

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**1,10-fenantrolin-mono-*N*-oxid származékok
szintézise és komplexképző sajátságai**

Najóczki Ferenc

Témavezető: Dr. Fábián István



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024.

Bevezetés és célkitűzés

Az elmúlt több mint 50 évben számos egy vagy több nitrogénatomot tartalmazó *N*-heteroaromás vegyület *N*-oxidját előállították, amelyeket szerves szintézisekben oxidálószerként, fázistranszfer-katalizátorként, illetve egyes megbetegedések esetén biomarkerként használnak. Az 1,10-fenantrolin (phen) *N*-oxidációja sok vonatkozásban egyedi sajátosságokat mutat a többi *N*-heteroaromás vegyület reakcióihoz képest. Miközben a phen mono-*N*-oxidja viszonylag könnyen előállítható, sokáig kérdéses volt, hogy a merev gyűrűs szerkezethez rendelhető sztérikus gátlás miatt di-*N*-oxid képződésére egyáltalán van-e lehetőség.

Kutatócsoportunkban részletesen vizsgálták a phen oxidációját peroxomonoszulfáttal (PMS, oxon) széles pH tartományban. Igazolták, hogy savas közegben kizárólag 1,10-fenantrolin-mono-*N*-oxid (phenO) képződik nagy PMS-felesleg mellett is. A pH növelésével azonban megtörténik a di-*N*-oxid képződése is, ami azonban konszekutív reakciólépésekben tovább oxidálódik. A kísérleti tapasztalatokat azzal értelmezték, hogy savas körülmények között a phenO protonálódik, és a kialakuló intramolekuláris hidrogénhidas szerkezet gátolja a további oxidációs reakció lejátszódását. Korábban ilyen vizsgálatokat szubsztituált 1,10-fenantrolin-származékokkal nem végeztek.

Doktori munkám célja szubsztituált 1,10-fenantrolin származékok oxonnal történő oxidációjával egy új vegyületsalád, az 1,10-fenantrolin-mono-*N*-oxidok előállítása és ezen vegyületek sajátosságainak vizsgálata volt. Részletesen tanulmányozni kívántuk az *N*-oxidációs reakciók kinetikáját annak érdekében, hogy meghatározzuk az *N*-oxidok szintézise során alkalmazandó ideális kísérleti körülményeket. Az aszimmetrikus phen származékok esetében izomerelegyek

1,10-fenantrolin-mono-N-oxid származékok szintézise és komplexképző sajátosságai

képződésére lehet számítani, ezért célunk volt az izomerek szétválasztására alkalmas elválasztási módszerek kidolgozása is. Az új N-oxidok általános jellemzésén túl tanulmányozni kívántuk ezen vegyületek komplexképződési reakcióit is pH-potenciometria, UV-spektrofotometria és ESR módszereket alkalmazva.

Alkalmazott módszerek

A kinetikai vizsgálatainkhoz SHIMADZU 200 kétsugaras spektrofotométert alkalmaztunk. A reakciósebesség hőmérsékletfüggését 10,0 – 70,0 °C tartományban tanulmányoztuk, a hőmérséklet a készülékbe beépített termosztáttal kontrolláltuk.

A pH-potenciometriás vizsgálataink során egy Metrohm 785 DMP Titrando pH-méterhez csatlakoztatott Metrohm 6.0262.100 kombinált üvegelektrodót használtunk. A pH-mérés során kapott adatokat az Irving és munkatársai által közölt módon konvertáltuk hidrogénion koncentrációba, így a $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$.

A savi disszociációs állandó értékek meghatározása során, a spektrofotometriás titrálásokhoz Agilent Technologies Cary 8454 UV-Vis spektrofotométert, illetve Agilent Carry 60 UV-Vis spektrofotométert alkalmaztunk. Méréseink esetében az optikai úthossz 1,000 cm vagy 0,100 cm volt. A szerkezeti izomerek sav-bázis tulajdonságaiknak vizsgálatához ¹NMR titrálást alkalmaztunk. Ezen módszer segítségével az egyes szerkezeti izomerek savi disszociációs állandóját az izomerelegyek elválasztása nélkül meg tudtuk határozni.

Az oxidációs termékek szerkezetének felderítésére, illetve tisztaságuk igazolására felvettük az 1D ¹H és ¹³C spektrumokat, illetve vizsgáltuk a 2D (¹H – ¹H és ¹H – ¹³C) korrelációkat. NMR vizsgálataink során belső standardként tetrametil-szilánt alkalmaztunk, $\delta_{\text{TSP}} = 0,0$ ppm. Oldószerként a vizsgálat típusától függően különböző deuterált oldószereket, D₂O-t vagy CDCl₃-t használtunk. Az *N*-oxidok koncentrációját 3 mM és 10 mM között változtattuk. NMR méréseinkhez Bruker Avance DRX 360 és Bruker Avance I 400 MHz spektrométert használtunk.

Tömegspektrometriás méréseinket egy maXis II UHR ESI-QTOF MS (Bruker, Bremen, Germany) spektrométerrel végeztük. A spektrumok felvételéhez 0,1 mg/mL koncentrációjú mintákat készítettünk, mind a *N*-oxidok mind a komplexeik esetében. Minden esetben a mért és számított MS csúcsok kiváló egyezést mutattak.

A szerkezeti izomerek elválasztásához analitikai HPLC-s vizsgálataink során egy Waters 2695 Alliance készüléket, ami 2487-es Dual λ Absorbance detektorral van felszerelve, vagy egy AZURA KNAUER HPLC készüléket alkalmaztunk. Analitikai körülmények között Phenomenex Luna C18 100 Å 150 × 4,60 mm 3 μ m-es kromatográfiás oszlopot használtunk, 1 mL/perc eluens áramlási sebesség mellett. A preparatív elválasztáshoz 3 moduláris egységből álló (YL9101 gázmentesítő, YL9110 pumpa, YL9120S UV/Vis Detektor) HPLC rendszert alkalmaztunk. Az elválasztás során Phenomenex Luna 10 μ m Prep C18(2) 150A 250 × 21,20 mm 5 micron 00G-4324-P0 típusú oszlopot használtunk 25 mL/perc eluens áramlási sebesség mellett.

