

# Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Nagy Sándor

Témavezető: Dr. Buglyó Péter, egyetemi docens

DEBRECENI EGYETEM Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémia Tudományok Doktori Iskola Debrecen, 2021 Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai 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, 2021.12.21

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Nagy Sándor doktorjelölt 2017- 2021 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, 2021.12.21

a témavezető aláírása

## Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

### Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében a Kémia tudományágban

Írta: Nagy Sándor, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok doktori iskolája (Koordinációs és Analitikai Kémia programja) keretében

Témavezető: Dr. Buglyó Péter

Az értekezés bírálói:

	Dr	
	Dr	•••••
	Dr	
A bírálóbizottság:		
elnök:	Dr	
tagok:	Dr	

Az értekezés védésének időpontja: 20....

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifelyezni *Dr. Gáspár Attila* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy az álatala vezetett Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken lehetőséget biztosított számomra a doktori értekezésem elkészítésére.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Dr. Buglyó Péter* egyetemi docensnek, hogy az egyetemi éveim alatt útmutatásaival, szakmai tanácsaival, mindvégig segítette és irányította a munkámat.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni *Prof. Dr. Farkas Etelka* professor emeritának támogatásáért és, hogy bármikor segítségül fordulhattam hozzá.

Köszönöm *Dr. Földi-Bíró Linda* egyetemi adjunktusnak a hasznos tanácsait és, hogy a BSc-s éveim alatt bevezetett a Kutatócsoport munkájába.

Köszönet illeti a *Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport* minden egykori és jelenlegi tagját az általuk teremtett baráti légkörért és hasznos tanácsaikért. Közülük is külön szeretném kiemelni *Dr. Szunyog Györgyit, Dr. Ozsváth Andrást, Dr. Kozsup Mátét* és *Nagy Imrét*.

Köszönöm Dr. Bényei Attilának a röntgenkrisztallográfiás, Dr. Gáspár Attilának a tömegspektrometriás és Dr. Kiss Attilának az IR és az elemanalízis mérésekben nyújtott segítségét.

Végül, de nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom *édesanyámnak, családomnak* és *barátaimnak*, hogy a doktori képzés ideje alatt mindvégig mellettem álltak és mindenben támogattak.

## Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	4
2.1 Fémkomplexek a kemoterápiában	4
2.2 Hipoxia a daganatos szövetekben	6
2.3 A kobalt (a hipoxia és a kobalt)	6
2.4 Hipoxia-aktivált Co(III)-komplexek	8
2.4.1 A Co(III)-nitrito és -amin származékok	8
2.4.2 A Co(III)-nitrogén-mustár származékok	9
2.4.3 A Co(III)-hidroxamát származékok	.11
2.4.4 Co(III)-antrakinon származékok	.13
2.4.5 Co(III)-flavonoid származékok	.15
2.4.6 Co(III)-polipiridil komplexek	.16
2.5 A maltol és piridinon származékai	.17
2.5.1 A maltol és a deferipron	.17
2.5.2 A maltol és származékainak komplexképző sajátságai	.19
2.6 Félszendvics szerkezetű platinafémionok koordinációs sajátságai	.21
2.7 Várhatóan hipoxia-aktivált kétfémes komplexek	.23
3. CÉLKITŰZÉS	.25
4. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS ALKALMAZOTT MÓDSZEREK	.29
4.1 Felhasznált vegyszerek	.29
4.2 Ligandumok és fémkomplexek előállítása	.30
4.2.1 Ligandumok előállítása	.30
4.2.2 Fémkomplexek előállítása	.33
4.3 Alkalmazott kísérleti módszerek	.46
4.3.1 pH-potenciometria	.46
4.3.2 Mágneses-magrezonancia spektroszkópia (NMR)	.49
4.3.3 Tömegspektrometria (MS)	.50
4.3.4 Ciklikus voltammetria (CV)	.51
4.3.5 Elemanalízis	.51
4.3.6 Infravörös spektroszkópia (IR)	.52
4.3.7 Egykristály röntgendiffrakció	.52
4.3.8 Lipofilitás meghatározása	.53
4.3.9 MTT teszt	.54
5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK	.55
5.1 Kobalt(III)-4N-komplexek redoxi sajtáságai	.55
5.1.1 Kobalt(III)-4N prekurzor komplexek redoxi tulajdonságai	.55
5.1.2 Kobalt(III)-4N-hidroxamáto komplexek redoxi tulajdonságai	.58
5.2 Co(III)-2x2N-komplexek	.61
5.2.1 Szintézis és jellemzés	.62
5.2.2 Elektrokémiai vizsgálatok	.66
5.2.3 Stabilitás, lipofilitás és biológiai vizsgálatok	.69

5.3 Ambidentát piridinon-származékok és komplexeik	71
5.3.1 Piridionon származékok szintézise, jellemzése és sav-bázis	
tulajdonságaik feltérképezése	72
5.3.2 A H(L3) ligandum kölcsönhatása $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ és $[(\eta^6-p-$	
cym)Ru] <sup>2+</sup> ionokkal	79
5.3.3 A H(L5) ligandum kölcsönhatása $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ és $[(\eta^6-p-$	
cym)Ru] <sup>2+</sup> ionokkal	85
5.3.4  A H(L3) és H(L5) ligandum kölcsönhatása [Co(2N) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> és	
$[Co(4N)_2Cl_2]^+$ ionokkal	93
5.4 Kétfémes vegyületek	98
ÖSSZEFOGLALÁS	104
SUMMARY	110
PUBLIKÁCIÓS ADATOK	114
IRODALOMJEGYZÉK	117
FÜGGELÉK	125

# Rövidítésjegyzék

abap	N <sup>1</sup> -(2-aminoetil)-N <sup>1</sup> -(3-aminopropil)propán-1,3-diamin
acacH	acetil-aceton
ahaH	acetohidroxámsav
allomaltH	allomaltol, 3-hidroxi-6-metil-1,4-piron
ampy	2-(aminometil)piridin
bca	bisz-(2-klóretil)amin
bha	benzohidroxamát
bhaH	benzohidroxámsav
bhaH_1	benzohidroximát
bipy	2,2'-bipiridil
c343haH	N-hidroxi-11-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-
	f]pirido[3,2,1-ij]kinolin-10- karboxamid
ciklén	1,4,7,10-tetraazaciklododekán
Cl-bhaH	4-klórbenzohidroxámsav
ClCl-phenbhaH	4-klór-N-(4-klórfenil)-N-hidroxibenzamid
Cp*	pentametil-ciklopentadienil anion
ĊV	ciklikus voltammetria
Cys	cisztein
dcd	N,N-bisz(2-klóretil)dietiléntetramin
dce	N,N'-bisz(2-klóretil)etilén-diamin
dhpH	deferipron, 3-hidroxi-1,2-dimetil-piridin-4(1H)-on
dip	4,7-difenil-1,10-fenantrolin
en	etilén-diamin
EMEM	szintetikus sejttenyésztő táptalaj
Epa	anódos csúcspotenciál
E <sub>pc</sub>	katódos csúcspotenciál
etmaltH	etilmaltol, 2-etil-3-hidroxi-4-piridon
Et <sub>3</sub> N	trietil-amin
FBS	magzati szarvasmarha szérum
FDA	Amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal
ferric maltol	trisz(maltoláto)vas(III)
GSH	glutation
H(L1)	1-(3-aminopropil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
H(L2)	1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metilén)amino)propil)-3-hidroxi-2-
	metilpiridin-4(1 <i>H</i> )-on
H(L3)	1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metil)amino)propil)-3-hidroxi-2-
	metilpiridin-4(1 <i>H</i> )-on
H(L4)	3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetilén)amino)propil)piridin-
× ,	4(1 <i>H</i> )-on
H(L5)	3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)propil)piridin-
	4(1 <i>H</i> )-on
HSA	humán szérum albumin
Ι	ionerősség
i <sub>pa</sub>	anódos csúcsáram

i <sub>pc</sub>	katódos csúcsáram
ÎR	infravörös spektroszkópia
lgK'	látszólagos stabilitási állandó tizesalapú logaritmusa
lgβ	stabilitási szorzat tizesalapú logaritmusa
lgD	megoszlási hányados tizesalapú logaritmusa
MeacacH	3-metilpentán-2,4-dion
maltH	maltol, 3-hidroxi-2-metil-1,4-piron
Me-bhaH	4-metilbenzohidroxámsav
melphalan	(2S)-2-amino-3-{4-bisz(2-klóretil)amino]fenil}propionsav
MMP	mátrix metalloproteináz
mmstH	marimastat, (2S,3R)-3(((1S)-2,2-dimetil-1-(metil-karbamoxi)-
	propil)karbonil-2-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav
MS	tömegspektrometria
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid
naac	1-metil-3-(2-naftil)propán-1,3-dionát
NADP	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
NHE	normál hidrogén elektród
NMR	mágneses-magrezonancia spektroszkópia
NO <sub>2</sub> -bhaH	4-nitrobenzohidroxámsav
<i>p</i> -cym	1-metil-4-izopropilbenzol
PBS	foszfáttal pufferolt sóoldat
pha	propionhidroxamát
phen	1,10-fenantrolin
phenhaH	N <sup>17</sup> -hidroxi-N <sup>11</sup> -(1,10-fenantrolin-5-il)pentándiamid
quinH <sub>2</sub>	1,4-dihidroxi-9,10-antrakinon
quinSH <sub>3</sub>	1,4-dihidroxi-9,10-antrakinon-2-szulfonsav
ROS	reaktív oxigén részecskék
SAHA	N-hidroxi-N'-fenil-oktándiamid
tpa	trisz(2-piridilmetil)amin
tren	trisz(2-aminoetil)amin
Trx(SH)2	tioredoxin
tsc	9-antraldehid-N(4)-metiltioszemikarbazon
uns-penp	N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -bisz(piridin-2-ilmetil)etán-1,2-diamin

#### 1. Bevezetés

A mindennapjaink során számos súlyos megbetegedéssel találkozunk, amelyek közül a daganatos megbetegedéseket emelném ki, mint az egyik, hatásosan csak nagyon nehezen kezelhető, azonban világviszonylatban az egyik legelterjedtebb kórt. Ezt jól szemlélteti a WHO becslése, miszerint 2020ban közel 20 millióval nőhetett az új betegek száma.<sup>1</sup>

A rák kezelésére számos terápiás eljárást dolgoztak ki az elmúlt évtizedekben, a sebészeti eljárásoktól kezdve a sugárterápián át a kemoterápiás szerek alkalmazásáig, amelyeket legtöbbször kombináltan alkalmaznak a siker elérése érdekében. A használatban lévő kemoterápiás készítmények között nem csak szerves molekulákat, hanem fémtartalmú vegyületeket is találunk, úgy, mint a ciszplatint, karboplatint és az oxaliplatint.<sup>2</sup> Alkalmazásukat azonban nagyban befolyásolja a velük szemben kialakuló rezisztencia, illetve a kezelések során fellépő súlyos mellékhatásaik. Annak érdekében, hogy csökkentsék a már alkalmazott vegyületek negatív hatásait számos kutatás fókuszál hasonló fémtartalmú komplexek előállításra és tanulmányozására. Ennek következtében számos Pt(II)-, Ru(III)- illetve Ga(III)-komplexet is előállítottak, amelyek közül több a klinikai tesztelés fázisáig is eljutott.

A használatban lévő vegyületek mellékhatásainak nagy hányada a nem megfelelő szelektivitásból adódik. A szelektivitás növelésének érdekében új megközelítéseket dolgoztak ki, köztük az úgynevezett "prodrug" stratégiát is. A módszer lényege, hogy a biológiai hatással rendelkező molekulát (bioligandum) inaktív állapotban juttatják a szervezetbe, ahol a beteg szövethez eljutva történik meg az aktiválódása valamilyen külső tényező pl. fény (fotoaktivált vegyületek) vagy a rákos és az egészséges szövetek közötti különbségek hatására.<sup>3</sup> Ilyen különbség lehet a hipoxia, a rákos szövetekben a

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

rosszul fejlett érhálózat következtében kialakuló oxigénhiányos állapot; amely sajátságot hipoxia-aktivált vegyületekkel használhatjuk ki.

A kobaltot a komplexeinek változatos redoxi és kinetikai tulajdonságai ideális jelöltté teszik ilyen típusú (hipoxia-aktivált) vegyületek előállítására. Az inert Co(III) vegyületekből hipoxiás környezetben, a labilis Co(II)-vé történő átalakulás után, szelektíven felszabadulhat a bioligandum. Hatásosságukat azonban nagymértékben befolyásolja a szerkezeti elemeik minősége és azok tulajdonságai. Az oktaéderes Co(III)-komplexek közül azok mutattak ígéretes eredményeket, amelyek koordinációs szférájukban négy nitrogén donoratomot illetve két oxigén donoratomot tartalmaztak. Sok esetben viszont nem sikerült egyértelmű következtetést levonni a vegyületek szerkezete és a hipoxiás környezetben való aktiválhatóságuk között. Ilyen tekintetben fontos lehet a nitrogén és oxigén donorok minőségének a és biológiai tulajdonságaira hatását vegyületek redoxi gyakorolt szisztematikusan tanulmányozni, többek között a koordinálódó ligandumok kialakított kelátok tagszámának és funkciós által csoportjainak а figyelembevételével.

A fentebb már említett bioligandum mellett egy jól ismert daganatellenes hatással rendelkező fémiont (pl. Pt(II)) egy hídligandum segítségével egy hipoxia-aktiválásért felelős Co(III) vegyülettel összekapcsolva várhatóan hasonló szelektivitást növelő hatás érhető el. A hard-szoft sajátságokat szem előtt tartva, ehhez egy olyan ligandum lehet alkalmas, amely (O,O) kelát kialakítása révén képes kapcsolódni a hard/közbenső kobalt(III)-hoz míg (N,N) kelát képzésével képes megkötni egy szoft platinacsoportbeli fémiont.

Mindezeket szem előtt tartva doktori dolgozatomban új Co(III)-komplexek előállításán keresztül mutatom be a N és O donoratomot tartalmazó ligandumok cseréjének hatását a képződő vegyületek redoxi potenciáljára és daganatellenes tulajdonságaira vonatkozóan. A kétfémes vegyületek

2

kialakítására képes ambidentát ligandumok szintézisével, Co(III)- komplexeik előállításával és oldatbeli sajátságainak tanulmányozásával ([ $(\eta^6-p-cym)Ru$ ]<sup>2+</sup>, illetve [ $(\eta^5-Cp^*)Rh$ ]<sup>2+</sup> ionok jelenlétében) kapott eredményeimet ugyancsak itt összegzem.

## 2. Irodalmi áttekintés

## 2.1 Fémkomplexek a kemoterápiában

A daganatos megbetegedések növekvő száma jelenti az egyik legsúlyosabb problémát napjainkban. 2020 és 2040 között a WHO előrejelzése szerint az évi új esetek száma 20 millióról 30 millió fölé emelkedhet.<sup>1</sup> Ahhoz, hogy lépést tudjunk tartani a megbetegedések kezelésével és elkerüljük a halálozási arány növekedését, elengedhetetlenek az újabb és hatásosabb készítmények előállítását célzó kutatások. Az ilyen típusú készítmények hatóanyagai elsősorban szerves molekulák,<sup>4</sup> de a fémtartalmú készítményeket is növekvő érdeklődés övezi.<sup>5</sup> A fémkomplexek gyógyászatban történő alkalmazása mellett szólnak változatos tulajdonságaik, úgy, mint a fizikai, kémiai és redoxi А fémion cseréjével vagy oxidációs sajátságaik. állapotának megváltoztatásával, illetve a kötött ligandumok módosításával számtalan lehetőség nyílik, hogy szelektíven célba juttassuk a vegyületeket. A komplexek tervezésénél azonban fokozott figyelmet kell arra fordítani, hogy a készítmények várható pozitív hatásai mindenképpen felülmúlják a lehetséges hátrányaikat.6,7

Az egyik legjobban ismert és legrégebben használt fémtartalmú kemoterápiás készítmény a ciszplatin (1. ábra), amelyet először Peyrone állított elő 1844ben, míg biológiai hatásának felismerése Rosenberg és munkatársainak a nevéhez kötődik.<sup>8,9</sup>A terápiás alkalmazását az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) 1978-ban hagyta jóvá.<sup>2</sup> A toxikussága és a szemben kialakuló kezelések során vele sejtrezisztencia viszont nagymértékben korlátozza alkalmazhatóságát. A hatásmechanizmusának részletes megismerésével azonban sor került a második generációs platina tartalmú készítmények előállítására és forgalomba hozatalára is (karboplatin, oxaliplatin). Számos további síknégyzetes Pt(II) tartalmú komplexet is előállítottak, amelyek közül néhány további készítmény (nedaplatin, heptaplatin, lobaplatin) klinikai használatban is van egyes távol-keleti országokban.<sup>2, 10,11,12,13</sup>

A platina tartalmú vegyületek mellett számos (átmeneti)fém-iont tartalmazó komplex daganatellenes hatását is igazolták. Közülük kiemelkednek a klinikai kipróbálásig is eljutó trisz(8-hidroxikinolináto)Ga(III)<sup>14,15,16,</sup> (KP46), illetve az imidazol és indazol tartalmú Ru(III)-komplexek (KP418,<sup>17</sup> NAMI-A,<sup>18</sup> KP1019,<sup>19</sup> NKP-1339,<sup>20</sup> 1. ábra). Ennek ellenére egyik vegyület sem jutott túl a klinikai tesztelések fázisain napjainkig.



**1. ábra** Néhány jelenleg is alkalmazott Pt(II) tartalmú (ciszplatin, karboplatin) valamint ígéretes daganatellenes hatással rendelkező ruténium(III)-tartalmú komplex (NAMI-A, KP1019, NKP-1339) szerkezeti képlete.

Számos esetben a fentebb említett vegyületek legnagyobb hátránya abból fakad, hogy a beteg sejtek mellett az egészségeseket is nagymértékben károsítják. Annak érdekében, hogy ezeket a negatív hatásokat csökkentsék, tehát növeljék a vegyületek szelektivitását, újabb eljárásokat dolgoztak ki.<sup>10</sup> A fémtartalmú gyógyszerjelölt vegyületeket Hambley és munkatársai az alábbi hét kategóriába sorolták: i.) maga az inert fémkomplex aktív ii.) a reaktív fémkomplex aktív iii.) komplexek, amelyek a központi fémion miatt aktívak iv.) sugárzásra érzékeny vegyületek v.) radioaktív fémet tartalmazó készítmények vi.) azok a fémkomplexek, amelyeknek csak egyes fragmensei felelősek az aktivitásért vii.) aktív ligandumot tartalmazó fémkomplexek.<sup>3,21</sup>

Az utóbbi csoportba sorolhatók a "prodrug" típusú származékok, amelyekben a központi fémion szerepe abban nyilvánul meg, hogy a vegyületet mindaddig inaktív állapotban tartsa, amíg az a cél sejtet/környezetet el nem éri, ahol jellemzően a kis pH és/vagy reduktív környezet hatására megtörténik az aktiválódása. Ezeket az utóbbi vegyületeket nevezzük hipoxia-aktivált vegyületeknek.<sup>22</sup>

#### 2.2 Hipoxia a daganatos szövetekben

A hipoxia, azaz oxigénhiányos állapot, egyaránt jelen lehet normál és daganatos szövetekben is. A daganatos szövetekben a rosszul fejlett érhálózat következtében az oxigénkoncentráció lecsökken, amely egyrészt megnövekedett rezisztenciát okoz a sugárterápiával és a kemoterápiával szemben, másrészt ígéretes célpontja lehet az ilyen típusú, szelektivitást célzó vegvületeknek.<sup>23</sup> Míg az egészséges szövetek átlagos oxigén szintie kb. 5 % addig a rákos sejtekben ez jelentősen kisebb, a sejtszervecskéket és a citoplazmát tekintve átlagosan kevesebb, mint 2 %.21,24,25,26 Ez a csökkent oxigénkoncentráció összeségében egy reduktívabb környezetet eredményez, a sejtekben található redoxi pufferek (NADP (nikotinamid-adenin-dinukleotidfoszfát)/NAPH, GSH (glutation)/GSSH, Trx(SH)2 (tioredoxin)/Trx(SS), Cys (cisztein)/CysSSCys) arányának a redukált forma irányába való eltolásával.<sup>27</sup> Így a normál sejtekre/szövetekre jellemző kb. -200 - -400 mV potenciál tartományhoz képest negatívabb potenciál lesz jelen a hipoxiás közegben.<sup>28, 29</sup>

#### 2.3 A kobalt (a hipoxia és a kobalt)

A kobalt a létfontosságú nyomelemek közé tartozik. A szervezetben a B<sub>12</sub>vitaminban fordul elő, amely hiánya vészes vérszegénységet, míg a túlzott bevitele pajzsmirigy működési zavarokat okozhat.<sup>30</sup> A *3d* átmeneti fémek közé tartozó kobalt elektronkonfugurációja [Ar]3d<sup>7</sup>4s<sup>2</sup>. Oxidációs állapota –1 és +4 között változik, de a természetben elsősorban +2es és +3-as vegyületei fordulnak elő. A Co(III) elsősorban, oktaéderes kis spinszámú, diamágneses, inert komplexeket képez, míg a Co(II) sokkal labilisabb, nagy- és kis spinszámú vegyületei egyaránt előfordulnak, amelyek paramágneses sajátságúak.<sup>31</sup> A két forma közötti (Co(III)/Co(II)) redoxi átmenet potenciálja erősen függ a koordinálódó ligandumok minőségétől. Általánosságban az mondható el, hogy a koordinálódó oxigén donorok számának a növelésével a Co(II), míg a nitrogén donorok növelésével a Co(III) forma lesz kedvezményezettebb. Ezek a változatos redoxi, kinetikai és mágneses sajátságok teszik ideális jelöltté a kobaltot hipoxia-aktivált, prodrug típusú készítmények előállítására.

Amennyiben jól választjuk meg a koordinálódó ligandumokat, a szervezetbe Co(III) vegyületet juttatva a nagyfokú inertsége megvédi az idő előtti disszociációtól, majd a célzott, reduktívabb környezethez eljutva megtörténhet a Co(III)/Co(II) átmenet. Ezt követően a Co(III) formához képest sokkal labilisabb Co(II) származékból a megnövekedett ligandumcsere sebesség, valamint a kisebb termodinamikai stabilitás következtében megtörténhet a vegyület disszociációja. Mindez a kötött, biológiai hatással rendelkező molekularész(ek) felszabadulásához valamint а komplex teljes disszociációjának az esetében szabad Co(II)-ionok megjelenéséhez vezethet a daganatos szövetekben (2. ábra). Utóbbiról azt is kimutatták, hogy reaktív oxigén részecskéket képezve (ROS) károsítja a mitokondriális DNS-t és ezáltal apoptózist idéz elő.<sup>32,33</sup>

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása



**2. ábra** A prodrug típusú, hipoxia-aktivált kobalt(III)-komplexek feltételezett hatásmechanizmusa.

#### 2.4 Hipoxia-aktivált Co(III)-komplexek

Az elmúlt két évtizedben számos kutatás irányult kobalt(III) tartalmú hipoxiaaktivált vegyületek előállítására, azonban napjainkig az ígéretes *in vivo* és *in vitro* eredmények ellenére egy vegyület sem váltotta be a hozzá fűzött reményeket a klinikai gyakorlatban.<sup>34</sup> Az előállított és vizsgált Co(III)komplexek közül a legígéretesebbeket, az alkalmazott ligandumok alapján csoportosítva a következőkben ismertetem.

#### 2.4.1 A Co(III)-nitrito és -amin származékok

Teicher és munkatársai vegyes ligandumú Co(III)-nitrito és Co(III)-amin emlőkarcinóma komplexek (EMT6) sejtvonalra gyakorolt sugárzásérzékenyítő hatását tanulmányozták hipoxiás és normoxiás körülmények között. A koordinálódó nitritocsoportok amin ligandumokra való cseréjével nyert vegyületek közül a hexanitrito, illetve triamin-trinitrito származékok bizonyultak a leghatásosabbnak, azonban oxigén jelen- és távollétében nem tapasztaltak különbségeket. A biztató eredményeik következtében kísérleteikbe kelátképző helyzetben nitrogén donoratomokat (etilén-diamin (en), 1,10-fenantrolin (phen)) valamint oxigén donoratomokat tartalmazó (acetil-aceton (Hacac)) ligandumokat is bevontak, amelyek szintén hatásosnak bizonyultak. Megállapították, hogy annak ellenére, hogy a legaktívabb sugárzásérzékenyítő vegyületeknek a nitritocsoportokat tartalmazók bizonyultak, a nitritocsoport jelenléte nem feltétele az aktivitás elérésének (pl. a *transz*-[Co(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]<sup>+</sup> is jelentős hatást mutatott) viszont csak egy olyan komplex volt inaktív, amely koordinálódó nitritocsoportot is tartalmazott (Na[Co(acac)<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]).<sup>35</sup>

#### 2.4.2 A Co(III)-nitrogén-mustár származékok

A nitrogén-mustárok ((Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR) jól ismert daganatellenes hatása a DNS guanin bázisainak az alkilezésére vezethető vissza.<sup>36,37</sup> Kobalt(III)-komplexbe kötve pedig a vegyület mindaddig inaktív maradhat, míg a komplex redukciója be nem következik.

Ezen gondolatmenet alapján, valamint a nitritocsoportot tartalmazó megelőző eredményeiket figyelembe véve Teicher és munkatársai előállították a = bisz-(2-klóretil)amin) nitrogén-mustárt  $[Co(acac)_2(bca)(NO_2)]$  (bca tartalmazó komplexet (3. ábra). A vegyület EMT6 sejtvonallal szemben, azonban kisebb aktivitást mutatott hipoxiás körülmények között, mint normál oxigén ellátottság esetén.<sup>38</sup> Ahhoz, hogy a vegyületek inertségét és így szelektivitását növeljék, az egyfogú koordinációra képes bca-t kelátképző helyzetben nitrogén donoratomokat tartalmazó alifás nitrogén-mustárokkal helyettesítették.<sup>39,40,41,42</sup> Az így előállított [Co(Meacac)<sub>2</sub>(dce)]ClO<sub>4</sub> (MeacacH = 3-metilpentán-2,4-dion; dce = N,N'-bisz(2-klóretil)etilén-diamin) (3. ábra) származék AA8 és UV4 (kínai csíkos törpehörcsög petefészek sejtvonal) sejtvonalakkal szemben már hatszor nagyobb toxicitást mutatott hipoxiás közegben, mint normoxia esetén.<sup>42</sup> A részletes kutatásaikból az is kiderült, hogy az acac és származékainak jelenléte nélkülözhetetlen volt a megfelelő hatás eléréséhez. Az acetil-acetont α-tropolonra, karbonátra, illetve oxalátra cserélve ugyanis az analóg karbonáto és oxaláto komplexek mutattak szelektivitást, de nem érték el a [Co(Meacac)<sub>2</sub>(dce)]ClO<sub>4</sub> ( $E_{pc} = -379$  mV, normál hidrogén elektródra (NHE) vonatkoztatva, vizes közgben)<sup>43</sup> származék hatásosságát. Az α-tropolonáto komplexek feltételezhetően kevésbé negatív redukciós potenciáljuk ( $E_{pc} = -114$  mV, NHE, vizes közeg)<sup>43</sup> következtében oxigén jelen- és távollétében is redukálódtak.<sup>43,44,45</sup>

A vegyületek hatásmechanizmusát kicsit jobban megvizsgálva a feltételezett Co(III)-Co(II) redukció, majd az azt követő szelektív disszociáció helyett azt tapasztalták, hogy mind hipoxiás mind normoxiás közegben megtörtént a redukció. Így az feltételezhető, hogy a tapasztalt szelektivitás az aktivált Co(II) részecskének és az oxigénnek a sejten belüli redukálószerekért történő versengésén alapul.<sup>37,44</sup> Mindazért, hogy a szelektivitást tovább növeljék és ténylegesen a várt mechanizmusnak (2. ábra) megfelelő módon ható vegyületeket állítsanak elő, háromfogú mustárszármazékokat is alkalmaztak. A [Co(acac)(dcd)(NO<sub>2</sub>)]ClO<sub>4</sub> (dcd = N,N-bisz(2-klóretil)dietiléntetramin; 3. ábra) kisebb mértékű (ötszörös) szelektivitást mutatott hipoxiás környezetben. Ugyanakkor a [Co(Meacac)<sub>2</sub>(dce)]ClO<sub>4</sub>-téval (IC<sub>50</sub> = 4,6  $\mu$ M (AA8) és IC<sub>50</sub> = 0,11  $\mu$ M (UV4))<sup>42</sup> megegyező gátlás eléréséhez, 300-szoros mennyiségre lett volna szükség a tridentát származékot tartalmazó komplexből.



**3. ábra** A [Co(acac)<sub>2</sub>(bca)(NO<sub>2</sub>)], a [Co(Meacac)<sub>2</sub>(dce)]<sup>+</sup> és a [Co(acac)(dcd)(NO<sub>2</sub>)]<sup>+</sup> szerkezeti képletei (balról jobbra haladva).

## 2.4.3 A Co(III)-hidroxamát származékok

A hidroxámsavak a természetben is előforduló  $R_{\rm C}C(O)NR_{\rm N}OH$  (ahol  $R_{\rm C}$  és  $R_{\rm N}$  alkil vagy aril, primer hidroxámsavak esetén pedig  $R_{\rm N} = H$ ) általános összetétellel jellemezhető vegyületek. Elsősorban alacsonyabb rendű élőlényekben fordulnak elő, ahol, mint sziderofórok, a vas szállításáért felelős részecskék vannak jelen.<sup>46</sup> Mindezek mellett antitumor és antibakteriális hatásuk is jól ismert.

A hidroxámsavcsoportot tartalmazó mátrix metalloproteináz (MMP) inhibítor marimastat (mmstH, (2S,3R)-3(((1S)-2,2-dimetil-1-(metilkarbamoxi)propil)karbonil-2-hidroxi-5-metil-hexán-hidroxámsav, 4. ábra) képes a daganatos sejtek növekedésének gátlására.<sup>47,48</sup> Jó komplexképző tulajdonságainak következtében azonban az endogén fémionokkal is kölcsönhatásba léphet így hatását a nem megfelelő célterületen fejtheti ki. A szervezetbe juttatva pedig deaktiválódása és hidrolízise is bekövetkezhet. Ennek elkerülésére, egy lehetséges megoldásként Hambley és munkatársai a Co(III)-mmst komplexek előállítását és alkalmazását javasolták.

Ahhoz, hogy kellően inert vegyületeket állítsanak elő és feltérképezzék a hidroxámsavak kölcsönhatását kobalt(III)-ionokkal, modellvegyületeket alkalmaztak.<sup>49</sup> Az előállított  $[Co(III)4N(2O)]^{n+}$  (ahol 4N = trisz(2piridilmetil)amin (tpa), 2O = acetohidroxamát (aha), propionhidroxamát (pha), benzohidroxamát (bha), 4. ábra) komplexek a -770 - -834 mV tartományban (Ag/AgCl referencia elektródhoz viszonyítva) mutattak irreverzibilis redukciót. A redukciós potenciálok pedig az aha < pha < bha sorrendben növekedtek. Összeségében a tpa-t alkalmas ligandumnak találták, az mmstH kötésére49, komplexbe így ezt követően előállították а  $[Co(tpa)mmstH_{-1}](ClO_4)$  vegyületet. A  $[Co(tpa)mmstH_{-1}](ClO_4)$  (E<sub>pc</sub> = -863 mV, Ag/AgCl referencia elektródhoz viszonyítva) egér modellekben, a tumor Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

(4T1.2) méretének csökkentésében kétszer-háromszor hatásosabbnak bizonyult, mint a szabad mmstH.<sup>50</sup>

Ezek az eredmények arra sarkalták a kutatócsoportot, hogy a vizsgált hidroxámsavak és 4N donorok körét kibővítsék. <sup>28,51</sup> Így vizsgálataikba bevonták a tren-t (trisz(2-aminoetil)amin), a ciklént (1,4,7,10tetraazaciklododekán), elektronküldő és -szívó csoportokat tartalmazó  $\beta$ diketon származékokat valamint újabb hidroxámsavakat is. Az alkalmazott primer hidroxámsavak megteremtették a lehetőségét hidroxamáto és hidroximáto vegyületek előállításának is.

A hidroxamáto komplexek redukálhatósága jelentős pH-függést mutatott, amely a hidroximáto származék képződésével volt magyarázható. A kobalt(III) vegyületek redukciós potenciáljuk alapján pedig az alábbi sorrendbe rendezhetők:  $\beta$ -diketonát > hidroxamát > katekolát > hidroximát, ahol a hidroximát származéknak a legnegatívabb a Co(III)/Co(II) redukcióhoz társítható katódos csúcspotenciál értéke. Továbbá az is megfigyelhető, hogy a ciklén és tren származékok minden esetben negatívabb redukciós potenciált mutattak, mint a tpa analógok. A megfigyelés a központi fémionon, az aromás következtében N-donor ligandumokkal történő viszontkoordináció megnövekedett elektronsűrűséggel magyarázható. Ugyanakkor а hidroxámsavak oldalláncának változtatása csak kismértékű hatást gyakorolt a redukciós potenciálokra. Vastagbélrák (DLD-1) sejtvonalon а  $[Co(tpa)naac](ClO_4)_2$  (naac = 1-metil-3-(2-naftil)propán-1,3-dionát), а  $[Co(4N)mmstH_{-1}]ClO_4$  (4N = tpa, tren, ciklén) és a  $[Co(4N)c343ha](ClO_4)_2$ (4N = tren, ciklén, c343haH = N-hidroxi-11-oxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-il]kinolin-10-karboxamid) hasonló citotoxikus hatást mutatott, mint a szabad ligandum (IC<sub>50</sub> > 200  $\mu$ M). A [Co(tpa)naac](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> hipoxiás körülmények közötti, a szabad liganduméval megegyező aktivitása (IC<sub>50</sub> = 74  $\mu$ M), a többi vizsgált komplexnél (E<sub>pc</sub> = -970

12

- –1650 mV, DMF-ben, ferrocénhez viszonyítva) szignifikánsan kisebb redukciós potenciáljával magyarázható ( $E_{pc} = -560 \text{ mV}$ ).<sup>51</sup> Mindazonáltal a tanulmányozott vegyületek közül egyedül csak a [Co(tpa)c343ha](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> fejtette ki gátló hatását hipoxia-szelektív módon.<sup>28</sup>



**4. ábra** Az mmstH, tpa, tren, ahaH, phaH, bhaH, naac és c3434haH szerkezeti képletei.

#### 2.4.4 Co(III)-antrakinon származékok

Az antraciklinek családjába tartozó doxorubicin az egyik leghatásosabb kemoterápiás készítmény, amely gátolja a topoizomeráz II működését a DNS-sel való közvetlen kölcsönhatásán keresztül. A kezelések során viszont nagyon súlyos szívkárosító hatást vált ki a betegekben.<sup>52,53</sup>

Az antraciklinek alapvázát egy tetraciklikus gyűrű alkotja, amelyhez egy alkil oldallánc és egy aminocukor rész kapcsolódik.<sup>54</sup> A vegyületek alapváza és kötőhelyei jól modellezhetők az 1,4-dihidroxi-9,10-antrakinon (quinH<sub>2</sub>) és 1,4-dihidroxi-9,10-antrakinon-2-szulfonsav (quinSH<sub>3</sub>) ligandumokkal, amelyeket Kozsup és munkatársai arra használtak fel, hogy várhatóan hipoxia-aktivált vegyes ligandumú kobalt(III)-komplexeket állítsanak elő.<sup>55,56</sup> Az előállított származékok szerkezeti képleteit az 5. ábra szemlélteti.

Ahhoz, hogy a vegyületek véráramban való lehetséges szállításáról információt szerezzenek, vizsgálták a ligandumok (quinH<sub>2</sub>, quinSH<sub>3</sub>) és a komplexek humán szérum albuminhoz (HSA) való kötődését is. Azonban annak ellenére, hogy a ligandumok kötődtek a HSA-hoz, a komplexek nem mutattak jelentős kölcsönhatást a fehérjével.

