



**Pb(II) és Cd(II) nehézfémionok kölcsönhatása  
hidroxámsavakkal**

doktori (PhD) értekezés

Bátka Dávid

Debreceni Egyetem  
Természettudományi Doktori Tanács  
Kémia Doktori Iskola  
Debrecen, 2007

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TEK Kémiai Doktori Iskola koordinációs kémiai programja keretében készítettem 2003-2007. között, és ezúton benyújtom a Debreceni Egyetem TEK doktori (Ph.D.) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2007. március 8.

Bátka Dávid

Tanúsítom, hogy Bátka Dávid doktorjelölt 2003-2007. között a fent megnevezett Doktori Iskola koordinációs kémiai programja keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglaltak a jelölt önálló munkáján alapulnak, az eredményekhez önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2007 március 8.

Dr. Farkas Etelka

**Pb(II) és Cd(II) nehézfémionok kölcsönhatása hidroxámsavakkal**

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

Írta: **Bátka Dávid**, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia doktori iskolája  
(koordinációs kémia programja) keretében

Témavezető: **Dr. Farkas Etelka**

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. ....  
tagok: Dr. ....  
Dr. ....

A doktori szigorlat időpontja: 2007. ....

Az értekezés bírálói:

Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. ....  
tagok: Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....  
Dr. ....

Az értekezés védésének időpontja: 2007 . ....

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm *Dr. Sóvágó Imre* és *Dr. Fábíán István* korábbi és jelenlegi tanszékvezető egyetemi tanároknak, hogy lehetővé tették számomra doktori munkám elkészítését a Tanszéken.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Dr. Farkas Etelka* egyetemi tanárnak sokoldalú segítségével, hasznos tanácsaiért és biztatásáért.

Köszönöm *Dr. Buglyó Péter* egyetemi docensnek a vegyületek előállításánál nyújtott nagyfokú segítségét.

Köszönettel tartozom *Dr. Bányai István* tanszékvezető egyetemi tanárnak az NMR spektroszkópiás, *Dr. Kéki Sándor* egyetemi docensnek a tömegspektrometriás mérésekben, *Dr. Lázár István* egyetemi docensnek a szintetikus munkában nyújtott segítségért és *Dr. Pócsi István* tanszékvezető egyetemi docensnek a deszferrikoprogén rendelkezésre bocsátásáért.

Köszönöm *Hüse Ilona* és *Dr. Gönczy Árpádné* technikusoknak a laboratóriumi munkában való segítségüket.

Köszönöm a *Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport* minden jelenlegi és volt tagjának a hasznos tanácsaikat, valamint a munkám elvégzéséhez biztosított baráti légkört.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családom, azon belül is feleségem, *Seprényi Ágnes* támogatását, türelmét, továbbá az aminosavak szintézisében nyújtott segítségét.



## TARTALOMJEGYZÉK

1	BEVEZETÉS .....	1
2	IRODALMI ELŐZMÉNYEK.....	6
2.1	A fémionok környezeti kémiája .....	6
2.2	A két vizsgált fémion koordinációs kémiája .....	8
2.3	A hidroxámsavak jellemzése .....	10
2.4	A hidroxámsavak sav-bázis sajátságai .....	13
2.5	A hidroxámsavak és származékaik komplexképző sajátságai .....	14
2.6	Célkitűzések .....	25
3	KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK .....	26
3.1	Felhasznált vegyszerek és vizsgált ligandumok .....	26
3.2	Az új ligandumok előállítása .....	27
3.3	Alkalmazott eszközök, módszerek és kísérleti körülmények .....	30
3.3.1	pH potenciometria.....	30
3.3.2	NMR spektroszkópia .....	34
3.3.3	Elektro-spray ionizációs tömegspektrometria.....	35
4	EREDMÉNYEK .....	37
4.1	A vizsgált ligandumok sav-bázis sajátságai .....	37
4.2	Egyszerű monohidroxámsavak Cd(II)- és Pb(II)-komplexei.....	43
4.3	DFB modell-dihidroxámsavak Cd(II)- és Pb(II)-komplexei .....	46
4.4	A két természetes trihidroxámsav Cd(II)- és Pb(II)-komplexei .....	58
4.5	Pb(II)-aminohidroxámsav rendszerek .....	64
4.6	Pb(II)-imidazolhidroxámsav rendszerek .....	78
5	ÖSSZEFOGLALÁS.....	90
6	SUMMARY .....	93
7	HIVATKOZÁSOK .....	98
8	FÜGGELÉK.....	106

## 1 BEVEZETÉS

A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén már közel két évtizede foglalkoznak a hidroxámsavakkal. Közismerten a hidroxámsavak jelentősége jó komplexképző tulajdonságukon alapul. A mikroorganizmusok által termelt hidroxámsav alapú sziderofórok az alacsonyabb rendű élőlényekben a vas(III)ion felvételében, tárolásában és szállításában játszanak szerepet, amit a magasabb rendű élőlényekben különböző fehérjék végeznek (transzferrin, ferritin). A sziderofórokban általában három funkciós csoport található egymáshoz képest olyan elrendezésben, hogy az oktaéderes geometriájú vas(III)ion koordinációs szféráját monomer komplexben telíteni tudják. Ezen képződő komplexek kiugróan nagy stabilitása miatt a vas(III)ion hidrolízisét meggátolva fiziológiás pH-n megfelelően nagy koncentrációban hozzáférhetővé válik a fémion a mikroorganizmusok számára. A sziderofórok egyik képviselőjét, a deszferrioxamin B-t (DFB) régóta használják a Desferal gyógyszer hatóanyagaként Fe(III) felesleg és Al(III) szervezetből történő kivonására. A hidroxámsavak sziderofórbeli biológiai szerepe mellett számos élettani hatás (pl. antitumor, antibiotikus) ismert. Az utóbbi években kiterjedten tanulmányozzák a metalloenzim-inhibíciós képességüket is, ahol az enzim aktív centrumában lévő fémionhoz koordinálódva a hidroxámsavak képesek a szubsztrát molekula kötődését meggátolni, ezáltal az enzim működését blokkolni.

Számos hidroxámsav vas(III)ionnal és több egyéb fémionnal alkotott rendszerei mára már sok szempontból felderítettnek mondhatóak. A toxikus hatású Cd(II) és Pb(II) nehézfémionok hidroxámsavakkal alkotott rendszereiről azonban mindmáig csak kisszámú irodalmi közlemény született. Mivel ezen nehézfémionok nagy mennyiségben kerülnek felhasználásra, amely során a környezetbe jutva, onnan potenciálisan a szervezetbe kerülve időben elhúzódó, széles spektrumú mérgezést okozhatnak, ezért nagy jelentőségű, hogy legyen ismert módszer a szervezetből való kivonásukra. Ezek alapján célunk volt a Cd(II)- és Pb(II)-ionok és a hidroxámsavak közötti kölcsönhatás minél teljesebb felderítése, amely azzal kapcsolatban is szolgálhat információval, hogy pl a gyógyászatban jelenleg is alkalmazott DFB, vagy más szintetikus hidroxámsavak alkalmasak lehetnek-e ezen nehézfémionok stabilis komplexbe vitelére, ezáltal a környezetből, vagy az

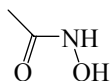
(emberi) szervezetből való kivonására. A céljaink eléréséhez méréseket végeztünk számos hidroxámsavval, amelyek nagy változatosságot mutattak a hidroxámsavcsoportok számát és a kapcsolódó szubsztituenseket tekintve is. Összességében 26 ligandum vizsgálata történt Pb(II)-, tizenöté pedig Cd(II)-ionnal. Három ligandum előállítására módszert dolgoztunk ki, további három esetben volt szükség reproduktív szintézisre.

