

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

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

**Bíró Linda**

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



Debreceni Egyetem  
Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
Debrecen, 2013.



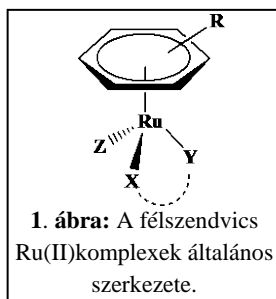
A tézisekben előforduló rövidítések magyarázata:

<i>p</i> -cym	1-izopropil-4-metilbenzol ( <i>p</i> -cimol)
tri- <i>i</i> Pr	1,3,5-triizopropilbenzol
H <sub>2</sub> cbd	ciklobután-1,1-dikarbonsav
H <sub>2</sub> ox	etándisav (oxálsav)
Hlact	2-hidroxi-propánsav (tejsav)
Hacac	pentán-2,4-dion (acetyl-aceton)
H <sub>3</sub> citr	3-karboxi-3-hidroxi-pentándisav (citromsav)
H <sub>3</sub> tric	3-karboxi-pentándisav (trikarballilsav)
Hala	alanin
Hser	szerin
Hise	izoszerin
Hsal	2-hidroxi-benzoészav (szalicilészav)
Hmalt	3-hidroxi-2-metil-4 <i>H</i> -piran-4-on (maltol)
Hkoji	5-hidroxi-2-hidroxi-metil-4 <i>H</i> -piran-4-on (kojisészav)
Hdhp	3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1 <i>H</i> )-on (piridinon)
Htir	dinátrium-4,5-dihidroxibenzol-1,3-diszulfonát (tiron)
Cp*	pentametil-ciklopentadienil anion
TSP	nátrium-3-trimetilszilil-propánszulfonát
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia (Nuclear Magnetic Resonance)
IR	infravörös spektroszkópia (InfraRed)
UV-Vis	UV-látható spektrofotometria (UV-Visible)
ESI-MS	elektrospray ionizációs spektrometria (ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry)

## I. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

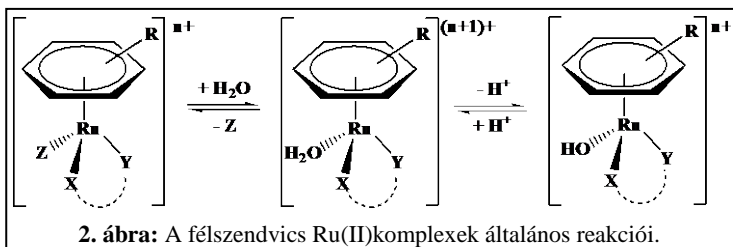
A platinakomplexek rákellenes hatása régen ismert. A síknégyszetes ciszplatint ma is széles körben alkalmazzák egyes daganattípusok kemoterápiás kezelésében, azonban citotoxikus mellékhatásai, valamint a platínával szembeni sejtrezisztencia miatt felmerült az igény egyéb átmenetifém iont, ezen belül platinafém iont tartalmazó rákellenes hatású komplexek előállítására.

Egyik ilyen ígéretes területet jelentik a ruténium vegyületek. Számos ruténium-komplex közül az oktaédeses KP1339 (*transz*- $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{Ind})_2]\text{Na}$ ; Ind = indazol) és a NAMI-A (*transz*- $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{Im})]\text{ImH}$ ; Im = imidazol) már sikeresen túljutottak a klinikai kipróbálás I. fázisán. Kimutatták, hogy ezen komplexek hatásmechanizmusának egyik fontos lépése azok *in vivo* redukciója a gyorsabb ligandumcserére képes megfelelő Ru(II)-vegyületté. Az irodalomból az is ismert, hogy a ruténium +2-es oxidációs állapota aromás ligandumokkal stabilizálható. Így kerültek az érdeklődés középpontjába a penta- és hexahapto kötésmódú félszendvics típusú fémorganikus komplexek. Az ilyen szerkezetű vegyületekben jellegzetes zongoraszék geometria valósul meg, ahol az aromás ligandum mellett található három koordinációs hely közül kettőt gyakran (X,Y)-kelátképző, míg a harmadikat valamilyen egyfogó ligandum foglalja el (1. ábra).



A molekula-aktiválás egyik fő lépése, a Z távozó csoport vízre való kicserélődése. A komplex reaktivitása szempontjából egy további jelentős paraméter a koordinált vízmolekula savassága, melynek deprotonálódása során a szervezetben inaktív  $[(\eta^5/\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{XY})\text{OH}]^{n+}$  összetételű részecske képződik (2. ábra), ami a pH további emelésével átalakulhat a kétmagvú  $\{(\eta^6\text{-$

arén)Ru<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub><sup>+</sup> komplexszé. A félszendvicset alkotó egységek módosításával befolyásolhatóak a termodinamikai és kinetikai sajátságok, s ezáltal a biológiai hatás is.



A szervezetbe kerülve ezek a vegyületek disszociálhatnak, illetve kölcsönhatásba léphetnek a biofolyadékok kis és nagy molekulatömegű komponenseivel. Ezeknek a fontos komplexképződési folyamatoknak a teljes tisztázására és mennyiségi jellemzésére azonban a ligandumok protodisszociációs folyamatai mellett ismernünk kell a képződő szabad fémion hidrolízisét is.

Mivel az irodalomban a félszendvics Ru(II)komplexek oldatbeli viselkedésére vonatkozóan gyakorlatilag nem található adat, munkánk során célul tűztük ki a modellül választott  $[\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  akvaion hidrolízisének<sup>#</sup> részletes vizsgálatát 0,20 M KCl és KNO<sub>3</sub> ionerősség mellett egyaránt, valamint annak feltérképezését, hogy a félszendvics szerkezetű kation alkotóegységeinek módosítása hogyan befolyásolja a hidrolitikus sajátságokat. Ezen ismeretek birtokában további célunk volt a  $[\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  és különböző bázicitású biológiai jelentőségű O-donor molekulák közötti kölcsönhatás vizsgálatát szilárd- és oldatfázisban egyaránt.

<sup>#</sup> Hidrolízis alatt a fémionhoz koordinálódó vízmolekulák reverzibilis proton-disszociációs folyamatait értjük.

## II. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

**pH-potenciometriás** módszerrel határoztuk meg a vizsgált ligandumok protonálódási állandóit, valamint a különböző fémionokat és aromás ligandumokat tartalmazó félszendvics szerkezetű kationok hidroxido-komplexeinek és a tanulmányozott fémion-ligandum rendszerekben képződő komplexek stabilitási állandóit. A méréseket állandó  $I = 0,20 \text{ mol/dm}^3$  KCl vagy  $\text{KNO}_3$  ionerősség mellett végeztük ( $T = 298,0 \text{ K}$ ). A  $\text{Cl}^-$ -tartalmú minták esetében *Mettler Toledo DL50* típusú, DG 114-SC kombinált üvegelektóddal felszerelt készüléket használtunk, míg a  $\text{NO}_3^-$ -tartalmúaknál *Mettler Toledo T50* készüléket, melyhez 6.0255.100 típusú Metrohm double junction elektródot csatlakoztattunk. A kísérleti adatokból a fémkomplexekre vonatkozó stabilitási állandókat a PSEQUAD és SUPERQUAD számítógépes programokkal határoztuk meg, melyek alapján a rendszerekre adott körülmények között jellemző koncentráció-eloszlási görbéket a SED program segítségével szerkesztettük meg.

**UV-látható spektrofotometriás** méréseket végeztünk a fémionok hidrolitikus tulajdonságainak tanulmányozására. A spektrumokat *Perkin Elmer Lambda 25* típusú kétsugaras fotométeren rögzítettük, valamennyi esetben  $1,000 \text{ cm}$ -es úthossz alkalmazása mellett. A spektrumok kiértékelését, a termodinamikai stabilitási állandók meghatározását a PSEQUAD programmal végeztük el.