A vegyes ligandumú [(Co(4N))<sub>2</sub>(quin)](ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> (4N = tren, tpa) származékok (5. ábra) daganatellenes hatását számos sejtvonalon (HeLa, HCT116, A270, A2780cisR, MCF7) igazolták a szerzők. A tpa komplexek redukálószerek jelenlététől függő DNS hasító hatása mellett a tpa tartalmú származékok minden esetben aktívabbnak bizonyultak a kontrollként alkalmazott karboplatinnál és a tren származékoknál is. Ahogyan azt fentebb is láthattuk, a tpa komplexeknél tapasztalt nagyobb biológiai aktivitás jó egyezésben van más kutatócsoportok megfigyeléseivel. A vegyületek eltérő viselkedését sem sejtfelvételi sem lipofilitásbeli különbségekkel nem tudták magyarázni. A magyarázatot végül a tren és tpa származékok eltérő kötésmódjával sikerült értelmezni. A kétmagvú tren komplex feltehetően interkalációs kölcsönhatást képes kialakítani a DNS-sel, míg a nagy térkitöltésű tpa származék sztérikus okok miatt erre nem képes.<sup>55,56,57</sup>



**5. ábra** Az antrakinon származékokkal képzett tren és tpa tartalmú kobalt(III) vegyületek általános szerkezeti képlete.<sup>55</sup>

#### 2.4.5 Co(III)-flavonoid származékok

A flavonoidok szinte valamennyi növényben előforduló flavánvázas vegyületek (6. ábra). A növényvilágban való széleskörű elterjedésük változatos sajátságaiknak köszönhető. Többek között jól ismert antioxidáns, gyulladáscsökkentő, daganatellenes, vírusellenes, antibakteriális és érrendszerre gyakorolt védőhatásuk is.<sup>57,58,59,60</sup> A gyógyászatban való alkalmazásukat azonban korlátozza rossz oldhatóságuk és farmakokinetikai tulajdonságaik. Erre egy megoldás lehet a flavonoidok fémkomplexeinek az előállítása.<sup>61,62,63</sup>



**6. ábra** A flavánváz általános, valamint a NO<sub>2</sub>-F-flavH és Br-flavH szerkezeti képletei.

Ezt a gondolatmenetet követve Kozsup és munkatársai számos flavánvázas származék (6. ábra) Co(III)-tren és Co(III)-tpa vegyes ligandumú komplexét állították elő.<sup>57,64</sup> Ciklikus voltammetriás méréseik alapján a tpa tartalmú komplexek reverzibilis, míg a tren tartalmúak irreverzibilis módon voltak redukálhatók, ami alapján azt feltételezik, hogy a tpa komplexekben a redukciót követően nem következik be a flavonoláto ligandum disszociációja. Azt is megállapították, hogy elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó flavonolokkal a komplexek redukciója a pozitívabb, míg elektronküldő csoportokkal a negatívabb potenciál tartományba tolható el. Ugyanakkor döntően a 4N donor minősége határozza meg a végbemenő redoxi folyamatok során mérhető potenciált. A vegyületek daganatellenes hatását A431 (bőrrák

epidermoid karcinóma) és A549 (tüdőrák karcinóma) sejtvonalakon hipoxiás és normoxiás körülmények között is tanulmányozva a vizsgált tpa komplexek minden esetben aktívabbnak bizonyultak mind a szabad ligandumnál mind a tren analógoknál. Ebben az esetben a tpa komplexek nagyobb lipofilitására is visszavezethető volt az eltérés. A [(Co(tren)(NO<sub>2</sub>-F-flav)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (NO<sub>2</sub>-F-flav = 6-fluor-3'-nitro-3-hidroxiflavonát) és a [(Co(tren)(Br-flav)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (Br-flav = 6-bróm-3-hidroxiflavonát) A549 sejtvonalon kismértékű hipoxia szelektivitást is mutatott (6. ábra).

#### 2.4.6 Co(III)-polipiridil komplexek

Az 1,10-fenantrolin (phen) és szubsztituált származékainak daganatellenes és MMP inhibítor sajátságai már régóta jól ismertek.<sup>65,66,67,68</sup> A [Co(2N)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (2N = phen, 2,2'-bipiridil (bipy), etilén-diamin (en) komplexekről pedig kimutatták, hogy kovalensen kötődnek a DNS-hez, míg mindeközben a DNS kettős hélixe megőrzi a szerkezetét.<sup>69</sup>

Abe és munkatársai szalicilát származékot tartalmazó  $[Co(2N)_2(2O)]PF_6(2N = phen, bipy, 2O = szalicilát származék) általános összetétellel leírható vegyületek esetén kimutatták, hogy a komplexekből, reduktív környezetben felszabadulhat a gyulladáscsökkentő hatású 2O molekula, amely, már mikromólos koncentrációban hatásos HMLER és HMLER-shEcad sejtek ellen.<sup>70</sup>$ 

Egy másik kutatócsoportban a melphalan ((2S)-2-amino-3-{4-bisz(2-klóretil)amino]fenil}propionsav) modellezésre használt L-fenilalanin 2x2N donort (2N = bipy) vagy 4N donort (köztük tpa-t is) tartalmazó vegyes ligandumú kobalt(III)-komplexei közül a 4N donort tartalmazók aszkorbinsav jelenlétében, az oxigén koncentrációjától függő szelektív disszociációt mutattak, annak ellenére, hogy a vegyületek redukciós potenciál értéke (+100 - +310 mV) a javasolt (-200 - -400 mV) tartományon kívül esett.<sup>71</sup>

A [Co(phen)<sub>2</sub>(tsc)](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (tsc = 9-antraldehid-N(4)-metiltioszemikarbazon, 7. ábra) gyenge kölcsönhatást mutatott a DNS-el viszont gátolta az emberi topoizomeráz I és IIα működését. 4T1-luc emlőrák sejtvonallal szemben pedig a komplex aktívabbnak bizonyult a szabad ligandumnál.<sup>72</sup>



7. ábra A [Co(phen)<sub>2</sub>(tsc)](NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> kationjának szerkezeti képlete.

### 2.5 A maltol és piridinon származékai

#### 2.5.1 A maltol és a deferipron

Ahogyan azt a fenti példákon keresztül is láthattuk, a megfelelő ligandumok kiválasztása létfontosságú a kívánt daganatellenes hatás eléréséhez. Azt is megfigyelhettük, hogy a hipoxia-aktivált kobalt(III)-komplexek esetében a hipoxia-aktiválás szempontjából mérvadó –200 - –400 mV potenciál<sup>37</sup> tartomány a koordinációs szférájában 4N és 2O donoratomot tartalmazó vegyületekkel jól közelíthető. Ezekben az esetekben az is egyértelműen kiderült, hogy a 4N donortól kisebb mértékben, de a koordinálódó 2O donor is fontos szerepet játszik a megfelelő potenciál kialakításában.

Munkánk egyik célja kobalt(III)-at és platinafémiont egyszerre tartalmazó kétfémes komplexek előállítása, ezért a 4N donor(ok) megtartása mellett egy olyan 2O donor ligandum kiválasztása szükséges, amely komplexképző sajátságai jól ismertek és képes egyidejűleg két fémion megkötésére vagy könnyen tovább alakítható egy, a céljaink megvalósítására alkalmas származékká. Ezeket a szempontokat figyelembe véve esett a választásunk a

maltolra (8. ábra), mint modell vegyületre és 3-hidroxi-4-piridinon származékaira.

A maltol (3-hidroxi-2-metil-1,4-piron, maltH) széles körűen alkalmazott élelmiszeripari adalékanyag, amely oxigén donoratomjain keresztül öttagú kelát kialakításával erős kölcsönhatásra képes (átmeneti)fémionokkal. A vas(III)-mal alkotott trisz(maltoláto)vas(III) komplexe (ferric maltol) Accrufer néven van forgalomban, vashiányos felnőttek kezelésére.<sup>73</sup> A maltol koordinációs kémiai tulajdonságait is széles körűen vizsgálták (lásd később) és származékainak előállítási lehetőségei is jól ismertek.

A maltolt metilaminnal reagáltatva képezhető a deferipron (dhpH; 3-hidroxi-1,2-dimetil-piridin-4(1H)-on)<sup>74</sup>, amely Fe(III)- és Al(III)-ionokkal erős kölcsönhatást képes kialakítani és ezt a sajátságát kihasználva a gyógyászatban β-thalassemiás betegek kezelésére is alkalmazzák, a szervezetben felhalmozódott vasfelesleg eltávolítására.<sup>75,76,77</sup> A dhpH egység, mint Fe(III) megkötő ágens további hatásnövekedést is eredményezhet hipoxiás körülmények között, ugyanis a bevitt komplexből történő szelektív követően sejtek disszociációját а daganatos vasháztartásának а megzavarásával gátolhatja azok növekedését.

A dhpH (8. ábra) előállításának analógiájára, a maltolt α,ω-diaminoalkánokkal reagáltatva további N-szubsztituált alkilamin piridinon származékok nyerhetők, amelyek további reakciókba vihetők.<sup>76,78</sup>





#### 2.5.2 A maltol és származékainak komplexképző sajátságai

A maltol tartalmú vegyületek közül talán a legismertebbek a VO<sup>2+</sup>-al és Ga<sup>3+</sup>al képezett bisz(maltoláto)oxovanádium(IV), illetve trisz(maltoláto)gallium komplexek. Az előbbi, mint a klinikai tesztelés fázisáig is eljutó inzulinutánzó vegyület, utóbbi, mint ígéretes daganatellenes szer került a figyelem központjába.<sup>76,79,80,81,82</sup>

Mindezek mellett számos, ugyancsak igazoltan rákellenes hatású platinafémiont és maltolt vagy deferipront tartalmazó vegyületet is előállítottak, vizsgálták oldatbeli sajátságaikat és daganatellenes hatásukat. A félszendvics szerkezetű [( $\eta^6$ -*p*-cym)Ru(malt)Cl] és [( $\eta^6$ -*p*-cym)Os(malt)Cl] (*p*-cym = 1-metil-4-izopropilbenzol, 9. ábra) a vártakkal ellentétben nem mutatott aktivitást, amit a szerzők a vegyületek hidrolízisre való hajlamával ([{M( $\eta^6$ -*p*-cym)}<sub>2</sub>( $\mu^2$ -OH)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> összetételű részecske képződése) értelmeztek.<sup>83</sup>



9. ábra Ruténium tartalmú maltoláto komplexek szerkezeti képletei.

A komplexek stabilitásának növelése érdekében a maltolt ((O,O) kelát) tiomaltolra cserélve ((S,O) kelát) már µM-os koncentrációban is hatásos származékokat sikerült előállítani.<sup>84,85</sup> Ezt a gondolatmenetet követve a maltolvázon 2-es pozícióban elektronküldő csoportot tartalmazó ligandumok félszendvics szerkezetű ruténium komplexei biológiai aktivitásának a

növekedését várnánk, azonban ezek a vegyületek is a maltolt tartalmazó komplexekhez hasonlóan viselkedtek, nem mutattak jelentős aktivitást.<sup>86</sup> További vizsgálatok során az is kiderült, hogy a termodinamikailag stabilabb (S,O) keláthoz képest az (O,O) kelátot tartalmazó maltoláto komplexekből a szervezetben megtalálható aminosavak kiszoríthatják a koordinálódó ligandumot, mielőtt az eljutna a daganatos szövetig.<sup>87</sup>

A maltol és származékainak (dhpH, allomaltol)  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  ionokkal való kölcsönhatásának vizsgálatát Kutatócsoportunkban és a Szegedi Tudományegyetem Bioszervetlen csoportjában is részletesen tanulmányozták. Az oldategyensúlyi vizsgálatok rámutattak, hogy az  $[ML]^+$  $(M = [(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}, [(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}; L = malt, dhp)$  összetételű részecske az uralkodó, széles pH tartományban és fiziológiás pH-n is ez a részecske a meghatározó.<sup>88,89</sup> A vegyületek előállítása és jellemzése is megtörtént, valamint vizsgálták azok daganatellenes hatását is. Az eredményeket az alkalmazott fémionok szerint csoportosítva az 1. táblázatban foglaltam össze.

**1. táblázat** A  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}(Rucym^{2+})$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}(RhCp^{*2+})$  fémionokkal képzett  $[ML]^+$  összetételű maltoláto származékok IC<sub>50</sub> értékei µM-ban kifejezve, különböző sejtvonalakkal szemben.<sup>89,90</sup>

	Rucym <sup>2+</sup>		RhCp* <sup>2+</sup>		
	malt	allomalt	malt	allomalt	dhp
CH1	81	239	120	104	50
SW480	159	359	178	145	112
A549	482	518	306	280	165

Ahogy azt az 1. táblázatban feltüntetett adatok is mutatják, a komplexek egyik esetben sem mutattak jelentős rákellenes hatást a vizsgált sejtvonalakkal szemben. A ruténium és ródium tartalmú maltoláto származékok aktivitása azonos nagyságrendű volt, azonban az allomaltol ródiumorganikus komplexe kétszer hatásosabbnak bizonyult, mint a ruténium tartalmú. A  $[(\eta^5 -$ 

Cp\*)Rh(dhp)]<sup>+</sup> pedig hatásosabban gátolta a rákos sejtek növekedését *in vivo* körülmények között, mint a maltoláto komplex.<sup>89,90</sup>

A maltol és a ruténium ígéretes tulajdonságait ötvözték Reddy és munkatársai, amikor is fémorganikus triruténium-karbonil vegyületek maltoláto származékait állították elő. A vegyületek közül a 9. ábrán látható [Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>8</sub>(malt)<sub>2</sub>] többszörösen (~5-7 szer) hatásosabbnak bizonyult több sejtvonallal szemben (K562, HT-29, HL-60), mint a kontrollként használt ciszplatin.<sup>91</sup> A maltolnak ruténium(II)-vel képzett polipiridil komplexe, a [Ru(dip)<sub>2</sub>(malt)]<sup>+</sup> (dip = 4,7-difenil-1,10-fenantrolin) (9. ábra) is hasonlóan bíztató tulajdonságokat mutatott (IC<sub>50</sub>  $\leq$  0,5 µM). Ebben az esetben azonban a vegyület nem kellő szelektivitása okozhat problémát.<sup>82</sup>

Mendosa és munkatársai szimmetrikus, két piridinon egységet tartalmazó (10. ábra) és ezáltal két fémion egyidejű megkötésére alkalmas ligandumot állítottak elő. Eredményeik azt sugallják, hogy a  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ egységek és az őket összekötő szénlánc tagszámának növelésével a vegyületek hatásossága fokozható.<sup>92</sup>



**10. ábra** Mendosa és munkatársai által előállított szimmetrikus piridinon származékok (n = 3, 6, 12) ruténium-komplexének szerkezete.<sup>92</sup>

#### 2.6 Félszendvics szerkezetű platinafémionok koordinációs sajátságai

A dolgozat megelőző fejezeteiben szembeötlő a félszendvics szerkezetű platinafémionok gyakorisága. Tehát a későbbiekben az ilyen típusú vegyületek koordinációs kémiájának részletes ismerete is nélkülözhetetlen.

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

A d<sup>6</sup> elektronkonfigurációjú Ru(II), Os(II), Ir(III) és Rh(III) ionok úgynevezett zongoraszék geometrájú, félszendvics szerkezetű komplexeket is képesek kialakítani (11. ábra). Az ilyen típusú fémorganikus vegyületekben a koordinálódó fémion hat koordinációs helyéből hármat egy aril (benzol és származékai) vagy arenil (pentametil-ciklopentadienil anion (Cp\*) és származékai) típusú ligandum foglal el, amely 6 ( $\eta^6$ ), illetve 5 ( $\eta^5$ ) egyenértékű fém-szén kötést képes kialakítani a központi fémionnal. Ez a típusú koordinációs mód képes stabilizálni a fémionok +2-es (Ru) és +3-as (Rh) oxidációs állapotát. A kationok szabadon maradt koordinációs helyeire pedig egyéb ligandumok koordinálódhatnak.<sup>31</sup>



11. ábra A  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  és a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  kationok szerkezeti képletei.

A dolgozatom Eredmények részében részletesen a  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  (11. ábra) ionokkal foglalkozom, amelyek hidrolitikus sajátságait már megelőzően tanulmányozták.<sup>90,93,94</sup> A pH növelésével mindkét fémion esetében  $[M_2(\mu^2-OH)_3]^+$  összetételű, hidroxidohidas kétmagvú részecske keletkezik. A  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  esetében ez a folyamat már pH ~ 3 körül elindul, azonban a hidrolitikus folyamatokkal konkuráló klorid ionok jelenlétében az  $[M_2(\mu^2-OH)_3]^+$  részecske képződése kb. 1,5 egységgel nagyobb pH-n kezdődik. A Rh(III) származék esetében ez a folyamat valamivel magasabb pH-n indul el. A hidrolitikus folyamatok 0,20 M KCl ionerősség mellett az alábbi stabilitási állandókkal jellemezhetőek:  $(lg\beta [{Ru(\eta^6-p$  $cym)}_2(\mu^2-OH)_2]^{2+} = -7,12; lg\beta [{Ru(\eta^6-p-cym)}_2(\mu^2-OH)_3]^+ = -11,88; lg\beta$   $[\{Rh(\eta^{5}-Cp^{*})\}_{2}(\mu^{2}-OH)_{2}]^{2+} = -11,12; \ \lg\beta \ [\{Rh(\eta^{5}-Cp^{*})\}_{2}(\mu^{2}-OH)_{3}]^{+} = -19,01).^{90,94}$ 

#### 2.7 Várhatóan hipoxia-aktivált kétfémes komplexek

Az irodalomban először Kutatócsoportunkban Nagy Imre és munkatársai közöltek várhatóan hipoxia-aktivált Co(III) és Ru(II) ionokat egyszerre tartalmazó származékok előállításáról és biológiai hatásáról eredményeket. Munkájuk során a két fémiont összekötő hídligandumként egy hidroxámsav származék a SAHA (N-hidroxi-N'-fenil-oktándiamid) 1,10-fenantrolin konjugátumát használták fel (12. ábra). Az így nyert [Co(tpa)(phenha)](ClO4)<sup>2</sup> és [Co(4N)(phenha)(Ru(*p*-cym)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> (ahol 4N = tren, tpa; phenhaH = N<sup>17</sup>-hidroxi-N<sup>11</sup>-(1,10-fenantrolin-5-il)pentándiamid) összetétellel jellemezhető származékok közül a tpa tartalmú [Co(tpa)(phenha)](ClO4)<sup>2</sup> hatásosabbnak bizonyultak a kétfémes tren származéknál. Noha az MDA-MB-231 sejtvonal kivételével a legtöbb esetben a vegyületek hatékonysága elmaradt a kontrolként alkalmazott ciszplatinétól, a HCT116 sejtvonallal szemben tapasztalt antitumor hatás egyértelműen igazolja a kétfémes komplexekben rejlő potenciált.<sup>95</sup>



[Co(tpa)(phenha)Ru(*p*-cym)Cl]<sup>3+</sup>

**12.** ábra A Co(III)- és Ru(II)-iont egyszerre tartalmazó  $[Co(tpa)(phenha)((p-cym)RuCl]^{3+}$  szerkezeti képlete.

Hasonló céllal, heterodinukleáris komplexek kifejlesztésére, Kutatócsoportunkban Ozsváth András di- és tripeptid hidroxámsav származékok fémionmegkötő sajátságait tanulmányozta Pd(II)-ionok Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

jelenlétében. Az eredmények 4N és 3N koordinált egymagvú komplexek képződését támasztották alá a tri- és dipeptid származékok esetében. Azonban ezek a ligandumok fémion felesleg megkötésére is képesek voltak a szabad hidroxamátcsoportjukon keresztül. A szekunder tripeptid hidroxámsavak esetében a fémion koordinációs szféráját (NH<sub>2</sub>, N<sub>amid</sub>, N<sub>amid</sub>, O<sub>hidroxi</sub>) donoratomok telítik, meggátolva a kétmagvú komplexek képződését. A szerzők a hidroxámsavcsoport Pd(II) által indukált hidrolízisét is kimutatták. A 4N donor primer tripeptid hidroxámsavak nem mutattak hidrolízist, a 3N donor L-AlaGlyGlyN(Me)OH és L-Ala-L-AlaNHOH esetében lassú hidrolízis volt megfigyelhető, míg a 2N donor szekunder dipeptid hidroxámsavak esetében a hidrolízis nagyon gyorsan végbement. Ezekben a rendszerekben a képződő hidroxilamin a Pd(II)-t Pd(0)-vá redukálta.<sup>96,97,98</sup>

A hidroxámsavcsoport fenti Pd(II)-indukált redoxireakciója miatt a szerzők a hidroxámsav részt piridinon egységre cserélték. Az eredményeik azt sugalljak, hogy az így előállított peptidkonjugátumok két ekvivalens Pd(II) megkötésére képesek [Pd<sub>2</sub>H<sub>-n</sub>L] (n = 1–4) összetételű részecskék képződése közben, az (O,O) és (N,N) donoratomok koordinálódása mellett. 1:1 arányú minták esetében a koordináció a N donoratomokon kezdődött, horgonycsoportként a terminális amino nitrogén szolgált. A pH növelésével pedig a peptid nitrogének növekvő számmal koordinálódtak. NMR méréseket végezve kimutatták, hogy a [Co(tren)]<sup>3+</sup> egység szabad két koordinációs helyéhez a ligandum (O,O) kötésmóddal kapcsolódik, majd ezt követően Pd(II) hozzáadásával Co/Pd származékok képződését is igazolták.<sup>98,99</sup>

## 3. Célkitűzés

A bemutatott irodalmi előzmények alapján munkánk során célul tűztük ki a hipoxia-aktiválás szempontjából meghatározó 4N + 20 donoratom koordinációjú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságait befolyásoló tényezők (a koordinálódó ligandumok denticitása/fogszáma, a donoratomok típusa és bázicitása, a képződő kelátok gyűrű tagszáma, a 20 donor ligandum szubsztituenseinek hatása) mind teljeskörűbb feltérképezését. A vizsgálatok elvégzéséhez egyrészről a Kutatócsoportunkban korábban előállított  $[Co(4N)(2O)]^{x+}$  (ahol 4N = tripodális tetramin, 2O = hidroxamát vagy hidroximát származék) általános összetétellel jellemezhető vegyületeket vontunk be. A munka folytatásában ugyancsak vizsgálni kívántuk a 4N donor ligandumok 2x2N donorúra való cseréjének a hatását a kobalt(III)-komplexek redoxi, illetve kinetikai sajátságaira vonatkozóan. Mindezt olyan új,  $[Co(2N)_2(2O)]^{x+}$ összetételű vegyületek előállításával terveztük megvalósítani, ahol 20 donor modellként maltolt és származékait alkalmaztuk. A fenti 20 ligandumok arra is alkalmasak voltak, hogy a munka további részében tervezett olyan új, ambidentát, kelátképző piridinon származék ligandumok építőkövei legyenek, melyek segítségével várhatóan hipoxiaaktivált kétmagvú, kobalt(III)/platinafémion-komplexek legyenek előállíthatók.

A kutatás fontos részeként az új, a fenti két fémion egyidejű megkötésére piridinon-származékok szintézise alkalmas után, azok fémmegkötő sajátságainak tanulmányozását  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  ionok jelenlétében valamint az említett fémionok donoratom preferenciájának a vizsgálatát terveztük elvégezni. Az oldategyensúlyi eredmények felhasználásával, egyrészt csak az egyik fémiont, másrészt pedig mind a két fémiont (kobalt/platinafémion) a kívánt koordinációs módon tartalmazó vegyületek szilárd fázisú előállítása és analitikai jellemzése is a céljaink között szerepelt.

25

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

Az újonnan előállított vegyületek *in vitro* rákellenes hatását hazai és nemzetközi együttműködések keretein belül kívántuk felderíteni. A dolgozatban szereplő vegyületek szerkezeti képleteit a későbbiekben alkalmazott rövidítésekkel együtt feltüntetve a 13. ábra, míg a vizsgált komplexek összetételét és a dolgozatban használt rövidítését a 2. táblázat tartalmazza.



13. ábra A dolgozatban felhasznált vegyületek szerkezeti képletei és rövidítései.

Sorszám	Összetétel	Sorszám	Összetétel
1	[Co(tren)Cl <sub>2</sub> ]Cl	25	[Co(bipy)2(malt)](ClO4)2
2	[Co(tpa)Cl <sub>2</sub> ]Cl	26	[Co(bipy) <sub>2</sub> (etmalt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
3	[Co(uns-penp)(H <sub>2</sub> O)Cl]Cl <sub>2</sub>	27	[Co(bipy) <sub>2</sub> (dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
4	[Co(abap)Cl <sub>2</sub> ]ClO <sub>4</sub>	28	[Co(ampy) <sub>2</sub> (malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
5	$[Co(tren)(NO_2)_2]Cl$	29	$[Co(tren)(malt)](ClO_4)_2$
6	$[Co(tpa)(NO_2)_2]Cl$	30	$[Co(tren)(etmalt)](ClO_4)_2$
7	[Co(tren)(bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	31	$[Co(tren)(dhp)](ClO_4)_2$
8	[Co(tren)(bhaH <sub>-1</sub> )]ClO <sub>4</sub>	32	[Co(tpa)(etmalt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
9	[Co(tren)(Cl-bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	33	[Co(tpa)(dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
10	[Co(tren)(NO <sub>2</sub> -bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	34	[Co(tpa)(malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
11	[Co(tren)(phebha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	35	$[Co(phen)_2(bha)](ClO_4)_2$
12	[Co(tren)(ClCl-phebha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	36	[Co(bipy) <sub>2</sub> (bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>
13	[Co(tren)(Me-phebha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	37	$[Co(bipy)_2H(L3)](ClO_4)_3$
14	$[Co(tpa)(bha)](ClO_4)_2$	38	$[Co(phen)_2H(L3)](BF_4)_3$
15	[Co(tpa)(bhaH_1)](ClO <sub>4</sub> )	39	$[Co(phen)_2H(L5)](BF_4)_3$
16	[Co(tpa)(phebha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	40	$[Co(bipy)_2H(L5)](BF_4)_3$
17	$[Co(en)_2Cl_2]Cl$	41	$[Co(tpa)H(L5)](ClO_4)_3$
18	[Co(phen) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl	42	$[Co(tren)(L5)](ClO_4)_2$
19	[Co(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl	43	$[Co(tpa)(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](ClO_4)_3$
20	[Co(ampy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl	44	$[Co(tpa)(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](ClO_4)_3$
21	$[Co(en)_2(malt)](ClO_4)_2$	45	$[Co(phen)_2(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](BF_4)_3$
22	[Co(phen) <sub>2</sub> (malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	46	$[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](BF_4)_3$
23	[Co(phen) <sub>2</sub> (etmalt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	47	$[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)Ru \\ (CH_3OH)](BF_4)_4$
24	$[Co(phen)_2(dhp)](ClO_4)_2$	]	

2. táblázat A dolgozatban vizsgált komplexek általános összetétele és sorszáma.
# 4. Kísérleti körülmények és alkalmazott módszerek

# 4.1 Felhasznált vegyszerek

A szintézisek és az oldategyensúlyi vizsgálatok során felhasznált  $[(\eta^{6}-p-cvm)Ru(\mu^{2}-Cl)Cl]_{2}, [(\eta^{5}-Cp^{*})Rh(\mu^{2}-Cl)Cl]_{2}, CoCl_{2}\cdot 6H_{2}O, NaNO_{2},$ tren, phen, bipy, ampy, en, piridin-2-karbaldehid, pirrol-2-karbaldehid, 1,3-diaminopropán, n-oktanol, NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, NaBH<sub>4</sub>, maltH, etmaltH, Et2O, Et3N (trietil-amin), metanol, etanol, KOH, NaOH, KNO3, KCl, DMSO, D<sub>2</sub>O, d<sup>6</sup>-DMSO, MTT, EMEM (szintetikus sejttenyésztő táptalaj) és PBS (foszfáttal pufferolt sóoldat) vegyszereket az Across Organics, Merck, Fluka, TCI, Sigma-Aldrich, Reanal és Euroiso-top vegyszergyártóktól szereztük be. A tpa-t<sup>100</sup>, dhpH-t<sup>74</sup>, [Co(tren)(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]Cl, [Co(tren)Cl<sub>2</sub>]Cl,  $[Co(tpa)(NO_2)_2]Cl, [Co(tpa)Cl_2]Cl^{101}, [Co(en)_2Cl_2]Cl^{102}, [Co(phen)_2Cl_2]Cl,$ [Co(bipy)2Cl2]Cl<sup>69</sup>, [Co(ampy)2(NO2)2]NO3, [Co(ampy)2Cl2]Cl<sup>103</sup> és a H(L1) (1-(3-aminopropil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on)<sup>104</sup> származékokat irodalmi receptek alapján állítottuk elő. A vizsgálatainkba bevont  $[Co(tpa)Cl_2]Cl_1$ [Co(uns-penp)(H<sub>2</sub>O)Cl]Cl<sub>2</sub>,  $[Co(abap)Cl_2]ClO_4,$  $[Co(tren)(bha)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tren)(bhaH_{-1})]ClO_4$ ,  $[Co(tren)(Cl-bha)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tren)(NO_2-bha)](ClO_4)_2, [Co(tren)(phebha)](ClO_4)_2,$ [Co(tren)(ClClphebha)]( $ClO_4$ )<sub>2</sub>, [Co(tren)(Me-phebha)]( $ClO_4$ )<sub>2</sub>, [Co(tpa)(bha)]( $ClO_4$ )<sub>2</sub>,  $[Co(tpa)(bhaH_{-1})]ClO_4$ ,  $[Co(tpa)(phebha)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tren)(malt)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tren)(etmalt)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tren)(dhp)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tpa)(etmalt)](ClO_4)_2$ ,  $[Co(tpa)(dhp)](ClO_4)_2,$  $[Co(tpa)(malt)](ClO_4)_2$ komplexeket а Kutatócsoportunkban Kacsir István, Kozsup Máté és Nagy Imre állították elő és bocsátották rendelkezésemre.

Az oldategyensúlyi vizsgálatokhoz használt fémion törzsoldatokat  $[(\eta^6-p-cym)Ru(\mu^2-Cl)Cl]_2$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh(\mu^2-Cl)Cl]_2$  dimerekből kiindulva, sztöchiometrikus ezüst-nitráttal való kloridmentesítéssel készítettük. A fémionok hidrolízisének a megelőzésére a mintákhoz salétromsavat is adtunk.

29

Az oldatok pontos fémion koncentrációját és savtartalmát pH-potenciometriás mérésekkel határoztuk meg.

## 4.2 Ligandumok és fémkomplexek előállítása

#### 4.2.1 Ligandumok előállítása

*1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metilén)amino)propil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)on* (**H(L2)**)

Pirrol-2-karbaldehidet (1,04 g, 10,94 mmol) és a H(L1) ligandumot (2,03 g, 10,91 mmol) 100 ml absz. etanolban oldottam. Az oldatot 85 °C-on 2 órán keresztül kevertettem, majd rotációs vákuumbepárló segítségével 5 ml-re pároltam. Az oldatot hűtőben állni hagyva vált ki a halványsárga végtermék. Hozam: 2,44 g (86 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 11,37 (s, 1H, -NH); 8,09 (s, 1H, -CH); 7,61 (d, 1H, piridinon H); 6,90 (s, 1H, pirrol H); 6,45 (d, 1H, pirrol H); 6,11 (m, 2H, piridin és pirrol H); 4,04 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,44 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,29 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,90 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): δ/ppm = 168,86 (piridinon C=O); 152,32 (-N=CH); 145,56 (piridinon C-OH); 137,76 (piridinon -CH); 129,96 (pirrol -C); 128,57 (piridinon -C); 122,14 (pirrol -CH); 113,50 (pirrol -CH); 110,57 (piridinon -CH); 108,90 (pirrol -CH); 56,41 (-CH2); 50,81 (-CH2); 31,94 (-CH2); 11,36 (-CH3). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3160, 2967, 2842, 1637, 1561, 1509, 1355, 1278, 1234, 1034, 823. Elemanalízis: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,2EtOH összetételre számolt: C, 64,41, H, 6,83, N, 15,65 %. Mért: C, 64,52, H, 7,11, N, 16,01 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z  $557.2273 [2(H(L2))+K]^+$  (számolt: 557,2273); 541,2534  $[2(H(L2))+Na]^+$ (számolt: 541,2534); 519,2717 [2(H(L2))+H]+ (számolt: 519,2714); 298,0953 [H(L2)+K]<sup>+</sup> (számolt: 298,0952); 282,1213 [H(L2)+Na]<sup>+</sup> (számolt: 282,1213); 260,1398 [H(L2)+H]<sup>+</sup> (számolt: 260,1394).

# *1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metil)amino)propil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)on*·2*HCl* (*H(L3)*·2*HCl*)

Az előzőekben előállított H(L2)-t (1,01 g, 3,90 mmol) 100 ml metanolban oldottam. Az oldathoz jeges hűtés mellett részletekben NaBH4-et adtam (0,39 10.1 mmol). Ezt követően az oldatot egy éjszakán keresztül g, szobahőmérsékleten kevertettem. Másnap a sárga oldat pH-ját kb. kettesre állítottam 6M-os sósav adagolásával. A megsavanyított oldatot ezután rotációs vákuumbepárlón szárazra pároltam. A nyersterméket 10 ml absz. etanolban visszaoldottam és a fel nem oldódott fehér port kiszűrtem a mintából. A szűrletet ezt követően ismét bepároltam. A visszamaradt sárga olajos terméket 3 x 10 ml dietiléterben eldörzsölve halványsárga porszerű terméket kaptam. Hozam: 0,77 g (59 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ/ppm = 8,04 (d, 1H, piridinon H); 7,14 (d, 1H, piridinon H); 6,94 (dd, 1H, pirrol H); 6,34 (dd, 1H, pirrol H); 6.23 (t, 1H, pirrol H); 4.42 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4.28 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3.10 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,20 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 11,13$  (s, 1H, -NH); 9,58 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 8,31 (d, 1H, piridinon H); 7,34 (d, 1H, piridinon H); 6,83 (dd, 1H, pirrol H); 6,19 (t, 1H, pirrol H); 6,01 (dd, 1H, pirrol H); 4,49 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,09 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,88 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,54 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,15 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 158.68$  (piridinon C=O); 143.10 (piridinon C-OH); 141.60 (piridinon -C); 138,05 (piridinon -CH); 121,49 (pirrol -C); 119,24 (pirrol -CH); 110,93 (piridinon -CH); 110,24 (pirrol -CH); 107,91 (pirrol -CH); 53,16 (-CH<sub>2</sub>); 42,70 (-CH<sub>2</sub>); 42,08 (-CH<sub>2</sub>); 25,98 (-CH<sub>2</sub>); 12,69 (-CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3374, 3256, 2972, 2785, 1633, 1533, 1508, 1338, 1253, 1030. Elemanalízis: C14H19N3O2·2HCl·1,5H2O összetételre számolt: C, 46,55, H, 6,70, N, 11,63 %. Mért: C, 46,76, H, 6,97, N, 11,47 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 262,1551 [H(L3)+H]<sup>+</sup> (számolt: 262,1550); 183,1129 [C9H15N2O2]<sup>+</sup> (számolt: 183,1134).

# 3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetilén)amino)propil)piridin-4(1H)-on (H(L4))

Piridin-2-karbaldehidet (540 µl, 5,68 mmol) és a H(L1) ligandumot (1,05 g, 5,76 mmol) 100 ml absz. etanolban oldottam. Az oldatot ezt követően 85 °Con 2 órán keresztül kevertettem. A két óra eltelte után bepároltam az oldatot és a visszamaradt sárga olajos nyersterméket vákuumban szárítottam. A megszárított terméket ezt követően 4 x 10 ml dietiléter hozzáadásával eldörzsöltem. Az oldószert dekantáltam és a visszamaradt halványsárga terméket vákuumban szárítottam. Hozam: 0,94 g (60 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d^{6}$ -DMSO):  $\delta$ /ppm = 8,64 (d, 1H, piridin H); 8,38 (s, 1H, CH); 7,97 (d, 1H, piridin H); 7,88 (t, 1H, piridin H); 7,60 (d, 1H, piridinon H); 7,46 (t, 1H, piridin H); 6,12 (d, 1H, piridinon H); 4,06 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,65 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,31 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2.01 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 168,85 (piridinon -C=O); 162,42 (-N=CH); 154,03 (piridin -C); 149,35 (piridin -CH); 145,53 (piridinon -C-OH); 137,63 (piridinon -CH); 136.88 (piridin -CH); 128,51 (piridinon -C); 125,17 (piridin -CH); 120,47 (piridin -CH); 110,60 (piridinon -CH); 56,77 (-CH<sub>2</sub>); 50,87 (-CH<sub>2</sub>); 31,46 (-CH<sub>2</sub>); 11,33 (-CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3422, 3154, 1650, 1624, 1579, 1528, 1508, 1469, 1349, 1245. Elemanalízis: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,15EtOH: C, 66,05, H, 6,48, N, 15,10 %. Mért: C, 66,17, H, 6,46, N, 14,97 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 581,2261 [2(H(L4))+K]<sup>+</sup> (számolt: 581,2273); 565,2531  $[2(H(L4))+Na]^+$  (számolt: 565,2532); 310,0952  $[H(L4)+K]^+$  (számolt: 310.0952); 294,1214 [H(L4)+Na]<sup>+</sup> (számolt: 294,1213); 272,1393 [H(L4)+H]<sup>+</sup> (számolt: 272,1394).

# 3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)propil)piridin-4(1H)-on·2 HCl (**H(L5)**·2HCl)

A H(L5)·2HCl előállítását a H(L3)·2HCl előállításával megegyező módon végeztem el, H(L4) (0,94 g, 3,45 mmol), 90 ml MeOH és NaBH4 (0,37 g, 9,81 mmol) felhasználásával. A végtermék halványsárga por. Hozam: 0,92 g (77 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$ /ppm = 8,71 (d, 1H, piridin H); 8,23 (t, 1H, piridin H); 8,09 (d, 1H, piridinon H); 7,81 (d, 1H, piridin H); 7,74 (t, 1H, piridin H); 7,15 (d, 1H, piridinon H); 4,54 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,48 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,32 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,62 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,35 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d^{6}$ -DMSO):  $\delta$ /ppm = 10.01 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 8.68 (d, 1H, piridin H); 8.37 (d, 1H, piridinon H); 8,02 (t, 1H, piridin H); 7,76 (d, 1H, piridin H); 7,54 (t, 1H, piridin H); 7,44 (d, 1H, piridinon H); 4,54 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,35 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,04 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,57 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,26 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 158.62$  (piridinon -C=O); 149.80 (piridin -C); 146.11 (piridin -CH); 143,08 (piridinon -C-OH); 141,88 (piridinon -C); 141,16 (piridin -CH); 138,11 (piridonon -CH); 125,86 (piridin -CH); 125,65 (piridin -CH); 110,87 (piridinon -CH); 53,29 (-CH<sub>2</sub>); 48,55 (-CH<sub>2</sub>); 43,60 (-CH<sub>2</sub>); 26,01 (-CH<sub>2</sub>); 12,76 (-CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3418, 2993, 2717, 2642, 2457, 1633, 1504, 1335, 1229, 1202, 1025, 837, 761. Elemanalízis: C15H19N3O2·2HCl·0.4H2O összetételre számolt: C, 50,97, H, 6,22, N, 11,89 %. Mért: C, 51,25, H, 6,47, N, 11,87 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 274,1554  $[H(L5)+H]^{+}$  $(számolt: 274,1550); 183,1134 [C_9H_{15}N_2O_2]^+$  (számolt:183,1134).