A szilárdfázisú szerkezetvizsgálatokhoz egy Bruker D8 Venture (SC-XRD) diffraktométert (Bruker Daltonik, Bremen, Germany) használtunk, ami INCOATEC I μ S 3,0 dual (Mo, Cu) lezárt csövű mikroforrású (Mo-K α irradiation ($\lambda = 0,71073$ Å) sugárforrással és Photon II Charge-integrating Pixel detektorral volt felszerelve. A vizsgálatok során a kiértékeléseinkhez Bruker APEX3 szoftvert, az abszorpciós korrekcióhoz MULTI-SCAN módszert alkalmaztunk. A meghatározott szerkezeteket a Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) adatbankba töltöttük fel CCDC 2075043, 2075044, 2075045, 2075046 azonosító számokkal.

Relaxometriás méréseink során (25,0 °C-on, 0,2 M KCl) Bruker Minispec MQ20 relaxométert alkalmaztunk, ami 0,49 T térerőn működik. A T_1 longitudinális relaxációs időket mágnesezettség inverzió módszerrel mértük („inversion recovery” impulzus szekvencia, 180°- τ -

90°), a T_2 transzverzális időket pedig Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) szekvencia segítségével határoztuk meg.

Az ESR spektroszkópiai vizsgálatokra egy hazai együttműködés keretein belül került sor a Természettudományi Kutatóközpontban (HUN-REN TTK). A méréseket egy Bruker EleXsys E500 spektrométerrel végezték fagyasztott mintákon (77 K), ahol a hűtéshez folyékony nitrogént alkalmaztak.

Az előállított ligandum protonálódási állandóinak, illetve a komplexek stabilitási állandóinak a számítására a SUPERQUAD, és a PSEQUAD számítógépes programok segítségével került sor.

Új tudományos eredmények

1. Részletesen tanulmányoztuk 7 különböző szubsztituált 1,10-fenantrolin származék és az oxon között lejátszódó oxidációs reakció kinetikáját.

Az alapvegyület mellett a következő származékok oxidációját tanulmányoztuk: 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin (DMP), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolin (TMP), 4-metil-1,10-fenantrolin (4MP), 5-metil-1,10-fenantrolin (5MP), 5-nitro-1,10-fenantrolin (5NP), 5-klór-1,10-fenantrolin (5KP).

1.1. Bizonyítottuk, hogy savas körülmények között mind a 7 phen származék esetében csak mono-N-oxidok keletkeznek. Meghatároztuk az oxidációs reakciók sebességi állandóját és igazoltuk, hogy a reakciók bruttó másodrendű sebességi egyenlettel írhatók le.

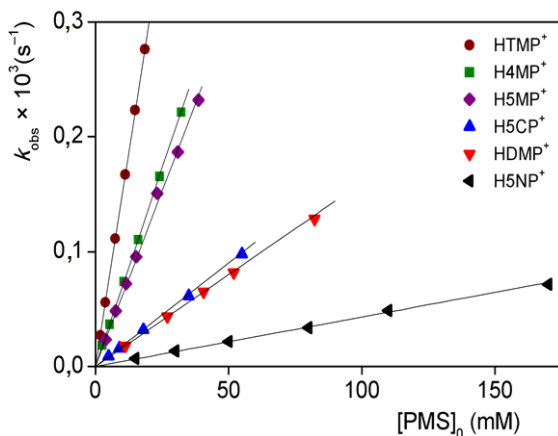
Vizsgálataink során pszeudo-elsőrendű körülményeket alkalmazva követtük az abszorbanciaváltozást, egy adott hullámhosszon (360-380 nm tartományban), ahol döntően csak a termékek járulnak hozzá ehhez a változáshoz. A kapott kinetikai görbéket egy exponenciális egyenlet (1) segítségével, nem lineáris legkisebb négyzetek elvét alkalmazva illesztettük és meghatároztuk a reakciókhoz tartozó látszólagos sebességi állandókat (k_{obs}).

$$A = A_{\infty} - \Delta A e^{-k_{obs}t} \quad \Delta A = A_{\infty} - A_0 \quad (1)$$

A_0 , A_{∞} és A rendre a kiindulási, a vég és az adott időpontban mért abszorbancia. Hasonló kinetikai sajátságokat tapasztaltunk a különböző phen származékok esetében. Függetlenül attól, hogy elektronszívó vagy

elektronküldő szubsztituens csoportot tartalmaz a kiindulási vegyület, savas körülmények között csak mono-*N*-oxidok keletkeznek.

Az 1. ábra mutatja be a kinetikai görbék illesztése során kapott pszeudo-elsőrendű sebességi állandók függését a feleslegben lévő oxon koncentrációjától. Minden egyes fenantrolin származék esetében a kapott adatok egy origóból induló egyenessel illeszthetők, ami igazolja, hogy ilyen körülmények között az oxidáció oxonra nézve elsőrendű.



1. ábra. A pszeudo-elsőrendű sebességi állandók függése a PMS koncentrációjától; $[H_2SO_4] = 1,00\text{ M}$; $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$

Összességében megállapítottuk, hogy a reakció a szubsztrátumra, illetve az oxidálószerre nézve is elsőrendű, azaz ezek a reakciók analóg módon viselkednek és bruttó másodrendű sebességi egyenlettel jellemezhetőek (2).

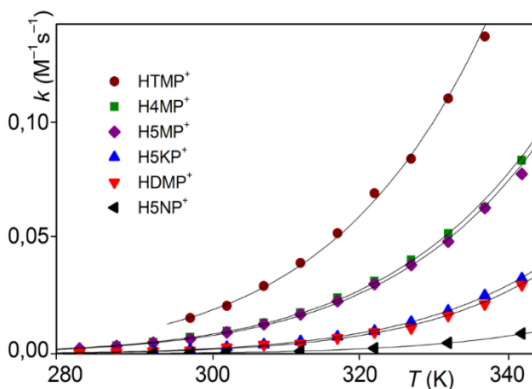
$$v = k_{HL}[HL^+][PMS] \quad (2)$$

A szimmetrikus származékok esetében a reakció pH függését is tanulmányoztuk és meghatároztuk a deprotonált szubsztrátummal

lejátszódó reakció sebességi állandóját (k_L) is. A sebességi állandókat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1.2. A reakciók nagy negatív aktiválási entrópiája alapján megállapítottuk, hogy az N-oxidációs reakciók oxigénatom transzfer útján valósulnak meg.