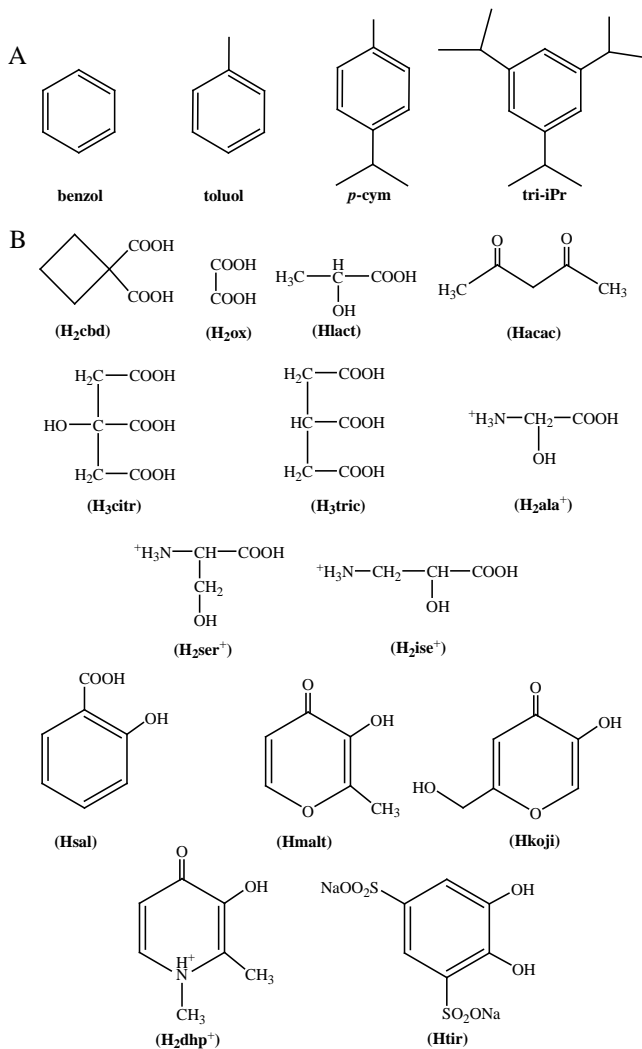
A különböző hidrolitikus és komplexképződési folyamatokban képződő részecskék azonosítására, továbbá az előállított vegyületek tisztaságának ellenőrzése céljából  $^1\text{H NMR}$  **spektroszkópiás** vizsgálatokat végeztünk. A  $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  – citrát rendszert  $^{13}\text{C NMR}$  **spektroszkópiával** is tanulmányoztuk. A  $^1\text{H NMR}$  spektrumok felvétele *Bruker AM360* típusú FT-NMR készüléken történt, míg a  $^{13}\text{C NMR}$  spektrumokat *Bruker Avance DRX-500* típusú készülékkel rögzítettük. A spektrumokat X-

WinNMR programmal regisztráltuk, kiértékelésüket az WIN-NMR 960901 verziószámú Bruker szoftverrel végeztük el.

**ESI-TOF-MS** vizsgálatainkhoz a fémiont 1,0 – 1,5 mM koncentrációban tartalmazó mintákat állítottunk össze vizes közegben, melyeket a vizsgálat tárgyától függően különböző pH értékeken, különböző fémion - ligandum (1:1, 1:2) és fémion -  $\text{Cl}^-$  (1:1 – 1:30) arányok mellett tanulmányoztunk. A kísérletekhez *Bruker micrOTOF-Q 9 ESI-TOF* készüléket, Cole Palmer 74900 pumpát használtunk és 2  $\mu\text{l}/\text{min}$  áramlási sebességnél mértünk.

A szilárd komplexek szerkezeti jellemzésére **infravörös spektroszkópiát, elemanalízist és egykristály röntgenkrisztallográfiát** is alkalmaztunk. Az IR méréseket *Perkin Elmer FTIR 1000 PC* típusú készülékkel végeztük. Az egykristályok vizsgálata *Bruker-Nonius MACH3* diffraktométerrel, szobahőmérsékleten és légköri atmoszférán történt. A sugárforrás a Mo karakterisztikus  $K_{\alpha}$  sugárzása volt, melynek hullámhossza 0,71073 Å. A mérési adatokból a szerkezet meghatározása SIR-92 program segítségével történt a legkisebb négyzetek módszerével.

### III. VIZSGÁLT LIGANDUMOK



**3. ábra:** A vizsgált aromás (A) és a teljesen protonált kelátképző ligandumok (B) szerkezeti képletei.

## IV. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

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

Részletesen tanulmányoztuk a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  kation hidrolízisét 0,20 M KCl/KNO<sub>3</sub> ionerősség mellett pH-potenciometria, <sup>1</sup>H NMR, UV-látható spektrofotometria és ESI-TOF-MS módszerek kombinált alkalmazásával. Meghatároztuk a különböző pH-értékeken valamint kloridionok jelen- és távollétében képződő klorido-, hidroxido- és vegyes klorido-hidroxido-komplexek összetételét és termodinamikai stabilitási állandóit (1. táblázat) továbbá javaslatot tettünk legvalószínűbb oldatszerkezetükre.

Részecske	logβ
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$	—
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	1,82(1) 1,88(5) <sup>a</sup> 1,9(1) <sup>b</sup>
$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3^+$	6,60(4) 6,8(1) <sup>b</sup>
$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})^+$	1,14(6)
$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2^+$	-3,63(2)
$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$	-9,16(1)

<sup>a</sup> UV-látható spektrofotometria    <sup>b</sup> <sup>1</sup>H NMR spektroszkópia

**1. táblázat:** A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+} - \text{H}^+ - \text{Cl}^-$  rendszerben 0,20 M KCl ionerősség mellett képződő komplexek stabilitási állandói.

**1.1.** Megállapítottuk, hogy 0,20 M KNO<sub>3</sub> jelenlétében a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  akvakomplex mellett egyetlen részecske, a  $\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3$  van jelen a rendszerben míg a kloridion koncentrációjának növelésével két kloridokomplex, a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$  és a  $\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3^+$  azonosítható a savas pH-tartományban.

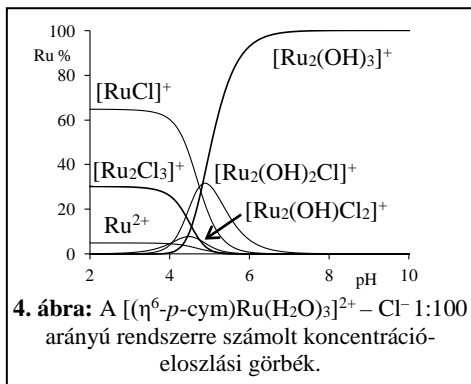
**1.2.** A fémion hidrolízisének további tanulmányozása során 0,20 M KCl ionerősség mellett további két vegyes klorido-hidroxidohidas részecskét, a  $\{[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})_2(\mu^2\text{-OH})\}^+$ -t és a  $\{[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2\}^+$ -t detektáltuk. A 0,20 M KCl és  $c_M = 2,00$  mM összetételre számolt koncentrációeloszlási görbék a 4. ábrán tüntetnek fel.

**1.3.** Megállapítottuk, hogy savas körülmények között és a  $\mu\text{M}$ -os fémion-koncentráció tartományban is jelentős kloridokomplex-képződés figyelhető meg a biológiai rendszerekre jellemző kloridion koncentrációknál.