## 4.2.2 Fémkomplexek előállítása

## $[Co(en)_2(malt)](ClO_4)_2(21)$

MaltH-ból (90 mg, 0,71 mmol) 5 ml vízben szuszpenziót készítettem. A szuszpenzióhoz hozzáadtam a [Co(en)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (202 mg, 0,71 mmol) 5 ml

vízben készült oldatát és részletekben Et<sub>3</sub>N-t (140  $\mu$ L, 1,00 mmol) csepegtettem a reakcióelegyhez. A piros oldatot 55 °C-on, 4 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten további egy éjszakán keresztül kevertettem. Másnap NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O-ot (98 mg, 0,70 mmol) adtam az oldathoz és kezdődő kristálykiválásig bepároltam a mintát. A vörös mikrokristályos terméket üvegszűrőn szűrtem, hideg etanollal mostam és vákuumban szárítottam. Hozam: 37 mg (10 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$ /ppm = 8,09 (d, 1H, malt H); 6,90 (d, 1H, malt H); 2,91-2,66 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>); 2,49 (s, malt -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3423, 3306, 3255, 3165, 1599, 1581, 1552, 1474, 1275, 1214, 1120, 1004, 930, 849, 826, 624. 583. Elemanalízis CoC<sub>10</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>összetételre számolt: C, 23,87, H, 4,21, N, 11,14 %. Mért: C, 23,98, H, 4,22, N, 11,04 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 303,0844 [Co(en)<sub>2</sub>(malt)-H]<sup>+</sup> (számolt: 303,0862); 243,0159 [Co(en)(malt)-2H]<sup>+</sup> (számolt: 243,0174); 152,0459 [Co(en)<sub>2</sub>(malt)]<sup>2+</sup> (számolt: 152,0467).

## [Co(phen)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (22)

A reakciót a 21 előállításához hasonlóan végeztem, oldószerként metanolt alkalmazva. A maltH-t (29 mg, 0,23 mmol) 4 ml metanolban oldottam, amihez Et<sub>3</sub>N-t (29 µL, 0,21 mmol) adtam. Az oldatot ezt követően a [Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (116 mg, 0,22 mmol) 3 ml metanollal készült szuszpenziójához adtam és 55 °C-on 4 órán keresztül kevertettem. Az idő előrehaladtával az elegy kitisztult és piros színű lett a kezdeti lila után. Az oldatot éjszakára hűtőben hagytam állni, majd másnap NaClO4·H2O (59 mg, 0,42 mmol) 1 ml metanollal készült oldatát adtam hozzá. Az ellenion hozzáadására azonnal vörös színű szilárd anyag vált ki, amit üvegszűrőn szűrtem, hideg metanollal mostam és vákuumban szárítottam. Hozam: 89 mg (57 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 9,31$  (d, 2H, Ar-H phen); 9,13 (d, 1H, Ar-H phen); 9,03-8,95 (m, 3H, Ar-H phen); 8,59 (d, 2H, Ar-H phen); 8,49 (d, 1H, malt H); 8,47-8,42 (m, 4H, Ar-H phen); 7,88-7,78 (m, 4H, Ar-H phen); 7,13 (d, 1H, malt H); 2,39 (s, 3H, malt -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3428, 1605, 1546, 1522, 1471, 1430, 1270, 1209, 1148, 1090, 848, 717, 624, 586. Elemanalízis CoC30H21N4O11Cl2·H2O összetételre számolt: C, 47,33, H, 3,04, N, 7,36 %. Mért: C, 47,52, H, 3,02, N, 7,50 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 272,0452 [Co(phen)<sub>2</sub>(malt)]<sup>2+</sup> (számolt: 272,0467).

# [Co(phen)<sub>2</sub>(etmalt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (23)

A reakciót a **22** előállításával megegyező módon végeztem [Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (100 mg, 0,19 mmol), etmaltH (30 mg, 0,21 mmol), Et<sub>3</sub>N (32  $\mu$ L, 0,23 mmol) és NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (56 mg, 0,40 mmol) felhasználásával. A szilárd végtermék vörös színű, mikrokristályos anyag. Hozam: 40 mg (28 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,32 (d, 2H, Ar-H phen); 9,09 (d, 1H, Ar-H phen); 9,02-8,95 (m, 3H, Ar-H phen); 8,59 (dd, 2H, Ar-H phen); 8,52 (d, 1H, etmalt H); 8,50-8,41 (m, 4H, Ar-H phen); 7,92 (d, 1H, Ar-H phen); 7,86-7,78 (m, 3H, Ar-H phen); 7,14 (d, 1H, etmalt H); 2,74 (m, 2H, etmalt -CH<sub>2</sub>); 1,00 (t, 3H, etmalt -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3432, 1597, 1543, 1522, 1472, 1430, 1092, 846, 717, 623. Elemanalízis C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>4</sub>O<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>O öszetételre számolt: C, 48,02, H, 3,25, N, 7,23 %. Mért: C, 47,75, H, 3,26, N, 7,26 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 279,0528 [Co(phen)<sub>2</sub>(etmalt)]<sup>2+</sup> (számolt: 279,0546).

# [Co(phen)2(dhp)](ClO4)2 (24)

A reakciót a **22** előállításával megegyező módon végeztem [Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (100 mg, 0,19 mmol), dhpH (26 mg, 0,19 mmol), Et<sub>3</sub>N (26  $\mu$ L, 0,19 mmol) és NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (53 mg, 0,38 mmol) felhasználásával. A végtermék zöld mikrokristályos szilárd anyag. Hozam: 75 mg (52 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,26 (d, 2H, Ar-H phen); 9,00 (d, 2H, Ar-H phen); 8,96 (d, 2H, Ar-H phen); 8,55 (d, 2H, Ar-H phen); 8,46 (d, 2H, Ar-H phen); 8,42-8,38 (m, 2H, Ar-H phen); 7,85-7,76 (m, 5H, Ar-H phen, dhp H); 6,78 (d, 1H, dhp H); 3,79 (s, 3H, dhp N-CH<sub>3</sub>); 2,27 (s, 3H, dhp -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3478, 3064, 1610, 1520, 1499, 1459, 1430, 1330, 1277, 1150, 1090, 1038, 849, 718, 623. Elemanalízis CoC<sub>31</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>·H<sub>2</sub>O összetételre számolt: C, 48,08, H, 3,38, N, 9,04 %. Mért: C, 47,99, H, 3,50, N, 9,04 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 278,5626 [Co(phen)<sub>2</sub>(dhp)]<sup>2+</sup> (számolt: 278,5625); 209,5337 [Co<sup>II</sup>(phen)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (számolt: 209,5348).

# [Co(bipy)2(malt)](ClO4)2 (25)

100 mg (0.21 mmol) [Co(bipy)2Cl2]Cl-ből és 10 ml vízből szuszpenziót készítettem. A szuszpenziót 80 °C-ra melegítve egy homogén, lila oldatot kaptam. Az oldathoz ezt követően 31 mg (0,25 mmol) maltH-t és 8,75 mg (0,22 mmol) NaOH pasztillát adtam. Az oldatot 2 órán keresztül refluxoltattam. majd éjszakára hűtőben hagytam állni. NaClO4·H2O (31 mg, 0,22 mmol) hozzáadására lassan, mikrokristályos vörös termék vált ki az oldatból. A terméket üvegszűrőn szűrtem és vákuumban szárítottam. Hozam: 19 mg (13 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): δ/ppm = 9,03 (d, 2H, Ar-H bipy); 8,94-8,89 (m, 2H, Ar-H bipy); 8,77 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,67 (t, 2H, Ar-H bipy); 8,65 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,47-8,40 (m, 3H, malt H és Ar-H bipy); 8,11-8,06 (m, 2H, Ar-H bipy); 7,70-7,56 (m, 4H, Ar-H bipy); 7,12 (d, 1H, malt H); 2,40 (s, 3H, malt -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3421, 3078, 1606, 1542, 1500, 1468, 1451, 1357, 1315, 1268, 1215, 1167, 1092, 849, 768, 728, 623, 582. Elemanalízis CoC<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub> összetételre számolt: C, 44,91, H, 3,04, N, 8,06 %. Mért: C, 44,76, H, 3,13, N, 8,09 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 248,0455  $[Co(bipv)_2(malt)]^{2+}$  (számolt: 248.0467); 185.5342  $[Co^{II}(bipv)_2]^{2+}$  (számolt: 185,5348).

[Co(bipy)2(etmalt)](ClO4)2 (26)

A reakciót a 22 előállításával megegyező módon végeztem [Co(bipy)2Cl2]Cl (100 mg, 0,21 mmol), etmaltH (31 mg, 0,22 mmol), Et<sub>3</sub>N (33 µL, 0,24 mmol) és NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (60 mg, 0,43 mmol) felhasználásával. A végtermék mikrokristályos, vörös színű anyag. Hozam: 28 mg (19 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): δ/ppm = 9,04 (d, 1H, Ar-H bipy); 9,02 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,94 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,90 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,74 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,70-8,65 (m, 2H, Ar-H bipy); 8,62 (d, 1H, Ar-H bipy); 8,49 (d, 1H, etmalt H); 8,47-8,40 (m, 2H, Ar-H bipy); 8,12 (t, 1H, Ar-H bipy); 8,06 (t, 1H, Ar-H bipy); 7,77 (d, 1H, Ar-H bipy); 7,67 (t, 1H, Ar-H bipy); 7,61 (t, 1H, Ar-H bipy); 7,58 (t, 1H, Ar-H bipy); 7,12 (d, 1H, etmalt H); 2,40 (s, 3H, etmalt -CH<sub>3</sub>); 2,76 (q, 2H, etmalt -CH<sub>2</sub>); 1,02 (t, 3H, etmalt -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3432, 3091, 1598, 1093, 770, 1543, 1470, 1451, 729, 623. Elemanalízis

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>4</sub>O<sub>11</sub>·0.5H<sub>2</sub>O összetételre számolt: C, 45,14, H, 3,37, N, 7,80 %. Mért: C, 44,92, H, 3,40, N, 7,90 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 255,0533 [Co(bipy)<sub>2</sub>(etmalt)]<sup>2+</sup> (számolt: 255,0546); 185,5342 [Co<sup>II</sup>(bipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (számolt: 185,5348).

# [Co(bipy)2(dhp)](ClO4)2 (27)

A [Co(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (51 mg, 0,11 mmol) 5 ml vízben készült lila oldatához dhpH-t (15 mg, 0,11 mmol) és NaOH (4,2 mg, 0,11 mmol) pasztillát adtam, majd az oldatot egy éjszakán keresztül refluxoltattam. Ez idő alatt az oldat színe zöldre változott. A zöld oldathoz NaClO4·H<sub>2</sub>O-ot (15 mg, 0,11 mmol) adva azonnal nagy mennyiségű szilárd anyag vált ki az oldatból. A kivált terméket üvegszűrőn szűrtem és vákuumban szárítottam. Hozam: 56 mg (72 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,00 (d, 2H, Ar-H bipy); 8,90 (d, 2H, Ar-H bipy); 8,68-8,60 (m, 4H, Ar-H bipy); 8,41 (t, 2H, Ar-H bipy); 8,04 (t, 2H, Ar-H bipy); 7,75 (d, 1H, dhp H); 7,64-7,61 (m, 4H, Ar-H bipy); 6,76 (d, 1H, dhp H); 3,79 (s, 3H, dhp N-CH<sub>3</sub>); 2,29 (s, 3H, dhp -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3434, 3118, 3086, 1500, 1467, 1450, 1336, 1271, 1093, 769, 730, 623. Elemanalízis C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>5</sub>O<sub>10</sub>·0.5H<sub>2</sub>O összetételre számolt: C, 45,21, H, 3,51, N, 9,76 %. Mért: C, 45,45, H, 3,64, N, 9,74 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 254,5612 [Co(bipy)<sub>2</sub>(dhp)]<sup>2+</sup> (számolt: 254,5625); 185,534 [Co<sup>II</sup>(bipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (számolt: 185,5348).

## [Co(ampy)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (28)

MaltH-t (34 mg, 0,27 mmol) és NaOH pasztillát (12,4 mg, 0,31 mmol) 10 ml víz/MeOH 1:1 arányú elegyében oldottam. Az oldathoz hozzáadtam a [Co(ampy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (102 mg, 0,27 mmol) 5 ml vízzel készült oldatát és az elegyet 55 °C-on, 4 órán keresztül kevertettem. A mintát éjszakára hűtőben hagytam állni, majd másnap NaClO4·H<sub>2</sub>O-ot (73 mg, 0.52 mmol) adtam hozzá. Az oldatot 1-2 ml-re bepároltam, majd hűtőben állni hagyva a mintát piros mikrokristályos anyag vált ki az oldatból. A terméket üvegszűrőn kiszűrtem és vákuumban szárítottam. Hozam: 10 mg (6 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 8,39 (d, 2H, Ar-H ampy); 8,37 (d, 1H, malt H); 8,21 (d, 1H,

Ar-H ampy); 8,15 (t, 2H, Ar-H ampy); 7,76-7,65 (m, 4H, Ar-H ampy); 7,04 (d, 1H, malt H); 6,43 (m, 1H, ampy -NH<sub>2</sub>); 6,19 (m, 1H, ampy -NH<sub>2</sub>); 5,55 (m, 2H, ampy -NH<sub>2</sub>); 4,35-4,15 (m, 4H, ampy -CH<sub>2</sub>); 2,52 (s, 3H, malt -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3435, 3249, 1603, 1550, 1474, 1120, 1109, 1091, 626. Elemanalízis  $C_{18}H_{21}Cl_2CoN_4O_{11}$  összetételre számolt: C, 36,08, H, 3,53, N, 9,35 %. Mért: C, 36,47, H, 3,60, N, 9,27 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 499,0424 [Co(ampy)<sub>2</sub>(malt)]ClO<sub>4</sub><sup>+</sup> (számolt: 499,0425).

## [Co(phen)<sub>2</sub>(bha)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**35**)

[Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl-t (100 mg, 0,19 mmol) 15 ml vízben oldottam, majd a piros oldathoz hozzáadtam a bhaH-t (33 mg, 0,24 mmol) és NaOH pasztillát (10 mg, 0,25 mmol). Ennek hatására egy sötétbarna oldatot kaptam, amit 4 órán keresztül 70 °C-on és egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettem. Az oldat színe fokozatosan sötétzöldbe ment át. A mintát bepároltam és 10 ml etanolban visszaoldottam, majd NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O-ot (80 mg, 0.57 mmol) adtam hozzá. Az azonnal kivált nyersterméket üvegszűrőn szűrtem és kevés Et<sub>2</sub>O-el mostam. A nyersterméket 15 ml metanolból kristályosítottam át. A metanolos oldathoz Et2O-t csepegtetve vált ki a mikrokristályos, lila színű végtermék. Hozam: 54 mg (38 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,27 (t, 3H); 9,01 (t, 2H); 8,96 (d, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,49-8,42 (m, 4H); 8,03 (d, 1H); 7,87 (t, 1H); 7,69-7,49 (m, 4H); 7,47 (t, 1H); 7,35 (t, 2H). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3443, 3076, 1609, 1522, 1469, 1429, 1094, 846, 715, 623. Elemanalízis C31H22Cl2CoN5O11·1,2NaClO4 összetételre számolt: C, 41,31, H, 2,46, N, 7,77 %. Mért: C, 41,14, H, 2,64, N, 7,68 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 554,1021 [Co(phen)<sub>2</sub>bha-H]<sup>+</sup> (számolt: 554,1022);

## [Co(bipy)2(bha)](ClO4)2 (36)

A **36** előállítását a **35**-éhez hasonló módon végeztem [Co(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (91 mg, 0,19 mmol), bhaH (33 mg, 0,24 mmol), NaOH (10 mg, 0,25 mmol) és NaClO4·H<sub>2</sub>O (80 mg, 0,57 mmol) felhasználásával. Ebben az esetben az etanolos mintából nem vált ki azonnal szilárd anyag. Az oldatot ezért kb. 5 ml-re pároltam és fagyasztóban hagytam állni. A fagyasztóban kivált lila,

mikrokristályos végterméket üvegszűrőn szűrtem és vákuumban szárítottam. Hozam: 41 mg (31 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,05 (t, 2H); 8,99 (d, 1H); 8,94 (t, 2H); 8,68-8,62 (m, 3H); 8,46 (t, 1H); 8,41 (t, 1H); 8,17 (t, 1H); 8,10 (t, 1H); 7,79 (d, 3H); 7,70 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,53-7,49 (m, 2H); 7,38 (t, 2H). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3444, 3091, 1608, 1472, 1450, 1097, 769, 623. Elemanalízis C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>5</sub>O<sub>11</sub>·0,1NaClO4 összetételre számolt: C, 45,13, H, 3,09, N, 9,75 %. Mért: C, 45,00, H, 3,37, N, 9,75 %. MS (ESI, pozitív ion mód): m/z 506,1024 [Co(bipy)<sub>2</sub>bha-H]<sup>+</sup> (számolt: 506,1022); 350,0336 [Co(bipy)bha-H]<sup>+</sup> (számolt: 350,0334); 185,5350 [Co<sup>II</sup>(bipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (számolt: 185,5348).

## [Co(bipy)<sub>2</sub>H(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (37)

A 15 ml metanolban oldott H(L3)·2HCl (166 mg, 0,50 mmol) ligandumhoz NaOH-ot (44 mg, 1,10 mmol) adtam. A sárga oldatot néhány percig kevertettem majd a [Co(bipy)2Cl2]Cl (220 mg, 0,46 mmol) prekurzort is hozzáadtam az oldathoz. Az így kapott sötétzöld oldatot 4 órán keresztül 50 °C-on kevertettem. A melegítést ezt követően megszüntettem és a szobahőmérsékletre hűlt oldathoz NaClO4·H2O-ot (129 mg, 0,92 mmol) adtam. A fagvasztóban néhány perc elteltével olajos termék vált ki. Az oldatot átszűrtem és a tiszta oldatot ismét fagyasztóban hagytam állni. Egy nap elteltével a kivált sötétszürke mikrokristályos anyagot kiszűrtem, kevés hideg metanollal mostam és vákuumban szárítottam. Hozam: 67 mg (15%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO):  $\delta$ /ppm = 10,89 (s, 1H, pirrol NH); 9,01 (d, 2H, Ar-H bipy); 8,95-8,80 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8,91 (d, 2H, Ar-H bipy); 8,70-8,61 (m, 4H, Ar-H bipy); 8,42 (t, 2H, Ar-H bipy); 8,06 (t, 2H, Ar-H bipy); 7,76 (d, 1H, piridinon -CH); 7,63-7,61 (m, 4H, Ar-H bipy); 6,82 (dd, 2H, piridinon -CH, pirrol -CH); 6,16 (d, 1H, pirrol H); 6,02 (t, 1H, pirrol H); 4,19 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,06 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,85 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,97 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3422, 3090, 1606, 1449, 1336, 1267, 1099, 770, 624. Elemanalízis: C34H35CoN7O2·3ClO4 összetételre számolt: C, 43,87, H, 3,79, N, 11,53 %. Mért: C, 43,87, H, 3,81, N, 10,57 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 830.1143  $[Co(bipy)_2H(L3)](ClO_4)_2^+$  (számolt: 830.1149): 730.1580

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

 $[Co(bipy)_2(L3)](ClO4)^+ (számolt: 730,1586); 551,1599 [Co(bipy)_2(L1)-H]^+ (számolt: 551,1600); 395,0913 [Co(bipy)_2(L1)-H]^+ (számolt: 395,0913); 315,6049 [Co(bipy)_2(L3)]^{2+} (számolt: 315,6047); 276,0838 [Co(bipy)_2(L1)]^{2+} (számolt: 276,0836).$ 

#### $[Co(phen)_2H(L3)](BF_4)_3$ (38)

Az előállítását a 37-nél leírtakhoz hasonlóan végeztem. A [Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (148 mg, 0,28 mmol) 10 ml metanollal készült oldatához H(L3)·2HCl-t (100 mg, 0.30 mmol) és NaOH-ot (27 mg, 0.68 mmol) adtam. Az oldatot 5 órán keresztül 55 °C-on kevertettem. A mintát ezután egy éjszakán keresztül fagyasztóban hagytam állni és a kivált anyagot kiszűrtem belőle. A tiszta oldatot ezt követően szárazra pároltam, majd 10 ml vízben visszaoldottam és NaBF4-et (99 mg, 0,90 mmol) adtam az oldathoz. Az ellenion hatására azonnal szilárd anyag vált ki, így a mintát még egyszer átszűrtem. Ezt követően hűtőben hagytam állni a tiszta oldatot. A hűtőben kivált mikrokristályos szürkészöld terméket üvegszűrőn szűrtem, hideg absz. etanollal mostam és vákuumban szárítottam. Hozam: 15 mg (6 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 10,83$  (s, 1H, pirrol NH); 9,27 (d, 2H, Ar-H phen); 9,03-8,96 (m, 4H, Ar-H phen); 8,73 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 8,56 (d, 2H, Ar-H phen); 8,47 (dd, 2H, Ar-H phen); 8,43-8,38 (m, 2H, Ar-H phen); 7,85-7,76 (m, 5H, piridinon -CH, Ar-H phen); 6.84 (d, 1H, piridinon -CH); 6.82 (dd, 1H, pirrol H); 6.15 (t, 1H, pirrol H); 6,01 (dd, 1H, pirrol H); 4,19 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,06 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,87 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,32 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,96 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3407, 3215, 3097, 1607, 1498, 1430, 1334, 1273, 1062, 849. Elemanalízis: C38H35CoN7O2·3BF4·H2O összetételre számolt: C, 47,45, H, 3,91, N, 10,19 %. Mért: C, 47,75, H, 4,20, N, 10,25 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 854,2256  $[Co(phen)_2H(L3)](BF_4)_2^+$ (számolt: 854,2250); 766,2142  $[Co(phen)_2(L3)](BF_4)^+$  (számolt: 766,2136); 599,1601  $[Co(phen)_2(L1)-H]^+$ (számolt: 599,1600); 300,0837 [Co(phen)<sub>2</sub>(L1)]<sup>2+</sup> (számolt: 300,0836).

# [Co(phen)<sub>2</sub>H(L5)](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**39**)

A vegyület előállítását az 38-nál leírtaknak megfelelően végeztem, 20 ml metanol, [Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (152 mg, 0,29 mmol), H(L5)·2HCl (103 mg, 0,30 mmol), NaOH (12 mg, 0.30 mmol) és NaBF<sub>4</sub> (98 mg, 0.90 mmol) felhasználásával. Hozam: 78 mg (27 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 9,27$  (d, 2H, Ar-H phen); 9,10 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 9,02 (d, 2H, Ar-H); 8,97 (m, 2H, Ar-H); 8.63 (d, 1H, Ar-H); 8.56 (d, 2H, Ar-H); 8.46 (d, 2H, Ar-H); 8,48-8,38 (m, 2H, Ar-H); 7,90 (t, 1H, Ar-H); 7,85-7,78 (m, 5H, piridinon -CH, Ar-H); 7,49-7,43 (m, 2H, Ar-H); 6,85 (d, 1H, piridinon -CH); 4,32 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,20 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,01 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,34 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,05 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3421, 3097, 1607, 1499, 1431, 1334, 1273, 1062, 849, 719. Elemanalízis: C39H35CoN7O2·3BF4·1,35H2O összetételre számolt: C, 47,93, H, 3,89, N, 10,03 %. Mért: C, 47,60, H, 3,54, N, 9,90 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 866,2264 [Co(phen)<sub>2</sub>H(L5)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (számolt: 866,2250); 778,2154  $[Co(phen)_2(L5)](BF_4)^+$ (számolt: 778,2136); 690,2036 (számolt: 690,2020); 345,6057  $[Co(phen)_2(L5)]^{2+}$  $[Co(phen)_2(L5)-H]^+$ (számolt: 346,6047).

## [Co(bipy)2H(L5)](BF4)3 (40)

A vegyület előállítását a 38-nál leírtaknak megfelelően végeztem. 20 ml metanol, [Co(bipy)2Cl2]Cl (134 mg, 0,28 mmol), H(L5)·2HCl (103 mg, 0,30 mmol), NaOH (12 mg, 0,30 mmol) és NaBF<sub>4</sub> (97 mg, 0,88 mmol) felhasználásával. Ebben az esetben az ellenion hatására nem vált ki azonnal szilárd anyag. A fagyasztóban kivált nyersterméket absz. etanolból átkristályosítva nyertem a szürkészöld mikrokristályos végterméket. Hozam: 64 mg (25 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): δ/ppm = 9,07 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 9,00 (d, 2H, Ar-H); 8,90 (d, 2H, Ar-H); 8,68-8,61 (m, 5H, Ar-H); 8,42 (t, 2H, Ar-H); 8,04 (m, 2H, Ar-H); 7,90 (1H, t, Ar-H); 7,76 (d, 1H, piridinon -CH); 7,63-7,60 (m, 4H, Ar-H); 7,48-7,44 (m, 2H, Ar-H); 6,83 (d, 1H, piridinon -CH); 4,33 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,19 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,01 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,04 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3432, 3121, 3092, 1607, 1498, 1498, 1265, 1470, 1450, 1337, 1062, 768, 729. Elemanalízis:

C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·3BF<sub>4</sub>·0,7NaBF<sub>4</sub> összetételre számolt: C, 42,81, H, 3,59, N, 9,99 %. Mért: C, 42,51, H, 4,05, N, 9,93 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 730,21248 [Co(bipy)<sub>2</sub>(L5)](BF<sub>4</sub>)<sup>+</sup> (számolt: 730,2136); 321,6056 [Co(bipy)<sub>2</sub>(L5)]<sup>2+</sup> (számolt: 321,6047); 185,5355 [Co<sup>II</sup>(bipy)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (számolt: 185,5348).

[Co(tpa)H(L5)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (41)

15 ml vízben oldottam a H(L5)·2HCl-ot (126 mg, 0,36 mmol) és Et<sub>3</sub>N (150 μl, 1,08 mmol) jelenlétében 15 percet kevertettem. Ezt követően az oldathoz hozzáadtam a [Co(tpa)Cl2]Cl·2H2O (149 mg, 0,30 mmol) prekurzort és 70 °Con 6 órát majd szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertettem az oldatot. A mintához NaClO4·H2O-ot (129 mg, 0,92 mmol) adva szilárd anyag vált ki az oldatból. További kristályosítás céljából a mintát néhány órán keresztül hűtőben hagytam állni. A kivált termék olajos volt, így az oldatot dekantáltam a visszamaradt nyersterméket pedig absz. Et<sub>2</sub>O-ben eldörzsöltem. A végtermék szürke színű szilárd anyag. Hozam: 153 mg (55 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,21 és 9,14 (d, 1H, Ar-H, A és B izomer); 8,61 és 8,57 (d, 1H, Ar-H, A és B izomer); 8,38 (d, 1H, Ar-H); 8,33 (d, 1H, Ar-H); 8,11 (m, 2H, Ar-H); 7,98 (t, 1H, Ar-H); 7,89-7,37 (m, 10H, Ar-H, piridinon -CH); 7,16 és 6,51 (d, 1H, piridinon -CH); 5,52-5,07 (m, 6H, tpa -CH<sub>2</sub>); 4,30 és 4,13 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,21(s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,96 és 2,33 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,95-2,80 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,08 és 1,95 (p, 2H, -CH<sub>2</sub>, A és B izomer). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3434, 3079, 2975, 1608, 1504, 1445, 1337, 1278, 1094, 771, 623. Elemanalízis: C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·3ClO<sub>4</sub>·0,4Et<sub>2</sub>O összetételre számolt: C, 43,72, H, 4,35, N, 10,31 %. Mért: C, 44,25, H, 4,60, N, 10,84 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 310,6128 [Co(tpa)(L5)]<sup>2+</sup> (számolt: 310,6126).

[Co(tren)(L5)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**42**)

A vegyület szintézisét a **41** származék előálításánál leírtakkal azonos módon végeztem 10 ml víz,  $[Co(tren)Cl_2]Cl (50 mg, 0,15 mmol), H(L5)·2HCl (63 mg, 0,18 mmol), Et_3N (75 µl, 0,54 mmol) és NaClO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (65 mg, 0,46 mmol) felhasználásával. A végtermék piros mikrokristályos anyag. Hozam: 49 mg (48$ 

%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$ /ppm = 8,56 (d, 1H, piridin H); 7,89 (t, 1H, piridin H); 7,57-7,44 (m, 3H, piridin H, piridinon H); 6,80 és 6,70 (d, 1H, piridinon H, A és B izomer); 4,51 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,34 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 3,73-2,84 (m, 12H, -CH<sub>2</sub>); 2,56 és 2,47 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>, A és B izomer); 2,23 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3434, 3290, 3198, 3114, 1604, 1506, 1339, 1281, 1098, 624. Elemanalízis: C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2ClO<sub>4</sub>·0,4Et<sub>2</sub>O·0,4NaClO<sub>4</sub> összetételre számolt: C, 36,09, H, 5,38, N, 12,92 %. Mért: C, 35,58, H, 5,88, N, 13,36 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 676,1310 [Co(tren)H(L5)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (számolt: 676,1305); 576,1747 [Co(tren)(L5)]ClO<sub>4</sub><sup>+</sup> (számolt: 576,1742).

# [Co(tpa)(L5)(η<sup>5</sup>-Cp\*)RhCl](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (43)

A 41-es vegyület (40 mg, 0,04 mmol) 10 ml vízzel készült oldatához hozzá adtam a [(n<sup>5</sup>-Cp\*)RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (13 mg, 0,02 mmol) szintén 10 ml vízzel készült oldatát. A tiszta oldatot szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettem, majd kezdődőd kristálykiválásig pároltam a mintát. Hűtőben egy éjszakán keresztül állni hagytam, majd a kivált terméket üvegyszűrőn szűrtem és vákuumban szárítottam. Hozam: 16 mg (34 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 9,21-9,12$  (m, 1H, Ar-H); 8,65-8,56 (m, 1H, Ar-H); 8,11-7,97 (m, 4H, Ar-H); 7,79-7,72 (m, 4H, Ar-H, piridinon H); 7,45 és 7,40 (t, 1H, Ar-H); 7,19, 7,15, 6,55, 6,42 (1H, d, piridinon H, D, C, B és A izomerek); 6,32 és 6,24 (m, 1H, NH); 5,52-5,07 (m, 6H, tpa -CH<sub>2</sub>); 4,42-3,92 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>); 2,98 és 2,34 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,40-2,60 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,21-2,14 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 1,67, 1,56, 1,55, 1,53 (s, 15 H, Cp\* -CH<sub>3</sub>, A, D, B és C izomerek). Elemanalízis: C43H51ClCoN7O2Rh·3ClO4·2H2O össszetételre számolt: C, 42,00, H, 4,51, N, 8,02 %. Mért: C, 41,71, H, 4,70, N, 8,02 % MS (ESI, pozitív ion mód): 478,5951 [Co<sup>III</sup>(tpa)(L5)( $\eta^{5}$ -Cp\*)Rh-H](ClO<sub>4</sub>)<sup>2+</sup> (számolt = 478, 5944).

## $[Co(tpa)(L5)(\eta^{6}-p-cym)RuCl](ClO_{4})_{3}$ (44)

A vegyület szintézisét a **43** esetében leírtakkal megegyező módon végeztem. 20 ml víz, **41** (40 mg, 0,04 mmol) és  $[(\eta^6-p\text{-}cym)RuCl_2]_2$  (12 mg, 0,04 mmol) felhasználásával. Hozam: 15 mg (32 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 9,23-9,04$  (m, 2H, Ar-H); 8,39-8,34 (m, 2H, Ar-H); 8,11-7,99 (m, 4H, Ar-H); 7,79-7,19 (m, 10H, Ar-H, piridinon H); 7,20, 7,18, 6,55, 6,49 (1H, d, piridinon H, D, C, B és A izomerek); 5,91-5,71 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>); 5,53-5,07 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>); 4,56 és 4,48 (m, 1H, -NH); 4,34-4,05 (4H, m, -CH<sub>2</sub>); 3,00 és 2,37 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,88 és 2,75 (m, 1H, *p*-cym CH); 2,32-1,99 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,02, 1,94, 1,89 és 1,82 (s, 3H, *p*-cym -CH<sub>3</sub>, D, C, B és A izomerek); 1,10-0,91 8m, 6H, *p*-cym -CH<sub>3</sub>).

## $[Co(phen)_2(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](BF_4)_3$ (45)

A vegyület szintézisét a **43** esetében leírtakkal megegyező módon végeztem. 20 ml metanol, **39** (60 mg, 0,06 mmol) és  $[(\eta^5-Cp^*)RhCl_2]_2$  (18 mg, 0,03 mmol) felhasználásával. Hozam: 13 mg (18 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,28-9,17 (m, 2H, Ar-H); 9,03-8,93 (m, 4H, Ar-H); 8,71-8,15 (m, 7H, Ar-H, piridinon H); 8,06 és 8,02 (t, 1H, Ar-H); 6,86, 6,78 és 6,68 (d, 1H, piridinon H, A-D izomerek); 6,32 (m, 1H, -NH); 4,43-3,93 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>); 2,58-2,54 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,33 és 2,32 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,19-1,83 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 1,67, 1,60, 1,55 és 1,53 (s, 15H, Cp\* -CH<sub>3</sub>, A-D izomerek).

# [Co(phen)<sub>2</sub>(L5)(η<sup>6</sup>-*p*-cym)RuCl](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (46)

A vegyület szintézisét a **43** esetében leírtakhoz hasonló módon végeztem, azzal az eltéréssel, hogy a reakcióelegyet 5 órán keresztül kevertettem, N<sub>2</sub> atmoszféra alatt, 10 ml metanol, **39** (60 mg, 0,06 mmol) és  $[(\eta^6-p-cym)RuCl_2]_2$  (19 mg, 0,03 mmol) felhasználásával. Hozam: 21 mg (29 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,29-9,18 (m, 2H, Ar-H); 9,04-8,96 (m, 4H, Ar-H);

8,58-8,39 (m, 6H, Ar-H); 8,03 (1H, m, Ar-H); 7,85-7,45 (m, 7H, Ar-H, piridinon H); 6.87, 6.86, 6.83 és 6,79 (1H, d, piridinon H, A-D izomerek); 5,91-5,71 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>); 4,56-4,48 (m, 1H, -NH); 4,29-379 (4H, m, -CH<sub>2</sub>); 3,01-2,69 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,68 és 2,56 (m, 1H, p-cym CH); 2,38 és 2,37 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,10-1,99 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 1,97, 1,88 és 1,82 (s, 3H, *p*-cym -CH<sub>3</sub>, A-D 6H, -CH3). izomerek): 1,12-0,91 (m. Elemanalízis: *p*-cym C49H48CoN7O2RuCl·3BF4·3,1CH3OH összetételre számolt: C, 47,33, H, 4,60, N, 7,42 %. Mért: C, 46,90, H, 4,54, N, 7,43 %. MS (ESI, pozitív ion mód):  $[(\eta^6-p-\text{cym})\text{Ru}(L5)-\text{H}]^+$  (számolt: 507.1429 507,1461); 524.5946  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](BF_4)^{2+}$  (számolt: 524,5984); 543,1192  $[(\eta^6-\eta^6-\eta^6)^2](\eta^6-\eta^6-\eta^6)$ p-cvm)Ru(L5)Cl]<sup>+</sup> (számolt: 543,1225); 1136,1997 [Co(phen)<sub>2</sub>(L5)( $\eta^{6}$ -pcym)RuCl](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> (számolt: 1136,2010).