Savas körülmények között és nagy oxon felesleg mellett különböző hőmérsékleten követtük az oxidációs reakciót. Az egyes kinetikai görbék hibahatáron belül ugyanahhoz a végabszorbanciához tartanak, ami arra utal, hogy a hőmérséklet változtatásával új reakcióutak nem nyílnak a rendszerben. A kapott görbéket illesztettük és meghatároztuk a pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat. Az ezekből számolt másodrendű sebességi állandók hőmérsékletfüggését a 2. ábra mutatja be.



2. ábra. A sebességi állandók hőmérsékletfüggése a fenantrolin származékok és a PMS közötti reakciókban. A kísérleti adatokat pontok, az Eyring-Polányi egyenlet alapján kapott illesztett görbéket folytonos vonalak jelölik. $[H_2SO_4] = 1,014 M$.

A 2. ábrán a kísérleti adatok illesztése az Eyring-Polányi egyenlettel (3) alapján történt.

$$k = \frac{k_0 T}{h} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} e^{-\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} \quad (3)$$

Az aktiválási paramétereket az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. A 1,10-fenantrolin származékok peroxomonoszulfát ionnal történő oxidációjára vonatkozó sebességi állandók (25,0 °C), és a hozzájuk tartozó aktiválási paraméterek.

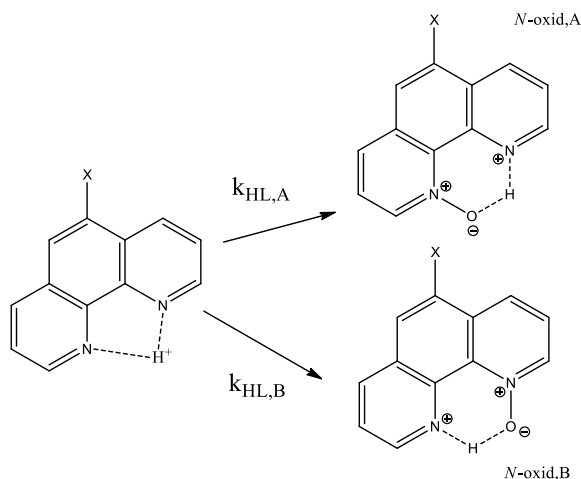
Szubsztrátum	k_{HL} 25,0 °C-on ($M^{-1} s^{-1}$)	ΔS^\ddagger [$Jmol^{-1}K^{-1}$]	ΔH^\ddagger [$KJmol^{-1}$]
HDMP⁺	$(1,59 \pm 0,06) \times 10^{-3}$	-121 ± 4	53 ± 1
DMP	$18,0 \pm 0,4^a$	-139 ± 3	$24,5 \pm 0,9$
HTMP⁺	$(1,50 \pm 0,03) \times 10^{-2}$	-134 ± 2	$43,4 \pm 0,7$
TMP	$10,1 \pm 0,8^a$	-105 ± 2	$36,1 \pm 0,7$
H5MP⁺	$(4,6 \pm 0,1) \times 10^{-3}$	-137 ± 1	$44,4 \pm 0,4$
H4MP⁺	$(5,2 \pm 0,2) \times 10^{-3}$	-136 ± 1	$45,0 \pm 0,4$
H5KP⁺	$(1,68 \pm 0,08) \times 10^{-3}$	-124 ± 2	$51,5 \pm 0,6$
H5NP⁺	$(0,43 \pm 0,01) \times 10^{-3}$	-126 ± 1	$54,6 \pm 0,3$

^aA deprotonált szubsztrátummal lejátszódó reakció sebességi állandója, k_L .

Korábban kutatócsoportunkban részletesen tanulmányozták az oxon különböző szubsztrátumokkal lejátszódó oxidációs reakcióinak mechanizmusát és megállapították, hogy az oxidáció vagy oxigénatom-transzfer (ahol nagyobb mértékű ideiglenes rendezettséget igényel az átmeneti állapot kialakulása, amire nagy negatív aktiválási entrópia jellemző), vagy egyelektronos oxidáció (ami kisebb mértékű geometriai átrendeződést igényel, ezért az aktiválási entrópia kevésbé negatív) útján valósul meg. Ezzel összhangban a jelentősen negatív ΔS^\ddagger értékek

($< -105 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$) alapján feltételezhető, hogy az itt tanulmányozott N-oxidációs reakciók oxigénatom-transzfer mechanizmussal játszódnak le.

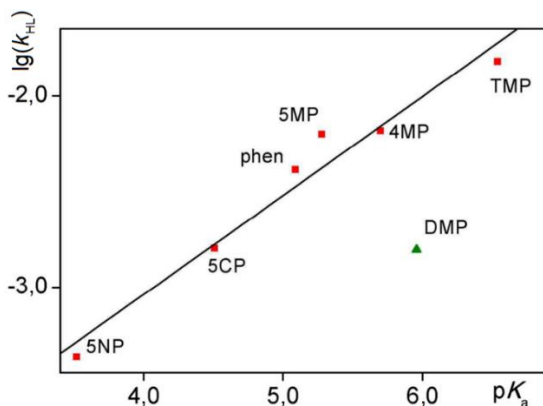
Az aszimmetrikus szubsztrátumok esetében az N-oxidáció szerkezeti izomereket eredményez az 1. sémán bemutatott módon. A két reakcióútnak megfelelő sebességi állandók az alkalmazott kinetikai módszerrel egymástól függetlenül nem határozhatók meg, arányuk viszont becsülhető a képződő izomerek koncentrációaránya alapján, ami ^1H NMR módszerrel meghatározható. Az 1. táblázatban megadott kinetikai paraméterek a két reakcióút együttesére vonatkoznak, azaz ebben az esetben $k_{\text{HL}} = k_{\text{HL,A}} + k_{\text{HL,B}}$.



