Half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium with DL-methionine or S-methyl-L-cysteine: a solid state and solution equilibrium study”, *RSC Adv.*, **5** (2015) 8094-8107.
- ⁹⁹ É. A. Enyedy, O. Dömötör, C. M. Hackl, A. Roller, M. S. Novak, M. A. Jakupec, B. K. Keppler and W. Kandioller, „Solution equilibria and antitumor activities of pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of picolinic acid and deferiprone”, *J. Coord. Chem.*, **68** (2015) 1583-1601.
- ¹⁰⁰ É. A. Enyedy, J. P. Mészáros, O. Dömötör, C. M. Hackl, A. Roller, B. K. Keppler and W. Kandioller, „Comparative solution equilibrium studies on pentamethylcyclopentadienyl

rhodium complexes of 2,2'-bipyridine and ethylenediamine and their interaction with human serum albumin", *J. Inorg. Biochem.*, **152** (2015) 93–103.

¹⁰¹ O. Dömötör, C. M. Hackl, K. Bali, A. Roller, M. Hejl, M. A. Jakupec, B. K. Keppler, W. Kandioller and É. A. Enyedy, „Comparative equilibrium and structural studies of new pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes bearing (O,N) donor bidentate ligands", *J. Organomet. Chem.*, **846** (2017) 287-295.

¹⁰² O. Dömötör, V. F. S. Pape, N. V. May, G. Szakács and É. A. Enyedy, „Comparative solution equilibrium studies of antitumor ruthenium(η^6 -*p*-cymene) and rhodium(η^5 -C₅Me₅) complexes of 8-hydroxyquinolines", *Dalton Trans.*, **46** (2017) 4382-4396.

¹⁰³ Zs. Bihari, V. Ugone, N. Garribba, N. Lihi and P. Buglyó, „Complex formation between [$(\eta^6$ -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ and oligopeptides containing three histidyl moieties" *J. Organomet. Chem.*, **823** (2016) 116-125.

¹⁰⁴ Zs. Bihari, Z. Nagy and P. Buglyó, „[$(\eta^6$ -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ binding capability of N-methylimidazole to model the interaction between the metal ion and surface histidine residues of peptides", *J. Organomet. Chem.*, **782** (2015) 82-88.

¹⁰⁵ Bihari Zsolt, PhD értekezés, Debreceni Egyetem, 2017.

¹⁰⁶ É. Sija, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, T. Kiss and É.A. Enyedy, „Solution equilibrium studies of anticancer ruthenium(II)- η^6 -*p*-cymene complexes of pyridinecarboxylic acids", *Polyhedron*, **67** (2014) 51-58.

¹⁰⁷ B. W. Harper, A. M. Krause-Heuer, M. P. Grant, M. Manohar, K. B. Garbutcheon-Singh and J. R. Aldrich-Wright, "Advances in Platinum Chemotherapeutics", *Chem. Eur. J.*, **16** (2010) 7064–7077.

¹⁰⁸ Kiss Tamás, Gajda Tamás, Gyurcsik Béla, „Bevezetés a Bioszervetlen Kémiába", Nemzeti Tankönyvkiadó, 2007

¹⁰⁹ X. Yao, K. Panichpisal, N. Kurtzman and K. Nugent, „Cisplatin Nephrotoxicity: A Review", *Am. J. Med. Sci.*, **334** (2007) 115–124.

¹¹⁰ L. Kelland, „The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy", *Nat. Rev. Cancer*, **7** (2007) 573–584.

¹¹¹ H. M. Pineto and J. H. Schornagel, „Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Therapy", Plenum, New York, 1996.

¹¹² M. D. Hall and T. W. Hambley, "Platinum(IV) antitumour compounds: their bioinorganic chemistry", *Coord. Chem. Rev.*, **232** (2002) 49–67.

¹¹³ N. Graf and S. J. Lippard, „Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery", *Adv. Drug Delivery Rev.*, **64** (2012) 993–1004.

¹¹⁴ 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.*, (2008) 183-194.

¹¹⁵ C.M. Moore, M. Emberton and S.G. Bown, „Photodynamic therapy for prostate cancer – an emerging approach for organ-confined disease", *Lasers Surg. Med.*, **43** (2011) 768-775.