## $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)Ru(CH_3OH](BF_4)_4 (47)$

A vegyület szintézisét a **43** esetében leírtakhoz hasonló módon végeztem, azzal az eltéréssel, hogy első lépésben AgBF<sub>4</sub> (41 mg, 0,21 mmol) hozzáadásával kloridmentesítettem a  $[(\eta^6-p-cym)RuCl_2]_2$  (32 mg, 0,05 mmol) 20 ml metanollal készült oldatát. A kivált csapadék szűrését követően az oldathoz hozzáadtam **39** (101 mg, 0,11 mmol) komplexet majd a reakcióelegyet N<sub>2</sub> atmoszféra alatt egy éjszakán keresztül kevertettem. Hozam: 32 mg (25 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 9,29-9,18 (m, 2H, Ar-H); 9,02-8,96 (m, 4H, Ar-H); 8,56-8,39 (m, 6H, Ar-H); 8,03 (1H, m, Ar-H); 7,81-7,43 (m, 7H, Ar-H, piridinon H); 6,87, 6.86, 6,84 és 6,78 (1H, d, piridinon H, A-D izomerek); 5,91-5,69 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,68 és 2,56 (m, 1H, *p*-cym CH); 2,38 és 2,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,17-1,99 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 1,98, 1,96, 1,87 és 1,82 (s, 3H, *p*-cym -CH<sub>3</sub>, A-D izomerek); 1,07-0,91 (m, 6H, *p*-cym -CH<sub>3</sub>). Elemanalízis: C<sub>4</sub>9H<sub>48</sub>CoN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Ru·CH<sub>3</sub>OH (4BF<sub>4</sub> összetételre számolt: C, 45,98, H, 4,01,

N,7,51 %. Mért: C, 46,30, H, 3,91, N, 7.81 %. MS (ESI, pozitív ion mód): 507,1461  $[(\eta^6-p-cym)Ru(L5)-H]^+$  (számolt: 507,1461); 524,5988  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](BF_4)^{2+}$  (számolt: 524,5984); 543,1224  $[(\eta^6-p-cym)Ru(L5)Cl]^+$  (számolt: 543,1225); 1136,2012  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](BF_4)_2^+$  (számolt: 1136,2010).

#### 4.3 Alkalmazott kísérleti módszerek

#### 4.3.1 pH-potenciometria

Az oldatbeli komplexképződési folyamatok tanulmányozásának egyik leggyakrabban alkalmazott módszere a pH-potenciometria. A módszer olyan esetekben alkalmazható, ahol a komplexképződést pH-effektus kíséri, azaz megváltozik a tanulmányozott oldat pH-ja. A fémionnak és a hidrogénionnak a ligandumért való versengését figyelembe véve, egy komplexképződési folyamatra az alábbi egyensúly írható fel:

$$nHL + M^{m+} \rightleftharpoons ML_n^{(m-n)} + nH^+ \tag{1}$$

A felszabaduló H<sup>+</sup>-ionok következtében mért pH-változásból következtetni tudunk a képződő részecskék stabilitására. A bruttó komplexképződési folyamat így egy háromkomponensű rendszerként írható fel:

$$pM + qH + rL \rightleftharpoons [M_pH_qL_r] \tag{2}$$

ahol M a fémion, H a hidrogénion, L a deprotonált ligandum, p, q és r sztöchiometriai együtthatók. A képződő  $[M_pH_qL_r]$  részecskék bruttó stabilitási állandója a (3) összefüggéssel adható meg:

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

A mért pH és térfogat adatpárokból a stabilitási szorzatokat a PSEQUAD<sup>105</sup> szoftver segítségével határoztuk meg. A kiértékeléshez meg kellett adni a kiindulási minta térfogatát, a hozzáadott lúgoldat, az M, H és L komponensek pontos koncentrációját valamint az Irving-féle<sup>106</sup> korrekciós állandót is. A

feltételezett részecskék összetételének és a közelítő stabilitási szorzatainak a megadása után a szoftver az M, L és H komponensekre felírt anyagmérlegek (4-6) megoldásával határozza meg az állandók értékeit.

$$c_{H} = [H] + \sum_{i=1}^{n} q_{i} \beta_{pqr} [M]_{i}^{p} [H]_{i}^{q} [L]_{i}^{r}$$
(4)

$$c_{M} = [M] + \sum_{i=1}^{n} p_{i} \beta_{pqr} [M]_{i}^{p} [H]_{i}^{q} [L]_{i}^{r}$$
(5)

$$c_{L} = [L] + \sum_{i=1}^{n} r_{i} \beta_{pqr} [M]_{i}^{p} [H]_{i}^{q} [L]_{i}^{r}$$
(6)

Az állandók finomítását a szoftver Newton-Raphson iterációval végzi a  $\Sigma(V_{mért} - V_{számított})^2$  minimum érték eléréséig (ahol V a mérőoldat térfogata). A program a finomított stabilitási szorzatokon felül megadja az illesztés hibáját leíró illesztési paramétert (|Vmért – Vszámított|) valamint minden egyes megadott pontra kiszámolja a standard deviáció értékét.

Az egyes komplexek deprotonálódására jellemző állandók a (7) egyensúly (töltések feltüntetése nélkül) alapján a (8) összefüggéssel számolhatók.

$$\left[M_{p}H_{q}L_{r}\right] \rightleftharpoons \left[M_{p}H_{q-1}L_{r}\right] + H \tag{7}$$

$$K_{M_{p}H_{q}L_{r}} = \frac{\left[M_{p}H_{q-1}L_{r}\right][H]}{\left[M_{p}H_{q}L_{r}\right]} = \frac{\beta_{M_{p}H_{q-1}L_{r}}}{\beta_{M_{p}H_{q}L_{r}}}$$
(8)

Abban az esetben, ha a fémion kötőhelyei nagy pH-ig protonáltak a fémionok és a protonok ugyanazon kötőhelyért való versengését is figyelembe kell vennünk. Ilyen esetekben a ligandum fémionmegkötő-képességét a stabilitási állandók ( $lg\beta$ ) értékei önmagukban nem fejezik ki megfelelő módon, a ligandum protolitikus és a fémion hidrolitikus folyamatainak a figyelembevétele is szükséges. Ezt megtehetjük a látszólagos pM' értékek kiszámolásával. Definíció szerint:

$$pM' = -lg[M]' \tag{9}$$

ahol [M]' = a komplexbe nem kötött, szabad fémion egyensúlyi koncentrációja, 1:10 fémion-ligandum arány mellett,  $c_M = 1 \mu M$  esetén.

A H(L3) és H(L5) ligandumok fémmegkötő sajátságainak a vizsgálata során számunkra az 1:1 arányú ( $c_M = c_L = 1 \mu M$ ) pM' értékek sokkal informatívabbak, mivel az oldategyensúlyi vizsgálatok eredményeit szilárd fázisú kobalt(III)-at és platinafémiont egyszerre tartalmazó molekulák előállításához használtuk fel, így ezeket az értékeket (pM'<sub>1:1</sub>) is kiszámoltuk. Mindkét esetben a nagyobb pM' értékek a ligandumok nagyobb fémionmegkötő képességét jelzik.<sup>107</sup>

A ligandumok protonálódási állandóit, pontos hatóanyag és savtartalmukat a SUPERQUAD<sup>108</sup> program segítségével határoztuk meg. A koncentrációeloszlási görbéket a PSEQUAD-dal meghatározott állandók felhasználásával, a MEDUSA szoftver segítségével készítettük.<sup>109</sup>

A pH-metriás méréseinket Mettler Toledo DGi 115-SC típusú kombinált üvegelektróddal felszerelt Mettler Toledo DL50, T50 vagy T5 titrátorokon végeztük, állandó hőmérséklet  $(25,0 \pm 0,1 \text{ °C})$  és ionerősség (I = 0,20 M KCl) mellett. Mérőoldatként ~0,2 M KOH oldatot használtunk, amely pontos koncentrációját kálium-hidrogén-ftalátra határoztuk meg. A mérések megkezdése előtt Irving-féle kalibrációt alkalmaztunk.<sup>106</sup> Meghatároztuk az Irving-féle korrekciós tényezőt és a vízion szorzatot (pK<sub>w</sub> =  $13,76 \pm 0,01$ ) valamint az elektródot kálium-hidrogén-ftalát 0,05000 M-os oldatára kalibráltuk. A mérések során a mintákon argon gázt buborékoltattunk keresztül a kevertetés biztosítására, valamint az oldott szén-dioxid és oxigén eltávolítására. A minták végtérfogata minden esetben 15,00 ml volt és a ligandumok koncentrációja 2,45-2,63 mM között változott. A fémion tartalmú rendszerek esetében a méréseinket 1:1, 1:2 és 2:1 fémion-ligandum arányok mellett végeztük. A mért pH értékeket a ligandum anyagmennyiségére vonatkoztatott lúgekvivalens függvényében ábrázoltuk, ahol a negatív lúgekvivalens a mintában jelenlévő savfelesleget jelöli.

#### 4.3.2 Mágneses-magrezonancia spektroszkópia (NMR)

Az NMR széleskörűen alkalmazott szerkezetvizsgálati módszer, amely lehetővé teszi a tanulmányozott vegyületek roncsolásmentes vizsgálatát. A spektrumokban az eltérő kémiai környezetben található atomok eltérő kémiai eltolódás értékeket mutatnak. Mivel ez a változás a (de)protonálódási folyamatoknál is jelentős lehet, így a ligandumok proton-disszociációs folyamatainak a feltérképezésére és a komplexképződés nyomon követésére is alkalmas technika. Attól függően, hogy a képződő részecskék egymásba alakulása az NMR időskálán gyors vagy lassú folyamat a spektrumokban elkülönült jelcsoportok megjelenését (lassú csere) vagy a ligandumok megfelelő jeleinek az eltolódását tapasztalhatjuk (gyors csere). Gyors csere esetén a spektrumban csak egyféle jelet figyelhetünk meg, amelynek kémiai eltolódását ( $\delta_{obs.}$ ) a két részecske egymáshoz viszonyított aránya adja meg (x = móltört,  $\delta_A$  = protonált részecske kémiai eltolódása,  $\delta_B$  = deprotonált részecske kémiai eltolódása):

$$\delta_{obs.} = x_A \delta_A + x_B \delta_B \tag{10}$$

Mivel a ligandum két formája (protonált ill. deprotonált) egymással szintén gyors cserében van, így egy, a folyamatra érzékeny jel kémiai eltolódásának a változása a pH-függvényében az alábbi egyenlet szerint adható meg<sup>110</sup>:

$$\delta_{obs.} = \sum_{i=0}^{n} \delta H_i L \frac{\beta_i [H^+]^i}{\sum_{j=0}^{n} \beta_j [H^+]^j} \tag{11}$$

A protonált és deprotonált forma kémiai eltolódásának az ismeretében ( $\delta_{H_iL}$ ) a bruttó protonálódási állandó meghatározható ( $\beta_i$ ).

A méréseinket Bruker Avance I 400 MHz készüléken végeztük. A kémiai eltolódás értékeket d<sup>6</sup>-DMSO-ban végzett mérések esetén az oldószer jeléhez képest (2,50 ppm), míg D<sub>2</sub>O-ban való munkavégzés során trimetil-szililpropánsav (TSP) nátrium sójához (0,00 ppm) képest adtuk meg<sup>111</sup>. Az NMR titrálások során 1:1 és 2:1 fémion-ligandum arányokat alkalmaztunk, a ligandum koncentrációja 5,0-10,0 mM között változott és a minták 0,20 M KNO<sub>3</sub> vagy KCl ionerősséget tartalmaztak. A D<sub>2</sub>O-ban hordozható pH-mérővel mért pH\* értékeket DNO<sub>3</sub> és NaOD oldatokkal állítottuk be, majd az alábbi (12) összefüggéssel számoltuk át tényleges pH-vá<sup>112</sup>:

$$pH = pH^* \cdot 0,930 + 0,40 \tag{12}$$

Az elkészített mintákat a mérések előtt legalább egy órát állni hagytuk és a spektrumaik időbeli változását is nyomon követtük (egy illetve két nap elteltével újra lemértük a mintákat). A kiértékelések MestreNova 9.0 szoftverrel történtek.

#### 4.3.3 Tömegspektrometria (MS)

A tömegspektrometria egy nagy érzékenységű analitikai technika, amely információt szolgáltat a vizsgált vegyületek összetételéről és szerkezetéről. A mérések során az ionizálást követően történik meg az ionizált részecskék tömeg/töltés szerinti szétválasztása. Az alkalmazott ionforrások alapján megkülönböztetünk lágy és kemény ionforrásokat. Az elektroporlasztásos ionizáció (ESI) egy lágy ionizációs technika, amely esetén a vizsgált vegyületek fragmentálódása kevésbé jellemző, így fémkomplexek vizsgálatára is jól alkalmazható.

Az ESI-MS méréseinket 1:1 és 2:1 fémion-ligandum arányok mellett is elvégeztük különböző pH-kon. A minták koncentrációja a ligandumra nézve ~ 0,03 mM volt és az oldatok pH-jának beállításhoz ~0,2 M-os KOH és ~0,2 Mos HCl oldatokat használtunk.

A fémkomplexek jellemzésénél az oldószer víz vagy metanol volt a vegyületek oldhatóságától függően, míg a tanulmányozott minták koncentrációja ~ 0,01 mg/ml volt.

A méréseket a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén Bruker MaXis II. uhr ESI-TOF MS készüléken Dr. Gáspár Attila, Nagy Cynthia és Dr. Csire Gizella végezték minden esetben pozitív módban. A tömegspektrumok kiértékelését Data Analysis 3.0 szoftverrel végeztük.

#### 4.3.4 Ciklikus voltammetria (CV)

A ciklikus voltammetria egy feszültség szabályozáson alapuló elektrokémiai módszer, amely mennyiségi és minőségi információk meghatározására egyaránt alkalmas. A mérések során lineárisan változtatjuk a feszültséget a mintaoldatba merülő munka- és referenciaelektród között és közben detektáljuk a munka- és az ellenelektród között átfolyó áramot. A feszültség függvényében ábrázolva az átfolyó áramerősséget megkapjuk a voltammogramot. A voltammogramokból leolvashatók az anódos és a katódos folyamatokhoz tartozó csúcsok potenciál értékei (E<sub>pa</sub> ill. E<sub>pc</sub>) valamint a hozzájuk tartozó áramok nagyságai (i<sub>pa</sub> és i<sub>pc</sub>).<sup>113</sup>

A méréseket Metrohm 746 VA Trace Analyzer és BASi Epsilon EClipse készülékeken végeztük, szén munkaelektród (CHI104), Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektród ( $E_{1/2} = +209$  mV, NHE-hoz viszonyítva) és platina ellenelektród (ALS Co. Japán) mellett. A rendszer kalibráláshoz K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] oldatot használtunk ( $E_{1/2} = +458$  mV, NHE-hoz viszonyítva, I = 0,5 M KCl).<sup>114</sup> A méréseket ~ 1,0 mM koncentrációjú vizes oldatokban végeztük, 0,20 M KNO<sub>3</sub> ionerősség mellett, 200 mV/s pásztázási sebességet alkalmazva.

#### 4.3.5 Elemanalízis

Az elemanalízis a minták C, H, N és S tartalmának meghatározására széles körűen alkalmazott analitikai módszer. A minták elégetése során képződő gázokat gázkromatográfiás módszerrel detektálják, aminek az ismeretében az eredeti minta összetétele megadható. Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

Az elemanalízis méréseket Dr. Kiss Attila és munkatársai végezték a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén, Elementar Vario MICRO CUBE készüléken.

#### 4.3.6 Infravörös spektroszkópia (IR)

Az infravörös spektroszkópia szerkezetfelderítésre és azonosság vizsgálatra alkalmazott analitikai módszer. A 400-4000 cm<sup>-1</sup> hullámszám tartományba eső sugárzással a molekula rezgési és forgási átmenetei gerjeszthetők és azok az átmenetek vizsgálhatók, amelyek következtében megváltozik a vizsgált molekula dipólus momentuma. A spektrumokban megjelenő karakterisztikus sávok alapján pedig a molekulában található jelcsoportok beazonosíthatók.

Az IR méréseket Kónya-Ábrahám Anita végezte a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén, KBr pasztillás módszerrel, Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC készüléken.

#### 4.3.7 Egykristály röntgendiffrakció

Az egykristály röntgendiffrakció egy szerkezetmeghatározó módszer, amellyel a vizsgált vegyületek abszolút konfigurációja is megadható. A röntgendiffrakciós mérések során a mérésekre alkalmas kristályokra röntgensugárzást bocsájtunk és az elhajlást, szóródást szenvedett röntgensugarakat detektáljuk. Az így nyert interferencia képből meghatározhatók az elemi cella paraméterei, szimmetriája és az elemi cellában lévő atomok minősége és koordinátái.

A méréseket Dr. Bényei Attila végezte a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén Bruker-D8 Venture típusú diffraktométerrel, Mo K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$ Å) vagy Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1,54178$  Å) karakterisztikus sugárzást alkalmazva. A vegyületek molekulaszerkezeteit tartalmazó ábrákat Mercury 4.2 szoftverrel

52

készítettük el.<sup>115</sup> Az egyes vegyületek krisztallográfiai adatait a függelék 1-es és 2-es táblázata tartalmazza.

Az egykristály röntgendiffrakcióra alkalmas kristályokat a minták vizes oldatának lassú bepárlásával állítottuk elő.

#### 4.3.8 Lipofilitás meghatározása

Egy molekula lipofilitása jelentősen meghatározza a vegyület szervezetbeli sorsát. Többek között információt szolgáltat arról, hogy a sejtekbe képes-e az adott molekula passzív transzporttal bejutni. A lipofilitás számszerűsítése, a vizsgált vegyület víz/n-oktanol közötti megoszlási hányadosának (D) a megadásával lehetséges. Minél nagyobb ez az érték annál lipofilebb karakterű a vegyület.

A mérésekhez szükséges a két oldószer egymással való telítése majd azt követően a minta egyik oldószerben való feloldása. A mintát tartalmazó oldathoz megfelelő térfogat arányban hozzá kell adni a másik oldószert és az egyensúly beálltáig kevertetni a mintát, majd centrifugálással szétválasztani a két fázist. A kezdeti és az egyensúly beállását követően, adott hullámhosszon mért abszorbancia értékek (A) ismeretében a megoszlási hányados (*D*) az alábbi összefüggéssel számolható:

$$D = \left[\frac{A \text{ (kezdeti)}}{A \text{ (elegyítést követően)}} - 1\right] \times \frac{V \text{ (vizes fázis)}}{V \text{ (oktanolos fázis)}}$$
(13)

ahol A vizes fázis egy adott hullámhosszon mért abszorbanciája az elegyítés előtt, majd az egyensúly beállta után, V pedig a vizes ill. oktanolos fázis térfogata. Méréseink során a nem pufferelt vizes fázishoz képest az n-oktanolt tízszeres feleslegben alkalmaztuk. A  $\sim 1$  mM koncentrációjú minták spektrumait 400-800 nm között mértük és a tanulmányozott vegyületek abszorpciós maximumán és annak környezetében több hullámhosszon is elvégeztük a számításokat.

# 4.3.9 MTT teszt

A 18, 19, 22, 24, 25, 27, 31 és 33 vegyületek HeLa sejtvonallal szembeni citoxicitását MTT módszert alkalmazva vizsgáltuk. A HeLa sejteket tartalmazó sejtszuszpenizót 96 mélyedést tartalmazó sejttenyésztő edényre helyeztük, úgy hogy az egyes mélyedések 5000 sejtet tartalmazzanak. Ezt követően 24 óráig, 37 °C-on, 1 % FBS (magzati szarvasmarha szérum) tartalmú sejttenyésztő médiummal éheztettük a sejtkultúrát. Másnap a komplexek EMEM-ben (szintetikus sejttenyésztő táptalaj) készült 1mM-os oldatainak a megfelelő hígításaival kezeltük a sejttenyészetet (össztérfogat 100 μl). 72 óra inkubálását követően 10-10 μl, 5 mg/ml koncentrációjú PBS-ben készült MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) oldatot adtunk a sejtekhez, majd 1,5 óra inkubációt követően a médiumot eltávolítottuk a sejtekről és a visszamaradt formazan kristályokat 100 µl DMSO-ban oldottuk fel. Az egyes mélyedésekben az oldatok abszorbanciáját Thermo Scientific Multiscan Go spektrofotométerrel, 540 nm-en mértük, ahol a mért optikai denzitás értéke egyenesen arányos volt az élő sejtek számával. Az IC50 értékeket GraphPad Prism 8.0.1 szoftver segítségével határoztuk meg. A meghatározott értékek legalább három, egymástól független kísérlet eredményeinek az átlagai.

A citotoxicitás mérések a Debreceni Egyetem, Orvosi Vegytani Intézetével együttműködve, Prof. Dr. Erdődi Ferenc Kutatócsoportjában volt lehetőségem elvégezni.

# 5. Eredmények és értelmezésük

## 5.1 Kobalt(III)-4N-komplexek redoxi sajtáságai

Ahogyan azt az irodalmi bevezetőben is láthattuk, már ezt megelőzően is történtek vizsgálatok vegyes ligandumú kobalt(III)-komplexekkel, amelyek között több ígéretes, várhatóan hipoxia-aktivált vegyület is található. A publikált eredmények azt sugallják, hogy a szelektív redukcióhoz szükséges (-200 - -400 mV) redoxi potenciál tartomány olyan kobalt(III)-komplexekkel közelíthető, amelyek a koordinációs szférájukban négy nitrogén donoratomot illetve két oxigén donoratomot tartalmaznak. Ilyen összetételű vegyületek képezhetőek 4N donor tripodális tetraminokkal, illetve a biológiai hatásért felelős. donoratomjain keresztül koordinálódni oxigén képes bioligandumokkal. Annak ellenére, hogy számos ilyen vegyületet előállítottak és meghatározták azok redukciós potenciálját a koordinálódó ligandumok redoxi átmenetekre gyakorolt hatásának szisztematikus, széleskörű vizsgálata ezidáig nem történt meg. Munkánk során ezeket a szisztematikus vizsgálatokat terveztük elvégezni.

A 4N donorok cseréje során a koordinálódó amin minőségének (alifás/aromás) és a kialakuló kelát tagszámának a hatását, míg a 2O donorok cseréje során a ligandumhoz kapcsolódó elektronszívó és -küldő csoportok hatását tanulmányoztuk a komplexek redoxi folyamataira nézve.

## 5.1.1 Kobalt(III)-4N prekurzor komplexek redoxi tulajdonságai

A kutatómunkám során felhasznált  $[Co(4N)Cl_2]Cl$  (4N = tren, tpa, abap (N<sup>1</sup>- $(N^{1},N^{1}-$ (2-aminoetil)-N<sup>1</sup>-(3-aminopropill)propán-1,3-diamin), uns-penp bisz(piridin-2-ilmetil)etán-1,2-diamin)), [Co(4N)NO<sub>2</sub>]Cl (4N = tren, tpa) és  $[Co(4N)(2O)](ClO_4)_n$ (20)= bha (benzohidroxamát), bhaH<sub>-1</sub> (benzohidroximát), Cl-bha (4-klórbenzohidroxamát), NO<sub>2</sub>-bha (4nitrobenzohidroxamát), phenbha (N-fenil-benzohidroxamát), ClCl-phenbha (N-(4-klórfenil)-4-klór-benzohidroxamát), Me-bha (4-metilbenzohidroxamát); n = 1 vagy 2) összetételű komplexeket a Kutatócsoportunk tagjai állították elő és bocsátották rendelkezésemre. Az egyszerűbb áttekinthetőség érdekében a megfelelő vegyületeket számokkal rövidítettem (lásd 3. fejezet, 13. ábra és 2. táblázat).

A kiindulási klorido, illetve hidroxamáto komplexek elektrokémiai sajátságait a 4.3.4 alfejezetben ismertetett körülmények mellett, ciklikus voltammetriával tanulmányoztuk. A ciklikus voltammogramokon (CV) megjelenő katódos csúcsok (E<sub>pc</sub>) egyértelműen jelezték a vegyületek redukcióját. Az anódos csúcsok (E<sub>pa</sub>) hiánya pedig minden esetben a folyamatok irreverzibilis jellegét támasztotta alá. Az irodalmi bevezetőben láthattuk, hogy a tpa és tren tartalmú prekurzor komplexeket már részletesen tanulmányozták <sup>49,51</sup>, azonban a nitrito származékaik és a [Co(abap)Cl<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> valamint a [Co(uns-penp)(H<sub>2</sub>O)Cl]Cl<sub>2</sub> elektrokémiai adatai ezt megelőzően még nem álltak rendelkezésre. Szemléltetésképpen a klorido származékok (1-4) CV-jét a 14. ábrán mutatom be, míg az ebben a fejezetben tárgyalt összes vegyület (1-16) katódos csúcspotenciálját Ag/AgCl/3M NaCl referenciaelektródra és NHE-ra vonatkoztatva a 3. táblázatban foglaltam össze.

Ahogyan azt a 14. ábra és a 3. táblázat adatai is szemléltetik a tren tartalmú vegyületek esetében a Co(III)/Co(II) átmenethez rendelhető potenciálértékek mindig jelentősen kisebbek, mint a tpa származékokhoz tartozó  $E_{pc}$  értékek. Ez azt jelenti, hogy a Co(III) forma Co(II)-höz viszonyított stabilitása ( $\Delta lg\beta$ ) a tren tartalmú komplexekben nagyobb, mint a tpa tartalmúakban. A tpa aromás piridilgyűrűi révén  $\sigma$ -donor és  $\pi$ -akceptor sajátsággal rendelkezik, aminek a következtében a fémion és a ligandum között viszontkoordináció valósulhat meg. Összeségében így erősödik a ligandum és a fémion közötti kölcsönhatás, amely a fémion körül megnövekedett elektronsűrűséghez vezet, ezáltal a Co(III) forma stabilabbá válik a Co(III) formához képest ( $\Delta lg\beta$  kisebb) és így a

Nernst-egyenlet értelmében a katódos csúcsok a kevésbé negatív potenciál felé tolódnak el. Ezek az eredmények jó összhangban vannak más csoportok által korábban közölt adatokkal.<sup>51</sup>



14. ábra A [Co(tpa)Cl<sub>2</sub>]Cl (a), [Co(uns-penp)(H<sub>2</sub>O)Cl]Cl<sub>2</sub> (b), [Co(tren)Cl<sub>2</sub>]Cl (c) és a [Co(abap)Cl<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> (d) voltammogramjai, Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektródhoz viszonyítva, vizes közegben (v = 200 mV/s,  $c_M = 1,0$  mM, I = 0,20 M KNO<sub>3</sub>).

A három aromás piridilgyűrű közül az egyiket egy alifás aminra cserélve (tren szerű molekularész), az uns-penp származék redukciója (14/b. ábra) a tren származékhoz képest pozitívabb (14/c. ábra), míg a tpa származéknál (14/a. negatívabb potenciáltartományban történik ábra) meg, igazolva а viszontkoordináció hatását. Kissé meglepő módon mégis a [Co(abap)Cl<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub> származék redukciós potenciálja bizonyult a legnegatívabbnak a prekurzorok közül (14/d. ábra), amely a vegyület szerkezeti sajátságaival lehet összefüggésben. Az abap két karja egy-egy CH2 egységgel hosszabb, mint a tren-é, így már nem három öttagú, hanem két hattagú és egy öttagú kelát kialakítására képes a központi fémionnal. A szerkezeti változtatás hatására a ligandumnak megnő az összbázicitása is<sup>116</sup>, ami nagyobb elektronsűrűséget eredményez a nitrogén donoratomokon.

Vegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

A nitrito származékok esetében a koordinálódó nitritionok elektrondonor sajátságából adódóan a mért  $E_{pc}$  értékek jelentősen negatívabbak a koordinációs szférában kloridiont tartalmazó származékok katódos csúcspotenciál értékeinél (3. táblázat).

Komplex	$E_{pc}$ (mV)	$E_{pc}(mV)$
	Ag/AgCl/ 3M NaCl	$\mathrm{H_2/H^+}$
$[Co(tren)Cl_2]Cl(1)$	-439	-230
$[Co(tpa)Cl_2]Cl(2)$	72	281
$[Co(uns-penp)(H_2O)Cl]Cl_2(3)$	-182	27
$[Co(abap)Cl_2]ClO_4(4)$	-773	-564
$[Co(tren)(NO_2)_2]Cl(5)$	-568	-359
[Co(tpa)(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl ( <b>6</b> )	-175	34
$[Co(tren)(bha)](ClO_4)_2$ (7)	-780	-571
$[Co(tren)(bhaH_{-1})]ClO_4(8)$	-999	-790
$[Co(tren)(Cl-bha)](ClO_4)_2$ (9)	-782	-573
[Co(tren)(NO <sub>2</sub> -bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (10)	-726	-517
$[Co(tren)(phebha)](ClO_4)_2$ (11)	-572	-363
$[Co(tren)(ClCl-phebha)](ClO_4)_2$ (12)	-570	-361
$[Co(tren)(Me-phebha)](ClO_4)_2$ (13)	-550	-341
$[Co(tpa)(bha)](ClO_4)_2(14)$	-427	-218
[Co(tpa)(bhaH <sub>-1</sub> )](ClO <sub>4</sub> ) (15)	-687	-478
$[Co(tpa)(phebha)](ClO_4)_2(16)$	-224	-15

**3. táblázat** A kobalt(III)-4N-Cl/NO<sub>2</sub> és a kobalt(III)-4N-hidroxamát komplexek E<sub>pc</sub> értékei Ag/AgCl/3M NaCl és normál hidrogénelektródra (NHE) vonatkoztatva.

#### 5.1.2 Kobalt(III)-4N-hidroxamáto komplexek redoxi tulajdonságai

A hidroxámsav származékok előállítása során, amennyiben primer hidroxámsavakból indulunk ki, lehetőségünk nyílhat hidroxamáto és az NH csoport deprotonálódásával hidroximáto komplexek előállítására is. Az alkalmazott bhaH ligandum megteremtette ennek a lehetőségét (15. ábra).



**15.** ábra A hidroxamáto  $[Co(tpa)(bha)](ClO_4)_2$  (14) (bal) és a hidroximáto  $[Co(tpa)(bhaH_{-1})]ClO_4$  (15) (jobb) szerkezeti képletei. Az ellenionokat az egyszerűség kedvéért nem tüntettük fel.

A tripodális tetramint tartalmazó kobalt(III)-komplexek megelőző eredményeiből (2.4.2-es fejezet) és a saját eredményeinkből (3. táblázat) kitűnik, hogy a központi fémion +3-as oxidációs állapotát a kétszeresen deprotonált hidroximáto ligandumok sokkal nagyobb mértékben stabilizálják, azaz a redukció a sokkal negatívabb potenciál tartományban történik meg, mint a hidroxamát származékok esetében. Másrészt ez a nagy negatív E<sub>pc</sub> érték azt is eredményezi, hogy a fémkomplexek redukciós potenciál tartománya távolabb kerül a biológiai szempontból relevánstól.

Az egyszeresen negatív töltésű bha esetében, amennyiben a 4N donor tpa (14), a vegyület redukciós potenciálja alapján megfelelő lehet arra, hogy a szervezetben megtörténjen a redukciója. A nehezebben redukálható tren származék esetében (7) viszont ez már nem lehetséges. Itt felmerül az a kérdés, hogy a koordinálódó 2O donor hidroxamát módosításával a fent említett tartomány megközelíthető-e. Ennek a részletes tanulmányozására először megvizsgáltunk benzohidroxámsav származékokat (bha, bhaH-1, Cl-bha, NO2bha, phenbha, ClCl-phenbha, Me-phenbha) tartalmazó Co(III)-tren komplexeket (7-13). Azt találtuk, hogy a para helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó bha származékoknak (Cl-bha és NO2-bha) nem volt jelentős hatása a katódos csúcspotenciálokra. Ezek az eredmények összhangban vannak a Co(III)-tpa-acetohidroxamát származékoknál tapasztaltakkal, amikor is kloriddal szubsztituált tpa származékokat vizsgáltak.<sup>117</sup> A primer hidroxámsavakat szekunder hidroxámsavra cserélve (**11-13**), azonban jelentősen (kb. 200 mV-al) sikerült a pozitív irányba eltolni az  $E_{pc}$  értékét. A phenbha ligandummal elkészült a tpa komplex is (**16**), amely esetén szintén ugyanezt tapasztaltuk. A fenilgyűrűk további módosítása azonban már nem gyakorolt jelentősebb hatást a lejátszódó Co(III)/Co(II) redukciós átmenetekre (**12,13**).

Az eredményekből kitűnik, hogy a kobalt(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak finomhangolhatósága az alkalmazott 20 donor hidroxamátok esetében csak drasztikus szerkezeti változtatással volt elérhető. Sok esetben viszont erre nincs lehetőségünk, mivel az oxigén donor módosítása a biológiai hatásmechanizmusra is jelentős hatással lehet.

Egy másik alternatívát jelenthet az oxigén donor megtartása mellett a koordinálódó 4N donorok szisztematikus cseréje. A vizsgált [Co(4N)]<sup>3+</sup> komplexek (1-6) redukciós potenciáljuk alapján alkalmasak lehetnek ilyen célra.

A tren-t tpa-ra cserélve a Co(III)/Co(II) átmenet ~350 mV-al tolódott el a pozitívabb potenciál tartományba a jellemzett komplexek esetében, azonban az uns-penp és abap származékok körülményes előállítása valamint kezelhetősége miatt a hidroxamáto komplexek szintézisét nem sikerült elvégezni. A két 4N donor (tren és tpa) közötti jelentős változás viszont szükségessé teszi további származékok bevonását is, amelyekkel a komplexek redoxi tulajdonságainak a finomhangolhatósága is lehetővé válik. A bhaH<sub>-1</sub> ligandummal képezett komplexek nagy negatív  $E_{pc}$  értékeit (különösen a tren származéknál (**8**)) is figyelembe véve egy lehetséges megoldás lehet a további 4N donor 0 kevonása mellett a 2N donor ligandumok alkalmazása. Ugyanis a 4N donor 2x2N donorra való cseréjével a csatolt kelátok száma csökken, ami

feltételezhetően azonos típusú aminok esetén a redukciós potenciálok növekedését eredményezi.

#### 5.2 Co(III)-2x2N-komplexek

A 4N  $\rightarrow$  2x2N csere hatásának részletes vizsgálata során tanulmányozni terveztük a koordinálódó nitrogén donoratomok hatását, így munkánkba aromás (phen, bipy), alifás és aromás (ampy) és csak alifás (en) részt tartalmazó 2N donorokat vontunk be (13. ábra). A polipiridil származékok önmagukban is daganatellenes hatással rendelkeznek (2.4.6 fejezet), így a vegyületek hatásosságának növelése szempontjából is hasznosnak bizonyulhatnak.

A megelőzőleg alkalmazott 20 donor hidroxámsavakat egy másik molekula családra cseréltük. Kísérleteinkbe 20 donor modellként a maltolt és származékait vontuk be (13. ábra), amelyek a munkánk folytatásában előállítani tervezett piridinon típusú ambidentát ligandumok építőkövéül is szolgálhatnak. Az új, tervezett piridinon-származékok (lásd később) oxigén donoratomjain keresztül képesek lehetnek megkötni egy kobalt(III) egységet és ezzel egyidejűleg nitrogén donoratomjain keresztül egy bizonyítottan daganatellenes hatással rendelkező platinafémiont. Ilyen ligandumok előállíthatók hidroxámsavakból és maltolból kiindulva is, azonban a hidroxámsavcsoport, redoxi aktivitása miatt, kevésbé megfelelő.<sup>96,97,98,99</sup> Az ambidentát ligandumok és a belőlük előállítható többmagvú fémkomplexek jelentőségéről már az irodalmi bevezetőben (2.7 fejezet) is szó esett, valamint a későbbiekben részletesen tárgyalásra kerül a dolgozatban.

A munkám folytatásaként így nyolc új,  $[Co(2N)_2(2O)]X_2$  (2N = phen, bipy, en, ampy, 2O = malt, etmalt, dhp) összetételű vegyületet állítottam elő. Azonban a 4N  $\rightarrow$  2x2N csere hatását különböző 2O donorok esetén nem tudnánk feltérképezni, így a vizsgálatokba a Csoportunkban már előállított

61

 $[Co(4N)(2O)](ClO_4)_2$  (4N = tren, tpa, 2O = malt, etmalt, dhp) származékokat is bevontuk.

#### 5.2.1 Szintézis és jellemzés

A vegyes ligandumú kobalt(III)-komplexek (**21-28**) előállítását a kiindulási [Co(2N)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (**17-20**) klorido prekurzorok (2N = phen, bipy, ampy vagy en) szintézisével kezdtük meg, irodalmi receptek alapján.<sup>69,102,103</sup>

Az előállított származékok a koordinálódó kloridionok helyzetétől függően cisz és transz izomerként egyaránt kristályosodhatnak. Mivel oldatban ezek a formák egyensúlyban vannak és a 20 donor jelenlétében bekövetkező átrendeződés hatására az egyensúly a komplexképződés irányába tolható el, nem törekedtünk a prekurzorok izomertiszta előállítására. A így [Co(2N)<sub>2</sub>(2O)]X<sub>n</sub> nyerstermékek azonban sok esetben kis mennyiségű *transz*tartalmaztak, [Co(2N)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl izomert is amelytől а körülmények optimalizálásával és tisztítási lépések alkalmazásával sikerült megszabadulnunk.

A [Co(2N)<sub>2</sub>(2O)]X<sub>n</sub> típusú komplexek (**21-28**) előállítását a 16. ábrán feltüntetett reakcióséma szerint végeztük el, 2O donorokként maltH-t, etmaltH-t és dhpH-t használva. A prekurzor klorido komplexet és a 2O donort ekvimoláris mennyiségben tartalmazó oldatot egy ekvivalens bázis (NaOH vagy Et<sub>3</sub>N) jelenlétében kevertettük, hogy a 2O donor deprotonálódását és ezáltal a komplexképződést elősegítsük. A reakcióelegyek színének időbeli változása jelezte a reakció előrehaladtát. A vegyületek kristályosításához nagy térkitöltésű ellenionokat alkalmaztunk. Esetünkben a ClO4<sup>-</sup> ionok bizonyultak a legmegfelelőbbnek arra, hogy tiszta végterméket kapjunk. A végtermékek közül a **24** és **27** zöld színű, míg a többi származék piros mikrokristályos anyag. Az így előállított származékok mindegyike levegőn stabil, poláris szerves oldószerekben és vízben is kismértékben oldódik.