A vizsgálatokhoz elsősorban vizes közegbeli pH-potenciometriás méréseket végeztünk, majd az oldategyensúlyi modell alátámasztására és a képződő komplexek kötémódjának felderítésére szerkezetvizsgáló módszereket:  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiát és tömegspektrometriát alkalmaztunk.

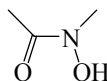
A jelen doktori munka keretein belül vizsgált ligandumok protonált formáinak képlete az 1. ábrán csoportokba foglalva látható.

monohidroxámsavak:

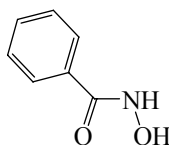
- egyszerű monohidroxámsavak (HA):



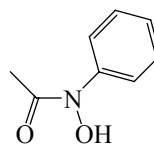
Acetohidroxámsav  
*N*-hidroxiacetamid  
**(Aha)**



*N*-Metil-acetohidroxámsav  
*N*-hidroxi-*N*-metilacetamid  
**(*N*-Me-Aha)**

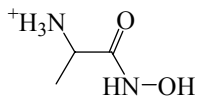


Benzohidroxámsav  
*N*-hidroxi-benzamid  
**(Bha)**

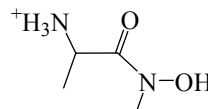


*N*-Fenil-acetohidroxámsav  
*N*-fenil-*N*-hidroxiacetamid  
**(*N*-Ph-Aha)**

- aminohidroxámsavak<sup>a</sup>:

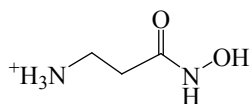


$\alpha$ -Alaninhidroxámsav  
*N*-hidroxi- $\alpha$ -alanilamid  
**( $\alpha$ -Alaha) H<sub>2</sub>A<sup>+</sup>**

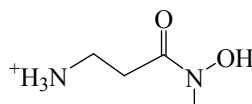


*N*-Metil- $\alpha$ -alaninhidroxámsav  
*N*-hidroxi-*N*-metil- $\alpha$ -alanilamid  
**(*N*-Me- $\alpha$ -Alaha) H<sub>2</sub>A<sup>+</sup>**

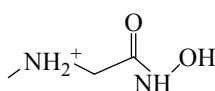
<sup>a</sup> Az aminohidroxámsavak esetén a szisztematikus nevek az aminocsoportot semleges formában tartalmazzák



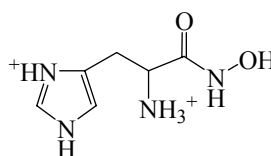
$\beta$ -Alaninhidroxámsav  
*N*-hidroxi- $\beta$ -alanilamid  
**( $\beta$ -Alaha)**  $H_2A^+$



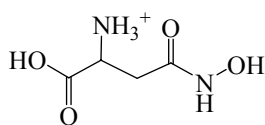
*N*-Metil- $\beta$ -alaninhidroxámsav  
*N*-hidroxi-*N*-metil- $\beta$ -alanilamid  
**(*N*-Me- $\beta$ -Alaha)**  $H_2A^+$



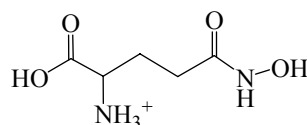
Szarkozinhidroxámsav  
*3*-aza-butánsav-*N*-hidroxiamid  
**(Sarha)**  $H_2A^+$



*L*-Hisztidinhidroxámsav  
*L*-*N*-hidroxi-hisztidilamid  
**(Hisha)**  $H_3A^{2+}$

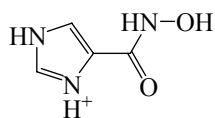


Aszparaginsav- $\beta$ -hidroxámsav  
*L*-*N*<sup>4</sup>-hidroxiaszparagin  
**(Asp- $\beta$ -ha)**  $H_3A^+$

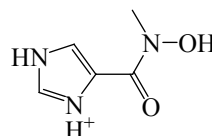


Glutaminsav- $\gamma$ -hidroxámsav  
*L*-*N*<sup>5</sup>-hidroxiglutamin  
**(Glu- $\gamma$ -ha)**  $H_3A^+$

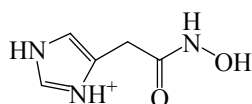
- imidazolhidroxámsavak ( $H_2A^+$ ):



Imidazol-4-karbohidroxámsav  
*N*-hidroxi-imidazolínium-4-karboxamid  
**(Im-4-Cha)**

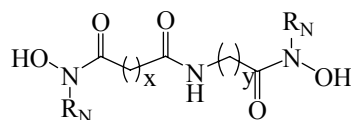


*N*-Metil-imidazol-4-karbohidroxámsav  
*N*-hidroxi-*N*-metil-imidazolínium-4-  
karboxamid  
**(*N*-Me-Im-4-Cha)**



Imidazol-4-acetohidroxámsav  
*2*-(4-imidazolínium)-*N*-  
hidroxiacetamid  
**(Im-4-Aha)**

DFB modell dihidroxámsavak (H<sub>2</sub>A):



R<sub>N</sub> = -CH<sub>3</sub>

x = 2, y = 5 5-aza-4-oxoundekánsav-*N,N'*-dihidroxi-*N,N'*-dimetildiamid  
(**2,5-DIHA**)

x = 3, y = 4 6-aza-5-oxoundekánsav-*N,N'*-dihidroxi-*N,N'*-dimetildiamid  
(**3,4-DIHA**)

x = 3, y = 3 5-aza-6-oxodekánsav-*N,N'*-dihidroxi-*N,N'*-dimetildiamid  
(**3,3-DIHA**)

x = 2, y = 4 5-aza-4-oxodekánsav-*N,N'*-dihidroxi-*N,N'*-dimetildiamid  
(**2,4-DIHA**)

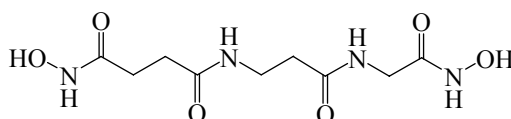
x = 2, y = 3 5-aza-4-oxononánsav-*N,N'*-dihidroxi-*N,N'*-dimetildiamid  
(**2,3-DIHA**)

x = 2, y = 2 4-aza-5-oxooktánsav-*N,N'*-dihidroxi-*N,N'*-dimetildiamid  
(**2,2-DIHA**)

R<sub>N</sub> = -H

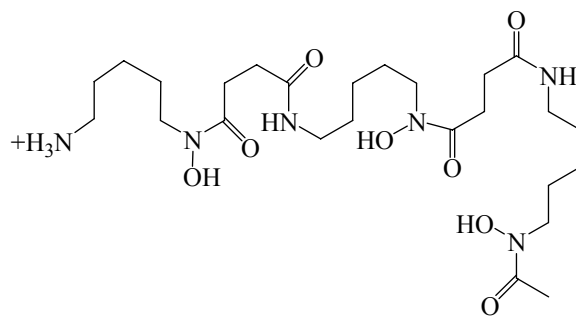
x = 2, y = 5 5-aza-4-oxoundekánsav-*N,N'*-dihidroxidiamid  
(**2,5-*H,H*-DIHA**)

x = 2, y = 2 4-aza-5-oxooktánsav-*N,N'*-dihidroxidiamid  
(**2,2-*H,H*-DIHA**)

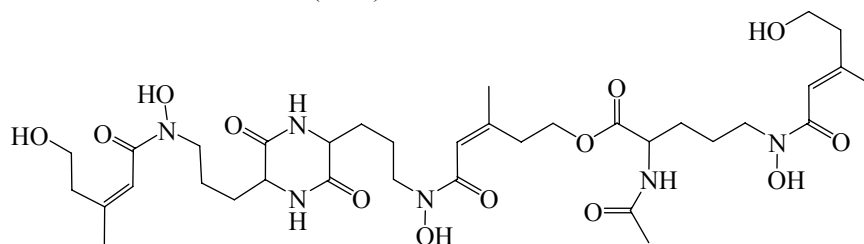


3,7-diaza-4,8-dioxoundekánsav-*N,N'*-dihidroxidiamid  
(**2,2,1-*H,H*-DIHA**)

trihidroxámsavak:



Deszferrioxamin B  
(DFB)  $H_4A^+$



Deszferrikoprogén  
(DFC)  $H_3A$

1. ábra: A vizsgált liganudmok protonált formáinak szerkezeti képlete

## 2 IRODALMI ELŐZMÉNYEK

### 2.1 *A fémionok környezeti kémiája*

A kadmiumot a XX. század eleje óta használják nagy mennyiségben festék alapanyagként, ötvözőként és akkumulátorokhoz. Szállóporai a környezetre és az emberi szervezetre is káros hatással vannak.<sup>1</sup> A tüdőn keresztül a szervezetbe jutott kadmium(II) élettani hatását már széles körben vizsgálták, amelyek szerint a toxikus hatás alapjának a cinktől szoftabb karakterét tartják, ezáltal a cinket részben kiszoríthatja a kén donoratommal alkotott koordinációs vegyületeiből, amely számos betegséget okozhat, pl.: magas vérnyomást, hasnyálmirigy-, máj- és vesekárosodást, valamint csontritkulást. A kadmium(II) jelenlétéhez köthető rákkeltő hatást is említenek.<sup>1,2</sup> Mindezek ellenére újabban néhány kadmium(II) komplex potenciális rákellenes hatását tanulmányozták, mivel azok képesek lehetnek a ciszplatinhoz hasonlóan DNS-hez való kötődésre és hasításra.<sup>3</sup>

Az ólom és vegyületeinek megjelenésével, hatásaival, a mérgezés folyamataival és tüneteivel több átfogó tanulmányban foglalkoztak.<sup>4</sup> Az ólomot már több mint 3000 éve hasznosítják, kezdetben magát a fémot, könnyű alakíthatósága, korrózióval szembeni ellenállósága és hozzáférhetősége miatt, habár bizonyos mérgezéses tüneteket, mint a hashajtóhatás és álmatlanság, már Hippokratész is az ólom jelenlétéhez kötötte.<sup>5,6</sup> Az ipari forradalommal a felhasználás áttolódott a szervetlen vegyületekre (pl.: festékipar), majd a szerves származékok is egyre nagyobb jelentőségűvé váltak.<sup>7</sup> Az ólommérgezésért leginkább felelőssé az ólom-alapú festékek és az 1920-as évek óta kopogásgátló üzemanyagadalékként használt fémorganikus ólom-tetraetil tehetők. Ez utóbbi kiemelten nagy veszélyt jelent a környezetre, mivel illékony, és a kipufogógázok szállóporaival a levegőbe kerülve nagy területeket szennyez. Felismerve a használatával fellépő veszélyeket, számos országban a '80-as évektől kezdve *t*-butil-metilketonnal helyettesítették az ólom-tetraetilt, azonban az addig kibocsájtott nagy mennyisége és viszonylag nagy stabilitása miatt a környezetre kifejtett káros hatása évek múltán is csak kismértékben csökkent. Az ólom-organikus vegyület további veszélye, hogy a levegőben terjedő szállópor apró mérete miatt könnyen jut át a tüdőhólyagocskák sejtfalán, ahonnan a vérkeringéssel szétterjed a szervezetben, és azonos mennyiségű szervetlen ólom-származékhoz képest nagyobb ólomterhelést jelent.<sup>7,8</sup>

A különféle formában a szervezetbe került fém kb. 10 %-a szívódik fel, a többi kiürül.<sup>7</sup> A megkötődött mennyiség a véráramba kerülve, ott a vörösvérsejtekhez kötődve jut el a csontokig, ahol az Pb(II) állomány ~90 %-a tárolódik a Cd(II)-ionhoz hasonlóan hosszú évekig ( $t_{1/2}$  20 év).<sup>7</sup> A lassú kioldódás és a folyamatos Pb(II)-terhelés miatt egy állandó, magas Pb(II)szint áll fenn a szervezetben, amely a mérgezésért felelős. A sejtekbe passzív transzporttal vagy különféle ioncsatornákon át kerül be, megfigyelhető dúsulással a vesében és a májban.<sup>9,10</sup> Megállapították, hogy az Pb(II) elsődleges kötőhelyeiként a nukleinsavak, proteinek és sejtmembránok tiol- és foszfátcsoportjai szolgálnak,<sup>9,11,12</sup> azonban leírták a Ca(II)- és Zn(II)-ionok helyettesítését Pb(II)-ionnal számos metalloenzimben.<sup>13,14,15</sup> Mivel a Ca(II) nagy szerepet játszik többek között az idegingerület továbbításában, az izomműködésben és a hormonháztartásban, ezért enzimeinek defektusa számos elváltozáshoz vezet.<sup>16</sup> A hem bioszintézisében résztvevő Zn(II)-tartalmú metalloenzimek (pl.: PBS, ALAD) inhibícióját is részletesen leírták.<sup>17,18</sup> Ezt a hatást teszik leginkább felelőssé a vérszegénység kialakulásában.<sup>19</sup>

Ezen néhány példa mellett az ólommérgezés molekuláris folyamatai még nagyrészt felderítetlenek, habár a tüneteket már részletesen vizsgálták, amelyek a veszélytelenebb izomgörcs, vagy álmatlanságtól a májkárosodásig, vese-elégtelenségig terjednek, bizonyos esetekben akár bénulás, vagy kóma is előfordulhat.<sup>20</sup> Dietert és Piepenbrink vizsgálatában azt emelte ki, hogy az ólom(II) mérgezés korábban felsorolt célpontjai mellett az immunrendszert gyengítő hatása kiemelten fontos, mivel az nem közvetlen mérgezéses tüneteket eredményez, hanem az ólom által még nem tisztázott okok miatt legyengített immunrendszer hibás működése okozza a későbbi szövődményeket, ezzel is kiemelve, alátámasztva a fiatalok veszélyeztetett helyzetét, és a megelőző lépéseket.<sup>21</sup>

A sok átfogó tanulmány alapján már régen egyértelművé vált, hogy erősen vissza kell szorítani az ólom felhasználását, ezek ellenére a környezet ólomterhelése csak kis mértékben csökkent, mivel a talajban az ólom nagy része immobilis formában kötött, melynek eredménye az, hogy a földtani mérések szerint a korábbi (átlagos) szint 100-1000-szerese a mai ólomterhelés.<sup>19</sup> Az Amerikai Egyesült Államokban az ólomot még ma is úgy tartják számon, mint az egyik legjelentősebb szennyező elemet.<sup>22</sup>

A környezetbe került kadmium(II)- és ólom(II)ionok eltávolítása a feladatok széles spektrumát jelenti a kutatóknak. Ezek között van (i) az (ipari) szennyvizekben levő nehézfémionok eltávolítása, amelyekre egyre több, eltérő elven alapuló módszer ismert (lecsapás, szelektív komplexbe vitel, stb.),<sup>23</sup> (ii) a szennyezett talaj nehézfémion-szintjének csökkentése (adszorpció, magukban ólmot dúsító növények termesztése, majd megsemmisítésük során a megnövekedett nehézfémion tartalmú maradék veszélyes hulladékként való tárolása).<sup>24,25,26,27</sup> Az emberi szervezetbe került Pb(II)-ion kivonására kidolgozott módszerek kis szelektivitásúak és számos mellékhatásuk ismert. A jelenleg használt módszerek kelátképzésen alapulnak: EDTA (etiléndiammintetraacetát), DMSA (mezo-2,3-dimerkaptoszukcinát), DPA (D-penicilamin) vagy BAL (2,3-dimerkaptopropanol) oldatát adják be a betegeknek.<sup>28,29</sup> A Cd(II)-ion eltávolítására hasonló elven alapuló molekulákat (DMSA, BAL) vagy vitaminokat, hormonokat is alkalmaznak.<sup>2,30</sup>

Az új ligandumok tervezéséhez rendelkezésre álló egyre több információ egyre gyorsuló ütemű kutatást tesz lehetővé a gyógyászatban alkalmazható új, hatásos kelátképzők kifejlesztésében. Mindehhez azonban alapvető a fémionok koordinációs sajátosságainak és az adott ligandumtípussal, jelen esetben a hidroxámsavakkal való kölcsönhatásuknak az ismerete.