¹¹⁶ H. Köpf and P. Köpf-Maier, „Titanocen-dichlorid - das erste Metallocen mit cancerostatischer Wirksamkeit", *Angew. Chem.*, **91** (1979) 509.

¹¹⁷ N. Kroger, U.R. Kleeberg, K. Mross, L. Edler and D.K. Hossfeld, „Phase II Clinical Trial of Titanocene Dichloride in Patients with Metastatic Breast Cancer", *Onkologie*, **23** (2000) 60-62.

¹¹⁸ K. Strohfeldt and M. Tacke, „Bioorganometallic fulvene-derived titanocene anti-cancer drugs", *Chem. Soc. Rev.* **37** (2008) 1174-1187.

- ¹¹⁹ G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, G. Leclercq and M.J. McGlinchey, „The First Organometallic Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) and Their Relevance to Breast Cancer”, *Curr. Med. Chem.*, **11** (2004) 2505-2517.
- ¹²⁰ J. C. Lima and L. Rodriguez, „Phosphine-Gold(I) Compounds as Anticancer Agents: General Description and Mechanisms of Action”, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **11** (2011) 921-928.
- ¹²¹ G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo and G. Mestroni, „Sulphoxide ruthenium complexes: non-toxic tools for the selective treatment of solid tumor metastases”, M.J. Clarke and P. J. Sadler (Eds.), „Topics in Biological Inorganic Chemistry”, 1. kiadás, Springer, Berlin, 1999, 143-169.
- ¹²² M. A. Jakupec, W. Kandioller, B. Schoenhacker-Alte, R. Trondl, W. Berger and B. K. Keppler, „Trends and Perspectives of Ruthenium Anticancer Compounds (Non-PDT)”, A. A. Holder, L. Lilge, W. R. Browne, M. A.W. Lawrence and J. L. Bullock Jr. (Eds.), „Ruthenium Complexes: Photochemical and Biomedical Applications” (1. kiadás) Wiley, 2018, 271-291.
- ¹²³ 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(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A)”, *J. Inorg. Biochem.*, **100** (2006) 891-904.
- ¹²⁴ 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** (1980) 79-87.
- ¹²⁵ 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** (1996) 197-209.
- ¹²⁶ E. Reisner, V.B. Arion, B.K. Keppler and A.J.L. Pombeiro, „Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs”, *Inorg. Chim. Acta*, **361** (2008) 1569–1583.
- ¹²⁷ M. Matczuk, M. Przada, S.S. Aleksenko, Z. Czarnocki, K. Pawlak, A.R. Timerbaev and M. Jarosz, „Metallomics for drug development: a further insight into intracellular activation chemistry of a ruthenium(III)-based anticancer drug gained using a multidimensional analytical approach”, *Metallomics*, **6** (2014) 147–153.
- ¹²⁸ 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** (2009) 6260-6265.
- ¹²⁹ P. C. A. Bruijninx and P. J. Sadler, „Controlling platinum, ruthenium and osmium reactivity for anticancer drug design”, in „Advances in inorganic chemistry” (61. kiadás) Elsevier, 2009, 1-62.
- ¹³⁰ 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** (2006) 1739-1748.
- ¹³¹ 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 J. Cancer*, **86** (2002) 1652-1657.
- ¹³² C. Gossens, A. Dorcier, P. J. Dyson and U. Rothlisberger, „pKa Estimation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes and their Hydrolysis Products via a DFT/Continuum Electrostatics Approach”, *Organometallics*, **26** (2007) 3969-3975.