**1.4.** Kimutattuk, hogy a  $c_{\text{Cl}^-}$  növelésével a hidrolízis pH-tartománya eltolható a nagyobb pH-értékek felé, azonban komplexképző ligandum(ok) távollétében, fiziológias körülmények között, 0,20 M KCl ionerősségnél is csak a biológiai közegben inaktív  $\{[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$  összetételű hidroxidokomplex van jelen.

Megvizsgáltuk a  $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  ( $\text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$ ; arén = benzol, toluol, *p*-cym, tri-*i*Pr) összetételű félszendvics típusú akvakomplexekben az egyes egységek (hexahapto kötésmódú aromás ligandum, fémion) hidrolízisre gyakorolt hatását és meghatároztuk a képződő komplexek termodinamikai ( $\log\beta$ ) és 0,20 M KCl ionerősségre vonatkozó látszólagos stabilitási állandóit ( $\log\beta^*$ ).

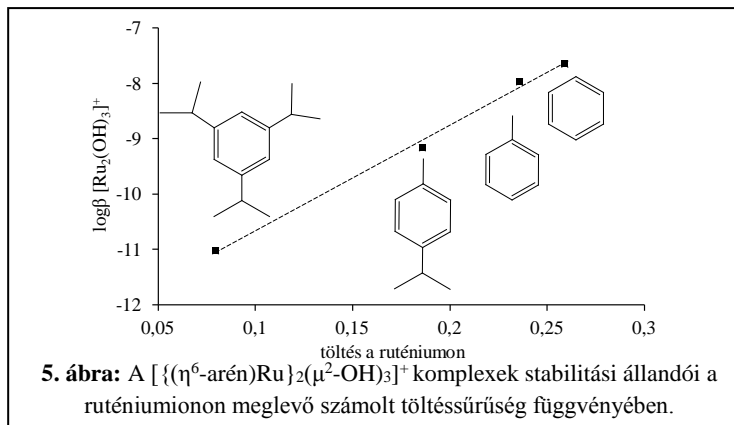
**1.5.** Megállapítottuk, hogy ezekben a rendszerekben is a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  kation hidrolízise során detektált összetételű



klorido-, hidroxido és vegyes klorido/hidroxido részecskék képződnek reverzibilis folyamatokban.

**1.6.** A hexahapto aromás ligandumok elektroneloszlásának és térkitöltésének tanulmányozása során kimutattuk, hogy a hidrolitikus sajátságok befolyásolhatóak az aromás ligandum módosításával: az aromás gyűrű elektron-ellátottságának növelésével a fémion hidrolízise nagyobb pH-kon következik be. Ez a hatás ugyanakkor önmagában még nem elegendő ahhoz, hogy  $\text{pH} = 7,4$ -nél megakadályozza az egyéb ligandumo(ka)t nem tartalmazó akvakomplex teljes hidrolízisét.

Egy nemzetközi együttműködés keretében meghatároztuk a vizsgált különböző hexahapto kötőmódú aromás ligandumot tartalmazó félszendvics szerkezetű kationokban megvalósuló kötéstávolságokat, továbbá kiszámoltuk a fémion és az aromás ligandum töltéssűrűségét.



**1.7.** Eredményeink szerint, minél nagyobb az aromás gyűrű elektronküldő képessége, annál inkább lecsökken a fémion töltése. Igazoltuk, hogy az aromás gyűrűhöz kapcsolódó elektronküldő csoportok számának és minőségének változtatásával a koordinálódó vízmolekulák  $\text{p}K_s$  értéke befolyásolható.

**1.8.** Kimutattuk, hogy lineáris összefüggés áll fenn valamennyi meghatározott számolt paraméter és a  $\{[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$  hidroxidokomplexekre meghatározott stabilitási szorzat értékek között (5. ábra).

A központi fémion hidrolízisre gyakorolt hatását azonos hexahapto ligandumú, a fémiont +2-es oxidációs állapotban tartalmazó  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  (M= Ru, Os) kationok vizsgálataival tanulmányoztuk, emellett megvizsgáltuk a  $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  hidrolízisét is.

**1.9.** Megállapítottuk, hogy a Ru–Os csere a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  protonvesztését kb. 1,5 pH egységgel tolja a savasabb pH-k felé, míg a pentahapto Cp\* ligandumú Ir(III)-komplex a kettő közötti pH-tartományban veszít protont és mindhárom rendszerben fiziológias pH-n a kétmagvú, három hidroxidohidas komplex van jelen.

**1.10.** Igazoltuk, hogy – ha a kloridionok jelenlétében fennálló NMR jelszélesedés illetve jelátfedések miatt valamennyi jelenlevő részecske termodinamikai állandójának meghatározása nem lehetséges – egy  $\{[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_2\}^{2+}$  és  $\{[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$  részecskéket tartalmazó modellel, a kizárólag 0,20 M KCl ionerősség mellett érvényes látszólagos stabilitási állandók segítségével is kvantitatíve leírható a fémionok hidrolízise.

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

A félszendvics  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  kation hidrolitikus tulajdonságainak részletes feltérképezése után olyan O-donoratomú modellvegyületekkel tanulmányoztuk a komplexképződést, melyek eltérő tagszámú és ezáltal eltérő stabilitású kelátgyűrű kialakítására képesek. A vizsgált ligandumok közül a H<sub>2</sub>cbd, Hacac, Hmalt, Hkoji, és H<sub>2</sub>dhp<sup>+</sup> már szilárd formában előállított potenciálisan rákellenes

ruténium vegyületek alkotóegységei, a laktát és az oxalát szérumkomponensek, míg a tiront és a szalicilsavat a bázicitásbeli különbségek vizsgálatának céljából választottuk.

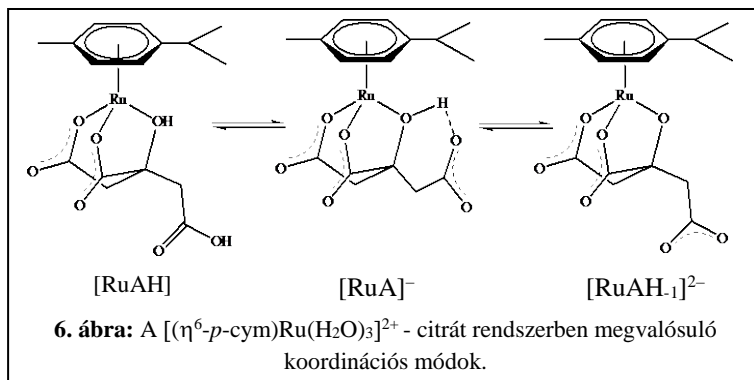
**2.1.** pH-potenciometria,  $^1\text{H}$  NMR és ESI-TOF-MS együttes alkalmazásával megállapítottuk, hogy a csak kis bázicitású O-donoratomot tartalmazó ciklobután-1,1-dikarboxilát és oxalát már savas körülmények között  $[\text{RuA}(\text{H}_2\text{O})]$  és  $[\text{RuA}(\text{OH})]^-$  ( $\text{Ru} = [(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ,  $\text{A} = \text{ox}, \text{cbd}$ ) összetételű komplexeket képeznek a fémmionnal, azonban a kialakuló kölcsönhatás gyenge és  $\text{pH} > 4$  esetén megindul a hidrolízis.

**2.2.** Eredményeink szerint a kis bázicitású karboxilátcsoportot és nagy bázicitású alkoholátot/fenolátot tartalmazó ligandumok rendszereiben is, fiziológias körülmények között döntően az inaktív  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$  van jelen.