1. séma. A szerkezeti izomerek képződésének általános sémája.

1.3. Bizonyítottuk az 1,10-fenantrolin származékok bázicitása és az N-oxidációs reakciókban mutatott reaktivitása közötti korrelációt. Az általános trendtől csak a dimetil származék oxidációja tér el, amit a 2-es és 9-es helyzetű metilsubstitúensek szterikus gátlásával értelmeztünk.

Megállapítottuk, hogy az 1,10-fenantrolin származékok N-oxidációs reakciójára kapott sebességi állandók logaritmusai lineárisan változik a szubsztrátumok pK_a -jának a függvényében (3. ábra). Ez a trend azzal értelmezhető, hogy az N-atom elektronsűrűségének meghatározó szerepe van az elektrofil oxidálószerrel lejátszódó reakcióban, azaz az elektronküldő szubsztituensek gyorsítják, az elektronszívók pedig lassítják a reakciót.



3. ábra. Az 1,10-fenantrolin-származékok és a HSO_5^- között lejátszódó N-oxidációs reakció sebességi állandójának (k_{HL}) negatív logaritmusai a savi disszociációs állandó (pK_a) függvényében. $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$, $I = 1,0\text{ M}$

A DMP oxidációjára kapott sebességi állandó nagyjából egy nagyságrenddel kisebb, mint az LFER alapján várható érték. Ebben az

esetben feltételezhető, hogy a reakciócentrumhoz közel lévő 2-es és 9-es helyzetű metilsubstitensek sztérikusan gátolják a reakció lejátszódását.

2. Előállítottunk egy új vegyületcsaládot. 1,10-fenantrolin származékok oxonnal történő oxidációjával 11 különböző 1,10-fenantrolin-mono-N-oxid származékot szintetizáltunk és jellemeztük azokat.

2.1. Általános módszert dolgoztunk ki az N-oxidok előállítására.

Az egyes 1,10-fenantrolin származékokból ~15 mM koncentrációjú vizes oldatot készítettünk, amihez kénsavat adtunk az oldhatóság növelésére és a savas pH (~ 2,0) biztosítására. Ezt követően ekvivalens mennyiségű PMS-t adtunk a reakcióelegyekhez és 60 °C-on 2 – 38 óráig kevertettük azokat. A reakció lejátszódása után, teljes konverzió elérését követően nátrium-hidroxid adagolásával beállítottuk a közeg pH-ját úgy, hogy az 1,10-fenantrolin-mono-N-oxid származék, deprotonált formában legyen jelen (ez színváltozással is jár, ami szemmel is jól látható). Ezt követően kloroformos extrakcióval eltávolítottuk a vizes fázisból a terméket és végül a szerves oldatot vízmentes Na₂SO₄-tal szárítottuk. Az így kapott szerves oldatot szűrtük majd vákuumban bepároltuk. A hozamokat a 2. táblázatban foglaltuk össze. A szerkezeti izomerek esetében a hozam a két forma tömegösszegéből határoztuk meg.

2. táblázat. *Az előállított phen származékok hozamai.*

N-oxid	Hozam [%]
phenO	86,6
DMPO	91,2
TMPO	88,1
5MPO és 6MPO	79,5
5NPO és 6NPO	92,1
5KPO és 6KPO	87,2
4MPO és 7MPO	82,8

Összességében előállítottunk 11 különböző 1,10-fenantrolin-mono-*N*-oxid származékot, azaz egy új, az irodalomban még nem ismert vegyületcsaládot. Az aszimmetrikus szubsztrátumok esetében képződő szerkezeti izomer mono-*N*-oxidok elválasztására analitikai HPLC módszert fejlesztettünk ki. Az elválasztás alapja az, hogy a két izomer pK_a értékei közé állítjuk be az eluens pH-ját, így az egyik izomer döntően protonált, a másik pedig deprotonált formában van jelen a rendszerben, ami biztosítja az elválasztást. A tiszta izomerek kinyerését a módszer preparatív HPLC készülékre való adaptálásával oldottuk meg.

2.2. Igazoltuk, hogy savas körülmények között valamennyi 1,10-fenantrolin származék oxidációja során kizárólag mono-N-oxid képződik. Az így kapott 11 mono-N oxidot 1D NMR és 2D NMR, HRMS és UV spektrofotometriás módszerekkel jellemeztük. Három termék röntgenszerkezetét is meghatároztuk.

Az oxidációs reakciók teljes lejátszódása után a reakcióelegyekben különböző módszerekkel felvett spektrumok egyértelműen igazolják a szubsztrátumok teljes konverzióját a megfelelő mono-N-oxidba. Az aszimmetrikus 1,10-fenantrolin származékok esetében a kapott eredmények két izomer képződését bizonyítják. A phenO és a DMPO röntgenszerkezete irodalomból ismert. Munkánk során meghatároztuk további három mono-N-oxid – TMPO, 5KPO és 6KPO – szerkezetét. A meghatározott N-O kötéstávolságok jó egyezésben vannak a phenO esetében korábban közölt kötéstávolsággal. Az eredmények alapján megállapítottuk, hogy a molekulák közötti *pi-stacking* kölcsönhatás, valamint az elemi cellákban lévő vízmolekulákkal kialakuló hidrogénkötések stabilizálják a kristályszerkezetet.

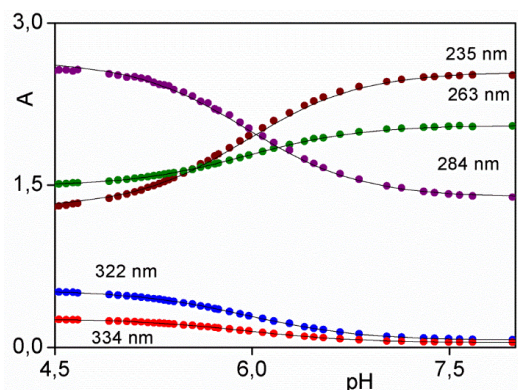
2.3. Megállapítottuk, hogy hasonlóan az 1,10-fenantrolin származékokhoz az előállított N-oxidok bázicitását jelentősen befolyásolja a szubsztituens elektronküldő/elektronszívó sajátossága.