- ¹³³ M.V. Babak, S.M. Meier, A.A. Legin, M.S. Adib Razavi, A. Roller, M.A. Jakupec, B.K. Keppler and C.G. Hartinger, „Am(m)ines Make the Difference: Organoruthenium Am(m)ine Complexes and Their Chemistry in Anticancer Drug Development”, *Chem. Eur. J.*, **19** (2013) 4308–4318.
- ¹³⁴ 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** (2003) 173–186.
- ¹³⁵ 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** (2004) 5173–5179.
- ¹³⁶ F. Bacher and V. B. Arion, „Ruthenium Compounds as Antitumor Agents: New Developments”, in „Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering” Elsevier, 2014, 1–50.
- ¹³⁷ A. A. Nazarov, C. G. Hartinger and P. J. Dyson, „Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)arene complexes with medicinal applications”, *J. Organomet. Chem.*, **751** (2014) 251–260.
- ¹³⁸ Z. Almodares, S. J. Lucas, B. D. Crossley, A. M. Basri, C. M. Pask, A. J. Hebden, R. M. Phillips and P. C. McGowan, „Rhodium, Iridium, and Ruthenium Half-Sandwich Picolinamide Complexes as Anticancer Agents”, *Inorg. Chem.*, **53** (2014) 727–736.
- ¹³⁹ Z. Liu and P. J. Sadler, „Organoiridium Complexes: Anticancer Agents and Catalysts”, *Acc. Chem. Res.*, **47** (2014) 1174–1185.
- ¹⁴⁰ Y. Geldmacher, M. Oleszak and W. S. Sheldrick, „Rhodium(III) and iridium(III) complexes as anticancer agents”, *Inorg. Chim. Acta*, **393** (2012) 84–102.
- ¹⁴¹ I. Khalaila, C. S. Allardyce, C. S. Verma and P. J. Dyson, „A Mass Spectrometric and Molecular Modelling Study of Cisplatin Binding to Transferrin”, *ChemBioChem*, **6** (2005) 1788–1795.
- ¹⁴² J. Will, D. A. Wolters, W. S. Sheldrick, „Characterisation of Cisplatin Binding Sites in Human Serum Proteins Using Hyphenated Multidimensional Liquid Chromatography and ESI Tandem Mass Spectrometry”, *ChemMedChem* **3** (2008) 1696–1707.
- ¹⁴³ M. C. Cox, K. J. Barnham, T. A. Frenkiel, J. D. Hoeschele, A. B. Mason, Q. Y. He, R. C. Woodworth and P. J. Sadler, „Identification of platination sites on human serum transferrin using ¹³C and ¹⁵N NMR spectroscopy”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **4** (1999) 621–631.
- ¹⁴⁴ F. Kratz, M. Hartmann, B. Keppler and L. Messori, „The binding properties of two antitumor ruthenium(III) complexes to apotransferrin”, *J. Biol. Chem.*, **269** (1994) 2581–2588.
- ¹⁴⁵ M. Sulyok, S. Hann, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, G. Stingeder and G. Koellensperger, „Two dimensional separation schemes for investigation of the interaction of an anticancer ruthenium(III) compound with plasma proteins”, *J. Anal. At. Spectrom.*, **20** (2005) 856–863.
- ¹⁴⁶ C. A. Smith, A. J. Sutherland-Smith, B. K. Keppler, F. Kratz, E. N. Baker and B. H. Keppler, „Binding of ruthenium(III) anti-tumor drugs to human lactoferrin probed by high resolution X-ray crystallographic structure analyses”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1** (1996) 424–431.
- ¹⁴⁷ A. Levina, A. Mitra and P. A. Lay, „Recent developments in ruthenium anticancer drugs”, *Metallomics*, **1** (2009) 458–470.
- ¹⁴⁸ W. Guo, W. Zheng, Q. Luo, X. Li, Y. Zhao, S. Xiong and F. Wang, „Transferrin Serves As a Mediator to Deliver Organometallic Ruthenium(II) Anticancer Complexes into Cells”, *Inorg. Chem.*, **52** (2013) 5328–5338.