## ***2.2 A két vizsgált fémion koordinációs kémiája***

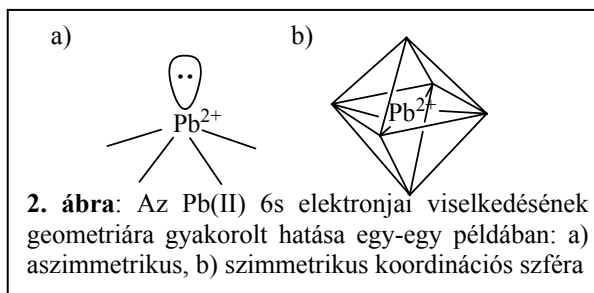
A két fémionban közös, hogy mindkettő +2 oxidációs számú állapotában stabilis. Az Pb(IV) is képez koordinációs vegyületeket, amelyeknek azonban széleskörű oxidatív hatása ismert.<sup>31,32,33</sup> A +2 oxidációs állapotú ionok komplexei nem könnyen vihetők redoxi-reakcióba, mindkét nehézfémion viszonylag nagyméretű, kis elektronegativitással rendelkezik (ionméret oktaéderes szférában: Cd(II) 109 pm, Pb(II) 133 pm; Pauling-féle elektronegativitás: Cd(II) 1,5, Pb(II) 1,6), azonban számos egyéb tulajdonságaiban, mint pl. a hard-szoft karakterben, eltér egymástól.<sup>34</sup>

A Cd(II)-ion egy  $4d^{10}$  vegyértékelektronszerkezettel jellemezhető fémion, kristálytér-stabilizációs energia híján, hasonlóan a Zn(II)-ionhoz, többféle geometriával is képez komplexeket, a legelterjedtebb azonban a nagy ionméret

miatti oktaéderes geometria.<sup>34</sup> Jellemző a fémionra a nitrogén, de még inkább a kén donortom preferencia (szoft karakter), így a fehérjékben az oldalláncbeli tiolátcsoportokhoz való koordináció a meghatározó.<sup>35,36</sup>

Az ólom(II) koordinációs kémiája minden téren nagy változatosságot mutat.<sup>37,38,39</sup> A donortomok minősége és száma ugyanúgy széles határok között változik, mint a képződő komplexek geometriája. Az ólomkomplexek szerkezetére alapvető hatással van a 6s vegyértékelektronjainak viselkedése azáltal, hogy azok részt vesznek-e, vagy sem (sztereokémiaiilag aktív magányos pár) a koordinációs kötés kialakításában. Ezt a hatást először Lawton és Kokotailo figyelte meg 1972-ben<sup>40</sup>, és azóta széles körben vizsgálják.<sup>38,39</sup> A 6s elektronok viselkedése, amely analóg más ionok magányos elektronjaival, leírható a hibridizáció, vagy a VETE elmélettel is.<sup>31,41</sup> A 6s elektronok viselkedésének pl. a geometriára és a koordinációs számra gyakorolt hatására egy-egy szemléltető példa a 2. ábrán látható.

Azon komplexekben, amelyekben a 6s<sup>(2)</sup> elektronok nem vesznek részt a koordinatív kötés kialakításában (2./a ábra), azok p pályá jellegű nemkötő elektronokként viselkednek, ami miatt egy aszimmetrikus



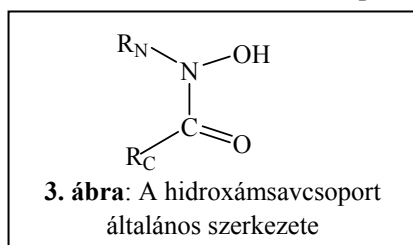
koordinációs szféra, kisebb számú (< 6), döntően hard karakterű (O) donortomokkal való kölcsönhatás jellemző, amelyek nagyobb kötés távolsággal, elsősorban ionos kötésekkel kapcsolódnak. A másik esetben (2./b ábra) az s elektronok p pályákkal való keveredése (sp hibridizáció) során teljesen gömbszimmetrikus komplexek képződnek, ahol kovalensebb, erősebb kötések lesznek jellemzőek a nagyobb számú ( $\geq 8$ ), szoftabb karakterű (S, Br, I) donortomokkal való kölcsönhatásban. A nagyszámú kísérleti eredmény ellenére, a sok kivételes viselkedés miatt nem lehet előre megjósolni, hogy egy adott donortom-készletből mennyit, és hogyan fogad a fémion, és milyen geometriájú lesz a képződő komplex. Ezen okok nehezítik az ólom(II)komplexekre vonatkozó elméleti számításokat, amelynek viszont egy szelektív ligandum kifejlesztésében nagy szerepük lehet.<sup>4</sup>

A Cd(II)- és az Pb(II)-komplexek összetételének, stabilitásának meghatározására egyik alapvető módszer a pH-potenciometria, ugyanis a komplexek oldatbeli szerkezetének felderítését UV-látható spektrofotometriával a Cd(II) esetén a telített vegyértékelektronhéj, az Pb(II)-komplexeknél a 6s elektronok távoli UV elnyelése és ennek a ligandum-koordinálódásra való érzéketlensége nehezíti. Az irodalomban azonban ismert az Pb(II) hidrolízisének és kén-donoratomokkal rendelkező ligandumokkal alkotott komplexeinek tanulmányozása a ligandum→fém töltésátviteli sávjának követésével.<sup>42,43,44,45</sup>

A <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópia alkalmazása mellett ismert mindkét fémionnak az NMR aktív izotópján való mérés is, ezek a kadmium esetén a <sup>111</sup>Cd és a <sup>113</sup>Cd; NMR vizsgálatokhoz az utóbbit használják (I = ½, érzékenység: a <sup>1</sup>H-hez viszonyítva 1%, ~ 800 ppm hasznos tartomány) és az ólomnál a <sup>207</sup>Pb (I = ½, érzékenység: a <sup>1</sup>H-hez viszonyítva 0,2 %, > 1000 ppm hasznos tartomány). Az irodalomban több közlemény foglalkozik <sup>113</sup>Cd-NMR spektroszkópiával, amelyek egy része azt sikerrel alkalmazza, azonban több esetben a módszer nem volt érzékeny a tanulmányozott folyamatok követésére.<sup>46,47</sup> A <sup>207</sup>Pb-NMR technikát alkalmazták mind Pb(IV)- mind Pb(II)-komponensek vizsgálatára. A <sup>207</sup>Pb-NMR és a kétdimenziós (<sup>1</sup>H-<sup>207</sup>Pb-NMR) technikák az Pb(II) és proteinek közötti kölcsönhatás tanulmányozásában új eredményeket hoztak.<sup>48</sup> A jelet befolyásoló nagyszámú paraméter miatt oldatbeli szerkezetek felderítésére azonban sok esetben nem találták eredményesnek.<sup>45,49,50,51,52</sup>

### 2.3 A hidroxámsavak jellemzése

Hidroxámsavaknak nevezzük azon molekulákat, amelyek tartalmazzák a 3. ábrán látható hidroxámsavcsoportot.