**16. ábra** A [Co(2N)<sub>2</sub>(2O)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> összetételű maltoláto származékok előállításának általános reakciósémája.

A képződő vegyületek tisztaságát és összetételét legelőször minden esetben <sup>1</sup>H NMR mérésekkel ellenőriztük. Megelőző irodalmi adatokból jól ismert, hogy az aszimmetrikus tripodális aminokat tartalmazó (pl. tren, tpa) komplexek esetében kétféle geometriai izomer képződhet.<sup>49</sup> A szimmetrikus 2N-t tartalmazó komplexek esetében azonban csak két optikai izomer lehetséges, amelyek az <sup>1</sup>H NMR spektrumokban nem okoznak jelduplázódást. Az aszimmetrikus 2N donor, ampy esetében azonban több geometriai izomer is beazonosítható. A jelhozzárendelést szemléltetésképpen a [Co(bipy)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**25**) COSY spektrumán keresztül mutatom be (17. ábra).

Az alifás tartományban csak egy szinglett található, ami nyilvánvalóan a maltol metilcsoportjához (*37*, lásd a hidrogének számozását a 17. ábrán) rendelhető. (Az ábrán a jobb átláthatóság kedvéért az <sup>1</sup>H NMR spektrum alifás tartományát nem tüntettük fel.) Az aromás tartományban három különböző spinrendszert azonosíthatunk, amelyeket folytonos, szaggatott és pontozott vonallal jelöltünk és a malt, bipy-1 és bipy-2 gyűrű protonokhoz társíthatók. A 17. ábra arra is rávilágít, hogy a kissé eltérő kémiai árnyékoltság miatt a két koordinálódó bipy ligandum megfelelő bipy-1 és bipy-2 protonjainak a jelei kismértékben eltérőek.



17. ábra A  $[Co(bipy)_2(malt)](ClO_4)_2$  (25) d<sup>6</sup>-DMSO-ban felvett COSY spektrumának aromás tartománya.

A legnagyobb kémiai eltolódás (9,03 ppm) a 2 és 12 protonokhoz tartozik, mivel ezek a bipy gyűrű nitrogénjének és az elektronszívó malt oxigénjeinek a közvetlen közelében találhatóak. A 9 és 19 protonok kicsit távolabb találhatóak a malt oxigénektől így az ezekhez a protonokhoz tartozó jelek a 8,94-8,89 ppm tartományban jelennek meg. A két malt proton 36 (8,47 ppm) és 35 (7,12 ppm) a spektrumban a vártaknak megfelelően dublettként jelenik meg. A teljes jelhozzárendelést a 17. ábrán mutatom be részletesen.

A vegyületek feltételezett összetételét nagy felbontású tömegspektrometriás vizsgálatokkal is igazoltuk. A **21-27** vegyületek tömegspektrumaiban be tudtuk azonosítani az  $[M]^{2+}$  (M =  $[Co(2N)_2(2O)]$ ); a **28**-as esetében az  $[M+ClO_4]^+$  ionokat is. Mindezen felül, a megelőző eredményeinkkel összhangban<sup>55</sup>, a Co(III) forma MS körülmények közötti Co(II) formává
történő redukálódásával magyarázható [Co<sup>II</sup>(2N)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> ionok is megjelentek a **24**, **25**, **26** és **27**-es vegyületek spektrumaiban.

Az újonnan előállított komplexek összetételét elemanalízis eredményekkel is alátámasztottuk, amely adatok alapján a 22, 23, 24, 26 és 27 vegyületek kristályvizet is tartalmaznak.

A 24 és 25 komplexek vizes, míg a 22 vegyület etanolos oldatának lassú bepárlásával röntgendiffrakcióra alkalmas egykristályokat is sikerült előállítanunk. A komplexek vizsgálata során meghatározott molekulaszerkezetek a 18. ábrán láthatóak. A feltüntetett szerkezetek között megtaláljuk a [Co(en)<sub>2</sub>(dhp)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> vegyület molekulaszerkezetét is. Ezen utóbbi vegyület esetében a tiszta komplex előállítására tett kísérleteink nem vezettek eredményre így ezt a származékot csak a röntgendiffrakciós vizsgálatainkba vontuk be.



**18.** ábra A  $\Lambda$ -[Co(phen)<sub>2</sub>(malt)]<sup>2+</sup> (**22**),  $\Delta$ -[Co(phen)<sub>2</sub>(dhp)]<sup>2+</sup> (**24**),  $\Lambda$ -[Co(bipy)<sub>2</sub>(malt)]<sup>2+</sup> (**25**) és a  $\Delta$ -[Co(en)<sub>2</sub>(dhp)]<sup>2+</sup> molekulaszerkezetei. A jobb átláthatóság érdekében az ellenionok és oldószermolekulák nincsenek feltüntetve.

A vegyületek molekulaszerkezetei a vártaknak megfelelően oktaéderes geometriát mutatnak, a malt és a dhp karbonil, illetve alkoholát csoportjain keresztüli koordinációval. A megfelelő kötéshossz (C=O···M = 1.89-1.91 Å; C-O···M = 1.87-1.91 Å) és kötésszög értékek pedig a Cambridge Sturctural Database (5.41 verzió) szoftverében szereplő, hasonló szerkezetű vegyületek azonos adatainak (C=O···M = 2.14(15) Å; C-O···M = 2.02(17) Å) alsó

tartományába esnek. A meghatározott molekulaszerkezetek alapján a kikristályosodott vegyületek közül a 22 és 25  $\Lambda$ , míg a 24 és a  $[Co(en)_2(dhp)]^{2+}$   $\Delta$  abszolút konfigurációjú.

#### 5.2.2 Elektrokémiai vizsgálatok

Az előállított  $[Co(2N)_2Cl_2]Cl$  (17-20) prekurzorok és  $[Co(2N)_2(2O)](ClO_4)_2$ (21-28) komplexeik elektrokémiai tulajdonságait ciklikus voltammetriával vizsgáltuk. Mivel az eltérő 2O donorok miatt nem lennének közvetlenül összehasonlíthatók az adatok a 4N donornál kapott értékekkel ezért munkánkba bevontuk a Kutatócsoportunkban előállított maltoláto származékokat is ( $[Co(4N)(2O)](ClO_4)_2$  (2O = malt, etmalt, dhp; 29-34).

A voltammogramokon megjelenő katódos csúcsok minden esetben jelezték a vegyületek redukcióját (E<sub>pc</sub>), míg anódos folyamatok (E<sub>pa</sub>) nem minden esetben voltak detektálhatók, ami irreverzibilis redukcióra, a képződő Co(II) komplex disszociációjára utalt a mérések során. A mért adatokat Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektródhoz képest és NHE elektródra vonatkoztatva a 4. táblázat tartalmazza. A detektált folyamatok feltételezhetően a komplexben kötött Co(III)/Co(II) átmenethez rendelhetők, mivel azonos körülmények mellett a maltH, etmaltH és dhpH szabad ligandumok nem mutattak redoxi aktivitást.

	Epc	$E_{pa}$	$E_{pc}$	$E_{\text{pa}}$
Komplex	(	(mV)	(mV)	
	Ag/Ag0	Cl/3M NaCl	$\mathrm{H_2/H^+}$	
$[Co(en)_2Cl_2]Cl (17)$	-367	_	-158	_
[Co(en) <sub>2</sub> (malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>21</b> )	-504	_	-295	_
[Co(phen) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl ( <b>18</b> )	90	177	299	386
[Co(phen) <sub>2</sub> (malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>22</b> )	41	228	250	437
[Co(phen) <sub>2</sub> (etmalt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>23</b> )	44	228	253	437
[Co(phen) <sub>2</sub> (dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>24</b> )	-168	_	41	_
[Co(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl (19)	142	240	351	449
[Co(bipy) <sub>2</sub> (malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (25)	3	149	212	358
[Co(bipy)2(etmalt)](ClO4)2 (26)	14	143	223	352
[Co(bipy) <sub>2</sub> (dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>27</b> )	-163	_	46	_
[Co(ampy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl ( <b>20</b> )	-108	_	101	_
[Co(ampy) <sub>2</sub> (malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (28)	-333	_	-124	_
[Co(tren)(malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>29</b> )	-579	_	-370	_
[Co(tren)(etmalt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>30</b> )	-592	_	-383	_
$[Co(tren)(dhp)](ClO_4)_2(31)$	-682	_	-473	_
$[Co(tpa)(etmalt)](ClO_4)_2(32)$	-358	_	-149	_
[Co(tpa)(dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>33</b> )	-459	_	-250	_
[Co(tpa)(malt)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (34)	-317	_	-108	_
[Co(phen) <sub>2</sub> (bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>35</b> )	97	197	306	406
[Co(bipy) <sub>2</sub> (bha)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>36</b> )	-3	145	206	354

**4. táblázat** A **17-34** komplexek mért katódos (E<sub>pc</sub>) és anódos (E<sub>pa</sub>) csúcspotenciál értékei Ag/AgCl/3M NaCl és NHE-hoz viszonyítva.

A 3. és 4. táblázatban szereplő  $E_{pc}$  értékeket összevetve a következő következtetéseket tudtuk levonni: i) Egy adott 20 donor ligandum (pl. malt) 4N vagy 2x2N donort tartalmazó komplexei a Co(III) és a Co(II) forma közötti stabilitás különbségek ( $\Delta lg\beta$ ) szerint a phen < bipy < tpa < ampy < en < tren sorrendbe állíthatók. Ez azt jelenti, hogy a legstabilabb tren komplexhez tartozik a legnegatívabb  $E_{pc}$  érték és így ez a legkevésbé redukálható Co(III)komplex. A klorido származékok esetében pedig a bipy < phen < tpa < ampy < uns-penp < en < tren < abap sorrend állítható fel.



**19. ábra** A [Co(en)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**21**) (a), [Co(phen)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**22**) (b), [Co(bipy)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**25**) (c) és [Co(ampy)<sub>2</sub>(malt)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**28**) (d) komplexek vizes közegben mért ciklikus voltammogramjai ( $c_M \sim 0,01 \text{ M}, I = 0,20 \text{ M}$  (KNO<sub>3</sub>), v = 200 mV/s).

Ez a trend a fémion és a koordinálódó aromás nitrogén donorok között kialakuló viszontkoordinációnak lehet a következménye, ahogyan az már a tren és a tpa összevetésében említésre került. ii) A csatolt kelátok kialakítására képes tripodális aminok (tren és tpa) a 2x2N donorokkal szemben a kobalt +3as oxidációs állapotának extra stabilizálására képesek, amit a megnövekedett  $\Delta lg\beta$  értékek jeleznek. iii) A 2O donor változtatásának hatását vizsgálva a megfelelő Co(III) és Co(II) részecske esetén a  $\Delta lg\beta$  a következő sorrendet követi: malt ~ etmalt << dhp. Ez a sorrend az (O,O) donor ligandumok növekvő pK<sub>a</sub> értékeivel egyezik meg (8,44, 8,49 és 9,78 a maltH, etmaltH és dhpH esetén) és a dhp anion gyűrűjén bekövetkező nagyobb mértékű elektron delokalizációval hozható összefüggésbe. iv) A 2O donor cseréje (malt/dhp) nagyobb hatással van a 2x2N-t tartalmazó származékok E<sub>pc</sub> értékeire, mint a 4N donorúakéra. v) A phen és a bipy komplexek rendelkeztek a legpozitívabb E<sub>pc</sub> értékkel ( $\Delta lg\beta$  a legkisebb), ahol a +2-es oxidációs állapot +3-ashoz viszonyított megnövekedett stabilitását a lejátszódó reverzibilis redukció is szemléltette.

A 4N  $\rightarrow$  2x2N cserét a hidroxámsavaknál megfigyelt nagy negatív katódos csúcspotenciál értékek is indokolták. A közvetlen összehasonlítás érdekében ezért előállítottuk a [Co(phen)<sub>2</sub>(bha)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**35**) és [Co(bipy)<sub>2</sub>(bha)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**36**) származékokat is. A CV eredmények itt is egyértelműen bizonyították a maltol származékoknál tapasztaltakat. A vegyületek E<sub>pc</sub> értékei jelentősen lecsökkentek a tren analógokéihoz képest, illetve a **35** komplex könnyebben redukálhatónak bizonyult, mint a bipy tartalmú **36**.

Ezek alapján elmondható, hogy a  $4N \rightarrow 2x2N$  csere a kobalt(III)-komplexek katódos csúcspotenciáljainak a növekedését okozta, ezáltal könnyebben redukálhatóvá téve őket. Ugyanakkor a 4N donor ligandumok mellett 2N donorok bevonásával szélesebb potenciál tartomány fedhető le, valamint a felállított redukciós sorrendet alapul véve lehetővé válik a hipoxia-aktiválás szempontjából bíztató származékok redoxi tulajdonságainak a finomhangolhatósága is.

#### 5.2.3 Stabilitás, lipofilitás és biológiai vizsgálatok

Lehetőségünk nyílt néhány kiválasztott vegyületet biológiai teszteknek is alávetni. Azonban a tesztek megkezdése előtt további információkra volt szükségünk vizes közegben a vegyületek stabilitásáról, hidrofil/lipofil jellegéről.

A D<sub>2</sub>O-ban feloldott vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektrumainak a változását követtük nyomon, az MTT teszt során alkalmazott 72 órás inkubációs idő alatt. Az eredmények a 4N és 2x2N vegyületek nagy kinetikai inertségére utalnak, mivel mérhető változást nem tapasztaltunk ez idő alatt a spektrumokban. Ahhoz, hogy még jobban közelítsük az MTT teszt során alkalmazott körülményeket a

**24**-es vegyület esetében a méréseinket PBS-ben is megismételtük, de ebben az esetben sem tapasztaltunk változást.

A kiválasztott vegyületek (22, 24, 25, 27, 31, 33) sejtmembránon való átjutásáról a megoszlási hányadosaik (lg*D*) meghatározásával nyerhetünk információt. A meghatározott lg*D* értékek (< -2,5) a vegyületek nagyfokú hidrofil jellegére utalnak, amely a komplexek pozitív töltésének lehet a következménye, ami a nem koordinálódó ellenionok vizes közegben bekövetkező disszociációjának az eredménye. Ílymódon, ha a vegyületek eltérő biológiai viselkedést mutatnak, akkor a későbbiekben kizárhatjuk a lipofil jellegükből adódó, lg*D* különbségekkel értelmezhető eltéréseket.

Az előállított és jellemzett vegyületek közül a 22, 24, 25, 27, 31 és 33-as származékok mellett a kiindulási klorido komplexeiket (18, 19) választottuk ki HeLa méhnyakrák karcinóma sejtvonalon való tesztelésre. A tpa és tren prekuzorról megelőzően már ismert volt, hogy nem rendelkeznek aktivitással, így ezeket újfent nem vizsgáltuk. A kísérleteket a 4.3.9 fejezetben leírtak szerint végeztük, a meghatározott IC50 értékeket pedig az 5. táblázatban foglaltuk össze. A táblázat adataiból kitűnik, hogy a dhp-t tartalmazó tren és tpa származékok (31, 33) a vizsgált koncentráció tartományban nem mutattak antiproliferatív tulajdonságot. Ugyanakkor a vizsgált kobalt(III) származékok közül ezeknek a komplexeknek (31, 33) voltak a legnegatívabb Epc értékei, azaz ezek a származékok a legnehezebben redukálhatók. A 4N donort két 2N donorra cserélve már jelentős hatásbeli növekedést tapasztaltunk. A [Co(bipy)2Cl2]Cl (19) prekuzorhoz képest a koordinációs szférában 20 donort tartalmazó 25 és 27 komplexek aktivitása is növekedett. Mindezeken felül a 27-es származék 25-ösnél kisebb IC<sub>50</sub> értéke a dhp pozitív hatását sugallja, más kutatócsoportok által kapott eredményekkel összhangban (1. táblázat). A dhp pozitív hatása a malt-hoz képest lényegében eltűnt a phen tartalmú vegyületek esetében, ami arra utal, hogy a biológiai hatás szempontjából a phen ligandum jelenléte sokkal meghatározóbb ezekben az esetekben. Ezt a feltételezést támasztja alá a [Co(phen)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl (**18**) kis IC<sub>50</sub> értéke is. A 20 donort tartalmazó **22**, **24** és **27** származékok a klinikai használatban lévő ciszplatinnál is hatásosabbnak bizonyultak.

**5. táblázat** A **18, 19, 22, 24, 25, 27, 31, 33** vegyületek HeLa sejtvonalon mért  $IC_{50}$  értékei, 37 °C-on történt 72 óra inkubálás után, MTT módszer alkalmazásával. Az adatok  $\pm$  SD legalább három független mérés átlagaiból származnak.

Komplex	HeLa IC50 [µM]
[Co(tren)(dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>31</b> )	>200
[Co(tpa)(dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>33</b> )	>200
[Co(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl (19)	$37,1\pm2,3$
[Co(bipy)2(malt)](ClO4)2 (25)	$23{,}3\pm2{,}1$
[Co(bipy) <sub>2</sub> (dhp)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (27)	$9,7 \pm 1,2$
[Co(phen) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl ( <b>18</b> )	$4,\!4 \pm 1,\!5$
$[Co(phen)_2(malt)](ClO_4)_2(22)$	$3,8 \pm 1,2$
$[Co(phen)_2(dhp)](ClO_4)_2(24)$	$3,4 \pm 1,2$
ciszplatin	$16,3 \pm 1,2$
karboplatin <sup>a</sup>	46
maltH <sup>b</sup>	74

<sup>a</sup>Hiv [54]; <sup>b</sup>Hiv [82].

#### 5.3 Ambidentát piridinon-származékok és komplexeik

Az 5.2 fejezeteben leírtakból kiderül, hogy a maltol és származékai (etmaltH, dhpH) oxigén donoratomjaikon keresztül koordinálódva, kellően inert és nagy stabilitású kobalt(III)-komplexek előállítását teszik lehetővé. A CV eredmények alapján a redoxi sajátságaik is megfelelőek, megközelítik, illetve bele is esnek a kívánt potenciál tartományba.

A maltH-nak ezt a jó komplexképző tulajdonságát és a könnyű továbbalakíthatóságát kihasználva lehetőségünk nyílhat a bevezetőben már

említett daganatellenes hatásért felelős platinafémet (PGM) és a hipoxaaktiválásért felelős kobalt(III) származékot egyszerre tartalmazó kétfémes (PGM/Co) komplexek előállítására.

A fémkomplexek szilárd fázisú előállításához először a megfelelő ligandum szintézisére és jellemzésére van szükség. Ezek alapján a munkánkat két fémion egyidejű megkötésére alkalmas 3-hidroxi-4-piridinon származékok előállításával folytattuk. A piridinon egység további előnye lehet, hogy szelektív disszociáció esetén (hipoxiás körülmények mellett) a felszabaduló dhp-szerű molekularész vas(III)ionok megkötésével a tumorsejt vasháztartását is megzavarhatja, amely így egy extra, pozitív hatást eredményezhet a szelektivitás növelésének irányába.

### 5.3.1 Piridionon származékok szintézise, jellemzése és sav-bázis tulajdonságaik feltérképezése

A maltol és az 1,3-diaminopropán vizes oldatát melegítve és kevertetve képezhető a H(L1) (1-(3-aminopropil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1*H*)-on) származék, amely vegyület előállításának részletes lépéseit már korábban közölték.<sup>104</sup> Az ebben a reakcióban képzett piridinon származék (H(L1), 20. ábra) etanolos oldatához a megfelelő aldehidet hozzáadva a H(L2) (1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metilén)amino)propil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1*H*)-on) és H(L4) (3-hidroxi-2-metil-1-(3-(((piridin-2-ilmetilén)amino)propil)piridin-4(1*H*)-on) Schiff-bázisokhoz jutunk. Annak érdekében, hogy a vegyületek stabilitását növeljük NaBH4-tal redukáltuk az imineket és így szekunder aminokhoz jutottunk: (H(L3) (1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metil-1-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil)-1)-(3-(((piridin-2-ilmetil))-3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetil))-3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetil)))). Az előállítás általános sémáját és a vegyületek szerkezetét a 20. ábra szemlélteti.



**20. ábra** A H(L2), H(L3)·2HCl, H(L4) és a H(L5)·2HCl előállításának általános sémája. Az alkalmazott reagensek és körülmények: i) absz. EtOH, pirrol-2-karbaldehid/piridin-2-karbaldehid, 85 °C, 2 h. ii) MeOH, NaBH<sub>4</sub>, 0 °C (~2h), szobahőmérséklet egy éjszakán keresztül, 6M-os HCl, absz. EtOH.

A szintézisek köztitermékeinek és a végtermékek tisztaságát NMR, MS, IR és elemanalízis technikákkal is igazoltuk. Ezeket az adatokat a 4. fejezet tartalmazza, de a dolgozat korlátai miatt itt nem kerülnek részletes tárgyalásra. A kiindulási H(L1) és az intermedier H(L2) származék esetében egykristály röntgendiffrakcióval is sikerült igazolnunk a ligandumok szerkezeteit. A meghatározott molekulaszerkezeteket a 21. ábrán mutatom be, míg a röntgenkrisztallográfiás adatokat a függelék 2. táblázata tartalmazza.



21. ábra A H(L1) (balról) és H(L2) (jobbról) vegyületek molekulaszerkezetei.

A redukált Schiff-bázisok (H(L3) és H(L5)) sav-bázis tulajdonságait pHpotenciometriás és <sup>1</sup>H NMR mérések segítségével derítettük fel. A ligandumok

titrálási görbéi (22/A/a. és 22/B/a. ábra) pH 4-ig egy (H(L3)), illetve két (H(L5)) míg pH 7 felett további két lúgfogyasztó folyamatot jeleznek. A görbékből és a vegyületek pH-függő NMR spektrumaiból számolt disszociációs állandókat a 6. táblázat tartalmazza. A szerkezeti és sav-bázis hasonlóságok miatt a táblázatban a modell vegyületként alkalmazott dhpH és ampy megfelelő állandóit is feltüntettük.



**22/A. ábra** A H<sup>+</sup>–L3 (a) és a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszer 1:2 (b), 1:1 (c) és 2:1 (d) arányú titrálási görbéi. **22/B. ábra** A H<sup>+</sup>–L5 (a) és a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L5 rendszer 1:2 (b), 1:1 (c) és 2:1 (d) arányú titrálási görbéi. I = 0,20 M KCl. A negatív lúgekvivalens savfelesleget jelent a mintában.

6.	táblázat	А	tanulmányozott	ligandumok	disszociációs	állandóink	tízes	alapú
ne	gatív loga	ritm	usa (p <i>K</i> ) valamir	t a [(η <sup>5</sup> -Cp*)]	Rh] <sup>2+</sup> és a [η <sup>6</sup> -μ	p-cym)Ru] <sup>2+</sup>	komp	lexeik
sta	bilitási ál	lanc	lóinak tízes alapí	i logaritmusa	$(\lg\beta)$ néhány s	származtatot	t állan	ıdóval
eg	yütt 25,0 °	°C-o	on, $I = 0,20 M KC$	Cl. <sup>a</sup>				

	Ι	.3	L5	dl	որ	ampy
pK <sub>aromás N</sub>	-	_	1,3(1) –	-	-	2,29 <sup>g</sup>
<b>р</b> <i>К</i> он	3,19(1)	3,46(2)°	3,20(3) 3,50(4) <sup>c</sup>	3,0	54 <sup>e</sup>	_
$\mathrm{p}K_{\mathrm{alif}\mathrm{ás}\ \mathrm{N}}$	8,57(1)	8,53(7)°	7,72(2) 7,73(8) <sup>c</sup>	-	-	8,69 <sup>g</sup>
р <i>К</i> он	9,83(1)	9,61(5)°	9,78(1) 9,60(9)°	9,7	77 <sup>e</sup>	_
	RhCp* <sup>2+ h</sup>	Rucym <sup>2+ h</sup>	RhCp*2+h	RhCp*2+h	Rucym <sup>2+ h</sup>	RhCp* <sup>2+ h</sup>
lg $β$ [MH <sub>2</sub> L]	_	_	23,7(3) <sup>d</sup>	_	_	_
$lg\beta$ [MHL]	17,09(3)	20,30(6)	20,57(2)	_	_	_
$lg\beta$ [ML]	8,10(11)	11,92(4)	11,03(4)	8,93°	11,86 <sup>f</sup>	13,59 <sup>g</sup>
$\lg \beta$ [MH_1L]	-3,1(3)	1,86(6)	0,00(5)	-2,97°	1,83 <sup>f</sup>	_
$\lg \beta_{[M_2L]}$	14,98(4)	_	19,71(3)	—	-	-
$\lg \beta \left[ M_2 H_{-1} L \right]$	6,62(5)	_	9,30(6)	_	-	_
$\lg \beta_{[M_2H_2L]}$	_	_	-2,04(10)	_	-	_
Illesztés (ml) <sup>b</sup>	0,0118	0,0115	0,0109	_	_	_
Pontok száma	455	303	289	_	_	-
$pK_{[MH_2L]}$	-	-	3,13	-	-	_
$pK_{[MHL]}$	8,99	8,38	9,54	_	_	_
$pK_{[ML]}$	11,20	10,06	11,03	11,90°	10,03 <sup>f</sup>	8,48 <sup>g</sup>
$pK_{[M_2L]}$	8,36	_	10,41	—	_	_
$pK_{[M_2H_{-1}L]}$	_	_	11,34	-	-	-
pM' <sub>1:10</sub> <sup>i</sup>	7,08	9,76	11,26	7,53	10,04	13,23
pM'1:1 <sup>j</sup>	6,27	6,73	8,48	6,39	6,83	9,15

<sup>a</sup> A zárójelben a 3 $\sigma$  értékek vannak feltüntetve. <sup>b</sup> Az illesztési paraméter az átlagos eltérést adja meg a mért és a számolt titrálási görbe esetén, ml-ben kifejezve. <sup>c</sup> <sup>1</sup>H NMR adatokból meghatározva: <sup>d</sup> <sup>1</sup>H NMR adatokból meghatározva; a kiértékelés során lerögzítve. <sup>e</sup> 89.-ik hivatkozásból származó adatok. <sup>f</sup> 88.-ik hivatkozásból származó adatok. <sup>g</sup> NMR mérésekkel meghatározva, 118.-ik hivatkozásból származó adatok. <sup>h</sup> A "RhCp\*<sup>2+</sup>" rövidítés a [( $\eta^{5}$ -Cp\*)Rh]<sup>2+</sup> részecskét míg a "Rucym<sup>2+</sup>" rövidítés a [ $\eta^{6}$ -*p*-cym)Ru]<sup>2+</sup> részecskét jelöli. <sup>i</sup> pM'<sub>1:10</sub> = -lg[M]', ahol [M]'= a szabad fémion egyensúlyi koncentrációja, c<sub>M</sub> = 1 µM; M:L = 1:10; t = 25 °C; I = 0,20 M, pH= 7,4. <sup>j</sup> A pM'<sub>1:1</sub> a <sup>i</sup>-val azonos módon számolva, c<sub>M</sub> = 1 µM; M:L = 1:1; t = 25 °C; I = 0,20 M, pH= 7,4 körülmények között. A számolt állandók alapjául a 88.-ik, 89.-ik és a 118.-ik hivatkozásokban közölt adatok szolgáltak.

Reprezentatív példaként a 23. ábrán a H(L3) <sup>1</sup>H NMR spektrumaiban található jelek kémiai eltolódásának a változását mutatom be különböző pH-kon. A meghatározott állandók (6. táblázat) egymással átfedő folyamatokat mutatnak,

de jól látható módon (23. ábra) a piridinongyűrűn található protonok (sötétzöld és kék) és a szekunder amin mellett található metilénprotonok (lila és világoszöld) jeleinek a változása elkülönül egymástól. A 7 < pH < 11 tartományban az említett protonok kémiai eltolódásának változását figyelemmel követve megállapítható, hogy a piridinon részhez tartozó protonok eltolódásának megváltozásához (sötétzöld és kék) bázikusabb közegre van szükség.



**23. ábra** A pH változtatásának a hatása a H(L3) ligandum <sup>1</sup>H NMR jeleinek kémiai eltolódására. Az ábrán a H(L3) ligandum teljesen protonált formáját is feltüntettük  $(H_3(L3)^{2+})$ . I = 0,20 M KCl.

Az átfedő folyamatok miatt ebben az esetben a pontos részfolyamatok tisztázásához mikroállandók meghatározására lenne szükség, azonban ez nem képezte a munkánk tárgyát. Összeségében így csak azt mondhatjuk el, hogy az adott 9,83-as p*K*-hoz döntően a piridinon molekularész és kisebb mértékben a szekunder amin molekularész járul hozzá, míg a pK = 8,57 esetében fordított a hozzájárulás. A legkisebb pK (3,19) minden bizonnyal a piridinon egység másik OH csoportjának a deprotonálódásához társítható, míg a pirrol-NH protonvesztése nem történik meg a mérhető pH-tartományban. A H(L5)

esetében is hasonló változások voltak megfigyelhetők. A H(L5) piridin nitrogénjének nagyon kis bázicitása (p $K_{aromás N} = 1,3$ ) (pK = 5,2 a piridin esetén<sup>119</sup>) pedig a kelátképző helyzetben lévő szekunder ammóniumionnal kialakított hidrogénkötés következménye. Hasonló trend figyelhető meg az ampy esetén is (6. táblázat). Figyelembe véve az NMR és a pH-metria esetén alkalmazott kissé eltérő körülményeket, illetve az NMR minták esetén a pH-mérés bizonytalanságát a két módszerrel meghatározott eredmények jó egyezést mutatnak.

Annak érdekében, hogy felderítsük, hogy a ligandumok (H(L3), H(L5)) képesek-e egyidejűleg két fémiont megkötni, valamint a fémionokat a számunkra megfelelő módon koordinálják-e (a kobalthoz oxigén donoratomjaikon, míg a platinafémhez nitrogén donorjaikon keresztül kötődnek-e) vizsgáltuk ezen új, ambidentát ligandumok komplexképző sajátságait. Az egyes ligandumok  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  ionokkal mutatott kölcsönhatásának részleteit külön-külön az 5.3.2 és 5.3.3 fejezetekben mutatom be, míg a kobalt(III) prekurzorokkal való reakciójuk esetén tapasztaltakat az 5.3.4 fejezetben tárgyalom.

Mivel a H(L3) és a H(L5) két különböző kelát kialakításával képes a fémionok megkötésére, így különböző kötési izomerek képződése is lehetséges. Annak érdekében, hogy az oldategyensúlyi eredményekből következtetéseket tudjuk levonni a kötési módokra, modell ligandumok segítségével vizsgáltuk a különböző kelátok ((N,N) és (O,O)) stabilitásában bekövetkező pH-függő változásokat. Az (O,O) kelátok modellezésére  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  jelenlétében a dhp-t tartalmazó rendszerekben, míg a H(L5) piridin nitrogénjének és szekunder aminjának koordinálódásával kialakuló  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ -ampy rendszerekben (N,N)kelátok vizsgálatára а fel.<sup>88,89,118</sup> használtunk Sajnos állandókat meghatározott sem а

77

 $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -ampy sem a H(L3) (N,N) kelátjának a modellezésére alkalmas adatokat nem találtunk az irodalomban.

A modell ligandumok (dhpH, ampy) fémionmegkötő képességében a pH módosításával bekövetkező változások szemléltetése a fémion hidrolitikus és a ligandum protonálódási folyamatainak figyelembevételével, a látszólagos stabilitási állandók (lg*K'*) kiszámolásával lehetséges. A *K'* a következő összefüggés alapján számolható:

$$K' = [ML]'_{total}/([M]'_{total} \cdot [L]'_{total})$$
(14)

ahol [ML]'<sub>total</sub> = a komplexbe kötött fémion egyensúlyi koncentrációja; [M]'<sub>total</sub> = a komplexbe nem kötött szabad fémion egyensúlyi koncentrációja; [L]'<sub>total</sub> = a szabad ligandum egyensúlyi koncentrációja. A számolt  $\lg K$ ' értékek változását a pH függvényében a 24. ábra szemlélteti.



**24. ábra** A látszólagos stabilitási állandók (lgK') pH függése a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ -dhp (a),  $[\eta^6-p$ -cym)Ru]^{2+}-dhp (b) és a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ -ampy (c) rendszerekben (t = 25 °C, I= 0,20 M, c<sub>L</sub> = c<sub>M</sub> = 5,0 mM). A számoláshoz használt adatok a 88.-ik, 89.-ik és a 118.-ik hivatkozásból származnak.

A 24. ábrát szemügyre véve megállapítható, hogy a vizsgált pH tartományban a lg*K*' értékek jelentősen kisebbek a megfelelő lg $\beta_{ML}$  (6. táblázat) értékeknél, ami a komplexképződés és a protonálódási/hidrolitikus folyamatok közötti erős kompetíciót jelzi mindhárom rendszerben. Az is látható, hogy a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ -ampy rendszerben képződő [ML] komplexet (N,N-kelát) a teljes pH tartományban nagyobb stabilitás jellemzi, mint az (O,O)-kelátot tartalmazó [ML] származékot. Azonban az (O,O) kelátképzővel képződő organoruténium származék képződési kedvezményezettsége az organoródiummal szemben csak a savas pH tartományban jellemző. A  $[\eta^6-p$ cym)Ru]<sup>2+</sup> kation nagyobb hidrolízisre való hajlama miatt pH 5,5 felett a látszólagos állandók közötti különbségek elkezdenek csökkenni és kb. pH 7-re meg is szűnik a köztük lévő különbség (25. ábra a és b görbe). Ezek az eredmények a bisz-kelátor H(L3) és H(L5) ligandumok komplexképző tulajdonságainak a kiértékelésénél bizonyulnak hasznosnak (lásd később).

# 5.3.2 A H(L3) ligandum kölcsönhatása $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ és $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ ionokkal

Az oldategyensúlyi vizsgálatainkat különböző fém-ligandum arányok mellett (2:1, 1:1 és 1:2) végeztük. A kapott eredmények a két fémion jelenlétében nagyon hasonlóak, így a dolgozat terjedelmi korlátai miatt csak a  $[(\eta^5 - Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszernél tapasztaltak leírására térek ki részletesen.

A  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 titrálási görbéit a 22/A. ábrán mutatom be, míg a 6. táblázat a kísérleti görbék legjobb leírására alkalmas modellek adatait tartalmazza. A táblázatban feltüntetett különböző protonáltságú 1:1 komplexek mellett a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  tartalmú rendszerek esetén 2:1 összetételű vegyületek képződését is feltételezve javult a modellek illesztésének jósága.

Ahhoz, hogy a pH-metriás mérésekkel meghatározott állandókhoz kötési módokat és ezáltal a képződő részecskékhez lehetséges szerkezeteket is társítsunk a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszerek <sup>1</sup>H NMR spektrumainak a pH-függését tanulmányoztuk. A 0,95:1 arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 minta esetén (25. ábra) pH = 2,58-nál fő részecskeként a szabad ligandumhoz (\*) és a ligandumhoz nem koordinálódó  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  egység protonjaihoz (#)

társítható jelek vannak jelen. A pH növelésével egy új jelcsoport (•) jelenik meg, amely az  $[MHL]^{2+}$  képződésre utal. A piridinon protonok jeleinek nagy térerő felé való eltolódása (6,55 ppm és 7,42 ppm) valamint a pirrolgyűrű és a szekunder ammóniumcsoport között található CH<sub>2</sub> jelének (4,24 ppm) multiplicitása (szinglet) is a ligandum (O,O) koordinációját támasztja alá (26/I. ábra).

A fémionfelesleg esetén felvett NMR spektrumokban (27. ábra) egy újabb jelcsoport (~) is megjelenik az  $[MHL]^{2+}$  (•) jelei mellett. Ebben az esetben a kelátképző nitrogének között található CH<sub>2</sub> csoport jelei részben már egy AB kvartettet adnak (3,4-4,1 ppm), amely a nitrogén koordinácóban való részvételére utal. Az integrál értékeket is figyelembe véve így a kétmagvú  $[M_2L]^{3+}$  (~; 26/II. ábra) és az  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\Delta$ ; 26/III. ábra) képződése valószínűsíthető.



**25.** ábra Az L3 ligandumhoz tartozó protonok (A) és a Cp\* CH<sub>3</sub> protonok (B) NMR jeleinek pH függése a 0,95:1 arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszerben (c<sub>L3</sub> = 5,0 mM). Az ábrán feltüntetett jelek a következő részecskékhez tartozó protonokat jelölik: H<sub>x</sub>(L3) (\*),  $[M(H_2O)_3]^{2+}$  és  $[M(Cl)_3]^-$  (#), (O,O) koordinált  $[MHL]^{2+}$  (•), (N,N) koordinált  $[MH_2L]^{3+}$  vagy  $[MHL]^{2+}$  (o),  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\Delta$ ). I = 0,20 M KNO<sub>3</sub>.