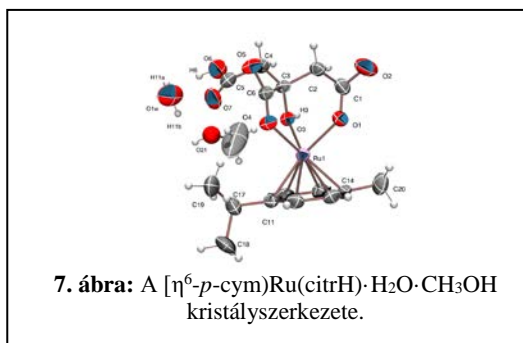
**2.3.** Kimutattuk, hogy a nagy bázicitású és deprotonált formában konjugációra képes piridon és maltol erős fémmionmegkötők; ezekben a rendszerekben  $\text{p}K_{\text{MA}} > 7,4$  valamint fiziológias pH-n egyáltalán nem figyelhető meg hidroxidokomplex-képződés.

A tejsavval és szalicilsavval kapott érdekes eredmények ösztönözték az alkoholos  $-\text{OH}$  szerepének tisztázására irányuló kutatómunkát. Részletesen tanulmányoztuk egy további szérumkomponens, a tridentát koordinációra képes citromsav és a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  közötti oldatbeli kölcsönhatást, illetve megvizsgáltuk a szintén tridentát kötésmódra képes, de alkoholos hidroxilcsoportot nem tartalmazó trikarballilsavval is a komplexképződést.

**2.4.** Eredményeink az alkoholos  $-\text{OH}$  fontos szerepét támasztották alá, ugyanis míg a citráttal nagy stabilitású komplexek képződését tapasztaltuk, addig a trikarballáttal csak gyenge kölcsönhatást találtunk és fiziológias körülmények között a fémmion teljes hidrolízisét detektáltuk.



**2.5.** Ugyan mindkét rendszerben [RuAH], [RuA]<sup>-</sup> és [RuAH<sub>1</sub>]<sup>2-</sup> összetételű részecskék képződését írtuk le, de az igen eltérő stabilitási állandók a kétféle ligandummal eltérő koordinációs módokat támasztanak alá. Eredményeink szerint a citrát a [RuAH]-ban két karboxilát- és az alkoholos hidroxilcsoportjával koordinálódik a fémionhoz. A harmadik karboxilcsoport deprotonálódásával szerkezeti átrendeződés játszódik le és egy belső H-kötés alakul ki, majd 4-es pH fölött bekövetkezik az alkoholos -OH deprotonálódása és [COO<sup>-</sup>, COO<sup>-</sup>, O<sup>-</sup>] kötésmód jön létre (6. ábra). A [RuAH]-ban megvalósuló koordinációs módot a komplexből előállított egykristály röntgendiffrakciós szerkezete is igazolta (7. ábra).

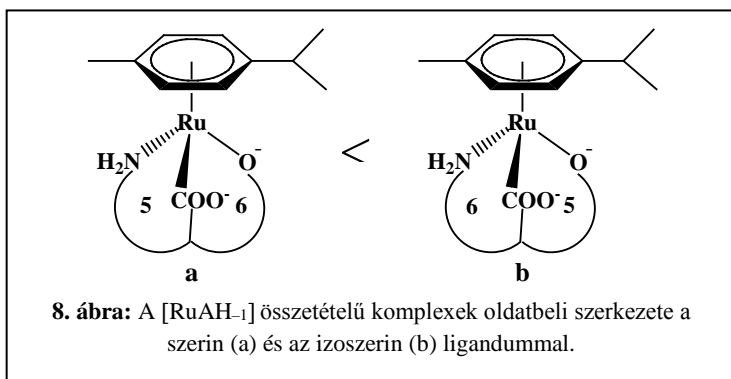


**2.6.** Eredményeink alapján a Ru(II)-trikarballát rendszer [RuAH] komplexében a ligandum [COO<sup>-</sup>, COO<sup>-</sup>] kötémódú, míg a maradék koordinációs helyet egy vízmolekula vagy egy kloridion foglalhatja el. A harmadik karboxilcsoport deprotonálódása során kialakul a [RuA]<sup>-</sup> komplex, majd a pH további növelésével egy [COO<sup>-</sup>, COO<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>] összetételű vegyes hidroxidokomplex képződik, azonban ezek a folyamatok nem képesek háttérbe szorítani a fémion hidrolízisét, pH = 4,5 fölött már döntően a biológiailag inaktív [(η<sup>6</sup>-*p*-cym)Ru]<sub>2</sub>(μ<sup>2</sup>-OH)<sub>3</sub><sup>+</sup> hidroxidokomplex van jelen.

Az alkoholátcsoport egyéb típusú csatolt kelátokban játszott szerepének teljesebb megértésére az [NH<sub>2</sub>, COO<sup>-</sup>, O<sup>-</sup>] koordinációra képes kis bioligandumok közül a szerin és annak konstitúciós izomerje, az izoszerin fémion-megkötését is tanulmányoztuk.

**2.7.** Kimutattuk, hogy a kísérleteinkbe modellként bevont, alkoholos hidroxilcsoportot nem tartalmazó, csak [NH<sub>2</sub>, COO<sup>-</sup>] kötémódra képes alaninnal a savas pH-n megfigyelhető komplexképződést pH = 4 felett a fémion teljes hidrolízise követi.

**2.8.** Megállapítottuk, hogy ugyan a szerin rendszerben a fémion hidrolízise pH = 4,5-nél elkezdődik, azonban ezt a folyamatot pH ~ 8-ig képes háttérbe szorítani az alkoholát koordinációjú [RuAH<sub>1</sub>] komplex párhuzamos képződése. Ezzel szemben az izoszerinnel



erősen lúgos közegben sem figyelhető meg a kétmagvú hidroxidokomplex képződése. A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{iseH}_{-1})]$  nagy stabilitását a ligandum koordinációjakor képződő öttagú, a Ru(II)-citrát komplexével analóg  $[\text{COO}^-, \text{O}^-]$  kelát létrejöttével értelmeztük, mely stabilabb mint a szerinrel kialakuló hattagú  $[\text{COO}^-, \text{O}^-]$  kelát (8. ábra).

## V. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI

Munkánk során részletesen tanulmányoztuk a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  kation hidrolízisét KCl és  $\text{KNO}_3$  háttérelektrolit jelenlétében, emellett a félszendvics szerkezetű fémorganikus kationok hidrolitikus tulajdonságainak módosítása céljából a kloridionok szerepe mellett a hexahapto kötésmódú aromás ligandum és a központi fémion hatását is megvizsgáltuk. Felderítettük néhány különböző bázicitású és különböző kelátagszám kialakítására képes biológiai jelentőségű molekula és a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  közötti kölcsönhatás során képződő komplexek lehetséges szerkezeteit és stabilitási viszonyait.

Noha vizsgálataink alapkutatás jellegűek a kapott eredmények lehetővé teszik a potenciálisan rákellenes hatású, félszendvics szerkezetű platinafém-komplexek biotranszformációja során képződő kationok és bioligandumok közötti kölcsönhatások számszerű jellemzését és speciációs modellek felállítását. A megismert fémion-ligandum kölcsönhatások felhasználhatóak új, hatékonyabb fémion-megkötést biztosító ligandumok tervezéséhez, és ezáltal a tumorelles aktivitás szelektivitásának növeléséhez. Eredményeink ugyancsak segítséget nyújthatnak az antitumor hatású fémkomplexek biológiai hatásának értelmezéséhez és a szerkezet-reaktivitás közötti kapcsolat problémakörének tisztázásához.