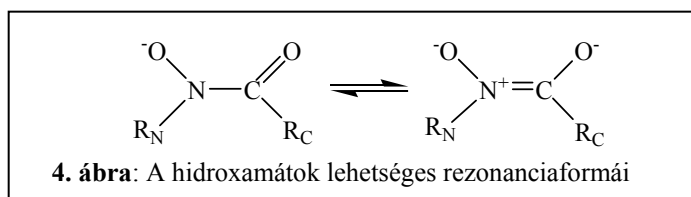


A hidroxámsavak előállítása legtöbbször hidroxilamin és aktív acilcsoportot tartalmazó karbonsav származékok (RCOX, X = pl -Cl, -OR, stb.) reakciójával történik.<sup>53</sup> Ha a nitrogénatomhoz kapcsolódó szubsztituens, az R<sub>N</sub> = H, akkor primer, amennyiben

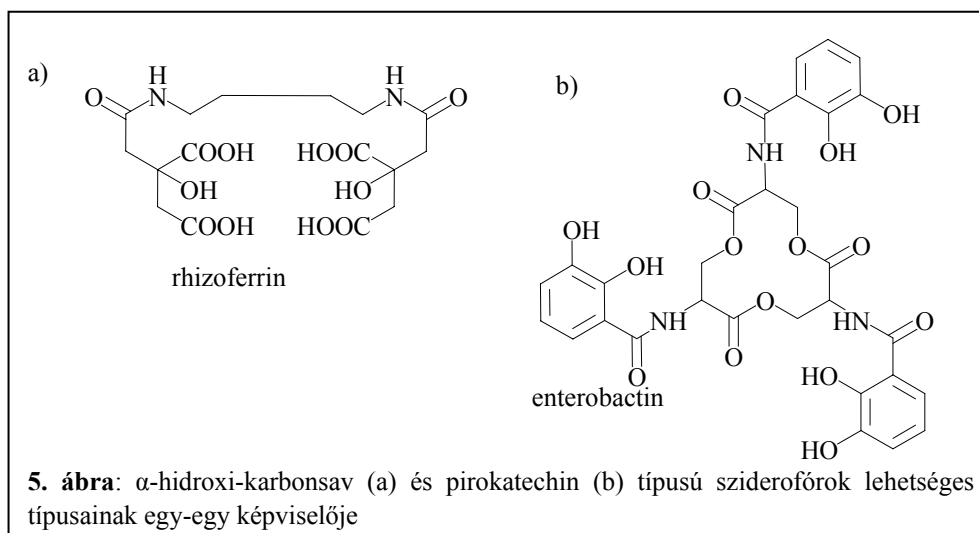
hidrogéntől eltérő egyéb szerves funkciós csoport, abban az esetben szekunder hidroxámsavról beszélünk. Csoportosításuk történhet a funkciós csoportok száma szerint is. Amennyiben egy hidroxámsavcsoportot tartalmaz a ligandum, akkor mono-, két, illetve három csoport esetén di-, illetve trihidroxámsavakról beszélünk.

Az 3. ábrán bemutatott szerkezet a töltésdelokalizáció miatt a nitrogén és a karbonil-szén közötti kötés kettős kötés jellegűvé válik, ezért a gátolt rotáció miatt geometriai izoméria lép fel és több izomer jelenlétét eredményezi, amelyeket  $^1\text{H-NMR}$  mérésekkel igazoltak.<sup>54</sup> Bizonyították azt is, hogy a különböző szubsztituensek alapvető hatással vannak az egyensúlyban levő izomerek arányára.<sup>55</sup> Az  $\text{R}_\text{N}$ -ként hidrogént tartalmazó acetohidroxámsavnál a cisz forma adódott stabilisabbnak, míg nagyobb méretű (metil-, fenil-) csoportokat tartalmazó ligandumoknál a transz forma a stabilisabb oldatfázisban.<sup>56</sup> A cisz(Z) formát a szolvatáció során a koordinált vízmolekulák is stabilizálják, gázfázisban a transz forma a kisebb térbeli gátlás miatt kedvezményezettebb.<sup>57</sup> Szintén NMR mérésekkel támasztották alá a hidroxámsavak protonvesztett formáinak, a monohidroxamátok-

nak a két lehetséges rezonancia-formáját is, amelyek a 4. ábrán láthatóak.<sup>58</sup>



A hidroxámsavak régóta ismert ligandumcsalád, ezzel kapcsolatban 1943-ban már összefoglaló közlemény is megjelent.<sup>59</sup> A viszonylag korai felfedezés ellenére ez a vegyületcsalád az érdeklődés középpontjába csak akkor került, amikor felismerték, hogy bizonyos természetes vegyületek is tartalmaznak hidroxámsavcsoportokat és sikerült is biológiai rendszerekből ilyen molekulákat izolálni. Ezen vegyületcsalád összefoglaló neve a korábban is említett sziderofórok.<sup>60,61,62</sup> A sziderofórok a fémionhoz koordinálódó donorcsoport minőségétől függően három csoportra tagolhatóak. Lehetnek hidroxamát típusúak, melyre példa az 1. ábrán bemutatott DFB illetőleg a DFC. Szintén lehetnek az e munka keretében nem vizsgált hidroxikarboxilát (5./a ábra) vagy katecholát (5./b ábra) típusúak. Ezek egy-egy képviselőjének protonált formája az 5. ábrán látható.



A természetes siderofórok három, ritkán csak kettő donorcsoportot tartalmaznak, előbbiek a vas(III)iont oktaédes koordinációjú monomer komplexben kötik, utóbbiakkal 2:3 arányú vas(III)-siderofór komplexek képződnek.<sup>60,62,63</sup> Feltételezik a siderofórok szerepét a Mo(VI)-felvételben is.<sup>64</sup> A hidroxámsavak azonban nemcsak a vas(III)ionnal (vagy Mo(VI)-tal) képesek stabilis kölcsönhatást kialakítani. Az utóbbi években kiemelt figyelmet kap az a tény, hogy azáltal, hogy képesek számos biológiailag aktív fémionokkal komplexeket alkotni, lehetővé válik, hogy enzimek aktív centrumában levő fémionok szabad koordinációs helyeit ezen ligandumok lekössék, ílymódon reverzibilisen megátolják a szubsztrát kötődését. Ilyen metalloenzim-inhibíciós hatást mutattak ki az egyszerű acetohidroxámsav esetén, amely hatásos blokkolója pl a Ni(II)-tartalmú ureáznak,<sup>65,66</sup> míg a prolil-leucil-glicinhidroxámsav a kollagenáz enzim inhibitora.<sup>67</sup> Az utóbbi néhány évben igen nagy az érdeklődés a hidroxámsavak számos Zn(II)-tartalmú mátrixmetalloproteináz (MMP) enzimek szelektív, igen hatásosnak bizonyult inhibíciós hatásának tanulmányozására, melyről több összefoglaló közlemény is beszámol.<sup>68</sup> A metalloenzim-inhibíció szelektivitása, a molekuláris felismerés jelentősen befolyásolható a hidroxámsavcsoporthoz kapcsolódó szénlánc szerkezetével, amely segít az enzim kötőhelyének azonosításában és a kölcsönhatás erősítésében másodlagos kölcsönhatások (pl. H-kötés) kialakításával.<sup>69,70</sup>

### 2.4 A hidroxámsavak sav-bázis sajátosságai

A hidroxámsavak egyértékű gyenge savak, a pK értékük függ a szubsztituensektől, de jellemzően 9 körüli.<sup>62,71</sup> A hidroxilcsoport deprotonálódásával képződő monoanionos forma, a hidroxamát, NMR mérésekkel bizonyítottan az 4. ábrán feltüntetett kétféle határszerkezettel jellemezhető.<sup>58</sup> A nitrogén nemkötő elektronpárja részben delokalizálódhat a C-N kötésen, és így a nitrogéneen részleges pozitív, a karbonil-oxigéneen részleges negatív töltés alakul ki, amely stabilizálja a kialakult szerkezetet. Az R<sub>N</sub>-helyzetben lévő elektronküldő szubsztituens e töltésdelokalizált formát nagyobb mértékben képes stabilizálni, lecsökkentve ezáltal a hidroxamát bázicitását.