**26. ábra** A  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}-L3$  (Z = Cl<sup>-</sup>/H<sub>2</sub>O) rendszerben képződő részecskék feltételezett kötésmódjai; a részecskék össztöltése nincs feltüntetve. I.  $[MHL]^{2+}(\bullet)$ ; II.  $[M_2L]^{3+}(\sim)$ ; III.  $[M_2H_{-1}L]^{2+}(\Delta)$ ; IV.  $[MH_2L]^{3+}(\circ)$ ; a zárójelben feltüntetett jelek az <sup>1</sup>H NMR spektrumokban alkalmazott rövidítéseknek felelnek meg.



**27.** ábra Az L3 ligandumhoz tartozó protonok jeleinek a változása a pH függvényében, 2,3:1 arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszerben (c<sub>L3</sub>=5,0 mM). Az ábrán feltüntetett jelek a következő részecskéket jelölik: H<sub>x</sub>(L3) (\*),  $[MHL]^{2+}$  (•),  $[M_2L]^{3+}$  (~),  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  (Δ). I = 0,20 M KNO<sub>3</sub>.

A 28. ábrán a pH növelésével az (O,O) koordinált komplex (•, 1,69 ppm) mellett a kétmagvú  $[M_2L]^{3+}$  (~; 26/II. ábra) és  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\Delta$ ; 26/III. ábra) jelei is megjelennek. A kezdeti 2,39-es pH-n a ligandumhoz nem koordinálódó  $[(\eta^5-$ Cp\*)Rh]^{2+} egység protonjainak jele (1,66 ppm, #) mellett 2,09 ppm-nél megfigyelhető kis intenzitású jel (o), valamint a későbbiekben a (~) jel válla is arra utal, hogy a meghatározó (O,O) koordinációjú részecske mellett nagyon kis mértékben, a szekunder amin egyfogú koordinációja is lehetséges. A nem koordinálódó piridinon egység protonáltsági fokától függően  $[MH_2L]^{3+}$  vagy  $[MHL]^{2+}$  összetételű részecskét eredményez (26/IV. ábra). Az 1:1 arányú minták NMR spektrumaiban (25. ábra) ez a jel (o) szintén megfigyelhető, valamint 2:1 típusú komplexek ( $\Delta$ ) képződése is tapasztalható. A pH 8 felett bekövetkező csapadék kiválása azonban meghiúsította a minták további analízisét.



**28. ábra** A Cp\* CH<sub>3</sub> protonokhoz tartozó jelek változása a pH függvényében a 2,3:1 arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszerben (c<sub>L3</sub>= 5,0 mM). Az ábrán feltüntetett jelek a következő részecskéket jelölik:  $[M(H_2O)_3]^{2+}$  és  $[M(Cl)_3]^-$  (#), (O,O) koordinált  $[MHL]^{2+}$  (•), (N,N) koordinált  $[MH_2L]^{3+}$  vagy  $[MHL]^{2+}$  (o),  $[M_2L]^{3+}$  (~),  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\Delta$ ),  $[M_2(OH)_3]^+$  ( $\infty$ ). I = 0,20 M KNO<sub>3</sub>.

A fenti részecskékben az (O,O) vagy az (N,N) molekularész koordinációjával, vagy mindkettővel, a kötést kialakító  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  ionok sztereogén centrummá válnak. Az (N,N) koordináció létrejöttével a szekunder amin nitrogénje is sztereogén centrum lesz, így diasztereomerek képződése lehetséges. Az esetünkben viszont az  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  részecskében kötött két fémionhoz csak egy-egy Cp\* jel tartozik, ami a következőkkel értelmezhető: i) csak egy diasztereomer képződött ii) a diasztereomerek jelei nem különböznek mérhető módon egymástól iii) a képződő izomerek között az NMR időskálán gyors csere áll fenn így csak egy kiátlagolt jelet látunk.

A pH-metriás modell jóságát és az NMR spektroszkópiás méréseinknél tapasztaltakat nagy felbontású ESI-MS mérések is alátámasztották. A függelékben található 3. táblázatban összefoglaltam a tömegspektrumokban 1:1 valamint 2:1 fémion-ligandum arányoknál beazonosított jeleket. Reprezentatív példaként pedig a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}-L3$  1:1 arányú mintájának tömegspektrumát mutatom be (pH = 7,0), az  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  részecske mért és számolt izotópeloszlásával együtt (29. ábra). Mindezek mellett a H(L3) ligandum esetében fragmentálódást is tapasztaltunk, amely a H(L1) ligandum és organoródium komplexeinek megjelenését eredményezte а а spektrumokban.



**29. ábra** A  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}-L3$  rendszer 1:1 arányú mintájának tömegspektruma (pH = 7,0) valamint a  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  részecske mért és számolt izotópeloszlása.

A  $[(\eta^6-p\text{-}cym)Ru]^{2+}$ –L3 rendszer pH-potenciometriás tanulmányozása során a 2:1 arányú mintákban pH 8 felett csapadék kiválást tapasztaltunk így az adatokat csak eddig a pontig értékeltük a másik két aránnyal együtt. A meghatározott stabilitási állandók (6. táblázat) a megelőző irodalmi adatokkal megegyezően, kis mértékben nagyobbak az organoródium komplexek megfelelő állandóinál.

А pH-függő NMR spektrumok hasonló módon végbemenő komplexképződésre utalnak a savas pH tartományban, mint amit a [(n<sup>5</sup>-Cp\*)Rh]<sup>2+</sup> jelenlétében leírtunk. A kölcsönhatás (O,O) koordináción keresztül indul az [MHL]<sup>2+</sup> részecske képződésével (26/I. ábrához hasonló kötésmód). 1:1 arányú minták esetében pH ~ 2 körül az [MHL]<sup>2+</sup>-hoz társítható jelek mellett a ligandumhoz nem koordinálódó  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  egység protonjaihoz tartozó jelek, valamint a szabad ligandum jelei is megjelennek a spektrumokban. A vizsgált pH-tartományban a pirrolgyűrű nitrogénje és a szekunder ammóniumcsoport között található CH2 csoport szinglettje (4,24 ppm) pedig nem koordinálódó N donor(ok)ra utal. Az 1:1 arányú NMR minták esetén pH 7 felett nagymértékű csapadékkiválást tapasztaltunk, ami megnehezítette a spektrumok további értékelését.

Az organoródium tartalmú rendszerrel ellentétben 2:1 aránynál a nem koordinálódó organoruténium kationtól származó  $[M_2(OH)_3]^+$  jelei növekedtek a mintákban, míg új jelcsoportok megjelenését nem tapasztaltuk. Az ESI-MS mérések szintén az  $[ML]^+$  komplexek képződését jelzik és az NMR eredményekkel összhangban itt sem tudtunk 2:1 összetételű komplexeket kimutatni (melléklet 3. táblázat).

Az 1:1 arányú minták esetében kivált csapadékot nagyobb mennyiségben is előállítottuk. A  $[(\eta^6-p\text{-}cym)RuCl_2]_2\text{-}ot (87 mg, 0,14 mmol), H(L3)·2HCl-ot$ (100 mg, 0,30 mmol) és KNO<sub>3</sub>-ot (202 mg, 2,00 mmol) 10 ml vízben oldottuk,majd az oldat pH-ját 0,20 M-os KOH oldattal pH ~ 8-ra állítottuk, aminekhatására azonnal nagy mennyiségű sárga, szilárd anyag vált ki az oldatból. Aszuszpenziót egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majdüvegszűrőn szűrtük és kevés hideg vízzel mostuk a kivált terméket. Az ígynyert sárga por d<sup>6</sup>-DMSO-ban felvett <sup>1</sup>H NMR spektrumában a termék nemegységes, ugyanakkor a fő jelek integrál arányai alapján 1:1 összetételűkomplex képződése valószínűsíthető. A vegyület tömegspektrumában a $<math>[((\eta^6-p\text{-}cym)Ru)L3]^+$  és a  $[((\eta^6-p\text{-}cym)Ru)L1]^+$  jelek voltak beazonosíthatók. Mindezek alapján a kivált termék feltételezhetően (O,O) koordinációjú, 1:1 összetételű, [ML(Cl/NO<sub>3</sub>)] komplex.

# 5.3.3 A H(L5) ligandum kölcsönhatása $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ és $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ ionokkal

A  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L5 rendszer titrálási görbéit a 22/B. ábrán mutatom be, míg a 6. táblázat a meghatározott stabilitási állandókat tartalmazza. A komplexképződés az L3 ligandumtól eltérően, már mindkét fémionnal pH 2 alatt megkezdődik, mi több, a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  jelenlétében pH = 2-n már teljesnek is tűnik. Ezért az  $[MH_2L]^{3+}$  részecske stabilitási állandóját független NMR mérések segítségével kellett meghatároznunk, ahol az alkalmazott 0,20 M ionerősséget KCl és 0,20 M-os HCl különböző arányaival állítottuk be. A  $lg\beta_{[MH_2L]}$  értékét a komplexben kötött jelek, valamint a szabad ligandum jeleinek egymáshoz viszonyított arányából határoztuk meg ismert fémion, ligandum és proton koncentráció mellett, a pH 1,0-2,3 tartományban (7. táblázat).

7. táblázat A különböző pH-kon felvett NMR spektrumokból, az [MH<sub>2</sub>L] részecskére számolt egyedi stabilitási szorzatok (lg $\beta$ ).

рН	1,05	1,20	1,29	1,35	2,31
$lg \beta_{[MH_2L]}$	23,78	23,78	23,79	23,87	23,08
$\mathrm{lg}m{eta}_{\mathrm{[MH_2L]}}$ átlag	23,7(3)				

Az  $[MH_2L]^{3+}$  részecskéről azt is bebizonyítottuk, hogy (N,N) koordinációjú (lásd később) és pH < 2 esetén más részecske képződése nem feltételezhető. A kiértékelés során az erre a rendszerre meghatározott stabilitási szorzatokat az NMR mérésekből számolt  $lg\beta_{[MH_2L]}$  értékének a lerögzítésével nyertük (6. táblázat).

A pH-függő NMR spektrumok vizsgálata az 1:1 arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}-L5$ rendszerben pH 2 alatti komplexképződést jelez. A piridin és piridinon jelek kémiai eltolódásában bekövetkező változásokat összehasonlítva megállapítható, hogy a piridinon jelek (7,19 ppm  $\rightarrow$  7,04 ppm) eltolódásában kisebb mértékű a változás, mint a piridin jelek esetén (8,55 ppm  $\rightarrow$  8,99 ppm). Az is látszik, hogy a piridingyűrű és a szekunder aminocsoport koordinálódásának a következtében megszűnik a köztes CH<sub>2</sub> hidrogének ekvivalenciája, ami a spektrumokban a 4,0-4,5 ppm tartományban egy AB kvartett megjelenését eredményezi. pH  $\leq$  2 esetén az így keletkezett komplex piridinon része kétszeresen protonált (30/V. ábra). A pH növelésével a 2,0 < pH < 5,0 tartományban az [MHL]<sup>2+</sup> részecske (30/VI. ábra), míg pH 8 felett az [ML]<sup>+</sup> (30/VII.) keletkezik a hidroxilcsoportok lépcsőzetes deprotonálódását követően. Az (N,N) koordináció esetében a komplexnek nem koordinálódó piridinongyűrűt kell tartalmaznia. Ezt a feltételezést az is alátámasztja, hogy a számolt deprotonládási állandók (pK<sub>[MH2L]</sub> = 3,13; pK<sub>[MHL]</sub> = 9,54) a szabad ligandum deprotonálódási állandójaival (pK<sub>OH</sub> = 3,20; pK<sub>OH</sub> = 9,78) jó közelítéssel megegyeznek.



**30.** ábra A  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L5 (Z = Cl<sup>-</sup>/H<sub>2</sub>O) rendszerben képződő részecskék feltételezett kötésmódjai, a fémionok töltésének feltüntetése nélkül. V.  $[MH_2L]^{3+}$  (•); VI.  $[MHL]^{2+}$  (o); VII.  $[ML]^+$  (•); VIII.  $[M_2L]^{3+}$  ( $\Delta$ ); a zárójelben szereplő alakzatok az <sup>1</sup>H NMR spektrumokban alkalmazott rövidítéseknek felelnek meg.

Ugyanezen rendszerben a fémion Cp\* jeleinek változását megfigyelve látható, hogy pH 2 alatt két jel található egészen pH 8-ig, amelyek aránya nem változik (31/A. ábra). Ez két különböző izomer képződésre utalhat. Mivel a H(L5) ligandum nitrogén donoratomjain keresztül koordinálódik a fémionhoz mind a fémion mind a szekunder amino nitrogén sztereogén centrummá válik, két diasztereomer képződését eredményezve.

2:1 fémion-ligandum aránynál a 3,5 < pH < 9,4 tartományban egy új jelcsoport is megjelenik, jelezve az  $[M_2L]^{3+}$ részecske képződését (30/VIII. ábra). Ebben az esetben az AB kvartett jelenléte mellett az 1:1 arányú mintában megfigyelt, a piridinon protonok jeleinek nagyobb térerő felé való fokozatos eltolódása is

megszűnik. pH 9 felett a fémionra jellemző hidrolízistermék ([{ $(\eta^5 - Cp^*)Rh$ }<sub>2</sub>( $\mu^2$ -OH)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>) jelei is megjelennek a spektrumokban.

Az alifás tartományban a Cp\* jeleit közelebbről megvizsgálva kiderül, hogy az 1:1 aránnyal ellentétben, itt (2:1 aránynál) két nagy és két kis jel látszik 1,55–1,70 ppm között (31/B. ábra). Mivel a két-két (1,68 és 1,66 ppm illetve 1,64 és 1,57 ppm) jel aránya nem változik, így feltételezhetően a csúcsok az (O,O) és (N,N) koordinált  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ egységekhez társíthatók, az  $[M_2L]^{3+}$ összetételű komplexben.



**31. ábra** A Cp\* protonokhoz rendelhető jelek pH-függése 0,93:1 (A) és 2:1 (B) arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L5 rendszerekben (c<sub>L5</sub> = 5 mM). A Cp\* protonok jeleinek a változása 2:1 arányú  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L5 mintákban 25 °C (C) és 60 °C-on (D), pH = 4,35. I = 0,20 M KNO<sub>3</sub>.

A 31/C és D ábrán a 25 °C-on és a 60 °C-on felvett spektrumokat összehasonlítva a nagyobb ppm-nél megjelenő jelek egybeolvadását, valamint a kisebb ppm-nél találhatók kiszélesedését figyelhetjük meg. A hőmérséklet emelésével a ligandumcsere sebesség növekedésének kedvezünk, így a jelek kiszélesedése, valamint egybeolvadása az izomerek jelenlétét támasztja alá. Az (O,O) koordinált organoródium komplexek tipikusan sokkal labilisabbak, mint az (N,N) koordináltak így valószínűsíthető, hogy a hőmérséklet emelésével egybeolvadt két csúcs az (O,O) koordinált fémionhoz, míg a másik kettő az (N,N) koordinált  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  részecskéhez tartozik. Ez a megállapítás összhangban van az 1:1 aránynál, savas pH-n jelen lévő (N,N) koordinált részecske kémiai eltolódás értékeivel is.

A rendszerek vizsgálatát ebben az esetben is kiegészítettük ESI-MS mérésekkel (melléklet 3. táblázat). 1:1 fémion-ligandum arány mellett a tömegspektrumokban az  $[M(L5)]^+$ ,  $[MH(L5)+C1]^+$  és  $[MH(L5)]^{2+}$  jelek voltak a meghatározóak, míg 2:1 arány esetében a kétmagvú komplexekhez rendelhető  $[M_2(L5)+2C1]^+$  és  $[M_2H_{-1}(L5)]^{2+}$  jelek váltak dominánsá.

Az organoródium rendszerrel ellentétben a  $[\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ tartalmúnál nagyon lassú komplexképződést tapasztaltunk. Habár a pHmetriás mérések során alkalmazott egyensúlyi feltételeknek a mért pHváltozás eleget tett (feltételezhetően az átmeneti termék gyors képződésének a következtében), az NMR mérések rávilágítottak arra, hogy az egyensúly tényleges beállása több napot is igénybe vehet. Ennek következtében a titrálási görbék kiértékelése és a  $[\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ –L5 rendszerre jellemző állandók meghatározása nem volt lehetséges.

Az NMR spektrumok alapján az organoródium rendszerekhez hasonlóan a  $[\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ –L5 rendszerben, 1:1 aránynál, savas pH tartományban a komplexképződés szintén a nitrogén donorokon keresztül indul, a 30/V-VI. ábrán feltüntetett kötésmóddal. Azonban az  $[MH_2L]^{3+}$  részecske jelei mellett a friss mintában az  $[M_2L]^{3+}$  összetételű részecske jelei is megjelennek. 48 óra elteltével ezeknek a jeleknek az eltűnése arra utal, hogy az  $[M_2L]^{3+}$  gyorsabb képződése kedvezményezett, ugyanakkor a rendszerben történő valódi egyensúly beálltával egy más kötésmódú, kisebb energiájú termék lesz a meghatározó ( $[MH_2L]^{3+}$ ).

2:1 aránynál egy új fő részecske detektálható a spektrumokban, amely az 1:1 arányú minta esetén már említett  $[M_2L]^{3+}$  képződéséhez rendelhető. Ezeknek a mintáknak a 2,3-1,9 ppm tartományát szemügyre véve (*p*-cym metil jelek, 32. ábra) a pH = 1,89 mintában a ligandumhoz nem koordinálódó  $[\eta^6-p-$ cym)Ru]^{2+} egység protonjainak a jelei mellett ( $[(\eta^6-p-$ cym)Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]^{2+} = 2,24 ppm és  $[(\eta^6-p-$ cym)Ru(Cl)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> = 2,21 ppm (#)) az (N,N) koordinált [MH<sub>2</sub>L]^{3+} (•) ( 30/VIII-cal megegyező kötésmód) részecskék jelei valmint három új jel ( $\Delta$ ) ( $[M_2L]^{3+}$ ) is megfigyelhető.



**32. ábra** A  $[(\eta^6-p\text{-}cym)Ru]^{2+}$ -L5 2,2:1 arányú rendszer <sup>1</sup>H NMR spektrumainak a változása a pH függvényében,  $c_{L5} = 5,0 \text{ mM}$ , t = 48 h. Az ábrán feltüntetett jelek a következő részecskéket jelölik:  $[M(H_2O)_3]^{2+}$  és  $[M(Cl)_3]^-$  (#),  $[MH_2L]^{3+}$  (•),  $[M_2L]^{3+}$  ( $\Delta$ ),  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\Delta$ ),  $[M_2H_{-2}L]^+$  ( $\diamond$ ),  $[M_2(OH)_3]^+$  ( $\infty$ ). I = 0,20 M KNO<sub>3</sub>.

Mivel az [MH<sub>2</sub>L]<sup>3+</sup> (•) (N,N) koordinált ligandumot tartalmaz, a 2,22 ppm-nél található jelnek az (O,O) míg a 2,00 és 1,94 ppm-nél találhatóknak az (N,N) koordinált fémkomplex jeleihez kell tartoznia. Ez utóbbi kettőnek a jelenléte a

korábban már említett két diasztereomer képződésére vezethető vissza, míg az (O,O) rész esetén megjelenő egy jel a gyors cseresebesség következménye lehet. A piridinongyűrű metil jelei (32. ábra, 2,45-2,68 ppm) szintén ezt támasztják alá. Két jel figyelhető meg, egy kisebb és egy nagyobb, amelyek aránya megfeleltethető a p-cym jelek diasztereomereinek. pH 8 felett az  $[M_2L]^{3+}(\Delta)$  eltűnésével párhuzamosan, lassú cserével a ( $\blacktriangle$ ) jelek megjelenése az [M<sub>2</sub>H<sub>-1</sub>L]<sup>2+</sup> képződését valószínűsíti (30. ábra VIII szerkezethez hasonló kötésmód, de Z = OH<sup>-</sup>). Az  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\blacktriangle$ ) jelek folytonos tolódása, az NMR időskálán bekövetkező gyors cserére, a komplex további deprotonálódására és így az  $[M_2H_2L]^+$  ( $\blacklozenge$ ) részecske képződésére utalnak. A pH tartomány és a folyamat gyors jellege az (O,O) koordinált részhez kötődő vízmolekula deprotonálódását valószínűsíti, ami egyben azt is jelenti, hogy az első vízmolekula deprotonálódásának az (N,N) kelátban kötött organoruténiumon kell megtörténnie. Többek között az  $[M_2H_{-1}L]^{2+}$  ( $\blacktriangle$ ) és a  $[M_2L]^{3+}$  ( $\Delta$ ) esetén tapasztalt lassú csere valamint az AB kvartett jelének jelentős eltolódása pH 7,5 és 8,5 között is ezt sejteti (4,2-4,5 ppm).

A mintában jelenlévő kis fémion felesleg miatt pH 4 felett a fémion hidrolízise is kimutatható. A mintákat állni hagyva az  $[M_2(OH)_3]^+$  mennyisége megnövekedett, alátámasztva ezáltal a lassú folyamatokat.

A 2:1 arányú mintákban (pH = 3,74) a kloridionok koncentrációjának a hatását is megvizsgáltuk. A megnövelt kloridion koncentráció hatására a jelek számának gyarapodását tapasztaltuk, amely a komplexekben bekövetkező vízklorid csere következménye, azonban az egyensúly ezekben az esetekben sem pillanatszerűen állt be.

oldategyensúlyi négy rendszer eredményeit А összegezve megállapítható, hogy a korábban más Kutatócsoportok által közöltekkel organoródium labilisabb összhangban az komplexeket képez az organoruténiumnál. A ruténium sokkal inertebb, (N,N) koordinált

91

komplexeket képez, míg (O,O) koordináció esetén ezek a folyamatok mind a ródium mind a ruténium esetén gyorsabbak. A legtöbb esetben az organoruténium kationnal alkotott komplexek képződése kisebb pH-n kezdődik (nagyobb a termodinamikai stabilitása a megfelelő komplexeknek), mint a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ -ionnal képződőké, de a  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  nagyobb hidrolízisre való hajlama miatt a ligandum kevésbé képes megakadályozni a fémion hidrolízisét, mint a ródium-tartalmú rendszerekben. Ennek eredményeképpen a ródium-kation ligandumkötő képessége fiziológiás pH-n összevethető a ruténiuméval (lásd pM'1:1, 6. táblázat). A modellvegyületek esetén szintén hasonló tendencia volt megfigyelhető (6. táblázat, 24. ábra).

A két ligandum fémionmegkötő képességének az összehasonlítása során figyelembe kell venni, hogy az (N,N) kelát kialakulása a szekunder aminocsoport és a H(L3) esetén egy pirrolgyűrű, míg H(L5) esetén egy piridingyűrű koordinálódásával valósulhat meg. Mivel a pirrol sokkal gyengébb sav (pK<sub>a</sub> ~  $17^{120}$ ), mint a piridínium kation (pK<sub>a</sub> = 5,2) ezért azt feltételezhetjük, hogy a fémion által kiváltott deprotonálódás következtében az előbbi sokkal erősebb bázist eredményez és így az ezen (N,N) koordinációjú komplexnek nagyobb lesz a termodinamikai stabilitása, mint a piridin származék esetén. Azonban a pirrolát anion nagy bázicitása azt eredményezi, hogy a pH csökkenésével a konkuráló protonálódás is sokkal meghatározóbbá válik.

A H(L3) valamint a H(L5) ligandumoknál tapasztaltak alapján, savas pH tartományban a pirroláttal képzett, M-(N,N) kelátot tartalmazó részecskék látszólagos stabilitási állandói jóval kisebbek, mint a piridin-N tartalmúaké, illetve a nagyon savas pH-tartományban még az (O,O) tartalmúaknál is kisebbek. Annak ellenére, hogy a lúgos tartományban a protonkompetíció csökken, a fémionok hidrolízise válik jelentőssé, ami a pH növelésével a látszólagos stabilitási állandók csökkenését eredményezi.

A modell (O,O) és (N,N) kelátorokhoz (látszólagos állandóik sorrendje) hasonlóan megállapítható, hogy 1:1 fémion-ligandum arány mellett a H(L5) (N,N) koordinációval köti meg a vizsgált fémionokat a teljes pH tartományban míg a H(L3) esetében a koordináció (O,O) donoratomokon kezdődik. 2:1 aránynál a H(L3) nem tudja megakadályozni a fémionfelesleg hidrolízisét annak ellenére, hogy a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszerben kétmagvú komplexek alárendelt képződését is ki tudtuk mutatni.

Mindent együttvéve pedig megállapítható, hogy a H(L3) sokkal kevésbé hatékony (N,N) kelátor, mint a H(L5).

# 5.3.4 A H(L3) és H(L5) ligandum kölcsönhatása $[Co(2N)_2Cl_2]^+$ és $[Co(4N)_2Cl_2]^+$ ionokkal

A kobalt(III)-komplexek inert jellege miatt az előzőekben bemutatottakhoz hasonló oldategysúlyi vizsgálatok elvégzésére nem volt lehetőségünk. Azonban ahogy azt a modell vegyületek (maltH, etmaltH, dhpH) Co(III)komplexeinek az előállítása során is láthattuk, az ilyen típusú vegyületek szintézise könnyen megoldható. Mivel az előzőekben a finomhangolhatóság szempontjából lényeges 4N és 2N donor ligandumokkal képződő komplexek stabilitási sorrendjét már meghatároztuk, az előállításba csak az irodalomban elterjedtebben használt és széles potenciáltartományt átfogó 4N valamint 2N donorokat vontunk be. Ennek következtében a munkánkat [Co(4N)L]X<sub>n</sub> és [Co(2N)<sub>2</sub>L]X<sub>n</sub> (4N = tren, tpa; 2N = phen, bipy; L = H(L3), H(L5); X = ClO<sub>4</sub><sup>--</sup> , BF<sub>4</sub><sup>--</sup>) összetételű komplexek előállításával folytattuk.

A vegyületek szintézisét ebben az esetben is a 16. ábrán feltüntetett séma alapján végeztük. A prekurzor klorido komplexek vizes vagy metanolos oldatához hozzáadtuk a megfelelő ligandum oldatát és bázis (NaOH vagy Et<sub>3</sub>N) jelenlétében, néhány óra melegítés és kevertetés után a mintához nagy térkitöltésű anion nátrium vagy ammónium sóját adva nyertük a végtermékeket. A szennyezők eltávolításának érdekében tisztítási lépéseket is beiktattunk, amennyiben az szükséges volt. Az elemanalízis eredmények azonban arra utalnak, hogy néhány esetben még így is tartalmaztak szervetlen só szennyezőt a végtermékek.

A szintézis körülményeinek az optimalizálásánál a meghatározónak a reakciók során hozzáadott bázis minősége és mennyisége bizonyult. Mivel a H(L3) és a H(L5) származékokat két hidroklorid sóként izoláltuk a vegyület semlegesítésére és a hidroxilcsoport deprotonálódásának az elősegítésére 3 ekvivalens bázis alkalmazása lett volna kézenfekvő. A tren és tpa származékoknál (**41**, **42**) Et<sub>3</sub>N-t használva ilyen arányok mellett dolgoztunk és a végtermékekben az aszimmetrikus 4N donor helyzetétől függően *cisz*, illetve *transz* izomerek képződését is tapasztaltuk (33. ábra).



**33. ábra** A **41**-es komplex esetében képződő *cisz* és *transz* izomerek lehetséges szerkezetei. Az egyszerűség kedvéért az ellenionokat nem tüntettük fel.

A 2x2N tartalmú vegyületeknél hasonló arányok mellett melléktermékek képződését és a vegyületek NMR spektrumaiban a jelek kiszélesedését tapasztaltuk. Végezetül így csak a ligandumra vonatkoztatott két, illetve egy ekvivalens bázist alkalmaztunk. Ennek következtében, számunkra meglepő módon a kristályosítás során [Co(2N)<sub>2</sub>H(L3)]<sup>3+</sup> típusú vegyületek képződtek, amely összetétel a szekunder ammóniumionok protonáltságával értelmezhető. A feltételezett összetételeket és szerkezeteket különböző analitikai technikák (NMR, MS, IR, elemanalízis) is alátámasztották. Egy reprezentatív példaként a [Co(bipy)<sub>2</sub>H(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**37**) vegyület <sup>1</sup>H NMR spektrumát mutatom be a

34. ábrán. A d<sup>6</sup>-DMSO-ban felvett spektrumban 8,95-8,80 ppm között egy kiszélesedett jelet is megfigyelhetünk a jól strukturált jelekkel átfedésben, amelynek integrál értéke kb. kettő. Feltételezéseink szerint ez a [Co(bipy)<sub>2</sub>H(L3)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> vegyület szekunder ammónium csoport protonjaihoz társítható. Ennek a jelnek a megléte valamint a *8*-as jelű proton NMR jelének multiplicitása (4,06 ppm, szinglett, AB kvartett a hiánya) a kobalt egység (O,O) koordinációjára enged következtetni.



**34. ábra** A  $[Co(bipy)_2H(L3)](ClO_4)_3$  (**37**) d<sup>6</sup>-DMSO-ban felvett <sup>1</sup>H-NMR spektruma. Az aromás tartományban a nem asszignált jelek a komplexben kötött bipy protonjaihoz tartoznak.

A komplexekben az új ambidentát ligandumok (O,O) koordinációját azonban közvetlenül a [Co(bipy)<sub>2</sub>H(L5)](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> és a [Co(tren)H(L5)]<sup>3+</sup> származék egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezetei bizonyították be (35. ábra). A röntgenkrisztallográfiai adatokat a melléklet 2. táblázatában tüntettem fel.

A tren származék előállítására tett kísérleteink során tiszta termékként a  $[Co(tren)(L5)](ClO_4)_2$  (**41**) komplexet tudtuk előállítani, azonban egykristályt csak a BF<sub>4</sub><sup>-</sup> elleniont tartalmazó  $[Co(tren)H(L5)]^{3+}$  oldat lassú bepárlásával sikerült növesztenünk. A  $[Co(tren)H(L5)]Cl(BF_4)_2$  esetében ugyanakkor a szerkezetek további finomítása szükséges, az aszimmetrikus egységben található ellenionok és oldószermolekulák nagyfokú rendezetlensége miatt, így a melléklet 2. táblázata nem tartalmazza az erre a szerkezetre vonatkozó adatokat.



**35.** ábra A  $[Co(bipy)_2H(L5)](BF_4)_3 \cdot 2H_2O$  (**40**) és a  $[Co(tren)H(L5)]Cl(BF_4)_2$  egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott molekula szerkezetei. A jobb áttekinthetőség érdekében a tren származék esetében az ellenionokat és az oldószermolekulákat nem tüntettük fel.

A komplexek (**37-42**) redoxi sajátságait ebben az esetben is megvizsgáltuk. A szabad ligandumok nem mutattak redoxi aktivitást a vizsgált potenciáltartományban így a redoxi folyamatok nagy valószínűséggel a komplexben kötött Co(III)/Co(II) átmenetekhez rendelhetők. A mért katódos és anódos csúcspotenicál értékeket a 8. táblázatban tüntettem fel.

A 2x2N donort tartalmazó komplexek esetében a dhp származékokhoz (**24, 27**) hasonlóan irreverzibilis folyamatokat tapasztaltunk. Az L3, L5 és dhp tartalmú vegyületek  $E_{pc}$  adatait összehasonlítva megfigyelhető, hogy az L5 származék esetében a lejátszódó folyamatok potenciáltartománya hasonló a dhp származékokéhoz, tehát az oldalláncnak a korábban tapasztaltakkal megegyezően, nincs jelentős hatása a redukciós potenciálokra. A pirrol részt tartalmazó (L3 tartalmú) vegyületeknél azonban a mért  $E_{pc}$  értékek alapján a redukció a dhp analógokhoz képest szignifikánsan a negatívabb potenciál tartományba tolódott el. A két ligandum közötti eltérés okának a megértéséhez további vizsgálatok elvégzése szükséges.

Az adatokból az is kitűnik, hogy a nitrogén donorok cseréjével a korábbiakkal megegyező módon, a vegyületek redoxi potenciálja a phen > bipy > tpa > tren sorrendet követi, ahol a phen származéknak a legkevésbé negatív az  $E_{pc}$  értéke.

**8. táblázat** A kobalt(III)-piridinon komplexek (**37–42**) E<sub>pc</sub> értékei Ag/AgCl/3M NaCl és normál hidrogénelektródra (NHE) vonatkoztatva.

Komplex	E <sub>pc</sub> (mV) Ag/AgCl/3M NaCl	${{ m E}_{ m pc}}\left( {{ m mV}}  ight) \ {{ m H}_2 / { m H}^+}$
[Co(phen) <sub>2</sub> dhp](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ( <b>24</b> )	-168	41
[Co(bipy) <sub>2</sub> dhp](ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (27)	-163	46
[Co(bipy) <sub>2</sub> H(L3)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ( <b>37</b> )	-297	-88
$[Co(phen)_2H(L3)](BF_4)_3$ (38)	-230	-21
$[Co(phen)_2H(L5)](BF_4)_3(39)$	-125	84
[Co(bipy) <sub>2</sub> H(L5)](BF <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ( <b>40</b> )	-193	16
[Co(tpa)H(L5)](ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ( <b>41</b> )	-470	-261
$[Co(tren)(L5)](ClO_4)_2$ (42)	-659	-450

### 5.4 Kétfémes vegyületek

A H(L3) és H(L5) ligandumok félszendvics szerkezetű organoródium, illetve organoruténium kationok jelenlétben végzett oldategyensúlyi vizsgálatainak alapján megállapítottuk, hogy a H(L3) ligandum (N,N) kelát kialakításával kevésbé hatékony módon képes megkötni a vizsgált fémionokat, mint a H(L5) származék. A továbbiakban így a  $[Co(tpa)H(L5)](ClO4)_3$  (41) és  $[Co(phen)_2H(L5)](BF_4)_3$  (39) vegyületekből kiindulva kísérleteket tettünk kobalt(III)-at és platinafémiont ( $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  vagy  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ ) egyszerre tartalmazó kétfémes (Co/PGM) komplexek szilárd fázisú előállítására.

A kísérleteket a 4N donorként tpa-t tartalmazó származékból (41) kiindulva kezdtük meg. A szintézis során a kiindulási vegyületeket (41 és  $[(\eta^5 - Cp^*)RhCl_2]_2$  vagy  $[(\eta^6 - p - cym)RuCl_2]_2)$  vízben oldottuk, majd a két oldat összeöntését követően néhány órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A sárgás-pirosas oldatot ezt követően kezdődő kristálykiválásig bepároltuk, majd a kristálykiválás teljessé tétele érdekében a mintát egy éjszakán keresztül a hűtőben hagytuk állni. A lehűtött mintából kivált mikrokristályos terméket üvegszűrőn szűrtük és vákuumban szárítottuk. A vegyületek (43, 44) jellemzését NMR, MS és elemanalízis módszerekkel is elvégeztük.

A [Co(tpa)(L5)( $\eta^5$ -Cp\*)RhCl](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**43**) <sup>1</sup>H NMR spektruma az organoródium egység koordinálódásával összetetté válik. Ugyanakkor a piridinon egységhez rendelhető *1*-es proton (36/A. ábra) jelei (36/B. ábra) a többi jeltől jól elkülönülten jelennek meg a spektrumban, amely megteremti a lehetőségét, hogy ennek a jelcsoportnak az elemzésén keresztül kövessük a bekövetkezett változásokat. A kiindulási (**41**) és a kétfémes komplex (**43**) <sup>1</sup>H NMR spektrumának ezt a tartományát összehasonlítva a jelek kismértékű eltolódását, valamint megkettőződését tapasztaljuk (36/B. ábra). A koordinálódó organoródium egység metilcsoportjainak a jelei esetében, egymástól jól elkülönülten, szintén négy jel mutatkozik az 1,50-1,70 ppm tartományban (36/C. ábra).



**36.** ábra A) A [Co(tpa)(L5)( $\eta^5$ -Cp\*)RhCl](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**43**) vegyület feltételezett szerkezete. B) A **43**-as (fekete) és a **41**-es (szürke) komplexek d<sup>6</sup>-DMSO-ban felvett <sup>1</sup>H NMR spektrumában a piridinon "*1*" hidrogénjének jelei. C) A **43**-as komplexek d<sup>6</sup>-DMSO-ban felvett <sup>1</sup>H NMR spektrumában a Cp\* jelei. A B) és C) ábrán az összetartozó izomerek jeleit azonos színű betűvel jelöltük.

A kobalt(III)-at és az aszimmetrikus 4N donort tartalmazó vegyületek esetében már láthattuk, hogy két diasztereomer képződése lehetséges (33. ábra). A  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}-L5$  rendszer esetén pedig a fémion a kétfémes komplexhez hasonlóan a H(L5) ligandum nitrogén donoratomjain keresztül koordinálódott, aminek a következtében mind a fémion mind a szekunder amino nitrogén sztereogén centrummá vált, két diasztereomer képződését eredményezve (31. ábra). Amennyiben a vegyület mind a két, előbb említett részt tartalmazza, úgy négy izomer képződése feltételezhető. Abban az esetben, ha ez valóban így van, akkor a [Co(tpa)(L5)( $\eta^5$ -Cp\*)RhCl](ClO4)<sub>3</sub> komplex spektrumában mind az L5 mind a Cp\* jelek izomerjei arányának meg kell egyeznie. A kétfémes komplexek esetében az egymástól elkülönülő és jól beazonosítható jelek egymáshoz viszonyított arányát a 9. táblázatban foglaltam összes. A 9. táblázat adataiból kitűnik, hogy a ligandumhoz tartozó jelek, valamint a komplex fémorganikus részéhez rendelhető jelek aránya jó közelítéssel megegyezik, ami szintén az izomerek jelenlétét támasztja alá. Így ezek alapján a **43**-as komplex <sup>1</sup>H NMR spektrumában megjelenő négy jelcsoport a vártaknak megfelelő négy izomerhez társítható. A  $[Co(tpa)(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](ClO_4)_3$  (**44**) esetében szintén négy izomer képződését tapasztaltuk. Az izomerek arányát ebben az esetben is a 9. táblázat tartalmazza. A feltételezett összetételt a **43**-as vegyület esetében tömegspektrometriás és elemanalízis mérésekkel is alátámasztottuk. A **44**-es származék esetében ezek a mérések még folyamatban vannak.