**Propositions of PhD thesis**

**Interaction of organometallic  
[[ $\eta^6$ -arene)Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> cations with O-donor  
small molecules**

**Linda Bíró**

**Supervisor: Dr. Péter Buglyó** associate professor



University of Debrecen  
PhD Program in Chemistry  
Debrecen, 2013

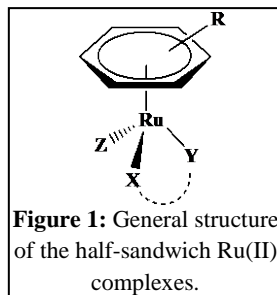


## I. INTRODUCTION AND THE AIM OF THE WORK

Nowadays several platinum based drugs are used in the chemotherapy of various type of cancers. Due to their noxious side effects, however, much effort is dedicated in the search of more effective anticancer complexes containing other transition- or platinum metals.

Ruthenium compounds are promising candidates as anticancer drugs. Among these complexes the octahedral KP1339 (*trans*-[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(Ind)<sub>2</sub>]Na; Ind = indazole) and NAMI-A (*trans*-[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>4</sub>(Im)]ImH; Im = imidazole) have already passed over the Phase I clinical trial. It was demonstrated that one of the most

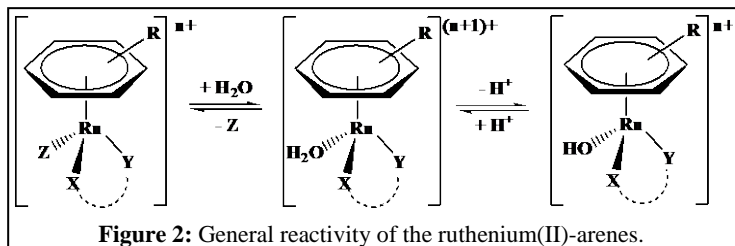
important steps in mechanism of action of these complexes is their *in vivo* reduction to the more labile corresponding Ru(II) compound. It is also well-known from the literature that arene ligands are capable of stabilizing ruthenium in its +2 oxidation state therefore the penta- and hexahapto bound half-sandwich type complexes are attracting increasing attention. These complexes have a typical „piano-stool” geometry in which among the three available coordination sites two are very often occupied by a chelating (X,Y) while the remaining position most commonly by a monodentate ligand (Fig. 1).



These complexes have a typical „piano-stool” geometry in which among the three available coordination sites two are very often occupied by a chelating (X,Y) while the remaining position most commonly by a monodentate ligand (Fig. 1).

A very important activation step is the replacement the Z leaving group by a water molecule and another relevant parameter for reactivity is the acidity of the coordinated water. In the course of acid dissociation the biologically less active  $[(\eta^5/\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{XY})\text{OH}]^{n+}$  is formed which may be transformed to the dinuclear  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}]_2(\text{OH})_3^+$  on increasing the pH (Fig. 2). Variation of each of the building blocks allows us to modify the

thermodynamic and kinetic parameters, and in this way tailor the pharmacological properties of the complexes.



When entering the body these compounds may dissociate in the blood serum and may also interact with the small as well as high molecular mass components. To study the complex formation between a metal ion and a ligand it is vital to know the protonation/deprotonation processes of the ligand and the hydrolytic behaviour of the metal ion.

To our best knowledge there is no detailed information available on the solution behaviour of half-sandwich type Ru(II) complexes, therefore the aim of our work was to study in detail the hydrolysis<sup>#</sup> of  $[\eta^6\text{-}p\text{-cym}]\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  which was chosen as a model at an ionic strength of 0.20 M KCl or KNO<sub>3</sub>. Our further goal was to investigate the effects of the constituents of half-sandwich units on the hydrolytic properties of  $[\eta^6\text{-arene}]\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cations. With this in mind we also studied the interaction between  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  and biologically relevant (O,O)-donor ligands with different basicity in solution and in the solid state as well.

<sup>#</sup> Hydrolysis in this work refers to reversible proton dissociation processes of the water molecules coordinating to the metal ion.

## II. EXPERIMENTAL METHODS

Protonation constants of the ligands, stability constants of the half-sandwich hydroxido complexes containing different type of metal ions or arene ligands and the complexes formed in the studied metal ion – ligand systems were determined by **pH-potentiometric method**. The measurements were carried out at 0.20 mol/dm<sup>3</sup> KCl or KNO<sub>3</sub> ionic strength (T = 298.0 K). For Cl<sup>-</sup> containing samples a *Mettler Toledo DL50* titrator equipped with DG 114-SC combined electrode while for the NO<sub>3</sub><sup>-</sup> containing samples *Mettler Toledo T50* titrator with a type 6.0255.100 of Metrohm double junction electrode was used. The overall stability constants of the complexes were calculated by means of the computational programs, PSEQUAD and SUPERQUAD. Based on the calculated stability constants the concentration distribution curves for the corresponding systems were constructed by SED program.

**UV-Vis spectrophotometric measurements** were carried out to study the hydrolytic behaviour of the metal ions. The spectra were recorded on a *Perkin Elmer Lambda 25* double beam spectrophotometer in 1.000 cm cuvettes. For the analysis of the obtained spectra and determination of the thermodynamic stability constants the PSEQUAD program was used.

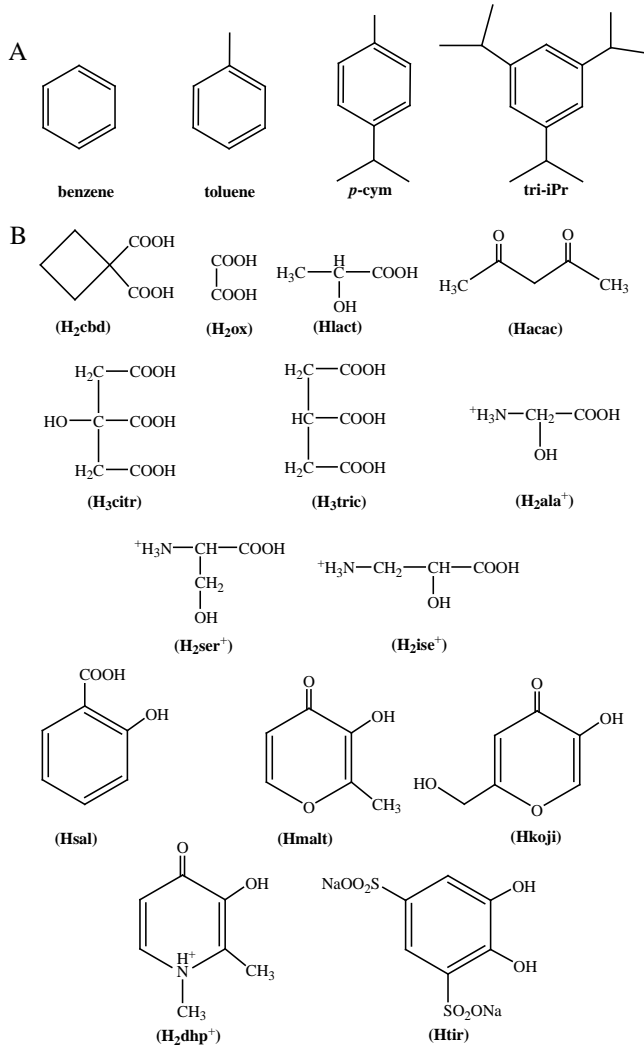
**<sup>1</sup>H NMR measurements** were performed in order to gain a deeper insight into the complex formation and hydrolytic processes and to check the purity the compounds synthesized. The [(η<sup>6</sup>-*p*-cym)Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> – citrate system was also studied by means of **<sup>13</sup>C NMR spectroscopy**. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a *Bruker AM360 FT-NMR* instrument while <sup>13</sup>C NMR spectra were registered on a *Bruker Avance DRX-500* instrument. Analysis of the spectra were performed with the aid of the X-WinNMR program and WIN-NMR 960901 software.