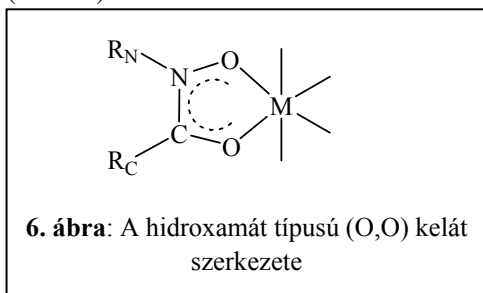
Amennyiben a ligandum több hidroxámsavcsoportot tartalmaz, mint pl. a sziderofórok, abban a csoportok között ható kölcsönhatás mértéke alapvetően függ a csoportok távolságától a molekulán belül.<sup>72</sup> A természetben megtalálható többértékű hidroxámsavak esetén az összekötő szénlánc kellően hosszú volta mellett a funkciós csoportok között nincs jelentős kölcsönhatás, azonban több esetben mégsem felelnek meg a protonálódási makroállandók (logK) közötti eltérések a statisztikus értékeknek, vagyis dihidroxámsavak esetén nem 0,6, a trihidroxámsavak esetén sem 0,48 a logK értékek különbsége.<sup>72</sup> Például a természetes trihidroxámsavak és a DFB modell dihidroxámsavak minden vizsgált képviselője ezektől az értékektől pozitív irányban tér el, amelyet a flexibilis összekötő láncok esetén a téren át ható kölcsönhatás, H-kötés kialakulásával magyaráztak.<sup>73,74</sup>

A fent említett példák kizárólag hidroxámsavcsoport(ka)t tartalmazó ligandumok voltak (bár a DFB tartalmaz egy láncvégi ammóniumcsoportot, de az térben távol, szeparálva helyezkedik el a kelátképzőktől). Sok esetben azonban a hidroxámsavak egyéb, protonálódásra képes funkciós csoportot is tartalmaznak (pl.: amino-, imidazol-, illetve karboxilátcsoport). Amennyiben a különböző csoportok átfedő folyamatban protonálódnak, a pH-potenciometriásan meghatározott makroállandók nem rendelhetőek egyértelműen egyik donorcsoportoz sem. Ilyen esetet tapasztaltak az aminosavak hidroxámsav származékainál, azaz az aminohidroxámsavaknál, ahol az amino- és a hidroxamát-

csoport a pH 7-10 közötti tartományban, átfedő folyamatokban protonálódik. Az egyes csoportok protonálódási mikrofolyamatait több ligandumra NMR technikákkal határozták meg,<sup>75,76,77</sup> mely során azt találták, hogy a primer  $\alpha$ -alaninhidroxámsavban az ammóniumcsoport valamelyest savasabb, mint a hidroxámsav.<sup>75</sup> Ehhez viszonyítva a sorrend megfordulását tapasztalták a  $\beta$ -alaninhidroxámsav, a szarkozinhidroxámsav (*N*-metil-glicinhidroxámsav) és az *N*-metil- $\alpha$ -alaninhidroxámsav rendszereiben. A három ligandumnál az okokat eltérőnek írták le. A  $\beta$ -alaninhidroxámsav esetén az aminocsoport távolabbi,  $\beta$ -helyzete révén a két csoport egymásra kifejtett elektronszívó hatása kisebb mértékben érvényesül.<sup>75</sup> A szarkozinhidroxámsavnál az  $\alpha$ -helyzetű aminocsoport metil-szubsztituensének elektronszívó hatása növeli az amino-N bázicitását.<sup>76</sup> Az *N*-metil- $\alpha$ -alaninhidroxámsav esetén az  $R_N$  metilcsoport a korábban leírt módon hat, tehát csökkenti a hidroxámsavcsoport bázicitását, aminek az eredménye az lesz, hogy az  $\alpha$ -Alaha-éhoz képest kisebb bázicitású lesz.<sup>77</sup>

## 2.5 A hidroxámsavak és származékaik komplexképző sajátosságai

A hidroxámsavak koordinálódásuk során általánosan két oxigén donoratomon keresztül kapcsolódnak a fémionhoz, azzal öttagú kelátgyűrűt alkotva (6. ábra).



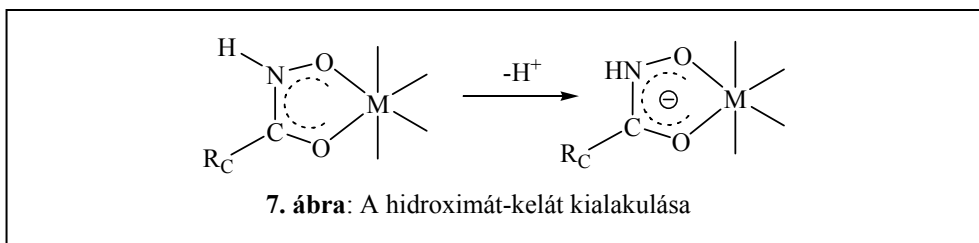
A hidroxamát típusú kelát kialakulását elsőként Schwarzenbach és mts-i írták le 1963-ban.<sup>78,79,80</sup> A hidroxamát-N donoratomon keresztüli koordináció (mely a karbonil-O-nel négytagú kelátot zárna) az irodalomból nem ismeretes. A monohidroxámsavak kölcsönhatását

korábban már többféle fémionnal vizsgálták, közülük az acetohidroxámsavat már Cd(II)- és Pb(II)-ionnal is.<sup>62,71,73,78,79,80,81,82,83,84</sup> Martell és mts-i megállapították, hogy a megfelelő hidroxamát-komplex stabilitása és a fémion első hidrolízisállandója között lineáris összefüggés áll fenn, ami alapvetően meghatározza a hidroxamátok fémion-szelektivitását.<sup>84</sup> Elemzéseik szerint a hidroxámsavak +3-as oxidációs állapotú hard fémionokhoz való affinitása sokkal

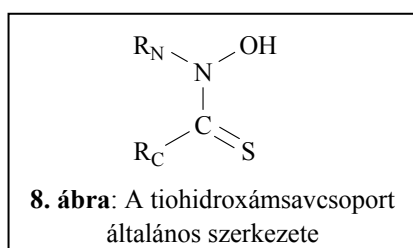
nagyobb, mint a +2-es átmenetifém-ionokhoz. A vas(III)ion esetén a komplexképződés a koordinációs szféra teljes telítésével, monohidroxámsavakkal is, már pH 4-5-re igen stabilis komplexeket alkotva végbemegy, ahol a  $\log\beta_{MA_3} \sim 30$ , bár mérhető szubsztituenshatást is megállapítottak.<sup>73,79,81</sup> A kettes oxidációs számú fémionok több nagyságrenddel kisebb stabilitású komplexeket képeznek, amely eltérés kb. 6 log egység fém-kelátonként a vas(III)- és a megfelelő vas(II)ion komplexei között.<sup>62,81,84</sup> A vizsgált 2+ töltésű 3d átmenetifémionok monohidroxámsavakkal alkotott komplexeinek stabilitási állandói az Irving-Williams sornak megfelelő tendenciát mutattak.<sup>85</sup>

A kelátgyűrűben kialakuló elektrondelokalizáció mértékét elektronküldő csoportok növelhetik, amely hatással van a komplex stabilitására is.<sup>84</sup> Irodalomból ismeretes, hogy a nitrogénen levő elektronküldő csoport nagyobb mértékben befolyásolja a komplex stabilitását, mintha azt a ligandum a szénatomon tartalmazná.<sup>55,56</sup> Ezt azzal magyarázták, hogy a komplexképződés miatt létrejött elektrondelokalizációban a nitrogén nemkötő elektronpárja is részt vesz, parciális pozitív töltést létrehozva azon. Ezt az elektronhiányt elektronküldő szubsztituensek csökkenthetik, minek következményeként a karbonil-oxigénen megnő az elektronsűrűség és annak nagyobb bázicitása miatt a képződő komplex stabilabb lesz.<sup>58</sup> E hatások tanulmányozásával már korábban is többen foglalkoztak.<sup>56,57,58,71,81,84</sup>