Különböző módszerek felhasználásával vizsgáltuk a kiindulási 1,10-fenantrolinok és az előállított phenO-k sav-bázis tulajdonságait. Ahol azt a vegyület oldhatóság lehetővé tette ott pH-potenciometriát, más esetekben pH-potenciometriával kombinált UV-spektrofotometriát alkalmaztunk. Az utóbbi módszer használatát az tette lehetővé, hogy a vegyületek nagy moláris abszorbanciája miatt viszonylag híg oldatokban lehet dolgozni. A pH-függő spektrumsorozatok esetében

több izobesztikus pont is megfigyelhető, ami összhangban van egy egyszerű deprotonálódási folyamat lejátszódásával. A kiértékelések során jellemzően 4-5 olyan hullámhosszat választottunk ki, ahol nagy az abszorbanciaváltozás, és a kísérleti adatokat együttesen illesztettük a következő összefüggés segítségével:

$$A = \frac{\varepsilon_{\text{HA}}[\text{H}^+] + \varepsilon_{\text{A}}K_{\text{a}}}{[\text{H}^+] + K_{\text{a}}} c_{\text{tot}} \quad (4)$$

ahol A az adott hullámhosszon mért abszorbancia, ε_{HA} és ε_{A} a protonált, illetve deprotonált forma moláris abszorbanciája, $[\text{H}^+]$ a hidrogénion egyensúlyi koncentrációja, K_{a} a savi disszociációs állandó és c_{tot} a fenantrolin származék teljes koncentrációja. Példaként a 4. ábra mutatja be a kísérleti adatokat és az illesztés eredményét a DMP esetében.



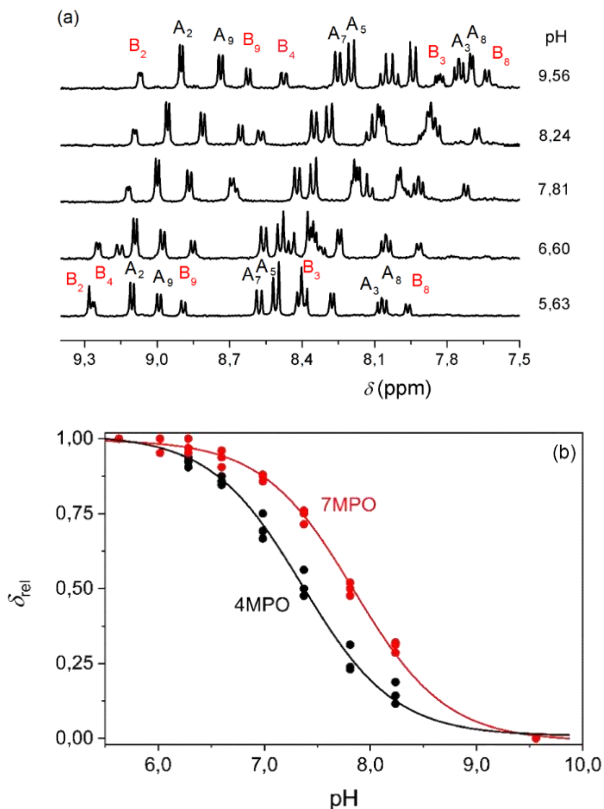
4. ábra. A DMP savi disszociációs állandójának meghatározása öt különböző hullámhosszon kapott kísérleti adatok együttes illesztésével. Mért (pontok) és illesztett (folytonos vonal) abszorbancia a pH függvényében. $c_{\text{DMP}} = 1,0 \times 10^{-4} \text{ M}$, $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 1,0 \text{ M (NaCl)}$.

A szerkezeti izomerek savi disszociációs állandóját azok szétválasztása nélkül ^1H NMR módszerrel határoztuk meg Ehhez

különböző pH értékeken felvettük az izomerelegyek proton NMR spektrumát. Az egyes izomerekhez tartozó jelek eltolódása két jól elkülönülő szigmoid görbét ad a pH függvényében (5. ábra). Ez lehetővé teszi a pK_a -k független meghatározását. A kísérleti adatokat az (5) egyenletet alapján, a nemlineáris legkisebb négyzetek módszerét alkalmazva illesztettük.

$$\delta_{pH} = \frac{\delta_{HA}[H^+] + \delta_A K_a}{[H^+] + K_a} \quad (5)$$

ahol δ_{pH} az adott pH-n mért kémiai eltolódás, δ_{HA} és δ_A a protonált, illetve deprotonált forma kémiai eltolódása, K_a a savi disszociációs állandó és $[H^+]$ a hidrogénion koncentrációja.



5. ábra. A 4MPO és 7MPO savi disszociációs állandójának meghatározása ^1H NMR módszerrel a két izomer elválasztása nélkül. (a): Az izomerelegy ^1H NMR spektruma a pH függvényében. A 4MPO-hoz rendelt csúcsok fekete, a 7MPO-hoz rendelt csúcsok pedig piros betűkkel vannak jelölve. (b): Az izomerek kiválasztott ^1H NMR jeleinek eltolódása a pH függvényében. Az ábrázolt csúcsok (pontok): A₂, A₉ (4MPO); B₂, B₉ (7MPO). A folytonos vonalak az illesztett görbéket jelölik. $c_{\text{tot}} = 1,0 \times 10^{-3} \text{ M}$, $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,10 \text{ M}$ (NaCl).