- ¹⁴⁹ C. G. Hartinger and P. J. Dyson, „Bioorganometallic chemistry – from teaching paradigms to medicinal applications”, *Chem. Soc. Rev.*, **38** (2009) 391-401.
- ¹⁵⁰ A. Weiss, R.H. Berndsen, M. Dubois, C. Müller, R. Schibli, A. W. Griffioen, P.J. Dyson and P. Nowak-Sliwinska, „In vivo anti-tumor activity of the organometallic ruthenium(II)-arene complex [Ru(η^6 -*p*-cymene)Cl₂(pta)] (RAPTA-C) in human ovarian and colorectal carcinomas”, *Chem. Sci.*, **5** (2014) 4742–4748.
- ¹⁵¹ B. Wu, M.S. Ong, M. Groessl, Z. Adhireksan, C.G. Hartinger, P.J. Dyson and C.A. Davey, „A Ruthenium Antimetastasis Agent Forms Specific Histone Protein Adducts in the Nucleosome Core”, *Chem. Eur. J.*, **17** (2011) 3562–3566.
- ¹⁵² G. Gasser, I. Ott and N. Metzler-Nolte, „Organometallic Anticancer Compounds”, *J. Med. Chem.*, **54** (2011) 3-25.
- ¹⁵³ G. Gasser and N. Metzler-Nolte, „The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry”, *Curr. Op. Chem. Biol.*, **16** (2012) 84-91.
- ¹⁵⁴ J. É. Debreczeni, A. N. Bullock, G. E. Atilla, D. S. Williams, H. Bregman, S. Knapp and E. Meggers, „Ruthenium Half-Sandwich Complexes Bound to Protein Kinase Pim-1”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45** (2006) 1580–1585.
- ¹⁵⁵ F. W. Monnard, T. Heinisch, E. S. Nogueira, T. Schirmer and T. R. Ward, „Human Carbonic Anhydrase II as a host for piano-stool complexes bearing a sulfonamide anchor”, *Chem. Commun.*, **47** (2011) 8238–8240.
- ¹⁵⁶ J. Kljun, A. K. Bytze, W. Kandioller, C. Bartel, M. A. Jakupec, C. G. Hartinger, B. K. Keppler and I. Turel, „Physicochemical Studies and Anticancer Potency of Ruthenium η^6 -*p*-Cymene Complexes Containing Antibacterial Quinolones”, *Organometallics*, **30** (2011) 2506–2512.
- ¹⁵⁷ W. H. Ang, L. J. Parker, A. De Luca, L. Juillerat-Jeanneret, C. J. Morton, M. Lo Bello, M. W. Parker and P. J. Dyson, „Rational Design of an Organometallic Glutathione Transferase Inhibitor”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48** (2009) 3854–3857.
- ¹⁵⁸ M. Hanif, A. A. Nazarov, A. Legin, M. Groessl, V. B. Arion, M. A. Jakupec, Y. O. Tsybin, P. J. Dyson, B. K. Keppler and C. G. Hartinger, „Maleimide-functionalised organoruthenium anticancer agents and their binding to thiol-containing biomolecules”, *Chem. Comm.*, **48** (2012) 1475-1477.
- ¹⁵⁹ K. J. Kilpin, C. M. Clavel, F. Edeife and P. J. Dyson, „Naphthalimide-Tagged Ruthenium–Arene Anticancer Complexes: Combining Coordination with Intercalation”, *Organometallics*, **31** (2012) 7031–7039.
- ¹⁶⁰ P. Tomšík, D. Muthná, M. Řezáčová, S. Mičuda, J. Čmielová, M. Hroch, R. Endlicher, Z. Červinková, E. Rudolf, S. Hann, D. Stíbal, B. Therrien and G. Süß-Fink, „[(*p*-MeC₆H₄Prⁱ)₂Ru₂(SC₆H₄-*p*-Bu^t)₃]Cl (diruthenium-1), a dinuclear arene ruthenium compound with very high anticancer activity: An *in vitro* and *in vivo* study”, *J. Organomet. Chem.*, **782** (2015) 42-51.
- ¹⁶¹ A. F. A. Peacock, S. Parsons and P. J. Sadler, „Tuning the Hydrolytic Aqueous Chemistry of Osmium Arene Complexes with N,O-Chelating Ligands to Achieve Cancer Cell Cytotoxicity”, *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (2007) 3348–3357.
- ¹⁶² A. Bergamo, A. Masi, A. F. A. Peacock, A. Habtemariam, P. J. Sadler and 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** (2010) 79-86.
- ¹⁶³ J. M. Hearn, I. Romero-Canelón, A. F. Munro, Y. Fu, A. M. Pizarro, M. J. Garnett, U. McDermott, N. O. Carragher and P. J. Sadler, „Potent organo-osmium compound shifts metabolism in epithelial ovarian cancer cells”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112** (2015) E3800–E3805.