A kellően nagy stabilitású hidroxamát-kelát kialakulását a primer hidroxámsavak rendszereiben bizonyos esetekben a hidroxamát-N proton disszociációja követheti, miáltal a hidroxamát-kelátból az 7. ábrán bemutatott hidroximát alakul ki, jellemzően a N-atomon visszamaradt töltés miatt nagyobb töltéssűrűséggel, ezáltal nagyobb stabilitással. Ilyen deprotonálódást Cu(II)-, Fe(III)- és Mo(VI)-hidroxamát komplexeknél igazoltak pH-potenciometriás, UV-látható és ESR mérésekkel.<sup>71,86</sup>



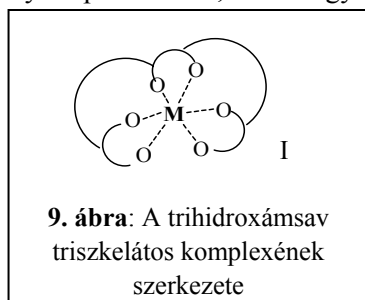
A Cd(II)- és az Pb(II)-acetohidroxámsav rendszereket 1963-ban Schwarzenbach és mts-i tanulmányozták, mely során maximálisan két hidroxamát-kelát kialakulását állapították meg.<sup>79</sup> Míg a Cd(II) és a hidroxamát közötti kölcsönhatást alapvetően gyengének találták, az Pb(II)-acetohidroxamát komplexek megközelítőleg 2 nagyságrenddel nagyobb és a Cu(II)-analógokhoz hasonló stabilitásúaknak mutatkoztak.<sup>79</sup> Ettől nagyobb stabilitást találtak az irodalomban a '90-es években kutatott Pb(II) – mono- és dihidroxámsavak tioszármazékaira. A 8. ábrán látható szerkezetű tiohidroxámsavakkal végzett



kísérletek azt bizonyították, hogy az Pb(II)-ionnal alkotott komplexek stabilisabbak, mint a megfelelő hidroxamátok.<sup>52,87,88,89,90</sup> A stabilitásnövekedés mellett az Pb(II)-tiohidroxamát rendszerekben maximálisan három tiohidroxamát (O,S) kelát kialakulását bizonyították, eltérően a hidroxamátoktól,

ahol csak kettőt.<sup>88</sup> A vizsgálatok azt is megállapították, hogy ezen ligandumok az Pb(II)-ionra szelektívebbek, mint pl.: az EDTA, azonban a monotiohidroxámsavakat kis mértékű vízdékonyság és könnyű oxidálhatóság jellemzi.<sup>52</sup>

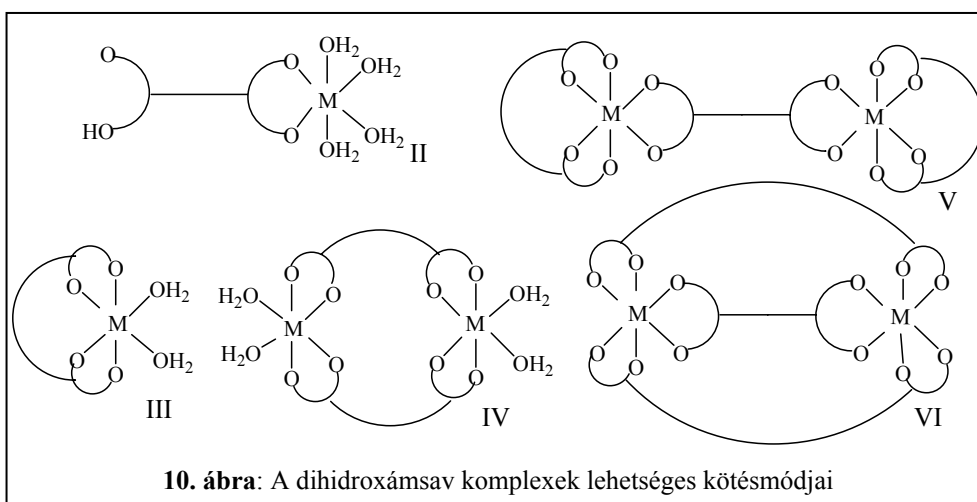
Amennyiben egy hidroxámsav típusú ligandum több kelátképzőt tartalmaz, ilyen pl. a DFB, azok egymáshoz képesti helyzete alapvetően befolyásolja a képződő komplex(ek) összetételét és stabilitását.



A természetes sziderofórokban pl. az elrendezés olyan, hogy a hidroxámsavcsoportok ideálisan képesek koordinálódni egy vas(III)ionhoz és ezáltal a fémiont szabályos oktaédes geometriájú 1:1 arányú monomer komplexbe kötik a 9. ábra I. szerkezetén látható módon.

A két hidroxámsavcsoportot összekötő lánc hatását vas(III)ionnal korábban már kiterjedten vizsgálták.<sup>62,84</sup> Amennyiben az összekötő lánc nem elegendően hosszú, nem lehetséges a két láncvégi hidroxamát egyazon fémionhoz való koordinálódása (mely a 10. ábra III. szerkezetét eredményezné), hanem dimer komplexek képződnek (10. ábra IV. szerkezet). Raymond és mts-i *N-i*-propil-hidroxámsavakkal végzett kísérleteik során különös módon nem tapasztaltak lánc-

hosszhoz rendelhető stabilitásváltozást, minden esetben dimer  $[\text{Fe}_2\text{A}_2]$  és  $[\text{Fe}_2\text{A}_3]$  komplexeket találtak, amelyet később az *i*-propilcsoport nagy mérete miatti térbeli gátlással magyaráztak.<sup>91</sup> Martell és mts-i egyszerű alifás láncot tartalmazó dihidroxámsavak Fe(III)-komplexei stabilitási állandóinak összevetésével arra a következtetésre jutottak, hogy a két láncvégi hidroxámsavcsoport között legalább hét metilénecsoporthoz szükséges, hogy a két csoport egyazon vas(III)ionhoz monomer típusú komplexben kapcsolódni tudjon (10. ábra III. szerkezet).<sup>84</sup> Crumbliss és mts-i kiegészítve ezen eredményeket, megállapították, hogy amennyiben a lánc hat metilénecsoporttól kevesebbet tartalmaz, a rendszerben dimer  $[\text{Fe}_2\text{A}_2]$  komplexek képződnek, hat felett monomer  $[\text{FeA}]$  és amikor pontosan hat a láncbéli metilénecsoporthoz száma, akkor a monomer és a dimer forma mérhető egyensúlyban van.<sup>58,92</sup> Egy oktaéderez koordinációs szféra telítése három hidroxamát-kelát kialakításával mehet végbe,<sup>63</sup> amelyhez egyetlen dihidroxámsav nem elegendő. A három kelátot tartalmazó komplexek dihidroxámsavakkal mindig kétmagvúak ( $[\text{M}_2\text{A}_3]$ ), de lehetnek egy, vagy három „hidasak” (10. ábra V. és VI. szerkezet), attól függően, hogy a dihidroxámsav két kelátképző csoportja képes, vagy nem ugyanazon fémionhoz koordinálódni.<sup>92</sup>



„Lánc-hatást” a láncban két peptidcsoportot tartalmazó dihidroxámsavakkal vizsgáltak először Tanszékünkön<sup>b</sup>, Fe(III)-, Cu(II)-, Ni(II)-, Zn(II)-, Ca(II)- és Mg(II)-ionokkal képezett komplexekben.<sup>93,94,110</sup> A két ligandum az alábbi