Komplex	izomer	L5 (-CH)	<i>p</i> -cym (-CH <sub>3</sub> )	Ср* (-СН <sub>3</sub> )
[Co(tpa)(L5)(η <sup>5</sup> -Cp*)RhCl](ClO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> (43)	А	0,33	_	0,34
	В	0,08	_	0,10
	С	0,47	_	0,47
	D	0,07	_	0,07
$[Co(tpa)(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](ClO_4)_3$ (44)	A B	0,26 0,30	0,25 0,24	_
	C+D	0,44	0,51	_
$[Co(phen)_2(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](BF_4)_3$ (45)	А	0,45	_	0,47
	В	0,34	_	0,34
	C+D	0,20	_	0,19
$[Co(nhen)_{2}(L5)(n^{6}-n-cym)RuCl](BE_{4})_{2}$ (46)	А	0,24	0,25	_
	В	0,24	0,26	_
	C+D	0,52	0,49	_
$[Co(nhen)_{2}(I_{2})(n^{6}-n-cym)Ru(CH_{2}OH)(BE_{1})_{2}(47)$	А	0,26	0,25	-
	В	0,30	0,24	_
	C+D	0,44	0,51	-

**9. táblázat** A **43-47** komplexek <sup>1</sup>H NMR spektrumában megjelenő izomerek arányai, a különböző jelcsoportokon keresztül bemutatva.
A munkát ezt követően a 2x2N donort tartalmazó kétfémes vegyületek szintézisével folytattuk, 2N donorként phen-t alkalmazva. A szintézis a tpa származéknál leírtakhoz hasonlóan zajlott. A kiindulási vegyületek metanolos oldatát egyesítettük, majd szobahőmérsékleten kevertettük a zöld oldatot. A mintát fagyasztóban állni hagyva kaptuk meg a mikrokristályos zöld végterméket ([Co(phen)<sub>2</sub>(L5)( $\eta^5$ -Cp\*)RhCl](BF4)<sub>3</sub> (45) vagy [Co(phen)<sub>2</sub>(L5)( $\eta^6$ -p-cym)RuCl](BF4)<sub>3</sub> (46)).

A **46**-os vegyület <sup>1</sup>H NMR spektruma (37/A. ábra) túlságosan jelgazdag, annak ellenére, hogy a jelek integrálértékei megfelelőek (nincs feltüntetve). Azonban a 7,0-6,8 (ppm) tartományban jelenlévő piridinon jeleken keresztül itt is jól nyomon követhető a változás.



**37. ábra** A kloridionok jelenlétében (A) és távollétében (B) kikristályosodott származékok <sup>1</sup>H NMR spektrumai d<sup>6</sup>-DMSO-ban.

A 7,0-6,8 ppm tartományban négy azonos, egymáshoz nagyon közel eső dublettet tudunk megkülönböztetni. A koordinálódó ruténium oldaláról ugyan ezt tapasztaljuk, a *p*-cym gyűrű metil csoportjának a jelein keresztül (1,8-2,1 ppm). Ez négyféle környezetre utal, amely négy diasztereomer jelenlétének lehet a következménye. Az oldategyensúlyi részben már tárgyaltak szerint, az (N,N) koordináció esetén a ruténium egység kötődésével fémközpontú kiralitás jön létre, valamint a szekunder aminocsoport is kiralitáscentrummá válik, azonban a szimmetrikus 2N donort tartalmazó származékoknál nem figyelhetők meg izomerek (17. és 34. ábra). Összeségében így a **46**-os komplex <sup>1</sup>H NMR spektrumában csak kétféle jelcsoportot várnánk. A vártaknál több jel arra utalhat, hogy valamilyen szennyeződést tartalmaz a minta. Az egyik ilyen szennyező a nem koordinálódó kiindulási vegyület lehetne. A jelek kémiai eltolódását a kiindulási **46**-os vegyület jeleivel összehasonlítva kismértékű változást tapasztaltunk, ami kizárja ezt a lehetőséget. A reakcióelegyben a kobalt(III) inert jellegének ellenére bekövetkezhetne, hogy a [Co(phen)2]<sup>3+</sup> rész elengedi az (O,O) donoratomot. A Co(III)-komplexek szintézisénél ilyen esetben három jól elkülönülő jelet (9,16 ppm (dublet), 7,97 ppm (triplet), 7,66 (dublet)) tudtunk beazonosítani, amelyek a **46**-os komplex spektrumában nem jelentek meg.

A jelek duplázódása a ruténium harmadik koordinációs helyén található kloridionok oldószermolekulára való kicserélődéséből is fakadhatnak. Ennek az eldöntésére AgBF4-el kloridmentesített  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  ionok jelenlétében is megismételtük a reakciókat, azonban ennek a hatására sem változott a végtermék <sup>1</sup>H NMR spektruma (37/B.), amely kizárja a klorid kicserélődésének a következtében bekövetkező jelduplázódás lehetőségét. Más deuterált oldószert (D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD) alkalmazva is ugyanezt tapasztaltuk. Másrészről a 2N tartalmú Co/PGM-komplexek további analitikai jellemzése (ESI-MS, elemanalízis) is alátámasztja, hogy a kívánt összetételű vegyületek képződtek. Egy példaként a **46**-os komplex tömegspektrumát mutatom be, ahol

a kétfémes komplex jelei jól beazonosíthatók (38. ábra).

A továbbiakban a vegyületek tisztaságának és az izomerek számának a tisztázására egy megoldást jelenthet, ha megpróbáljuk szétválasztani a vegyületeinket, amelyre folyadékkromatográfiás technikák közül alkalmas lehet a nagy nyomású folyadékkromatográfia vagy a kapilláris elektroforézis

is. A vizsgálatainkba újabb NMR technikákat bevonva pl. Co<sup>59</sup>- NMR, <sup>1</sup>H NMR hőmérsékletfüggése, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY, proton lecsatolt mérések, is lehetőségünk nyílhat az izomerek számának a megválaszolására, azonban ezeknek a méréseknek az elvégzésére idő hiányában nem került sor.



**38.** ábra A  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](BF_4)_3$  (46) tömegspektruma.

Összeségében elmondható, hogy a kezdeti kísérletek a Co/PGM-komplexek előállítására vonatkozóan bíztatók. Sikeresen előállítottuk a [Co(tpa)(L5)(η<sup>5</sup>-Cp\*)RhCl](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (43) és a [Co(tpa)(L5)( $\eta^{6}$ -p-cym)RuCl](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (44)  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](BF_4)_3$ származékokat. А (45) és а  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](BF_4)_3$ vegyületek  $^{1}\mathrm{H}$ (46) NMR spektrumaiban megjelenő izomerek számának a kérdése tisztázatlan, de az ESI-MS és elemanalízis mérések a kívánt összetételű kétfémes komplexek képződésére utalnak.

# Összefoglalás

Az elmúlt évtizedekben számos alapkutatás látott napvilágot, amelyek a kemoterápiában alkalmazott újabb és szelektívebb készítmények előállítását célozták meg. Az általunk is alkalmazott elgondolás szerint ígéretes alternatívát jelenthetnek a napjainkban alkalmazott kemoterápiás vegyületek a szelektivitásuk hiányából adódó – mellékhatásainak kiküszöbölésére a hipoxia-aktivált készítmények, amikor is a daganatos szövetekben kialakuló oxigénhiányos, reduktívabb környezetet használjuk ki arra, hogy a vegyületek szelektíven aktiválódjanak. Ilyen típusú vegyületek képezhetők kobalt(III)komplexekből, amelyek szelektív redukcióját követően képződő labilis Co(II)komplexből, annak disszociációjakor, felszabadulhat a biológiai hatásért felelős molekularész. Az is ismert, hogy a képződő Co(II) ROS generálás révén ugyancsak pusztíthatja a rákos sejteket. Megelőző irodalmi adatok alapján azok a kobalt(III)-komplexek lehetnek a leghatásosabbak, amelyek koordinációs szférájukban 4N és 2O donoratomot tartalmaznak és így redukciós potenciál értékük a szelektív redukcióhoz szükséges potenciál tartományba esik. Az ilyen típusú vegyületek esetében a legtöbb közölt adat olyan komplexekre vonatkozik, amelyek 4N donorként valamilyen tripodális amint tartalmaznak, míg az alkalmazott 20 donor ligandum felelős a biológiai hatásért. Ugyanakkor a 4N donoratom környezetet 2x2N donorokkal is elérhetjük és ilyen irányú eredmények alig találhatók az irodalomban.

Annak ellenére, hogy a szelektív aktiválás egyik kulcskérdésének a komplexek redoxi sajátságai tűnnek, részletes, sok ligandum vizsgálatát magába foglaló kutatás ezidáig nem született. Doktori munkám első részében ezt próbáltam meg pótolni a Kutatócsoportunkban korábban és az általam újonnan előállított kobalt(III)-komplexek vizsgálatával. A  $[Co(4N)Cl_2]Cl$  (4N = tren, tpa, abap, uns-penp),  $[Co(4N)NO_2]Cl$  (4N = tren, tpa) és  $[Co(4N)(2O)](ClO_4)_n$  (2O = bha, bhaH<sub>-1</sub>, Cl-bha, NO<sub>2</sub>-bha, phenbha, ClCl-

phenbha, Me-bha; n = 1 vagy 2) vegyületek redoxi tulajdonságainak szisztematikus tanulmányozása során kiderült, hogy a kobalt(III) és a belőlük képződő megfelelő kobalt(II)-komplexek közötti stabilitásbeli különbségek  $(\Delta \lg \beta)$  a tpa < uns-penp < tren < abap sorrendben változnak. Az alkalmazott 20 donor hidroxamátok funkcionalizálása viszont nem okozott szignifikáns változást a vizsgált vegyületek Epc értékeiben. Jelentősebb változást csak nagyobb szerkezetbeli módosítással tudtunk elérni, pl. bha → phenbha cserével. A hidroxamáto és hidroximáto komplexek összevetésében a hidroximáto származékok redukciós potenciálja ~ 250 mV-tal tolódott el a negatívabb irányba és ezáltal távolabb került a hipoxia-aktiválás szempontjából mérvadónak tekintett (-200 - -400 mV) tartománytól. Ez a túl negatív potenciál tartomány ugyan részben orvosolható volt a 4N donorok cseréjével, pl. tren  $\rightarrow$  tpa, azonban a [Co(tpa)(bhaH<sub>-1</sub>)](ClO<sub>4</sub>) (15) származék esetén a NHE-ra vonatkoztatott -478 mV érték még így is túl negatívnak mondható. Kutatómunkánkat ezért olyan Co(III)-komplexek szintézisével és jellemzésével folytattuk, ahol a  $4N \rightarrow 2x2N$  ligandumcsere hatására széles tartományt lefedő, de összességében csökkenő redukciós potenciál értékeket kapunk. A 2N donorok, mindamellett, hogy a megfelelő alifás és aromás 4N és 2N összevetésében a redukciós potenciálok csökkenését okozhatják, változatos biológiai hatásuk révén növelhetik a készítmények szelektivitását és aktivitását is. A 2x2N-t tartalmazó komplexek vizsgálatába egy új 20 donor családot, piridinonokat is bevontunk. A maltol, etilmaltol és deferipron használatát többek között az is indokolta, hogy a deferipron mint terápiásan is használt kiváló vasmegkötő a daganatos szövetben szelektíven felszabadulva, a daganatos sejtek növekedését gátolhatja, a rákos sejtek vasháztartásának megzavarásával, ami további érdekes biológiai hatást, szinergizmust eredményezhet. Másrészről ezek a ligandumok szerkezeti modellként szolgáltak a dolgozat második felében leírt, ambidentát kelátképző piridinonVegyes ligandumú Co(III)-komplexek redoxi tulajdonságainak vizsgálata és platinafémiont tartalmazó kétfémes származékaik előállítása

származékokhoz, melyek felhasználásával kétfémes komplexek szintézise volt a célunk.

A 4N  $\rightarrow$  2x2N csere hatásának vizsgálatához előállítottuk a  $[Co(2N)_2Cl_2]Cl$  (2N = en, phen, bipy, ampy) (17-20)és a  $[Co(2N)_2(2O)](ClO_4)_2$  (2O = malt, etmalt, dhp) (21-28) komplexeket valamint, összehasonlítás céljából, a  $[Co(4N)(2O)](ClO_4)_2$  (2O = malt, etmalt, dhp) (29-34) származékokat is tanulmányoztuk. A ciklikus voltammetriás adatokból megállapítható, hogy: i) egy adott 20 donor ligandum (pl. malt) 4N vagy 2x2N donort tartalmazó komplexei a Co(III) és a Co(II) forma közötti stabilitásbeli különbségek ( $\Delta \lg \beta$ ) alapján a phen < bipy < tpa < ampy < en < tren sorrendbe állíthatók. Ez azt jelenti, hogy a legstabilabb tren komplexhez tartozik a legnegatívabb E<sub>pc</sub> érték és így a legkevésbé redukálható Co(III)-komplex (19. ábra). A kiindulási klorido származékok esetében pedig a  $\Delta \lg \beta$  értékek a bipy < phen < tpa < ampy < uns-penp < en < tren < abap sorrendet követik. ii) A csatolt kelátok kialakítására képes tripodális aminok (tren és tpa) a 2N donorokkal szemben a kobalt +3-as oxidációs állapotának extra stabilizálására képesek, amit a megnövekedett  $\Delta \lg \beta$  értékek mutatnak. iii) A 20 donor változtatásának hatását vizsgálva a  $\Delta \lg \beta$  a megfelelő Co(III) és Co(II) részecske esetén a következő sorrendet követi: malt ~ etmalt << dhp; ez a sorrend a 2O donor ligandumok növekvő  $pK_a$  értékeivel egyezik meg (8,44; 8,49 és 9,78 a maltH, etmaltH és dhpH esetén) és a dhp anionban a gyűrűn bekövetkező nagyobb mértékű elektron delokalizációval hozható összefüggésbe. iv) A 2O donor cseréje (malt/dhp) nagyobb hatással van a 2x2N-t tartalmazó vegyületekre, mint a 4N donorúakra. v) A phen és a bipy komplexek rendelkeztek a legpozitívabb  $E_{pc}$  értékkel ( $\Delta \lg \beta$  a legkisebb), ahol a +2-es Co oxidációs állapot +3-ashoz viszonyított megnövekedett stabilitását a lejátszódó reverzibilis redukció is alátámasztotta. Az i) pontban leírtaknak megfelelően változott a [Co(2N)2(bha)](ClO4)2 (35, 36) komplexek esetén is a redukciós potenciál, azaz a 4N $\rightarrow$  2x2N cserével sikerült pozitívabbá tenni az  $E_{pc}$  értékét. Összeségében tehát elmondható, hogy többféle ligandumcsalád bevonásával sikerült a 4N donoratomú vagy 2x2N donoratomú továbbá 20 ligandumot is tartalmazó kobalt(III)-komplexek redoxi potenciáljának a finomhangolhatóságát megvalósítani, az azt befolyásoló fontos tényezőket felderíteni és egy redukálhatósági sorrendet is felállítani.

Hazai együttműködés keretében lehetőségünk nyílt néhány kiválasztott vegyület HeLa sejtvonallal szembeni citotoxicitásának vizsgálatára. A biológiai tesztekbe bevont, 2O donorként maltol származékot tartalmazó **22**, **24** és **27** komplexek a klinikai használatban lévő ciszplatinnál is hatásosabbnak bizonyultak. A bipy tartalmú komplexek esetében a koordinálódó dhp pozitív hatását is tapasztaltuk, ugyanakkor a phen származékoknál a biológiai hatás szempontjából a phen ligandum jelenléte bizonyult a meghatározóbbnak. Ugyanakkor a [Co(tren)(dhp)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**31**) és a [Co(tpa)(dhp)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**33**) nem mutatott aktivitást, ami a 2N donorokéhoz képest negatívabb E<sub>pc</sub> értékeknek lehet a következménye, azonban ennek az egyértelmű kiderítésére további, hipoxiás körülmények között elvégzett tesztek szükségesek.

A doktori munkám második részében várhatóan hipoxia-aktivált kobalt(III)/platinafémion (Co/PGM) kétfémes komplexek előállítására tettem kísérleteket. Ahhoz, hogy Co/PGM-komplexeket állítsunk elő megfelelő hídligadumra van szükségünk, így maltolból kiindulva új, ambidentát, piridinon-alapú ligandumokat szintetizáltunk. Az előállított H(L3) és H(L5) származékok analitikai és sav-bázis sajátságainak a jellemzése után vizsgáltuk fémmegkötő sajátságaikat  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  és  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -ionok jelenlétében. Az oldategyensúlyi vizsgálatok rávilágítottak, hogy a H(L3) ligandum esetében a komplexképződés az oxigén donoratomokon keresztül indul. A  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ –L3 rendszer esetében csak egymagvú (O,O) koordinált részecskék képződésére utaló jeleket azonosítottunk. Ezzel ellentétben a  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L3 rendszerben fémion feleslege esetén már kétmagvú komplexek képződése is valószínűsíthető, ahol a második organoródium egységhez a ligandum kötődése a szekunder aminocsoport egyfogú koordinációjával indul. Az L3-mal ellentétben a  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ – L5 és  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ –L5 rendszerekben a kölcsönhatás (N,N) koordinációval indul és ez a ligandum mindkét fémion esetén képes volt fémionfelesleg megkötésére is. Az L3 és L5 eltérő viselkedését az (N,N) kötésmódú kelátjaik eltérő látszólagos stabilitásával értelmeztük, ami a pirroláto és piridin típusú N-ek jelentős bázicitás különbségének a következménye.

A Co/PGM-komplexek előállításához szükséges második fémion (Co(III)) H(L5) ligandumokkal való H(L3)és kölcsönhatásának tanulmányozására a Co(III) inertsége miatt nem tudtunk klasszikus oldategyensúlyi vizsgálatokat végezni így szintetikus úton folytattuk a munkát. ligandummal sikeresen előállítottunk  $[Co(2N)_2H(L3)](X)_3;$ А két  $[Co(2N)_2H(L5)](X)_3$  és  $[Co(4N)H(L5)](X)_3$  (ahol 2N = phen, bipy; 4N = tren, tpa;  $X = ClO_4^{-}$ , BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) típusú komplexeket, amelyek képződése a számunkra kívánt (O,O) koordinációval ment végbe. A vegyületek analitikai jellemzése is alátámasztotta a feltételezett összetételeket, valamint a koordinációs módot oldat NMR mellett, szilárd fázisban, egykristály röntgendiffrakcióval is sikerült igazolnunk.

Az oldategyensúlyi eredmények és a szilárd fázisú előállítások során felhasználva  $[Co(tpa)H(L5)](ClO_4)_3$ tapasztaltakat (41) és [Co(phen)<sub>2</sub>H(L5)](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**39**) komplexekből kiindulva kísérletet tettünk kétfémes vegyületek előállítására. Az eredményeink alapján elmondható, hogy sikeresen előállítottuk a [Co(tpa)(L5)(η<sup>5</sup>-Cp\*)RhCl](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (43) és a  $[Co(tpa)(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](ClO_4)_3$ (44) komplexeket. А  $[Co(phen)_2H(L5)](BF_4)_3$  (39)  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  és  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -ionokkal  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^5$ való reakciójának eredményeképpen kapott

Cp\*)RhCl](BF4)3 (45), [Co(phen)<sub>2</sub>(L5)( $\eta^6$ -*p*-cym)RuCl](BF4)3 (46) és [Co(phen)<sub>2</sub>(L5)( $\eta^6$ -*p*-cym)Ru(CH<sub>3</sub>OH)](BF4)4 (47) származékok esetében négy különböző jelcsoport jelent meg a vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektrumában, amely egyrészt különböző izomerek keverékére vagy esetleg nem egységes anyag képződésére utalhatnak. Ennek az egyértelmű eldöntésére azonban még további vizsgálatok elvégzése szükséges.

# Summary

In chemotherapy, the applied drugs, for instance platinum-based complexes, have serious side effects originating from lack of selectivity. In recent years a considerable effort has been devoted to the design and synthesis of novel anticancer drug candidates with higher selectivity. The number of selective drug candidates might increase significantly by using hypoxia-activated cobalt(III) complexes. Previous results have shown that octahedral Co(III) complexes that have 4N+2O donor atoms in their coordination spheres can selectively be reduced near to the biological potential range to form cobalt(II) complexes. Under hypoxic conditions, upon dissociation of the complex, the ligands can be released from the less stable cobalt(II) compounds and can exert their effects. Besides, Co(II) was also reported to have an anticancer effect via ROS generation. By following this strategy numerous Co(III) chaperon complexes have been synthesized and their anticancer or antibacterial activity proved.

In spite of the fact that cathodic peak potentials of these Co(III) complexes seem to play a pivotal role in selective hypoxia-activation, the influence of the structural differences of the amines on the reduction process has not been widely studied yet. In the first part of my thesis, my goal was to complement these studies with the synthesis and electrochemical study of Co(III) complexes incorporating various 4N or 2N donor ligands. In the case of  $[Co(4N)Cl_2]Cl (4N = tren, tpa, abap, uns-penp), [Co(4N)NO_2]Cl (4N = tren, tpa) and <math>[Co(4N)(2O)](ClO_4)_n (2O = bha, bhaH_{-1}, Cl-bha, NO_2-bha, phenbha, ClCl-phenbha, Me-bha; n = 1 or 2) type complexes irreversible reduction of the Co(III) unit was only observed. Furthermore, the stability difference (<math>\Delta lg\beta$ ) of the Co(III) and the appropriate Co(II) species formed after cathodic reduction was found to increase in the direction of tpa < uns-penp < tren < abap. The redox potential did not change significantly when bha was

functionalized in para position but the presence of the phenyl ring (phenbha) positive shift caused а considerable (~ 200 mV). Moreover, benzohydroximates were found to stabilize much better the cobalt(III) form than the hydroxamate ligands. The rather negative  $E_{pc}$  values observed in this case motivated us to explore the effect of the replacement of 4N donors by two 2N donor ligands in the Co(III) complexes. Beside the  $4N \rightarrow 2x2N$  change, we have also replaced the previously used 20 hydroxamate donors with maltol derivatives. The reason behind this was on the one hand that a maltH derivative, dhpH, is a well-known iron chelator therefore incorporating this entity into a chaperon Co(III) complex may result in a remarkable synergic effect via disturbing the iron homeostasis of the cancer cells. On the other hand, maltH also served as a building block to construct ambidentate, chelating ligands for the synthesis of novel cobalt(III)/platinum group metal (Co/PGM) heterobimetallic complexes detailed in the second part of my thesis.

In order to study the effect of the replacement of the 4N by 2x2N donors novel  $[Co(2N)_2Cl_2]Cl$ (2N)bipy, = en. phen. ampy) (17-20).dhp)  $[Co(2N)_2(2O)](ClO_4)_2$ (20)malt, etmalt, (21-28)= and  $[Co(4N)(2O)](ClO_4)_2$  (2O = malt, etmalt, dhp) (29-34) type complexes were synthesized and characterized. Our results indicated that i) in the case of malt and its derivatives the  $\Delta \lg \beta$ , the difference between the stability of Co(III) and the corresponding Co(II) complex formed upon reduction, showed the following order: phen < bipy < tpa < ampy < en < tren, where the tren derivatives had the most negative  $E_{pc}$  values that is the most difficult to reduce. For the chlorido derivatives the  $\Delta \lg \beta$  changed as follows: bipy < phen < tpa < ampy < uns-penp < en < tren < abap. ii) The cobalt(III) complexes that bind tripodal ligands (tren, tpa) capable of forming fused chelates, had higher  $\Delta \lg \beta$ values than those that contain 2N donors. iii) By the replacement of the 2O donors for a given 4N or 2N containing complex,  $\Delta \lg \beta$  increased in line with the p*K*<sub>a</sub> values of the 2O donor ligands: malt ~ etmalt << dhp. iv) The incorporated 2O donor ligand had a higher influence on the detected  $E_{pc}$  values when the cobalt(III) core consisted of 2N donor ligands over 4N donor ones. v) The phen and bipy complexes showed reversible redox properties that can be interpreted by their lowest  $\Delta lg\beta$  values.

The synthesized  $[Co(2N)_2(bha)](ClO_4)_2$  complexes (**35**, **36**) have also fitted in the above mentioned trends so with the help of various 4N and 2N donor ligands we could successfully tune the redox potential of the studied cobalt(III) complexes.

In the framework of a domestic collaboration MTT test of some selected complexes against a human derived cancer cell line, HeLa, was also carried out. As a result, the 2N complexes turned to be active and **22**, **24** and **27** inhibited better the growth of the tumour cells than cisplatin or carboplatin. However, the studied 4N donor derivatives performed worse than the complexes with 2N donors most likely because these 4N donor complexes cannot be reduced as easily as the 2N containing ones.

Another plausible strategy to make prodrug candidate molecules could be to combine platinum group metals with proven anticancer potential and a hypoxia-activated Co(III) entity into one compound. These heterobimetallic Co/PGM complexes could be synthesized using ambidentate chelating ligands, which can bind both metal entities. Therefore, in the second part of my doctoral work I have synthesized and characterized novel pyridinone derivatives (H(L3), H(L5)) incorporating separated (O,O) and (N,N) chelating sets and studied (besides the proton dissociation processes) their metal binding capabilities in the presence of  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$  and  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  cations. The solution studies revealed that for H(L3) the complexation starts with both organometallic cations via (O,O) coordination. While with  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ only the pyridinone unit binds the metal ion resulting in the exclusive formation of 1:1 complexes, with  $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ , at 2:1 metal ion ligand ratio, dinuclear species could also be detected. Unlike H(L3), H(L5) forms (N,N) chelated species under acidic conditions and this ligand was also capable of forming 2:1 type complexes with both metal ions. The different metal ion binding capability of the two ligands can be interpreted in terms of the different binding strengths of their (N,N) chelates due to the large differences in the basicity of the pyrrolato and pyridine type N.

Owing to the very inert character of the Co(III) entity direct solution equilibrium studies cannot be done with the ligands H(L3) and H(L5) to explore the donor atom preference of this metal core therefore solid state work was carried out. We successfully synthesized novel  $[Co(2N)_2H(L3)](X)_3$ ;  $[Co(2N)_2H(L5)](X)_3$  and  $[Co(4N)H(L5)](X)_3$  (2N = phen, bipy, 4N = tren, tpa,  $X = ClO_4^-$ , BF4<sup>-</sup>) type complexes. Analytical characterization provided support for their identity and purity while the exclusive (O,O) coordination of the ligands was unambiguously proven by NMR in solution and by single crystal X-ray diffraction measurements in the solid state.

Based on the above mentioned results we made attempts to crystallize novel heterodinuclear Co(III)/PGM complexes with the of the use Co(tpa)H(L5)](ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**41**) and [Co(phen)<sub>2</sub>H(L5)](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub> (**39**) derivatives. The analytical characterization of the  $[Co(tpa)(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](ClO_4)_3$  (43) and  $[Co(tpa)(L5)(\eta^6-p-cym)RuCl](ClO_4)_3$  (44) complexes suggests the successful synthesis of them. However, in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^5-Cp^*)RhCl](BF_4)_3$  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-$ (45),cym)RuCl](BF4)<sub>3</sub> (46), and  $[Co(phen)_2(L5)(\eta^6-p-cym)Ru(CH_3OH)](BF4)_4$ (47) derivatives four sets of signals were found indicating either the formation of various isomers or the presence of some impurities. To clarify this issue, further work is necessary in the future.

# Publikációs adatok

# Az értekezés alapját képező közlemények

- Péter Buglyó, István Kacsir, Máté Kozsup, Imre Nagy, <u>Sándor Nagy</u>, Attila Bényei, Éva Kováts, Etelka Farkas **Tuning the redox potentials of ternary Co(III) complexes containing various hydroxamates** *Inorg. Chim. Acta* **472** (2018) 234-242 IF: 2.433
- <u>Sándor Nagy</u>, Emese Tóth, István Kacsir, Attila Makai, Attila Csaba Bényei, Péter Buglyó

Effect of the replacement of tripodal 4 N donors by two 2 N chelators on the redox and cytotoxic activity of maltolato and deferipronato containing Co(III) complexes

J. Inorg Biochem. **220** (2021) 111372 IF: 4,155 (2020)

3. <u>Sándor Nagy</u>, András Ozsváth, Attila Csaba Bényei, Etelka Farkas, Péter Buglyó Donor atom preference of organoruthenium and organorhodium cations on the interaction with novel ambidentate (N,N) and (O,O) chelating ligands in aqueous solution

Molecules **26** (2021) 3586 IF: 4,441 (2020)

# Az értekezéshez szorosan nem kapcsolódó közlemények

- Daniele Sanna, Jessica Palomba, Giuseppe Lubinu, Péter Buglyó, <u>Sándor Nagy</u>, Franc Predih, Eugenio Garribba

Role of Ligands in the Uptake and Reduction of V(V) Complexes in Red Blood Cells

J. Med. Chem. **62** (2019) 654-664 IF: 6,205

 Máté Kozsup, Orsolya Dömötör, <u>Sándor Nagy</u>, Etelka Farkas, Éva Anna Enyedy, Péter Buglyó

Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes

*J. Inorg. Biochem.* **204** (2020) 110963 IF: 4,155 (2019)

- Hana Crlikova, Hana Kostrhunova, Jitka Pracharova, Máté Kozsup, <u>Sándor Nagy</u>, Péter Buglyó, Viktor Brabec, Jana Kasparkova Antiproliferative, DNA binding and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand J. Biol. Inorg. Chem. 25 (2020) 339-350 IF: 3,358 (2020)
- Daniele Sanna, Péter Buglyó, <u>Sándor Nagy</u>, Franc Perdih, Jessica Palomba, Valeria Ugone, Eugenio Garribba Interaction of V(V) complexes formed by picolinic acid and pyrazinecarboxylic acid derivatives with red blood cells Polyhedron, (2021) 115590 IF: 3,052 (2020)

# Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások

 <u>Nagy S.</u>, Farkas E., Bényei A. Cs., Buglyó P. [Co<sup>III</sup>(NN)(NN)(OO)]<sup>2+</sup> összetételű komplexek előállítása és analitikai jellemzése,

52. Komplexkémiai Kollokvium, Balatonvilágos, 2018.05. 22-24.

- E. Farkas, P. Buglyó, I. Kacsir, M. Kozsup, I. Nagy, <u>S. Nagy</u> Cobalt(III) ternary complexes of hydroxamate-based compounds International Symposium on Metal Complexes, Florence, 2018. 06. 03-07.
- <u>Nagy S.</u>, Farkas E., Makai A., Bényei A., Buglyó P.
   Vegyes ligandumú Co(III) komplexek előállítása és jellemzése hipoxiaaktivált vegyületek fejlesztéséhez
   III. Debreceni Röntgendiffrakciós Kerekasztal, Debrecen, 2019. 01. 24.
- <u>Nagy S.</u>, Makai A., Farkas E., Bényei A., Buglyó P.
   Várhatóan hipoxia-aktivált kétfémes komplexek előállítása és vizsgálata 53. Komplexkémiai Kollokvium, Velence, 2019.05. 21-23.
- P. Buglyó, M. Kozsup, I. Nagy, <u>S. Nagy</u>, A. Ozsváth, A. C. Bényei, E. Farkas Cobalt(III) Complexes with Likely Hypoxia-Activation to Carry Biomolecules International Symposium on Applied Bioorganic Chemistry, Nara, Japan, 2019. 06. 2-5.
- <u>Nagy S.</u>, Ozsváth A., Bényei A., Farkas E., Buglyó P. Hidroxipiridinon származékok komplexképző sajátságainak vizsgálata 54. Komplexkémiai Kollokvium, online, 2021. 05. 26-27.
- 7. <u>S. Nagy</u>, A. Ozsváth, A. Cs. Bényei, E. Farkas, P. Buglyó Interaction between platinum group metal ions and novel ambidentate (N,N) and (O,O) chelating ligands in aqueous solution International Symposium on Metal Complexes, Bialystok (online), 2021. 06. 16-18.

### Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó előadások

- Kozsup M., <u>Nagy S.</u>, Farkas E., Buglyó P.
   Doxorubicin modell ligandumok Co(III) komplexeinek előállítása és vizsgálata
   51. Komplexkémiai Kollokvium, Balatonvilágos, 2016. 05. 29-31.
- P. Buglyó, A. Ozsváth, M. Kozsup, I. Nagy, <u>S. Nagy</u>, A. C. Bényei, E. Farkas Pd(II)-peptidehydroxamate interactions to develop potentially hypoxiaactivated bimetallic complexes 14. European Biological Inorganic Chemistry Conference, Birmingham, UK, 2018. 08. 26-30.

#### Az értekezés anyagához kapcsolódó poszterek

1. I. Nagy, P. Buglyó, I. Kacsir, M. Kozsup, <u>S. Nagy</u>, E. Kováts, A. Bényei, E. Farkas Tuning the redox potential of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates

14. European Biological Inorganic Chemistry Conference, Birmingham, UK, 2018. 08. 26-30.

- <u>S. Nagy</u>, E. Farkas, A. Bényei, P. Buglyó Synthesis, characterization and redox properties of [Co<sup>III</sup>(NN)(NN)(OO)]<sup>2+</sup> type complexes to develop hypoxia-activated prodrugs 35<sup>th</sup> International Conference on Solution Chemistry, Szeged, 2018.08. 26-30.
- <u>Nagy S.</u>, Makai A., Farkas E., Bényei A., Buglyó P.
   Várhatóan hipoxia-aktivált kobalt(III) komplexek fejlesztése és vizsgálata I. FKF Szimpózium, Debrecen, 2019. 04. 03-05.
- <u>S. Nagy</u>, A. Makai, I. Kacsir, E. Farkas, A. C. Bényei, P. Buglyó Maltol and deferiprone containing ternary Co(III) complexes, International Symposium on Metal Complexes, Debrecen, 2019. 06. 11-14.

# Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó poszterek

 <u>S. Nagy</u>, M. Kozsup, O. Dömötör, É. A. Enyedi, E. Farkas, P. Buglyó Synthesis, characterization and HSA binding studies of quinizarin containing ternary Co(III) complexes International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Interlaken,

Switzerland, 2019. 08. 11-16

#### Irodalomjegyzék

- 1. https://gco.iarc.fr. (megtakintve: 2021.08.07)
- Mjos, K. D.; Orvig, C., Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chem. rev.* 2014, 114 (8), 4540-4563.
- 3. Hambley, T. W., Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. *Dalton Trans.* 2007, (43), 4929-4937.
- 4. Hambley, T. W., Chemistry. Metal-based therapeutics. *Science* 2007, *318* (5855), 1392-1393.
- 5. Bruijnincx, P. C.; Sadler, P. J., New trends for metal complexes with anticancer activity. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2008, 12 (2), 197-206.
- Thompson, K. H.; Orvig, C., Boon and Bane of Metal Ions in Medicine. Science 2003, 300 (5621), 936-939.
- 7. Thompson, K. H.; Orvig, C., Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *Dalton Trans.* **2006**, (6), 761-764.
- Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Grimley, E. B.; Thomson, A. J., The Inhibition of Growth or Cell Division in Escherichia coli by Different Ionic Species of Platinum(IV) Complexes. J. Biol. Chem. 1967, 242 (6), 1347-1352.
- 9. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature* **1969**, *222* (5191), 385-386.
- 10. Guo, Z.; Sadler, P. J., Metals in Medicine. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 1512-1531.
- 11. Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Rev. Cancer* 2007, 7 (8), 573-584.
- Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J., The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem. Rev.* 2016, *116* (5), 3436-3486.
- Han, X.; Sun, J.; Wang, Y.; He, Z., Recent Advances in Platinum (IV) Complex-Based Delivery Systems to Improve Platinum (II) Anticancer Therapy. *Med. Res. Rev.* 2015, 35 (6), 1268-1299.
- 14. Collery, P.; Domingo, J. L.; Keppler, B., Preclinical toxicology and tissue gallium distribution of a novel antitumour gallium compound: Tris(8-quinolinolato)gallium(III). *Anticancer Res.* **1996**, *16* (2), 687-691.
- Collery, P.; Lechenault, F.; Cazabat, A.; Juvine, E.; Khassanova, L.; Evangelou, A.; Keppler, B., Inhibitory effects of gallium chloride and tris (8-quinolinolato) gallium III on A549 human malignant cell line. *Anticancer Res.* 2000, 20 (2A), 955-958.
- Collery, P.; Keppler, B.; Madoulet, C.; Desoize, B., Gallium in cancer treatment. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2002, 42, 283-296.
- Kersten, L.; Braunlich, H.; Keppler, B.; Gliesing, C.; Wendelin, M.; Westphal, J., Comparative Nephrotoxicity of Some Antitumour-active Platinum and Ruthenium Complexes in Rats. J. Appl. Toxicol. 1998, 18, 93-101.
- Leijen, S.; Burgers, S. A.; Baas, P.; Pluim, D.; Tibben, M.; van Werkhoven, E.; Alessio, E.; Sava, G.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H., Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. *Invest. New drugs* 2015, 33 (1), 201-214.
- Burris, H. A.; Bakewell, S.; Bendell, J. C.; Infante, J.; Jones, S. F.; Spigel, D. R.; Weiss, G. J.; Ramanathan, R. K.; Ogden, A.; Von Hoff, D., Safety and activity of IT-139, a ruthenium-based compound, in patients with advanced solid tumours: a firstin-human, open-label, dose-escalation phase I study with expansion cohort. *ESMO Open* 2016, *1* (6), e000154.