A meghatározott savi disszociációs állandókat a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat. *A kiindulási phen származékok és az előállított N-oxidok különböző módszerekkel meghatározott savi disszociációs állandói.*

Ligandum	Ligandum	pK_a	Ligandum	pK_a
phen		$5,09 \pm 0,01^a$		
DMP		$5,96 \pm 0,01^b$		
DMP	phenO	$7,10 \pm 0,02^a$		
TMP	DMPO	$8,83 \pm 0,02^b$		
TMP	TMPO	$9,03 \pm 0,03^b$		
5MP	5MPO	$7,40 \pm 0,02^d$	6MPO	$7,50 \pm 0,03^d$
4MP	4MPO	$7,36 \pm 0,03^d$	7MPO	$7,85 \pm 0,02^d$
5KP	5KPO	$6,40 \pm 0,02^d$	6KPO	$6,14 \pm 0,03^d$
5NP	5NPO	$5,41 \pm 0,04^d$	6NPO	$5,27 \pm 0,03^d$

^aKlasszikus pH-potentiometria, $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 1,00 \text{ M}$ (NaNO_3).

^bpH-potenciometriával kombinált UV-látható spektrofotometria. $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 1,00 \text{ M}$ (NaCl).

^cKinetikai méréseinkből kapott pK_a értékek.

^d¹H NMR titrálás. $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,10 \text{ M}$ (NaCl).

Megállapítottuk, hogy az alapvegyületekhez képest az N-oxidok pK_a -ja 1,5-2,5 egységgel nagyobb. Feltételezéseink szerint ez annak következménye, hogy az N-oxidokban egy viszonylag stabil, belső hidrogén kötés kialakulására van lehetőség a parciálisan negatívan töltött O és a N atom között, ami stabilizálja a protont. Lényegében ezzel a szerkezettel értelmezhető az is, hogy a protonált N-oxidok további reakcióban nem vesznek részt a PMS-sel. Azt is megállapítottuk, hogy a savi disszociációs állandók eltérése jól értelmezhető az egyes funkciós csoportok elektronküldő és -szívó hatásával. Az adatok alapján megállapítható, hogy minél közelebb helyezkedik el egy funkciós

csoport a protonálódás helyéhez, annál nagyobb mértékben fejt ki a hatását.

3. Három szimmetrikus 1,10-fenantrolin-mono-*N*-oxid származék (phenO, DMPO és TMPO) esetében részletesen vizsgáltuk a komplexképző sajátságokat néhány átmeneti fémionnal.

Az 1,10-fenantrolin-mono-*N*-oxid származékok koordinációs kémiai sajátságairól csak kevés információ található az irodalomban. Ugyanakkor várakozásaink szerint ezek a vegyületek alkalmasak átmeneti fémionokkal stabil komplexeket képezni, ezért tanulmányoztuk a réz(II) és Ni(II) komplexképződési reakcióit a következő mono-*N*-oxidokkal: phenO, DMPO és TMPO. A phenO-val a Zn(II) komplexek stabilitási állandóit is meghatároztuk.

3.1. Megállapítottuk, hogy a phenO a Cu(II)-, a Ni(II)- és a Zn(II)-ionnal egyaránt stabil komplexet képez és mindhárom esetben a biszkomplex képződése preferált a monokomplexhez képest. Igazoltuk, hogy a phen nagyobb stabilitású komplexeket alkot a phenO-hoz képest, ami azzal értelmezhető, hogy az utóbbi ligandumok esetében a kevésbé kedvezményezett 6 tagú kelátgyűrű alakul ki.

A pH-potenciometriás titrálásokat 1:2 és 1:3 fémion - ligandum koncentrációarány mellett, a teljes pH tartományban el tudtuk végezni, ugyanakkor 1:1 aránynál csapadékkiválást tapasztaltunk minden esetben az enyhén lúgos tartományban, a rendszertől függően különböző pH-n. A meghatározott stabilitási állandókat a 4. táblázat mutatja be. Különböző mértékben, de minden esetben a mono- és biszkomplexek lépcsőzetes stabilitási állandóinak az aránya, a $\log K_1/K_2$, kisebb a statisztikusan várt értéknél, ami arra utal, hogy a biszkomplex képződése kedvezményezett.

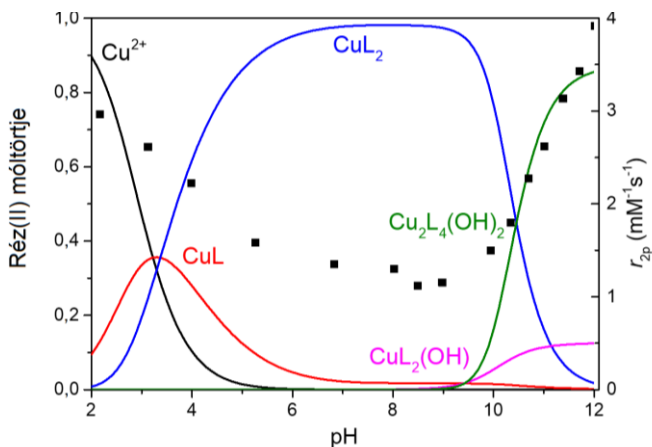
4. táblázat. Az phenO réz(II)-, nikkell(II)- és cink(II)-ionokkal képzett komplexeinek stabilitási állandói. ($\log\beta_{pqr}$). $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,2\text{ M}$ (KCl).

$\log\beta_{pqr}$	phenO			
	Cu(II)	Cu(II)	Ni(II)	Zn(II)
ML	$6,28 \pm 0,04$	$6,61 \pm 0,02^a$	$5,0 \pm 0,01$	$3,43 \pm 0,01$
ML(OH)				$-5,06 \pm 0,01$
ML ₂	$12,98 \pm 0,06$	$13,13 \pm 0,02^a$	$9,9 \pm 0,08$	$6,49 \pm 0,02$
ML ₂ (OH)	$1,98 \pm 0,08$	$1,98 \pm 0,08^a$		
M ₂ L ₄ (OH) ₂	$7,8 \pm 0,03$	$8,4 \pm 0,01^a$		
$\log K_1/K_2^b$	-0,4		0,1	0,37

^aESR módszerrel meghatározott stabilitási állandók.

^b $\log K_1/K_2 = 2 \times \log\beta(\text{ML}) - \log\beta(\text{ML}_2)$.