- ¹⁶⁴ S. D. Shnyder, Y. Fu, A. Habtemariam, S. H. van Rijt, P. A. Cooper, P. M. Loadman and P. J. Sadler, „Anti-colorectal cancer activity of an organometallic osmium arene azopyridine complex”, *MedChemComm*, **2** (2011) 666-668.
- ¹⁶⁵ R. J. Needham, C. Sanchez-Cano, X. Zhang, I. Romero-Canelón, A. Habtemariam, M. S. Cooper, L. Meszaros, G. J. Clarkson, P. J. Blower and P. J. Sadler, „In-Cell Activation of Organo-Osmium(II) Anticancer Complexes”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56** (2017) 1017–1020.
- ¹⁶⁶ Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, S. A. Fletcher, A. Kisova, O. Vrana, L. Salassa, P. C. A. Bruijninx, G. J. Clarkson, V. Brabec and P. J. Sadler, „Organometallic Half-Sandwich Iridium Anticancer Complexes”, *J. Med. Chem.* **54** (2011) 3011–3026.
- ¹⁶⁷ S. Schäfer and W.S. Sheldrick, „Coligand tuning of the DNA binding properties of half-sandwich organometallic intercalators: Influence of polypyridyl (pp) and monodentate ligands (L = Cl, (NH₂)₂CS, (NMe₂)₂CS) on the intercalation of (η⁵-pentamethylcyclopentadienyl)-iridium(III)-dipyridoquinoxaline and -dipyridophenazine complexes”, *J. Organomet. Chem.*, **692** (2007) 1300-1309.
- ¹⁶⁸ Y. Geldmacher, K. Splith, I. Kitanovic, H. Alborzinia, S. Can, R. Rubbiani, Mhd.A. Nazif, P. Wefelmeier, A. Prokop, I. Ott, S. Wölfl, I. Neundorf and W.S. Sheldrick, „Cellular impact and selectivity of half-sandwich organorhodium(III) anticancer complexes and their organoiridium(III) and trichloridorhodium(III) counterparts”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **17** (2012) 631–646.
- ¹⁶⁹ M. A. Scharwitz, I. Ott, Y. Geldmacher, R. Gust and W. S. Sheldrick, „Cytotoxic half-sandwich rhodium(III) complexes: Polypyridyl ligand influence on their DNA binding properties and cellular uptake”, *J. Organomet. Chem.*, **693** (2008) 2299-2309.
- ¹⁷⁰ Y. Geldmacher, R. Rubbiani, P. Wefelmeier, A. Prokop, I. Ott, W.S. Sheldrick, „Synthesis and DNA-binding properties of apoptosis-inducing cytotoxic half-sandwich rhodium(III) complexes with methyl-substituted polypyridyl ligands”, *J. Organomet. Chem.*, **696** (2011) 1023–1031.
- ¹⁷¹ J. Markham, J. Liang, A. Levina, R. Mak, B. Johannessen, P. Kappen, C. J. Glover, B. Lai, S. Vogt and P. A. Lay, „Rhodium Pentamethylcyclopentadienato Complexes for Delivery of the Curcumin Anti-Cancer Drug”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2017) 1812-1823.
- ¹⁷² A. Casini, F. Edeaf, M. Erlandsson, L. Gonsalvi, A. Ciancetta, N. Re, A. Ienco, L. Messori, M. Peruzzini and P. J. Dyson, „Rationalization of The Inhibition Activity of Structurally Related Organometallic Compounds Against the Drug Target Cathepsin B by DFT”, *Dalton. Trans.*, **39** (2010) 5556-5563.
- ¹⁷³ A. Dorcier, W. H. Ang, S. Bolaño, L. Gonsalvi, L. Juillerat-Jeannerat, G. Laurenczy, M. Peruzzini, A. D. Phillips, F. Zanobini and P. J. Dyson, „In Vitro Evaluation of Rhodium and Osmium RAPTA Analogues: The Case for Organometallic Anticancer Drugs Not Based on Ruthenium”, *Organometallics*, **25** (2006) 4090-4096.
- ¹⁷⁴ Z. Liu, L. Salassa, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson and P. J. Sadler, „Contrasting Reactivity and Cancer Cell Cytotoxicity of Isoelectronic Organometallic Iridium(III) Complexes”, *Inorg. Chem.*, **50** (2011) 5777–5783.
- ¹⁷⁵ Z. Liu, A. Habtemariam, A. M. Pizarro, G. J. Clarkson and P. J. Sadler, „Organometallic Iridium(III) Cyclopentadienyl Anticancer Complexes Containing C,N-Chelating Ligands”, *Organometallics*, **30** (2011) 4702–4710.
- ¹⁷⁶ J. M. Cross, T. R. Blower, N. Gallagher, J. H. Gill, K. L. Rockley and J. W. Walton, „Anticancer Ru^{II} and Rh^{III} Piano-Stool Complexes that are Histone Deacetylase Inhibitors”, *ChemPlusChem*, **81** (2016) 1276–1280.