**ESI-TOF-MS** analysis in the positive or negative mode was carried out in aqueous solution in the range 1.0 –1.5 mM at different pH values, metal ion to ligand ratios (1:1, 1:2) and metal ion – Cl<sup>-</sup>

(1:1 –1:30) ratios. For the measurements a *Bruker micrOTOF-Q 9 ESI-TOF* instrument equipped with Cole Palmer 74900 pump was used by 2  $\mu\text{l}/\text{min}$  rate of flow.

The solid complexes were characterized by **infrared spectroscopy, elemental analysis** and **X-ray diffraction**. For the IR measurements a *Perkin Elmer FTIR 1000 PC* instrument was used. Analysis of the crystals was carried out on a *Bruker Nonius MACH3* diffractometer at room temperature and atmospheric pressure and Mo- $\text{K}_\alpha$  radiation was used ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). The structures were solved by SIR-92 program and refined by least-squares method.

## III. STUDIED LIGANDS



**Figure 3:** Structure of the hexahapto bound arene (A) and the fully protonated forms of the chelating (B) ligands studied.

## IV. NEW SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS

### 1. Study of the hydrolytic behaviour of $[(\eta^6\text{-arene})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ type cations

We have studied in detail the hydrolysis of the  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cation with the combined use of pH-potentiometry,  $^1\text{H}$  NMR, UV-Vis and ESI-TOF-MS methods. Stoichiometry and thermodynamic stability constants of chlorido, hydroxido and mixed chlorido-hydroxido complexes formed at different pH values and KCl ionic strengths have been determined (Table 1).

Species	$\log\beta$
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$	—
	1.82(1)
$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	1.88(5) <sup>a</sup>
	1.9(1) <sup>b</sup>
	6.60(4)
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$	6.8(1) <sup>b</sup>
	1.14(6)
$[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})]^+$	-3.63(2)
	-9.16(1)

<sup>a</sup> UV-Vis spectrophotometry      <sup>b</sup>  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy

**Table 1:** Stability constants of the complexes formed in the  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+} - \text{H}^+ - \text{Cl}^-$  system at 0.20 M KCl

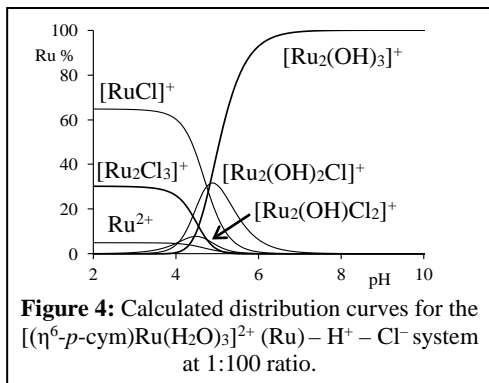
**1.1.** We have found that in the presence of 0.20 M  $\text{KNO}_3$  beside the  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  aqua species the  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]$  is present in the system. On increasing the chloride concentration two chlorido complexes, the  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_2]^+$  and the  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$  are detectable at acidic conditions.

**1.2.** With increasing the pH two novel mixed chlorido-hydroxido species,  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})]^+$  and  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-}$

$\text{cymRu}\}_2(\mu^2\text{-Cl})(\mu^2\text{-OH})_2]^+$  can also be identified at 0.20 M KCl ionic strength. Concentration distribution curves calculated for  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-H}^+\text{-Cl}^-$  system can be seen in Figure 4.

**1.3.** Our model calculations based on the results demonstrate that at acidic pH, even in the micromolar  $c_M$  range, chlorido complex formation is significant at biologically relevant chloride concentrations.

**1.4.** We have shown that the pH range of hydrolysis of  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  can be tuned with  $c_{\text{Cl}^-}$  occurring at higher pH with increasing  $c_{\text{Cl}^-}$ . In the absence of coordinating ligands, however, at pH = 7.4 and 0.20 M KCl complete hydrolysis of  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  takes place resulting in the formation of the biologically inactive  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ .



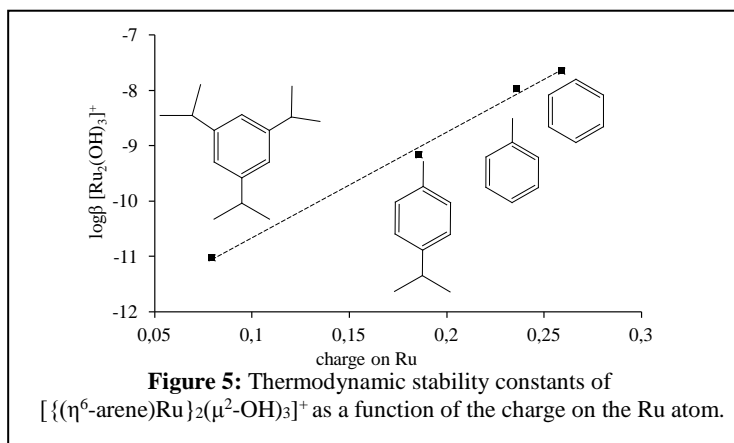
We have also studied the effect of the building blocks of the  $[(\eta^6\text{-arene})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  type half-sandwich aqua complexes (hexahapto-bound arene, type of the central metal ion) on the hydrolysis. The thermodynamic ( $\log\beta$ ) and conditional stability constants ( $\log\beta^*$ , valid at 0.20 M KCl) of the complexes formed were also determined.

**1.5.** We have demonstrated that in these systems too the stoichiometry of the hydroxido, chlorido and mixed chlorido/hydroxido species are identical with those earlier found for  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ .

**1.6.** We have found that with modifying the electron-donating abilities and steric demands of the arenes hydrolytic properties of the cations can be fine-tuned: the more pronounced the electron-donating character of the arene system the higher the pH range where the hydrolysis of the metal ion occurs. This effect alone, however, is still not efficient to prevent the aqua complex cation from hydrolysis at  $\text{pH} = 7.40$  in the absence of coordinating ligands.

In the framework of an international collaboration DFT calculations were carried out to estimate the bond length and charge values on  $\text{Ru}^{2+}$  and the arene ring in the studied hexahapto-bound  $[(\eta^6\text{-arene})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cations.

**1.7.** According to our results higher donating ability of the arene results in a lower charge on the metal ion. We have demonstrated that  $\text{p}K_a$  value of the coordinating water in  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  can be influenced by modification of the number and type of the electron-donating alkyl substituents connected to the aromatic ring.



**1.8.** We have demonstrated that there is a linear relationship between the stability constants of the  $[\{(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$  hydroxido complexes and each of the calculated parameters. As a representative example thermodynamic stability constants of  $[\{(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$  as a function of the charge on the Ru atom of  $[(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  are plotted in Figure 5.

In order to obtain information about the effect of the central metal ion on the hydrolytic behaviour we have compared the  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  and  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cations containing the metal ion in +2 oxidation state. Moreover, the hydrolysis of the pentahapto-bound  $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  was also investigated.

**1.9.** Our results revealed that replacing Ru(II) by its heavier congener Os(II), deprotonation of the aqua complex occurs at  $\sim 1.5$  pH unit more acidic conditions, whereas this process for  $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  takes place somewhere in between. For all the three systems formation of the dinuclear hydroxido complex is significant under biologically relevant conditions.

**1.10.** We have shown that – if the estimation of the stability constants of all the species present in the  $[(\eta^6\text{-arene})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}\text{-H}^+\text{-Cl}^-$  systems is not possible – with the aid of the conditional stability constants for a model consisting of  $[\{(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$  and  $[\{(\eta^6\text{-arene})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$  the hydrolysis of the cations in 0.20 M KCl ionic medium can also be quantified properly.