A titrálási görbék a réz(II)- esetében mono-, bisz- és vegyes hidroxó-komplexek képződésével értelmezhetők. A pH-potenciometriával kombinált UV-látható spektroszkópiái, valamint az ESR spektroszkópiái vizsgálatok egyértelműen kizárják a triszkomplex képződését. A monokomplex stabilitása három nagyságrenddel kisebb a réz(II) – phen rendszerben képződő CuL⁺ komplexhez képest, ami azzal értelmezhető, hogy a 6 tagú kelátgyűrű kialakulásának stabilitáscsökkentő hatását nem tudja kompenzálni a phenO lényegesen nagyobb bázicitása a phen-hez képest. Az ESR eredmények alátámasztják a pH-potenciometriás és UV-látható spektroszkópiái mérések során azonosított komplexek képződését. Az ESR mérésekből meghatározott hiperfinom csatolási állandó (A) alapján megállapítottuk, hogy a biszkomplexben a két nitrogénatom az ekvatoriális síkban koordinálódik a központi fémionhoz.



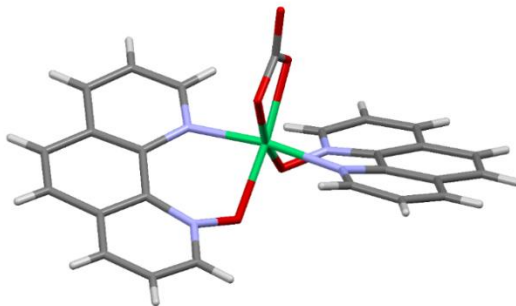
6. ábra. A réz(II) – 1,10-fenantrolin-mono-N-oxid rendszer koncentráció-eloszlása a pH-függvényében kombinált pH-potenciometriás és ESR mérések alapján 1 : 2 koncentráció-aránynál, valamint a pH függő T_2 relaxivitás (■). $c_{phenO} = 3 \text{ mM}$. $I=0,2 \text{ M (KCl)}$, $T = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Vizsgáltuk a rendszer T_2 relaxitásának pH függését és azt tapasztaltuk, hogy a biszkomplex képződésével a relaxitás értéke csökkenni kezd (6. ábra), de az nem csökken le a tiszta oldószerre jellemző relaxitásra. A réz(II) komplexek esetében a fémiontól viszonylag távol elhelyezkedő axiális vízmolekulák protoncseréje általában nem járul hozzá a T_2 relaxitás növekedéséhez, így az eredmények alapján megállapítható, hogy a biszkomplex ekvatoriális síkjában is található koordinált vízmolekula.

A Ni(II) – phenO rendszer esetében igazoltuk, hogy a lúgos pH tartományban vegyes hidroxó és triszkomplex nem képződik. A pH-függő UV-látható spektrumok egy nagy intenzitású d–d átmenethez rendelhető, 480 nm-nél megjelenő abszorpciós maximum kialakulását mutatják pH > 5,0-nél. Ez alapján megállapítottuk, hogy a

biszkomplexben a phenO koordinációja $2 \times (N,O)$ kötésen keresztül jön létre, és a komplex nagy valószínűséggel síknégyzetes geometriájú.

A lúgos minta metanolos oldatának lassú bepárlásával röntgendiffrakciós vizsgálatokra alkalmas narancssárga színű kristályokat nyertünk.



7. ábra: A $[Ni(phenO)_2CO_3]$ röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete.

A röntgendiffrakciós méréseink során kapott eredmények alátámasztják, hogy a biszkomplexben $2 \times (N,O)$ kötés valósul meg. A négy donortom a fémion ekvatoriális síkjában helyezkedik el. Ugyanakkor a kondenzált aromás gyűrűk nem egy síkban vannak, azaz egy torzult szerkezet alakul ki.

A réz(II)- és nikkell(II)- rendszerekhez képest viszonylag kis stabilitású ML^{2+} és ML_2^{2+} komplexek képződése történik meg a Zn(II) - phenO rendszerben. Ebben az esetben a biszkomplex képződése számottevően nem kedvezményezett és a fémion hidrolízise miatt domináns részecskeként nem jelenik meg a vizsgált körülmények között.

3.2. Megállapítottuk, hogy a DMPO és TMPO szelektív komplexképződési reakciókban vesz részt, amennyiben a DMPO csak a Cu(II)-vel, míg a TMPO csak a Ni(II)-vel képez stabilis vízoldható komplexeket. A Zn(II)-vel egyik ligandum esetében sem tapasztalható komplexképződés.

A két ligandummal kapott komplexek stabilitási állandóit az 5. táblázat foglalja össze.

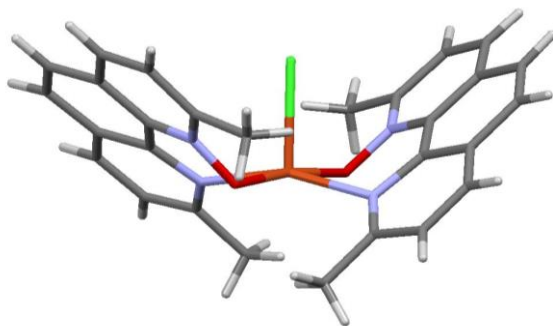
5. táblázat. A réz(II)- és nikkell(II) DMPO-val és TMPO-val képzett komplexeinek stabilitási állandói ($\log\beta_{pqr}$). $T = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,2\text{ M}$ (KCl).

$\log\beta_{pqr}$	DMPO		TMPO	
	Cu(II)	Ni(II)	Cu(II)	Ni(II)
ML	$6,80 \pm 0,01$	N/A	N/A	$5,56 \pm 0,04$
ML(OH)		N/A	N/A	$-2,81 \pm 0,04$
ML(OH) ₂		N/A	N/A	$-12,91 \pm 0,02$
ML ₂	$12,00 \pm 0,02$	N/A	N/A	$11,92 \pm 0,02$
ML ₂ (OH)	$5,87 \pm 0,03$	N/A	N/A	
$\log K_1/K_2^a$	1,60	N/A	N/A	-0,8

$$^a \log K_1/K_2 = 2x \log\beta(ML) - \log\beta(ML_2).$$

A DMPO a réz(II)-ionnal nagyjából fél nagyságrenddel nagyobb stabilitású monokomplexet képez, mint a phenO. Ez vélhetően azzal magyarázható, hogy a metilcsoportok elektronszívó hatása miatt a DMPO bázicitása lényegesen nagyobb a phenO-hoz képest. Ez az eredmény összhangban van a ligandumok pK_a értékeiben tapasztalt különbséggel. A biszkomplexek esetében fordított a stabilitási állandók különbsége, ami a két DMPO ligandum 2-es és a 9-es pozíciókban lévő metil-csoportjainak sztérikus taszításával magyarázható.