- ¹⁷⁷ H. Piotrowski, G. Hilt, A. Schulz, P. Mayer, K. Polborn and K. Severin, „Self-Assembled Organometallic [12]Metallacrown-3 Complexes”, *Chem. Eur. J.*, **7** (2001) 3196-3208.
- ¹⁷⁸ M.-L. Lehaire, R. Scopelliti and K. Severin, „Stabilization of Molecular LiF and LiFHF inside Metallamacrocyclic Hosts”, *Inorg. Chem.*, **41** (2002) 5466-5474.
- ¹⁷⁹ M.-L. Lehaire, R. Scopelliti and K. Severin, „Encapsulation of molecular Na₂SiF₆ by two metallacrown complexes”, *Chem. Commun.*, (2002) 2766-2767.
- ¹⁸⁰ N. P. E. Barry, F. Edafe and B. Therrien, „Anticancer activity of tetracationic arene ruthenium metalla-cycles”, *Dalton. Trans.*, **40** (2011) 7172-7180.
- ¹⁸¹ O. Zava, J. Mattsson, B. Therrien and P. J. Dyson, „Evidence for Drug Release from a Metalla-Cage Delivery Vector Following Cellular Internalisation”, *Chem. Eur. J.*, **16** (2010) 1428-1431.
- ¹⁸² B. Therrien, G. Süss-Fink, P. Govindaswamy, A.K. Renfrew and P.J. Dyson, „The “Complex-in-a-Complex” Cations [(acac)₂M⊂Ru₆(p-iPrC₆H₄Me)₆(tpt)₂(dhbq)₃]⁶⁺: A Trojan Horse for Cancer Cells”, *Angew.Chem. Int. Ed.*, **47** (2008) 3773-3776.
- ¹⁸³ G. Süss-Fink, „Arene ruthenium complexes as anticancer agents”, *Dalton Trans.*, **39** (2010) 1673-1688.
- ¹⁸⁴ R. Krämer, K. Polborn, C. Robl and W. Beck, „Metal complexes of biologically important ligands Part LXIV**. Pentamethylcyclopentadienyl-rhodium(III) complexes with α-amino acid derivatives as bridging ligands and with several chiral metal centers: synthesis and structure of [Cp*Rh(μ-L-phenylalaninato)]₃(BF₄)₃ and [Cp*Rh(μ-NHCOCH₂NCO₂CH₂Ph)]₂”, *Inorg. Chim. Acta*, **198-200** (1992) 415-420.
- ¹⁸⁵ G.-L. Wang, Y.-J. Lin, H. Berke and G.-X. Jin, „Two-Step Assembly of Multinuclear Metallacycles with Half-Sandwich Ir, Rh, and Ru Fragments for Counteranion Encapsulation”, *Inorg. Chem.*, **49** (2010) 2193-2201.
- ¹⁸⁶ M.-L. Lehaire, R. Scopelliti, L. Herdeis, K. Polborn, P. Mayer and K. Severin, „Diastereoselective Formation of Metallamacrocyclic (Arene)Ru^{II} and Cp*Rh^{III} Complexes”, *Inorg.Chem.*, **43** (2004) 1609-1617.
- ¹⁸⁷ T. Brasey, R. Scopelliti, K. Severin, „Guest-induced formation of an icosahedral coordination cage”, *Chem. Commun.*, (2006) 3308-3310.
- ¹⁸⁸ D. P. Smith, H. Chen, S. Ogo, A. I. Elduque, M. Eisenstein, M. M. Olmstead and R. H. Fish, „Bioorganometallic Chemistry. 27. Synthetic, X-ray Crystallographic, and Competitive Binding Studies in the Reactions of Nucleobases, Nucleosides, and Nucleotides with [Cp*Rh(H₂O)₃](OTf)₂, as a Function of pH, and the Utilization of Several Cp*Rh–DNA Base Complexes in Host–Guest Chemistry”, *Organometallics*, **33** (2014) 2389–2404.
- ¹⁸⁹ A. Elduque, D. Carmona, L. A Oro, M. Eisenstein and R. H Fish, „Bioorganometallic chemistry: Part 15. A novel molecular recognition process of host, trans-[Cp*Rh(η¹(N3)-1-methylcytosine)(μ-OH)]₂(OTf)₂, with L-aromatic amino acid guests: selective hydrogen bonding to the μ-OH groups and the 1-methylcytosine ligands”, *J. Organomet. Chem.*, **668** (2003) 123-127.
- ¹⁹⁰ H. Chen, S. Ogo and R. H. Fish, „Bioorganometallic Chemistry. 8. The Molecular Recognition of Aromatic and Aliphatic Amino Acids and Substituted Aromatic and Aliphatic Carboxylic Acid Guests with Supramolecular (η⁵-Pentamethylcyclopentadienyl)rhodium–Nucleobase, Nucleoside, and Nucleotide Cyclic Trimer Hosts via Non-Covalent π-π and Hydrophobic Interactions in Water: Steric, Electronic, and Conformational Parameters”, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 4993-5001.
- ¹⁹¹ K. Yamanari, R. Ito, S. Yamamoto, T. Konno, A. Fuyuhiko, M. Kobayashi and R. Arakawa, „Diastereomeric separations and crystal structures of rhodium(III) and