## **2. Interaction of $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with O-donor small molecules**

The complex formation between  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  and O-donor ligands with different basicity which may form different type of chelates was studied. Among the ligands studied some are building blocks in ruthenium complexes with potential anticancer activity ( $\text{H}_2\text{cbd}$ ,  $\text{Hacac}$ ,  $\text{Hmalt}$ ,  $\text{Hkoji}$  and  $\text{H}_2\text{dhp}^+$ ); they

are among the l.m.m. serum components (Hlact, H<sub>2</sub>ox), while Htir and Hsal was chosen in order to study the differences in donor atom basicity.

**2.1.** By the combined use of pH-potentiometry, <sup>1</sup>H NMR and ESI-TOF-MS we have demonstrated that ligands with low basicity O-donors (ox, cbd) bind the metal ion at acidic conditions yielding  $[\text{RuA}(\text{H}_2\text{O})]$  and  $[\text{RuA}(\text{OH})]^-$  ( $\text{Ru} = [(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ , A = ox, cbd) but this interaction is not strong enough to prevent the hydrolysis above pH 4.0.

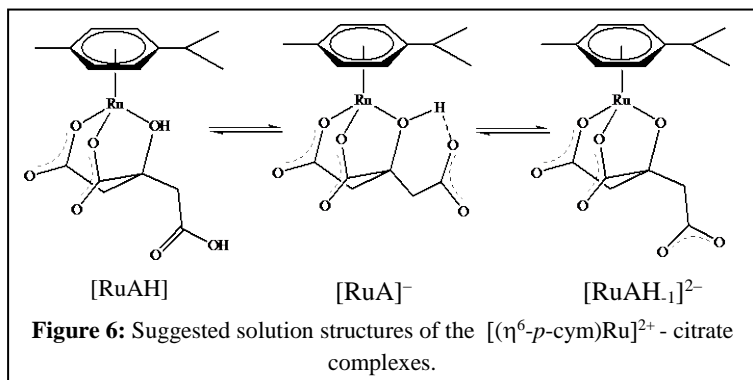
**2.2.** We have found that ligands with one low (carboxylate) and one high basicity (alcoholate/phenolate) O-donor atom are weak binders too for  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  therefore the biologically inactive  $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$  complex is present at physiologically relevant conditions.

**2.3.** Maltol and pyridinone with high basicity O-donors and showing significant delocalisation of the negative charge of the (O,O) chelate in the complexes proved to be very effective metal ion binders over a wide pH-range and no hydrolysis product was detectable at pH = 7.4.

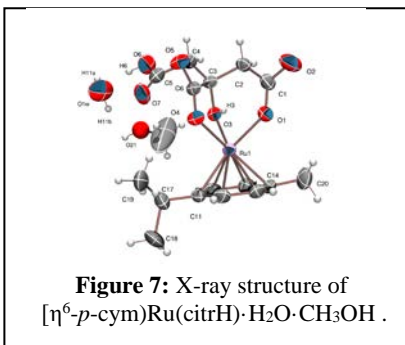
The interesting results obtained with lactate and salicylate inspired the work to understand better the possible role of the alcoholic –OH group in metal ion binding. We have carried out an in-depth study on the interaction between  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  and another serum component, citric acid. For a comparative purpose the complex formation with the tridentate tricarballic acid having no alcoholic –OH group was also investigated.

**2.4.** Our results demonstrate that the alcoholic/alcoholate function plays a crucial role in metal ion binding. While citrate proved to be a very efficient ligand for  $\text{Ru}^{2+}$ , tricarballate binds only weakly the metal ion and complete hydrolysis occurs in the latter system.

**2.5.** Although in both systems  $[\text{RuAH}]$ ,  $[\text{RuA}]^-$  and  $[\text{RuAH}_{-1}]^{2-}$  complexes were detected, stability of the complexes formed are



considerably different which strongly suggests different coordination modes with these two ligands. We have found that in  $[\text{RuAH}]$  citrate coordinates via the two carboxylates and the protonated alcoholic group. After deprotonation of the third carboxylic arm a structural change occurs yielding an internal H-bond. Above pH 4.0 deprotonation of the alcoholic  $-\text{OH}$  results in the formation of  $[\text{RuAH}_{-1}]^{2-}$  with  $[\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{O}^-]$  binding set (Fig. 6). The coordination mode of  $[\text{RuAH}]$  was also supported by the X-ray structure obtained from the  $\text{Ru(II)}$ -citrate system (Fig. 7).



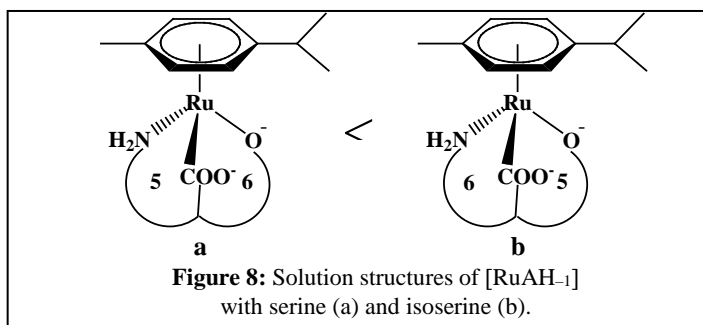
**2.6.** Our results indicate that in  $[\text{RuAH}]$  tricarballate coordinates via a  $[\text{COO}^-, \text{COO}^-]$  manner while the remaining coordination site of the metal ion is occupied by a water or a chloride ion. Deprotonation of the third carboxylic group results in the formation of  $[\text{RuA}]^-$ , then on increasing the pH a mixed hydroxido complex with a  $[\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}^-]$  coordination is

formed. These processes cannot hinder the hydrolysis of the metal ion and above pH 4.5 the amount of the biologically less active  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$  is significant.

In order to obtain further information on the role of the alcoholic  $-\text{OH}$  in other type of chelate systems, we have also explored the metal ion binding capabilities of serine and its constitutional isomer, isoserine, both being capable of  $[\text{NH}_2, \text{COO}^-, \text{O}^-]$  binding mode.

**2.7.** We have shown that alanine with  $[\text{NH}_2, \text{COO}^-]$  chelating set binds the metal ion at acidic conditions only while the complex formation above pH 4.0 is followed by complete hydrolysis of the metal ion yielding  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ .

**2.8.** According to our results for the serine system there is some hydrolysis of the metal ion at pH 4.5, but this is accompanied by the formation of  $[\text{RuAH}_{-1}]$  which process is capable of hindering the hydrolysis up to pH 8.0. On the contrary, with isoserine there is no indication for the formation of the dinuclear hydroxido complex even under strongly basic conditions. The higher stability of  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{iseH}_{-1})]$  compared to  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{serH}_{-1})]$  may be explained with the formation of the five-membered  $[\text{COO}^-, \text{O}^-]$  chelate – similarly to that with citrate – opposite to the six-membered chelate with serine (Figure 8).



## V. POSSIBLE APPLICATIONS OF THE RESULTS

We studied in detail the hydrolysis of  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  in the presence of KCl and  $\text{KNO}_3$  as supporting electrolyte. In order to tune the hydrolytic behaviour, the effect of the hexahapto-bound arene and the central metal ion was also investigated. Possible solution structures and stability of the complexes formed between  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  and some biologically relevant (O,O) donor molecules with different basicity of the chelating set were also explored.

Although our investigations belong to the academic research, the obtained results allow one to quantify the interaction between half-sandwich type metal ions formed during the biotransformation of metal complexes with anticancer activity and bioligands. Furthermore, these informations can be used for the design and synthesis of new ligands with more efficient metal binding capabilities in order to gain higher selectivity in antitumor activity. Finally, our results may also help in the understanding of the biological effect of various metal complexes and in clarifying the relationship between structure and activity.