- 20. Trondl, R.; Heffeter, P.; Kowol, C. R.; Jakupec, M. A.; Berger, W.; Keppler, B. K., NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. *Chem. Sci.* 2014, *5* (8), 2925-2932.
- 21. Graf, N.; Lippard, S. J., Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64* (11), 993-1004.
- 22. Denny, W. A., Tumor-activated prodrugs--a new approach to cancer therapy. *Cancer Invest.* **2004**, *22* (4), 604-619.
- 23. Harris, A. L., Hypoxia- a key regulatory factor in tumour growth. *Nature Rev. Cancer* **2002**, *2* (1), 38-47.
- 24. McKeown, S. R., Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response. *Br. J. Radiol.* **2014**, 87 (1035), 20130676.
- 25. Mistry, I. N.; Thomas, M.; Calder, E. D. D.; Conway, S. J.; Hammond, E. M., Clinical Advances of Hypoxia-Activated Prodrugs in Combination With Radiation Therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2017**, *98* (5), 1183-1196.
- Hammond, E. M.; Asselin, M. C.; Forster, D.; O'Connor, J. P.; Senra, J. M.; Williams, K. J., The meaning, measurement and modification of hypoxia in the laboratory and the clinic. *Clin. Oncol.* 2014, 26 (5), 277-288.
- 27. Go, Y. M.; Jones, D. P., Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *50* (4), 495-509.
- 28. Green, B. P.; Renfrew, A. K.; Glenister, A.; Turner, P.; Hambley, T. W., The influence of the ancillary ligand on the potential of cobalt(iii) complexes to act as chaperones for hydroxamic acid-based drugs. *Dalton Trans.* 2017, 46 (45), 15897-15907.
- 29. DeClerck, K.; Elble, R. C., The role of hypoxia and acidosis in promoting metastasis and resistance to chemotherapy. *Front. Biosci.* **2010**, *15*, 213-225.
- 30. Kiss, T.; Gajda, T.; Gyurcsik, B., *Bevezetés a bioszervetlen kémiába*. Nemzeti Tankönykiadó: 2007.
- 31. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., Az elemek kémiája III. 2004.
- 32. Wang, G.; Hazra, T. K.; Mitra, S.; Lee, H. M.; Englander, E. W., Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl<sub>2</sub> in rat neuronal PC12 cells. *Nucleic Acids Res.* 2000, 28 (10), 2135-2140.
- 33. He, Y.; Gan, X.; Zhang, L.; Liu, B.; Zhu, Z.; Li, T.; Zhu, J.; Chen, J.; Yu, H., CoCl2 induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in periodontal ligament stem cells. *Am. J. Physiol.* 2018, *315*, C389-C397.
- Renfrew, A. K.; O'Neill, E. S.; Hambley, T. W.; New, E. J., Harnessing the properties of cobalt coordination complexes for biological application. *Coord. Chem. Rev.* 2018, 375, 221-233.
- Teicher, B. A.; Jacobs, J. L.; Cathcart, K. N. S.; Abrams, M. J.; Vollano, J. F.; Picker, D. H., Some Complexes of Cobalt(III) and Iron(III) Are Radiosensitizers of Hypoxic EMT6 Cells. *Radiat. Res.* 1987, 109, 36-46.
- Mattes, W. B.; Hartely, J. A.; Kohn, K. W., DNA sequence selectivity of guanine-N7 alkylation by nitrogen mustards. *Nucleic Acids Res.* 1986, 14, 2971-2987.
- Munteanu, C. R.; Suntharalingam, K., Advances in Cobalt Complexes as Anticancer Agents. *Dalton Trans.* 2015, 44, 13796-13808.
- Teicher, B. A.; Abrams, M. J.; Rosbe, K. W.; Herman, T. S., Cytotoxicity, Radiosensitization, Antitumor Activity, and Interaction with Hyperthermia of a Co(III) Mustard Complex. *Cancer Res.* 1990, *50*, 6971-6975.
- 39. Ware, D. C.; Wilson, W. R.; Denny, W. A.; Rickard, C. E. F., Design and synthesis of cobalt(III) nitrogen mustard complexes as hypoxia selective cytotoxins. The X-ray crystal structure of bis(3-chloropentane-2,4-dionato)(RS-N,N'-bis(2chloroethyl)ethylenediamine)

cobalt(III) perchlorate, [Co(Clacac)<sub>2</sub>(bce)]ClO<sub>4</sub>. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *0* (17), 1171-1173.

- Ware, D. C.; Picker, D. H.; Wilson, W. R.; Denny, W. A., Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 7. Metal Complexes of Aliphatic Mustards as a New Class of Hypoxia-Selective Cytotoxins. Synthesis and Evaluation of Cobalt(III) Complexes of Bidentate Mustards. J. Med. Chem. 1993, 36,1839-1846.
- 41. Anderson, R. F.; Denny, W. A.; Ware, D. C.; Wilson, W. R., Pulse radiolysis studies on the hypoxia-selective toxicity of a colbalt mustard complex. *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, S48-S51.
- 42. Ware, D. C.; Brothers, P. J.; Clark, G. R.; Denny, W. A.; Palmer, B. D.; Wilson, W. R., Synthesis, structures and hypoxia-selective cytotoxicity of cobalt(III) complexes containing tridentate amine and nitrogen mustard ligands. *Dalton Trans.* **2000**, (6), 925-932.
- 43. Ware, D. C.; Palmer, H. R.; Brothers, P. J.; Rickard, C. E. F.; Wilson, W. R.; Denny, W. A., Bis-tropolonato Derivatives of Cobah-(III) Complexes of Bidentate Miphatic Nitrogen Mustards as Potential Hypoxia-Selective Cytotoxins. *J. Inorg. Biochem.* 1997, 68, 215-224.
- 44. Ware, D. C.; Palmer, H. R.; Pruijn, F. B.; Anderson, R. F.; Brothers, P. J.; Denny, W. A.; Wilson, W. R., Bis(dialkyl)dithiocarbamato cobalt(III) complexes of bidentate nitrogen mustards: synthesis, reduction chemistry and biological evaluation as hypoxiaselective cytotoxins. *Anticancer Drug Design* **1998**, *13* (2), 81-103.
- 45. Craig, P. R.; Brothers, P. J.; Clark, G. R.; Wilson, W. R.; Denny, W. A.; Ware, D. C., Anionic carbonato and oxalato cobalt(III) nitrogen mustard complexes. *Dalton Trans.* 2004, (4), 611-618.
- 46. Kurzak, B.; Kozlowski, H.; Farkas, E., Hydroxamic and aminohydroxamic acids and their complexes with metal ions. *Coord. Chem. Rev.* **1992**, *114*, 169-200.
- 47. Hidalgo, M.; Eckhardt, S. G., Development of Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy. J. Nat. Cancer Inst. 2001, 93, 178-193.
- 48. Bramhall, S. R.; Hallissey, M. T.; Whiting, J.; Scholefield, J.; Tierney, G.; Stuart, R. C.; Hawkins, R. E.; McCulloch, P.; Maughan, T.; Brown, P. D.; Baillet, M.; Fielding, J. W., Marimastat as maintenance therapy for patients with advanced gastric cancer: a randomised trial. *Br J Cancer* **2002**, *86* (12), 1864-1870.
- 49. Failes, T. W.; Hambley, T. W., Models of hypoxia activated prodrugs: Co(III) complexes of hydroxamic acids. *Dalton Trans.* **2006**, (15), 1895-901.
- Failes, T. W.; Cullinane, C.; Diakos, C. I.; Yamamoto, N.; Lyons, J. G.; Hambley, T. W., Studies of a cobalt(III) complex of the MMP inhibitor marimastat: a potential hypoxia-activated prodrug. *Chemistry* 2007, *13* (10), 2974-2982.
- Bonnitcha, P. D.; Kim, B. J.; Hocking, R. K.; Clegg, J. K.; Turner, P.; Neville, S. M.; Hambley, T. W., Cobalt complexes with tripodal ligands: implications for the design of drug chaperones. *Dalton Trans.* 2012, *41* (37), 11293-11304.
- 52. Minotti, G.; Menna, P.; Salvatorelli, E.; Cairo, G.; Gianni, L., Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56* (2), 185-229.
- 53. Agudelo, D.; Bourassa, P.; Berube, G.; Tajmir-Riahi, H. A., Review on the binding of anticancer drug doxorubicin with DNA and tRNA: Structural models and antitumor activity. J. Photochem. Photobiol. B, Biol 2016, 158, 274-279.
- 54. Gyires, K.; Fürtös, Z., A farmakológia alapjai. Medicina Könykiadó Zrt.: 2011.
- 55. Kozsup, M.; Domotor, O.; Nagy, S.; Farkas, E.; Enyedy, E. A.; Buglyo, P., Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes. *J. Inorg. Biochem.* 2020, 204, 110963.

- 56. C Crlikova, H.; Kostrhunova, H.; Pracharova, J.; Kozsup, M.; Nagy, S.; Buglyo, P.; Brabec, V.; Kasparkova, J., Antiproliferative, DNA binding, and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2020, 25 (2), 339-350.
- 57. Kozsup, M., Gyógyászati jelentőségű ligandumok és származékaik szelektivitásának és hatékonyságának fokozása Co(III)-komplexeik révén. *Egyetemi doktori (PhD)* értekezés **2021**.
- Cazarolli, L. H.; Zanatta, L.; Alberton, E. H.; Figueiredo, M. S.; Folador, P.; Damazio, R. G.; Pizzolatti, M. G.; Silva, F. R., Flavonoids: Prospective Drug Candidates. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2008, *8*, 1429-1440.
- 59. Raffa, D.; Maggio, B.; Raimondi, M. V.; Plescia, F.; Daidone, G., Recent discoveries of anticancer flavonoids. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *142*, 213-228.
- 60. Chahar, M. K.; Sharma, N.; Dobhal, M. P.; Joshi, Y. C., Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn. Rev.* **2011**, *5* (9), 1-12.
- Kurzwernhart, A.; Kandioller, W.; Bachler, S.; Bartel, C.; Martic, S.; Buczkowska, M.; Muhlgassner, G.; Jakupec, M. A.; Kraatz, H. B.; Bednarski, P. J.; Arion, V. B.; Marko, D.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G., Structure-activity relationships of targeted RuII(eta6-p-cymene) anticancer complexes with flavonol-derived ligands. *J. Med. Chem.* 2012, 55 (23), 10512-10522.
- 62. Naso, L. G.; Lezama, L.; Valcarcel, M.; Salado, C.; Villace, P.; Kortazar, D.; Ferrer, E. G.; Williams, P. A., Bovine serum albumin binding, antioxidant and anticancer properties of an oxidovanadium(IV) complex with luteolin. *J. Inorg. Biochem.* 2016, 157, 80-93.
- 63. Khater, M.; Ravishankar, D.; Greco, F.; Osborn, H. M., Metal complexes of flavonoids: their synthesis, characterization and enhanced antioxidant and anticancer activities. *Future Med. Chem.* **2019**, *11* (21), 2845-2867.
- 64. Kozsup, M.; Zhou, X.; Farkas, E.; Benyei, A. C.; Bonnet, S.; Patonay, T.; Konya, K.; Buglyo, P., Synthesis, characterization and cytotoxicity studies of Co(III)-flavonolato complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2021**, *217*, 111382.
- Pitie, M.; Croisy, A.; Carrez, D.; Boldron, C.; Meunier, B., Cytostatic activity of 1,10phenanthroline derivatives generated by the clip-phen strategy. *ChemBioChem* 2005, 6 (4), 686-691.
- 66. Deegan, C.; McCann, M.; Devereux, M.; Coyle, B.; Egan, D. A., In vitro cancer chemotherapeutic activity of 1,10-phenanthroline (phen), [Ag<sub>2</sub>(phen)<sub>3</sub>(mal)]x2H<sub>2</sub>O, [Cu(phen)<sub>2</sub>(mal)]x2H<sub>2</sub>O and [Mn(phen)<sub>2</sub>(mal)]x2H<sub>2</sub>O (malH<sub>2</sub>=malonic acid) using human cancer cells. *Cancer Lett.* **2007**, *247* (2), 224-233.
- 67. Kellett, A.; Fichtner, I.; Kavanagh, K.; Devereux, M.; Pyrrho, A. S.; Romanos, M. T. V.; da Silva, B. A.; Santos, A. L. S.; McCann, M., In vitro and in vivo studies into the biological activities of 1,10-phenanthroline, 1,10-phenanthroline-5,6-dione and its copper(ii) and silver(i) complexes. *Toxicology Res.* **2012**, *1* (1), 47-54.
- 68. Kato, Y.; Yamashita, T.; Ishikawa, M., Relationship between expression of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 and invasion ability of cervical cancer cells. *Oncol. Rep.* **2002**, *9* (3), 565-569.
- Ghosh, S.; Barve, A. C.; Kumbhar, A. A.; Kumbhar, A. S.; Puranik, V. G.; Datar, P. A.; Sonawane, U. B.; Joshi, R. R., Synthesis, characterization, X-ray structure and DNA photocleavage by cis-dichloro bis(diimine) Co(III) complexes. *J. Inorg. Biochem.* 2006, *100* (3), 331-343.
- 70. Abe, D. O.; Eskandari; Suntharalingam, K., Diflunisal-adjoined cobalt(III)-polypyridyl complexes as anticancer stem cell agents. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 13761-13765.

- Aguiar de Souza, I. C.; Santana, S. D.; Gómez, J. G.; Guedes, G. P.; Madureira, J.; Quintal, S. M. D.; Lanzanster, M., Investigation of Cobalt(III)-Phenylalanine Complexes for Hypoxia-activated Drug Delivery. *Dalton Trans.* 2020, 49 (45), 16425-16439.
- 72. Beebe, S. J.; Celestine, M. J.; Bullock, J. L.; Sandhaus, S.; Arca, J. F.; Cropek, D. M.; Ludvig, T. A.; Foster, S. R.; Clark, J. S.; Beckford, F. A.; Tano, C. M.; Tonsel-White, E. A.; Gurung, R. K.; Stankavich, C. E.; Tse-Dinh, Y. C.; Jarrett, W. L.; Holder, A. A., Synthesis, characterization, DNA binding, topoisomerase inhibition, and apoptosis induction studies of a novel cobalt(III) complex with a thiosemicarbazone ligand. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *203*, 110907.
- 73. Yuan, S.; Yu, B.; Liu, H. M., New drug approvals for 2019: Synthesis and clinical applications. *Eur. J.Med.Chem.* **2020**, *205*, 112667.
- 74. Buglyó, P.; Kiss, T.; Kiss, E.; Sanna, D.; Garribba, E.; Micera, G., Interaction between the low molecular mass components of blood serum and the VO(iv)–DHP system (DHP = 1,2-dimethyl-3-hydroxy-4(1H)-pyridinone). *Dalton Trans.* 2002, (11), 2275-2282.
- 75. Kontonghiorghes, G. J.; Pattichis, K.; Neocleous, K.; Kolnagou, A., The Design and Development of Deferiprone (L1) and Other Iron Chelators for Clinical Use: Targeting Methods and Application Prospects. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2161-2183.
- 76. Santos, M. A.; Marques, S. M.; Chaves, S., Hydroxypyridinones as "privileged" chelating structures for the design of medicinal drugs. *Coord. Chem. Rev.* 2012, 256 (1-2), 240-259.
- 77. Nick, H., Iron chelation, quo vadis? Curr. Opin. Chem. Biol. 2007, 11 (4), 419-423.
- Nelson, W. O.; Karpishin, T. B.; Rettig, S. J.; Orvig, C., Physical and structural studies of N-substituted-3-hydroxy-2-methyl-4(1H)-pyridinones. *Can. J. Chem.* 1988, 66, 123-131.
- Thompson, K. H.; Lichter, J.; LeBel, C.; Scaife, M. C.; McNeill, J. H.; Orvig, C., Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *J. Inorg. Biochem.* 2009, 103 (4), 554-558.
- Bernstein, L. R.; Tanner, T.; Godfrey, C.; Noll, B., Chemistry and Pharmacokinetics of Gallium Maltolate, A Compound With High Oral Gallium Bioavailability. *Metal Based Drugs* 2000, 7 (1), 33-47.
- 81. Jakupec, M. A.; Keppler, B., Gallium in Cancer Treatment. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004,** *4*, 1575-1583.
- 82. Notaro, A.; Jakubaszek, M.; Koch, S.; Rubbiani, R.; Domotor, O.; Enyedy, E. A.; Dotou, M.; Bedioui, F.; Tharaud, M.; Goud, B.; Ferrari, S.; Alessio, E.; Gasser, G., A Maltol-Containing Ruthenium Polypyridyl Complex as a Potential Anticancer Agent. Chem. *Eur. J.* **2020**, *26* (22), 4997-5009.
- Peacock, A. F.; Melchart, M.; Deeth, R. J.; Habtemariam, A.; Parsons, S.; Sadler, P. J., Osmium(II) and ruthenium(II) arene maltolato complexes: rapid hydrolysis and nucleobase binding. *Chem. Eur. J.* 2007, *13* (9), 2601-2613.
- 84. Kandioller, W.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Kuznetsov, M. L.; John, R. O.; Bartel, C.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Keppler, B. K., From Pyrone to Thiopyrone Ligands-Rendering Maltol-Derived Ruthenium(II)-Arene Complexes That Are Anticancer Active in Vitro. *Organometallics* 2009, 28 (15), 4249-4251.
- 85. Hanif, M.; Schaaf, P.; Kandioller, W.; Hejl, M.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Keppler, B.; Hartinger, C. G., Influence of the Arene Ligand and the Leaving Group on the Anticancer Activity of (Thio)maltol Ruthenium(II)](eta6-Arene) Complexes. *Aust. J. Chem.* 2010, *63*, 1521-1528.
- Kandioller, W.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Kasser, J.; John, R.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K., Tuning the anticancer activity of maltol-

derived ruthenium complexes by derivatization of the 3-hydroxy-4-pyrone moiety. J. Organomet. Chem. 2009, 694 (6), 922-929.

- 87. Kandioller, W.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Bartel, C.; Skocic, M.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Keppler, B. K., Maltol-Derived Ruthenium-Cymene Complexes with Tumor Inhibiting Properties: The Impact of Ligand-Metal Bond Stability on Anticancer Activity In Vitro. *Chem. Eur. J.* 2009, *15* (45), 12283-12291.
- 88. Biro, L.; Farkas, E.; Buglyó, P., Complex formation between Ru(eta(6)-p-cym)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> and (O,O) donor ligands with biological relevance in aqueous solution. *Dalton Trans.* **2010**, *39* (42), 10272-10278.
- Enyedy, É. A.; Dömötör, O.; Hackl, C. M.; Roller, A.; Novak, M. S.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K.; Kandioller, W., Solution equilibria and antitumor activities of pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of picolinic acid and deferiprone. J. Coord. Chem. 2015, 68 (9), 1583-1601.
- 90. Domotor, O.; Aicher, S.; Schmidlehner, M.; Novak, M. S.; Roller, A.; Jakupec, M. A.; Kandioller, W.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K.; Enyedy, E. A., Antitumor pentamethylcyclopentadienyl rhodium complexes of maltol and allomaltol: synthesis, solution speciation and bioactivity. *J. Inorg. Bio chem.* **2014**, *134*, 57-65.
- 91. Reddy, V. D.; Dayal, D.; Szalda, D. J.; Cosenza, S. C.; Ramana Reddy, M. V., Syntheses, structures, and anticancer activity of novel organometallic ruthenium– maltol complexes. J. Organomet. Chem. 2012, 700, 180-187.
- 92. Kosobokova, O.; Gavrilov, D. N.; Khozikov, V.; Stepukhovich, A.; Tsupryk, A.; Pan'kov, S.; Somova, O.; Abanshin, N.; Gudkov, G.; Tcherevishnik, M.; Gorfinkel, V., Electrokinetic injection of DNA from gel micropads: basis for coupling polony technology with CE separation. *Electrophoresis* 2007, 28 (21), 3890-3900.
- 93. Biro, L.; Farkas, E.; Buglyo, P., Hydrolytic behaviour and chloride ion binding capability of [Ru(eta6-*p*-cym)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>: a solution equilibrium study. *Dalton Trans.* 2012, 41 (1), 285-291.
- 94. Bíró, L.; Godó, A. J.; Bihari, Z.; Garribba, E.; Buglyó, P., Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich-Type Organometallic Cations in Aqueous Solution. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013, 2013 (17), 3090-3100.
- 95. Nagy, I.; Farkas, E.; Kasparkova, J.; Kostrhunova, H.; Brabec, V.; Buglyó, P., Synthesis and characterization of (Ru(II), Co(III)) heterobimetallic complexes formed with a 1,10-phenanthroline based hydroxamic acid conjugate. *J. Organomet. Chem.* 2020, *916*, 121265.
- 96. Ozsvath, A.; Biro, L.; Nagy, E. M.; Buglyo, P.; Sanna, D.; Farkas, E., Trends and Exceptions in the Interaction of Hydroxamic Acid Derivatives of Common Di- and Tripeptides with Some 3d and 4d Metal Ions in Aqueous Solution. *Molecules* 2019, 24 (21).
- 97. Ozsváth, A.; Farkas, E.; Diószegi, R.; Buglyó, P., Versatility and trends in the interaction between Pd(II) and peptide hydroxamic acids. *New J. Chem.* **2019**, *43* (21), 8239-8249.
- 98. Ozsvath, A., Ambidentát peptidkonjugátumok kölcsönhatásának vizsgálata platinafémionokkal. *Egyetemi doktori (PhD) értekezés* **2020**.
- Ozsvath, A.; Dioszegi, R.; Benyei, A. C.; Buglyo, P., Pd(II)-Complexes of a novel pyridinone based tripeptide conjugate: solution and solid state studies. *Dalton Trans.* 2020, 49 (27), 9254-9267.
- 100. Tyeklár, Z.; Jacobson, R. R.; Wei, N.; Murthy, N. N.; Zubieta, J.; Karlin, K. D., Reversible Reaction of O2 (and CO) with a Copper(I) Complex. X-ray Structures of Relevant Mononuclear Cu(I) Precursor Adducts and the trans-( μ-1,2-Peroxo)dicopper(II) Product. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2677-2689.

- 101. Kimura, E.; Young, S.; Collman, J. P., Cleavage of Amino Acid Esters and Peptides with Hydroxoaqus(2,2',2"- triamino triethylamine)cobalt(III) Ion. *Inorg. Chem.* 1970, 9, 1183-1191.
- Fernelius, W. C., *Inorganic Synthesis*. McGraw-Hill Book Company, Inc.: 1946; Vol.
   2.
- 103. Ayres, D. J.; House, D. A.; Robinson, W. T., Bis(2-aminomethylpyridine) complexes of Cr(III) and Co(III). *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *277* (2), 177-185.
- 104. Santos, M. A.; Grazina, R.; Neto, A. Q.; Cantinho, G.; Gano, L.; Patricio, L., Synthesis, chelating properties towards gallium and biological evaluation of two Nsubstituted 3-hydroxy-4-pyridinones. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *78*, 303-311.
- 105. Zékány, L.; Nagypál, I., *PSEQUAD. In Computational Methods for the Determination of Formation Constants.* 1985; p 291-353.
- 106. Irving, H. M.; Miles, M. G.; Pettit, L. D., A study of some problems in determining the stoicheiometric proton dissociation constants of complexes by potentiometric titrations using a glass electrode. *Anal. Chim. Acta* 1967, 38, 475-488.
- 107. Farkas, E.; Biro, L.; Buglyo, P., Factors determining the metal ion binding ability and selectivity of hydroxamate based compounds. *Curr. Med. Chem.* **2021**, 28, 7209-7237.
- 108. Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A., SUPERQUAD: an improved general program for computation of formation constants from potentiometric data. *Dalton Trans.* 1985, 6, 1195-1200.
- 109. Eriksson, G., An algorithm for the computation of aqueous multi-component, multiphase equilibria. *Anal. Chim. Acta* **1979**, *112* (4), 375-383.
- 110. Szakacs, Z.; Kraszni, M.; Noszal, B., Determination of microscopic acid-base parameters from NMR-pH titrations. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378* (6), 1428-1448.
- 111. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. J. Org. Chem. 1997, 62 (21), 7512-7515.
- 112. Ősz, K.; Lente, G.; Kállay, C., New protonation microequilibrium treatment in the case of some amino acid and peptide derivatives containing a bis(imidazolyl)methyl group. J. Phys. Chem. B. 2005, 109, 1039-1047.
- 113. Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L., A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. *J. Chem. Educ.* 2017, 95 (2), 197-206.
- 114. Wirgau, J. I.; Spasojevic, I.; Boukhalfa, H.; Batinic-Haberle, I.; Crumbliss, A. L., Thermodynamics, Kinetics, and Mechanism of the Stepwise Dissociation and Formation of Tris(L-lysinehydroxamato)iron(III) in Aqueous Acid. *Inorg. Chem.* 2002, 41, 1464-1473.
- 115. Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A., Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53* (Pt 1), 226-235.
- 116. Blackman, A. G., The coordination chemistry of tripodal tetraamine ligands. *Polyhedron* **2005**, *24* (1), 1-39.
- 117. Alimi, M.; Allam, A.; Selkti, M.; Tomas, A.; Roussel, P.; Galardon, E.; Artaud, I., Characterization of cobalt(III) hydroxamic acid complexes based on a tris(2pyridylmethyl)amine scaffold: reactivity toward cysteine methyl ester. *Inorg. Chem.* 2012, *51* (17), 9350-9356.
- 118. Mészáros, J. P.; Dömötör, O.; Hackl, C. M.; Roller, A.; Keppler, B. K.; Kandioller, W.; Enyedy, É. A., Structural and solution equilibrium studies on half-sandwich organorhodium complexes of (N,N) donor bidentate ligands. *New J. Chem.* **2018**, *42* (13), 11174-11184.

- 119. Linnell, R., Notes- Dissociation Constants of 2-Substituted Pyridines. J. Org. Chem. 1960, 25 (2), 290.
- 120. Gerhartz, W.; Campbell, F. T.; Pfefferkorn, R.; Rounsaville, J. F., Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 5th ed. VCH Publishers: 1985; Vol. A1.

# Függelék

# 1. táblázat A 22, 24, 25 és a [Co(en)2(dhp)](ClO4)2 vegyületek krisztallográfiai adatai.

Összegképlet	$\begin{array}{c} C_{30}H_{21}CoN_4O_3\cdot 2(ClO_4)\\ \cdot 0,5(C_2H_6O)\cdot 1,5(H_2O)\\ \textbf{(22)}\end{array}$	$\begin{array}{l} C_{31}H_{24}CoN_5O_2{\cdot}2(ClO_4)\\ \cdot H_2O\;(\textbf{24}) \end{array}$	$\begin{array}{c} C_{26}H_{21}CoN_4O_3{\cdot}2(ClO_4)\\ \textbf{(25)}\end{array}$	$C_{11}H_{24}CoN_5O_2 \cdot 2(ClO_4)$		
<i>M</i> olekulatömeg	793,39	774,40	695,30	516,18		
Kristályrendszer, Tércsoport	Monoklin, C2/c	Triklin, P <sup>-1</sup>	Monoklin, Cc	Monoklin, $P12_1/m1$		
Hőmérséklet (K)	296	299	293	293		
Elemi cella adatai						
a; b; c (Å)	33,7250(9); 10,7919(3); 22,2809(6)	11,052(3); 11,664(4); 14,589(4)	21,884(3); 10,3975(16);15,216(3)	7,2494(3); 35,3412 (16); 7,8650(4)		
$\alpha;\beta;\gamma(^{\circ})$	90; 119,767(1); 90	82,546(9); 73,346(8); 62,708(8)	90; 126,052(6); 90	90; 103,825(2); 90		
$V(Å^3)$	7039,3 (3)	1601,2 (8)	2799,2 (8)	1956,66 (16)		
Ζ	8	2	4	4		
Sugárzás típusa	Cu Ka	Μο Κα	Μο Κα	Μο Κα		
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	5,83	0,77	0,87	1,21		
Kristály méretei (mm)	$0,\!19\times0,\!17\times0,\!10$	$0,\!37\times0,\!16\times0,\!05$	$0,\!36\times0,\!18\times0,\!12$	$0,\!75\times0,\!37\times0,\!13$		
Diffraktométer		Bruker D8	VENTURE			
Abszorpció korrekció	Multi-scan SADABS2016/2 - Bruker AXS terület alapú detektorának skálázása és abszorpciós koorekciója					
$T_{\min}; T_{\max}$	0,59; 0,75	0,66; 0,96	0,82; 0,90	0,53; 0,86		
A mért, a független és a megtartott $[I > 2\sigma(I)]$ refelxiók száma	57515, 6460, 5265	33585, 6378, 4307	24915, 5308, 4481	28065, 3777, 3502		
R <sub>int</sub>	0,065	0,100	0,036	0,060		
Finomítás						
$(\sin \theta / \lambda)_{max} (\text{\AA}^{-1})$	0,605	0,621	0,610	0,610		
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)];$ $wR(F^2); S$	0,086; 0,240; 1,43	0,081; 0,238; 1,05	0,055; 0,158; 1,01	0,076; 0,210; 1,15		
Reflexiók száma	6460	6378	5308	3777		
Paraméterek száma	496	459	399	298		
Figyelmen kívűl hagyott refelxiók	10	2	2	8		
H-atomok kezelése	A hidrogén atomok kezelése független és korlátozott finomítással	A hidrogén atomok kezelése független és korlátozott finomítással	A hidrogén atomok paraméteri korlátozottak	A hidrogén atomok kezelése független és korlátozott finomítással		
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0,039	0,001	0,006	< 0,001		
$\Delta \rangle_{max}; \Delta \rangle_{min} (e \text{ Å}^{-3})$	0,89; -0,38	0,90; -0,46	0,46; -0,54	2,48; -0,72		
Abszolút szerekezet	-	-	Inverziós ikerként finomítva.	-		
Abszolút szerkezet paramétere	-	-	0,49 (4)	-		

Összegképlet	$C_{9}H_{14}N_{2}O_{2}{\cdot}3(H_{2}O)~(\textbf{H(L1)})$	$C_{14}H_{17}N_3O_2$ ( <b>H(L2)</b> )	2(C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> CoN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> )·6(BF <sub>4</sub> )·3( H <sub>2</sub> O) ( <b>40</b> )			
Molekulatömeg	236,27	259,30	1864,16			
Kristályrendszer, Tércsoport	Triklin, P <sup>-1</sup>	Monoklin, P21/c	Triklin, P <sup>-1</sup>			
Hőmérséklet (K)	295	293	150			
Elemi cella adatai						
a; b; c (Å)	7,7713(3), 8,3192(4), 10,1279(4)	9,4186(8), 8,2937(6), 17,7160(14)	11,9807(11), 12,4864(11), 14,5269(14)			
$\alpha;\beta;\gamma(^{\circ})$	104,400(2); 90,021(2); 94,129(2)	90; 99,534(3); 90	76,937(6), 73.238(5), 75.930 (5)			
$V(Å^3)$	632,45 (5)	1364,77 (19)	1989,8(3)			
Ζ	2	4	1			
Sugárzás típusa		Μο Κα				
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,10	0,09	0,54			
Kristály méretei (mm)	$0,\!75\times0,\!39\times0,\!14$	$0,\!19\times0,\!18\times0,\!15$	$0{,}30\times0{,}10\times0{,}10$			
Diffraktométer	Bruker D8 VENTURE					
Abszorpció korrekció	Multi-scan SADABS2016/2 - Bruker AXS area terület alapú detektorának skálázása és abszorpciós koorekciója					
T <sub>min</sub> ; T <sub>max</sub>	0,60; 0,99	0,87; 0,99	0,68, 0,95			
A mért;független és megtartott $[I > 2\sigma(I)]$ reflexiók száma	14222; 2492; 2036	12415; 2572; 1860	47332, 8012, 5245			
$R_{ m int}$	0,079	0,058	0,132			
$(\sin \theta / \lambda)_{max} (\text{\AA}^{-1})$	0,618	0,609	0,628			
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]; wR(F^2); S$	0,076; 0,230; 1,07	0,049; 0,123; 1,05	0,086; 0,228; 1,07			
Refelxiók száma	2492	2572	8012			
Paramétreke száma	173	175	572			
Figyelmen kívűl hagyott refelxiók	10	0	9			
H-atomok kezelése						
	A hidrogén atomok kezelése független és korlátozott finomítással					
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0,001	0,001	0,012			
$\Delta \rangle_{max}; \Delta \rangle_{min} (e \text{ Å}^{-3})$	0,68; -0,31	0,19; -0,18	0,86; -0,76			

# 2. táblázat A H(L1), H(L2) és a 40-es vegyületek krisztallográfiai adatai.

Ligandum	$M^{2+}$	Részecske	pH (1:1 / 2:1 aránynál)	Mért(m/z)	Számolt(m/z)
H(L3)	$[(\eta^{5}-Cp^{*})Rh]^{2+}$	$[M(L3)]^+$	2,3; 5,1; 7,0; 9,1/2,3; 6,0; 8,6; 10,5	498,1619	498,1622
		[M(L1)] <sup>+</sup> a	2,3; 5,1; 7,0; 9,1/2,3; 6,0; 8,6; 10,5	419,1200	419,1200
		$[M_2 H_{\!-\!1}(L3)]^{2+}$	5,1; 7,0; 9,1/2,3; 6,0; 8,6; 10,5	367,5881	367,5884
		$[M_2H_{-1}(L3)+C1]^+$	7,0; 9,1/ 6,0; 8,6; 10,5	770,1460	770,1461
		$[H_2(L1)]^+$ a	2,3; 5,1; 7,0; 9,1/ 2,3	183,1130	183,1128
		$[M_2Cl_2]^+$	2,3/2,3;6,0	272,9912	272,9912
		$[M_2(\mu-O)(\mu-OH)]^+$	/ 10,5	509,0430	509,0430
	$[(\eta^6\text{-}p\text{-}cym)Ru]^{2+}$	[M(L3)] <sup>+</sup>	2,3; 7,1 / 2,4; 4,0;	496,1537	496,1539
		$[M(L1)]^+$	2,3; 7,1; 10,4 / 2,4; 4,0; 9,5;	417,1115	417,1116
		$[H_2(L1)]^{+a}$	2,3; 7,1 / 2,4	183,1131	183,1128
		$[M_2(\mu\text{-OH})_3]^+$	10,4 / 9,5; 10,3	522,0374	522,0376
		$[M_2(\mu-O)(\mu-OH)]^+$	10,4 / 9,5; 10,3	504,0268	504,0270
H(L5)	$[(\eta^{5}-Cp^{*})Rh]^{2+}$	$[M(L5)]^+$	2,2; 4,2; 8,5; 10,4/ 2,3; 3,7; 9,7; 10,3	510,1618	510,1622
		[MH(L5)+Cl]+	2,2; 4,2; 8,5; 10,4/ 2,3	546,1386	546,1389
		[MH(L5)] <sup>2+</sup>	2,2/2,3	255,5845	255,5848
		$[M_2Cl_2]^+$	2,2; 4,2/ 2,3; 3,7; 9,7; 10,3	272,9912	272,9912
		$[M_2(L5)+2 \ Cl]^+$	4,2/2,3; 3,7; 9,7; 10,3	818,1220	818,1228
		$[M_2 H_{\!-\!1}(L5)]^{2+}$	4,2/2,3;9,7;10,3	373,5881	373,5884
	$[(\eta^6\text{-}p\text{-}cym)Ru]^{2+}$	$[M(L5)]^+$	2,3; 7,9; 9,0/2,1; 4,3; 7,9; 10,0	508,1533	508,1539
		$[MH(L5)+C1]^+$	2,3; 7,9; 9,0/ 2,1; 7,9	544,1298	544,1303
		$[M_2H_{\!-\!1}(L5)]^{2+}$	/2,1; 4,3; 7,9	371,0797	371,0806
		$[MH(L5)]^{2+}$	2,3; 7,9 /2,1; 4,3; 7,9	254,5795	254,5806
		$[M(L5)+Cl]^+$	2,3	270,9814	270,9821
		$[M_2(\mu\text{-OH})_3]^+$	7,9; 9,0; 10,5/7,9; 10,0	522,0374	522,0376
		$[M_2(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}OH)]^+$	7,9; 9,0; 10,5/7,9; 10,0	504,0268	504,0270
		$[M_2(L5)+2C1]^+$	/ 2,1; 4,3;	814,1059	814,1058
		$[M_2(L5)+C1]^{2+}$	/ 2,1; 4,3; 7,9	389,0681	389,0687

**3. táblázat** Az 5.3.2 és 5.3.3 fejezetben tanulmányozott H(L3) és H(L5) rendszerek tömegspektrometriás eredményei.