iridium(III) complexes containing adenosine and related nucleosides”, *Dalton Trans.*, (2003) 380-386.

¹⁹² S. Korn and W. S. Sheldrick, „pH-Dependent competition between $\kappa^2\text{N}^7\text{O(P)}$ macrochelation and $\mu\text{-N}^1\text{,N}^7$ oligomer formation for $(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}^{\text{II}}$ complexes of adenosine and guanosine 5'-mono-, -di- and -tri-phosphates”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1997) 2191-2200.

¹⁹³ L. Zhang, Y.-J. Lin, Z.-H. Li and G.-X. Jin, „Rational Design of Polynuclear Organometallic Assemblies from a Simple Heteromultifunctional Ligand”, *J. Am. Chem. Soc.*, **137** (2015) 13670-13678.

¹⁹⁴ Y.-Y. Zhang, W.-X. Gao, Y.-J. Lin, L.-W. Mi and G.-X. Jin, „Syntheses, Structures, and Solution Studies of Multicomponent Macrocycles and Cages Based on Versatile Ligands”, *Chem. Eur. J.*, **23** (2017) 11133-11140.

¹⁹⁵ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, „Purification of Laboratory Chemicals”, 3. kiadás, 1988, (Pergamon, Oxford).

¹⁹⁶ D. A. Brown, R. A. Geraty, J. D. Glennon and N. N. Choileain, „A Facile Synthesis of Aliphatic Dihydroxamic Acids of General Formula $\text{RONR}'\text{-CO-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-NR}'\text{OR}$ ”, *Synth. Commun.*, **15** (1985) 1159–1164.

¹⁹⁷ B. Monzyk and A. L. Crumbliss, „Acid dissociation constants (K_a) and their temperature dependencies (ΔH_a , ΔS_a) for a series of carbon- and nitrogen-substituted hydroxamic acids in aqueous solution”, *J. Org. Chem.*, **45** (1980) 4670–4675.

¹⁹⁸ J.P. Collman, M. Bröring, L. Fu, M. Rapta, R. Schwenninger, „Imidazole Acid Chlorides: Preparation and Application in the Syntheses of Biomimetic Heme Models”, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 8084-8085.

¹⁹⁹ T. Kunitake, S. Horie, „Multifunctional Hydrolytic Catalyses. III. Catalytic Hydrolysis of p-Nitrophenyl Acetate by Imidazole-4-carboxyhydroxamic Acids”, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **48** (1975) 1304-1309.

²⁰⁰ M. Tegoni, L. Ferretti, F. Sansone, M. Remelli, V. Bertolasi and F. Dallavalle, „Synthesis, Solution Thermodynamics, and X-ray Study of Cu^{II} [12]Metallacrown-4 with GABA Hydroxamic Acid: An Unprecedented Crystal Structure of a [12]MC-4 with a γ -Aminohydroxamate”, *Chem. Eur. J.*, **13** (2007) 1300–1308.