A Cu(II)-vel képződő biszkomplexeke kapott anizotróp ESR paramétereket összehasonlítva megállapítható, hogy a phenO-hoz képest a DMPO esetében az A_z lényegesen kisebb, a g_y és g_x különbsége pedig nagyobb, ami a biszkomplex geometriájában történő rombos torzulásra utal. A CuCl_2 és DMPO metanolos oldatának lassú bepárlásával röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatra alkalmas kristályt nyertünk. Ez a ligandum (N,O) donorcsoportjain keresztül történő koordinációját a réz(II)-ionhoz egyértelműen igazolja (8. ábra). Összességében egy négyzetes piramisos geometria jön létre. Az elektronküldő metilcsoportok tasztító hatása miatt a ligandum aromás gyűrűrendszere kifordul a donoratomok által meghatározott síkból.



8. ábra. A $[\text{Cu}(\text{DMPO})_2\text{Cl}]^+$ komplex röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete.

A Ni(II)-ionnak a DMPO ligandummal alkotott bármilyen összetételű komplexének képződése sem pH-potenciometriás, sem spektrofotometriás módszerrel nem volt igazolható vizes oldatban. Ezt azzal értelmeztük, hogy a donoratomokhoz közeli két metilsubstituens szterikus hatása miatt a Cu(II)-ionhoz képest általában sokkal feszebb koordinációs szférájú Ni(II)-ion körül nem tud egy síknégyzetes geometria kialakulni, egy erősen torzult szerkezet létrejötte pedig termodinamikailag nem kedvezményezett.

A Ni(II) – TMPO rendszerben pH-potenciometriás és pH-potenciometriával kombinált UV-látható spektrofotometriás módszerrel tanulmányoztuk a komplexképződést. Megállapítottuk, hogy a biszkomplex képződése jelentős spektrális változással jár. A 480 nm-nél mért intenzív abszorpciós sáv síknégyzetes, diamágneses komplex kialakulásához rendelhető, amiben 2x(N,O) koordináció jön létre.

Az eredmények hasznosítási lehetőségei

A munkánk során 1,10-fenantrolin származékokból egy új vegyületcsaládot állítottunk elő. Az új vegyületek alapvető tulajdonságait leírtuk, de nem vizsgáltuk lehetséges felhasználásukat a gyakorlatban. Közismert, hogy az N-oxidok széleskörű felhasználásra kerülnek a különböző kémiai és biológiai rendszerekben. Ebből kiindulva várhatóan az itt leírt vegyületek is jól hasznosíthatók lehetnek hasonló célokra.

Az 1,10-fenantrolin származékokból képződő N-oxidok specifikus sajátossága a viszonylag merev szerkezet, amiben az N – O kötés és a másik N atom egymáshoz viszonyított helyzete „rögzített”. Ez a sajátosság lehetővé tesz, hogy biológiai rendszerekben ezek a vegyületek más N-oxidokhoz képest szelektív kölcsönhatásokba lépjenek különböző biomolekulákkal. Ez specifikus, az eddigiekhez képest jobban használható markerek és biológiai ágensek kifejlesztéséhez nyithatja meg az utat.

Az N-oxidok ligandumként való alkalmazása elvileg további alkalmazási lehetőségeket tesz lehetővé. A képződő komplexek alkalmasak lehetnek különböző reakciók katalízisére. Az előző megfontolások alapján specifikus kölcsönhatások ekkor sem zárhatók ki. Különösen érdekes kérdés, hogy a többértékű fémionokkal milyen komplexek képződnek, azok milyen reakciókban vehetnek részt. Ebben a vonatkozásban az 1,10-fenantrolin komplexeinek redoxireakciói lehetnek mérvadóak, aminek kiterjedt irodalma van. Az N-oxidokkal képződő komplexek redoxi sajátosságai vélhetően jelentős mértékben függenek az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek minőségétől és számától. Ez elvileg megteremti a lehetőséget arra, hogy a redoxirendszerekben specifikus elvárásoknak megfelelő komplexek

kerüljenek alkalmazásra. Elektrokémiai szempontból különösen érdekes lehetőség az *N*-oxidokkal képződő komplexek alkalmazása elektródok módosítására.



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/391/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Najóczki Ferenc
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10069147

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. Lihi, N., May, N. V., Udvardy, A., **Najóczki, F.**, Bonczidai-Kelemen, D., Diószegi, R., Vargáné Szalóki, D., Sánta, S. O., Fábán, I.: Complexes of 1,10-phenanthroline-mono-N-oxides with copper(II) and nickel(II) in aqueous solution and solid phase.
Inorg. Chim. Acta. 557, 1-11, 2023. ISSN: 0020-1693.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2023.121715>
IF: 2.7
2. **Najóczki, F.**, Szabó, M., Lihi, N., Udvardy, A., Fábán, I.: Synthesis and Characterization of 1,10-Phenanthroline-mono-N-oxides.
Molecules. 26 (12), 1-19, 2021. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26123632>
IF: 4.927
3. **Najóczki, F.**, Bellér, G., Szabó, M., Fábán, I.: Substituent effect on the N-oxidation of 1,10-phenanthroline derivatives by peroxomonosulfate ion.
New J. Chem. 41 (18), 9947-9953, 2017. ISSN: 1144-0546.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C7NJ01860F>
IF: 3.201

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,828

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 10,828

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományterületi ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.07.03.