## VI. TUDOMÁNYOS PUBLIKÁCIÓK (PUBLICATIONS)

### Az értekezés alapját képező közlemények (articles connected to the thesis)

5. Linda Bíró, Attila J. Godó, Zsolt Bihari, Eugenio Garribba and Péter Buglyó

#### **Tuning the Hydrolytic Properties of Half-Sandwich Type Organometallic Cations in Aqueous Solution**

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

Impakt faktor: 3,120 (2012)

4. Linda Bíró, Edina Balogh and Péter Buglyó

#### **Interaction between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and DL-serine or DL-isoserine: the role of the side chain alcoholic OH group in metal ion binding**

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

Impakt faktor: 2,000 (2012)

3. Linda Bíró, Dániel Hüse, Attila Cs. Bényei, Péter Buglyó

#### **Interaction of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with citrate and tricarballate ions in aqueous solution; X-ray crystal structure of novel half-sandwich Ru(II)-citrate complexes**

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

Impakt faktor: 3,197 (2012)

2. Linda Bíró, Etelka Farkas and Péter Buglyó

#### **Hydrolytic behaviour and chloride ion binding capability of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ : a solution equilibrium study**

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

Impakt faktor: 3,806 (2012)

1. Linda Bíró, Etelka Farkas and Péter Buglyó

#### **Complex formation between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and (O,O) donor ligands with biological relevance in aqueous solution**

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

Impakt faktor: 3,647 (2010)

**Az értekezésben nem tárgyalt közlemények (articles not detailed in the thesis)**

4. Daniele Sanna, Linda Bíró, Péter Buglyó, Giovanni Micera and Eugenio Garribba

**Transport of the anti-diabetic VO<sup>2+</sup> complexes formed by pyrone derivatives in the blood serum**

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

Impakt faktor: 3,197 (2012)

3. Daniele Sanna, Péter Buglyó, Linda Bíró, Giovanni Micera and Eugenio Garribba

**Coordinating Properties of Pyrone and Pyridinone Derivatives, Tropolone and Catechol toward the VO<sup>2+</sup> Ion: An Experimental and Computational Approach**

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

Impakt faktor: 3,120 (2012)

2. Daniele Sanna, Linda Bíró, Péter Buglyó, Giovanni Micera and Eugenio Garribba

**Biotransformation of BMOV in the presence of blood serum proteins**

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

Impakt faktor: 4,099 (2012)

1. D.M. Griffith, L. Bíró, J. A. Platts, H. Müller-Bunz, E. Farkas and P. Buglyó

**Synthesis and solution behaviour of stable mono-, di- and trinuclear Pd(II) complexes of 2,5-pyridinedihydroxamic acid: X-ray crystal structure of a novel Pd(II) hydroxamato complex**

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

Impakt faktor: 1,687 (2012)

**Előadások (lectures)**

13. Bíró Linda, Mikó Diána és Buglyó Péter

**A félszendvics [(η<sup>5</sup>-Cp\*)Ir(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> kation oldatbeli kölcsönhatása biológiai jelentőségű (O,O)-donor molekulákkal**

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

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

**Félszendvics típusú  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  (M = Ru, Os) kölcsönhatása hidroxí- és tiokarbonsavakkal**

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

11. Bihari Zsolt, Bíró Linda, Buglyó Péter

**A potenciálisan rákellenes hatású félszendvics típusú  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  kölcsönhatása hisztidintartalmú oligopeptidekkel és modelljeikkel**

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

10. L. Bíró, D. Hüse, A. Cs. Bényei and P. Buglyó

**Interaction of  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  with an Important Serum Component, Citrate: A Solution Equilibrium and Solid State Study**

*6<sup>th</sup> International Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, 2012. július 8-12., Toronto, Kanada, 44. oldal

9. P. Buglyó, L. Bíró, E. Garribba, Zs. Bihari

**Tuning the hydrolytic properties of half-sandwich type organometallic cations in aqueous solution**

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

8. P. Buglyó, L. Bíró, E. Farkas

**Interaction between half-sandwich  $[(\eta^6/\eta^5\text{-arene})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cations and small biomolecules**

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

7. Bíró Linda, Bihari Zsolt, Eugenio Garribba, Buglyó Péter

**Félszendvics  $[(\eta^6/\eta^5\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  kationok hidrolitikus sajátságainak szabályozása**

**Controlling the hydrolytic behaviour of half-sandwich  $[(\eta^6/\eta^5\text{-arén})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cations**

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

6. P. Buglyó, L. Bíró, A. J. Godó, E. Farkas and A. Bényei

**Novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes: Synthesis, solid state characterization and solution studies**

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

5. P. Buglyó, L. Bíró, A. J. Godó and E. Farkas  
**Novel half-sandwich Ru(II)- and Os(II)-hydroxamate complexes: studies in the solid state and in aqueous solution**  
*COST D39 „Metallo-Drug Design and Action” Final Whole Action Meeting*, 2011. július 5-6., Dublin, Írország, 52. oldal

4. Bíró L., Godó A., Farkas E. és Buglyó P.  
**Fémorganikus ruténium(II) és ozmium(II) vegyületek hidroxámsavakkal való kölcsönhatásának vizsgálata**  
*MKE – I. Nemzeti Konferencia*, 2011. május 22-25., Sopron, Magyarország, 55. oldal

3. P. Buglyó, L. Bíró and E. Farkas  
**Solution Behaviour of [Ru( $\eta^6$ -*p*-cym)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> toward (O,O) Donor Ligands of Biological Importance**  
*EUROBIC10 and COST D39 WG Meeting*, 2010. június 22-26., Thessaloniki, Görögország, 8. oldal

2. P. Buglyó, E. Farkas and L. Bíró  
**Novel Ru(II)-hydroxamate complexes: solid state and solution studies**  
*COST D39 Workshop*, 2009. szeptember 24-25., Debrecen, Magyarország, 34. oldal

1. Bíró L., Buglyó P., Farkas E.  
**Új, fémorganikus Ru(II)-hidroxamát komplexek előállítása és vizsgálata**  
*XLIV. Komplexkémiái Kollokvium*, 2009. május 27-29. Siófok, Magyarország, 11. oldal

### Poszterek (posters)

5. L. Bíró, D. Hüse, E. Balogh, J. Patalenszki, E. Farkas, A. Bényei and P. Buglyó  
**Towards biospeciation of organometallic half-sandwich type platinum metal cations: the interaction of [Ru( $\eta^6$ -*p*-cym)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> with low molecular mass serum components**  
*11<sup>th</sup> European Biological Inorganic Chemistry Conference*, 2012. szeptember 12-16., Granada, Spanyolország, 160. oldal

4. L. Bíró, R. Nagy, Zs. Bihari, E. Farkas and P. Buglyó  
**Hydrolytic Behaviour and Chloride Ion Binding Strengths of [Ru( $\eta^6$ -arene)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> Cations**

*Interaction of organometallic  $[\eta^6\text{-arene}]\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  cations with O-donor small molecules*

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

3. L. Bíró, E. Farkas and P. Buglyó

**$[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  Binding Capabilities of (O,O) Donor Ligands with Biological Importance in Aqueous Solution**

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

2. P. Buglyó, L. Bíró, E. Farkas

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

*5<sup>th</sup> International Symposium on Bioorganometallic Chemistry*, 2010. július 5-9., Bochum, Németország, 77. oldal

1. P. Buglyó, L. Bíró and E. Farkas

**Synthesis and Characterization of Novel Half-sandwich Ru(II)-Hydroxamate Complexes**

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