²⁰¹ M. A. Bennett and A. K. Smith, „Arene Ruthenium(II) Complexes formed by Dehydrogenation of Cyclohexadienes with Ruthenium(III) Trichloride”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1974) 233-241.

²⁰² M. A. Bennett, T. W. Matheson, G. B. Robertson, A. K. Smith and P. A. Tucker, „Highly fluxional arene cyclooctatetraene complexes of zerovalent iron, ruthenium, and osmium. Single-crystal x-ray study of (Cyclooctatetraene) (hexamethylbenzene) ruthenium(0), $\text{Ru}(\eta^6\text{-HMB})(1\text{-}4\text{-}\eta\text{-COT})$ ”, *Inorg. Chem.*, **19** (1980) 1014-1021.

²⁰³ W. A. Kiel, R. G. Ball and W. A. G. Graham, „Carbonyl- η -hexamethylbenzene complexes of osmium. Carbon-hydrogen activation by $(\eta\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{Os(CO)(H)}_2$ ”, *J. Organomet. Chem.*, **383** (1990) 481-496.

²⁰⁴ L. Zékány, I. Nagypál, in „Computational Methods for the Determination of Stability Constants”, ed.: D. Leggett, Plenum Press, New York, (1985).

²⁰⁵ G. Gran, „Determination of the Equivalent Point in Potentiometric Titrations.”, *Acta Chem. Scand.*, **4** (1950) 559–577.

²⁰⁶ H.M. Irving, M.G. Miles and L.D. Pettit, „A study of some problems in determining the stoichiometric proton dissociation constants of complexes by potentiometric titrations using a glass electrode”, *Anal. Chim. Acta*, **38** (1967) 475–488.

- ²⁰⁷ P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca, „SUPERQUAD: an improved general program for computation of formation constants from potentiometric data”, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1985) 1195–1200.
- ²⁰⁸ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, revision D.01*. Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2010.
- ²⁰⁹ A. D. Becke, „Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange”, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648-5652.
- ²¹⁰ P. J. Hay, W. R. Wadt, „*Ab initio* effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals”, *J. Chem. Phys.*, **82** (1985) 299–310.
- ²¹¹ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, „Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions”, *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 6378–6396.
- ²¹² A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, „Completion and refinement of crystal structures with SIR92”, *J. Appl. Crystallogr.*, **26** (1993) 343–350.
- ²¹³ V. Novohradsky, L. Zerzankova, J. Stepankova, A. Kisova, H. Kostrhunova, Z. Liu, P.J. Sadler, J. Kasparkova and V. Brabec, „A dual-targeting, apoptosis-inducing organometallic half-sandwich iridium anticancer complex”, *Metallomics*, **6** (2014) 1491–1501.
- ²¹⁴ Szabó Orsolya, PhD értekezés, Debreceni Egyetem, 2013.
- ²¹⁵ E. Farkas, É. A. Enyedy and H. Csóka, „Some factors affecting metal ion–monohydroxamate interactions in aqueous solution”, *J. Inorg. Biochem.*, **79** (2000) 205–211.
- ²¹⁶ Bátka Dávid, PhD értekezés, Debreceni Egyetem, 2007.
- ²¹⁷ Á. Grenács, N. Lihi, I. Sóvágó and K. Várnagy, „The influence of penicillamine/cysteine mutation on the metal complexes of peptides”, *Dalton Trans.*, **46** (2017) 13472-13481.
- ²¹⁸ D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, E. S. José, A. Mendoza, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, R. Atencio and L. A. Oro, „Half-sandwich organometallic complexes with stereogenic metal centres: Synthesis and characterization of diastereomeric $[(\eta^n\text{-ring})\text{M}(\text{Aa})\text{X}]$ (Aa = α -amino carboxylate) compounds”, *J. Organomet. Chem.*, **717** (2012) 152–163.
- ²¹⁹ W.-X. Gao, Y.-J. Lin and G. X. Jin, „Stepwise construction of discrete parallelogram- and prism-shaped organometallic architectures based on half-sandwich rhodium fragments”, *Dalton Trans.*, **46** (2017) 10498-10503.