<sup>b</sup> Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

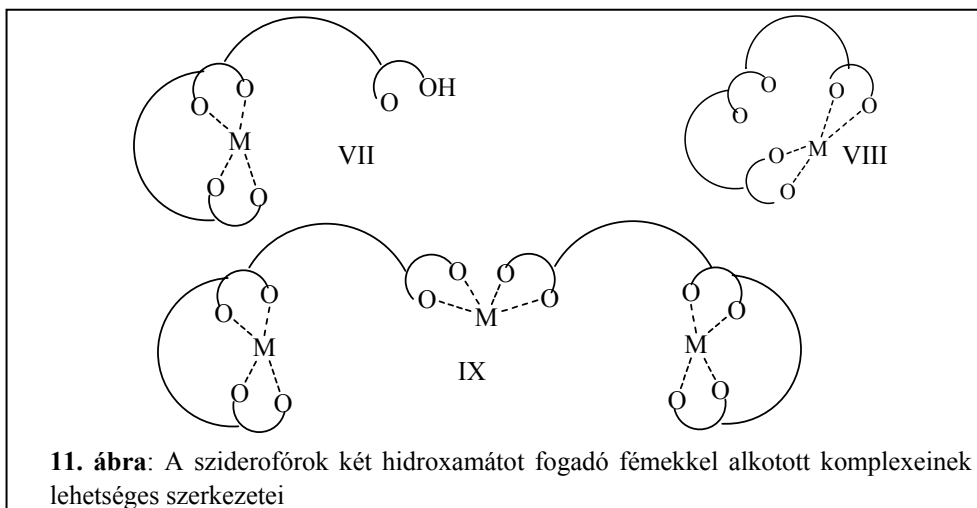
formulával adható meg:  $\text{HOHNOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{HNCO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CONHOH}$ , ahol  $n = 1$  (Dha1), illetve  $n = 3$  (Dha2). A kapott eredményeket összevetették a hét metilénsoportot tartalmazó egyszerű alifás dihidroxámsavra vonatkozó adatokkal. Ezzel a ligandummal korábban azt találták, hogy az ebben található lánc megfelelően hosszú ahhoz, hogy a Fe(III)-ionhoz monomer komplexben mindkét hidroxamátjával kötődni tudjon.<sup>84</sup> Az állandók összehasonlításával megállapították, hogy a két peptidsoport jelenléte az alifás lánchoz képest még hosszabb láncnál is a Fe(III)- és a többi vizsgált 3d átmenetifém-ion rendszereiben képződő bisz-hidroxamato-komplexek csökkent stabilitását okozza. A stabilitáskülönbség a rövidebb láncú ligandum (Dha1) esetén igen jelentős mértékűnek adódott, míg a hosszabb láncúban kisebbnek. Ugyanakkor a Dha1, még inkább a Dha2 kiugróan nagy stabilitású komplexeit írták le a nagyméretű Ca(II)ionnal. E ligandumok még a DFB-hez képest is nagyobb stabilitású komplexet képeztek.<sup>93</sup>

A természetes DFB összekötő lánc-modelljeit a közelmúltban a Tanszéken szisztematikusan tanulmányozták, amely során a lánc szerkezetének és hosszának hatását elemezték elsősorban a Fe(III)-, Mo(VI)-, V(V)-, Cu(II)-, Ni(II)-és Zn(II)-ionokkal képződött komplexek összetételére és stabilitására.<sup>74,95,96</sup> Ezen modell dihidroxámsavak Pb(II)- és Cd(II)-komplexeit a jelen munka során tanulmányoztuk, így képletük az 1. ábrán található. Közülük a 2,5-dihidroxámsav (2,5-DIHA) a DFB tökéletes láncmodellje, mivel mind a lánc hossza, mind a lánc szerkezete azonos a DFB-belivel. Ebben az összekötő láncban elhelyezkedő peptidsoport az egyik hidroxámsavcsoporttól kettő, a másiktól öt metilénsoport távolságban található. A további vizsgált dihidroxámsavak egymástól az összekötő szénlánc szerkezetében és/vagy hosszában különböztek. Vizsgálták a 2,5-DIHA-hoz képest azonos lánc hossz mellett a láncban található peptidsoport helyzetváltoztatásának (3,4-DIHA) hatását a biszkelátos komplexek stabilitási viszonyaira. Az eredmények az összes fentebb említett vizsgált fémionnal a 2,5-DIHA komplexek kitüntetett stabilitását mutatták.<sup>74,95</sup> A láncban található peptidsoport 2,5-DIHA-hoz képesti megváltozott helyzete minden esetben a 3,4-DIHA-val képződött [MA] komplexek stabilitás-csökkenését eredményezte, amely azonban a Cu(II)-komplexek esetén csekély mértékűnek adódott. A Fe(III)-komplexekre elvégzett molekulamechanikai számítások azt mutatták, hogy a 2,5-DIHA-val kedvezőbb energetikai viszonyok mellett alakul ki a két-kelátos [MA] komplex,

mint a 3,4-DIHA-val. Oktaéderes geometriájú monomer komplex képződéséhez tehát a 2,5-DIHA kedvezőbb orientációban tartalmazza a két kelátképzőt. A Cu(II)-ionhoz viszont a dihidroxámsav két kelátjának egy síkban kell elrendeződnie, amely, mint ahogyan azt ESI-MS mérések igazolták, még a 2,5-DIHA esetében sem kedvezményezett és ennek eredményeképpen e rendszerben számottevő arányban nem [CuA], hanem [Cu<sub>2</sub>A<sub>2</sub>] képződik. Ílymódon tehát az utóbbi típusú komplexben a ligandumok hídként kapcsolódnak a fémionokhoz, ilyen esetben pedig a láncszerkezetbeli különbségek számottevő stabilitáskülönbséget nem okoznak.<sup>96</sup> A 2,5-DIHA-hoz képest az összekötő láncban található metilénsoportok számát csökkentve, fémiontól függő hatást állapítottak meg.<sup>95,96</sup> A kisméretű fémionok (V(V), Mo(VI)) DIHA-kal alkotott biszkelátos komplexeinek stabilitási állandói a lánc rövidülésével kismértékű csökkenést mutattak, amely nem járt együtt szerkezeti változással (10. ábra III. szerkezet). Hasonló eredményeket találtak a vas(III) - 2,5-, 2,4 és a 2,3-DIHA rendszerekben is. A 2,2-DIHA-nál azonban a ciklikus voltammetria (CV) egyértelműen eltérő viselkedést mutatott. Ez az ESI-MS felvétellel is bizonyított dimer forma megjelenéséhez köthető (10. ábra IV. szerkezet).<sup>95</sup> A fentebb említettek szerint a Cu(II)-ion egy síkban elhelyezkedő (ekvatoriális) koordinációs helyeihez való kötődéshez már a 2,5-DIHA szerkezete sem ideális, monomer és dimer komplexek egyaránt képződtek. Ez az egyensúly a lánc rövidülésével egyre nagyobb mértékben, a 2,2-DIHA-nál már teljesen eltolódott a dimer felé.<sup>96</sup>

A természetes trihidroxámsav-típusú sziderofórok szerkezete nagy változatosságot mutat, izoláltak nyíltláncú és gyűrűs vegyületeket, alifás szénláncúakat, és aromásakat, mint ahogyan arra is van több példa, hogy a három hidroxámsavcsoportot összekötő két lánc hossza és szerkezete egymással teljesen azonos, de eltérő típusú láncokat tartalmazók ugyancsak ismeretesek.<sup>61</sup> Az utóbbi különbséget a jelen munka során tanulmányozott deszferrioxamin B (DFB) és deszferrikoprogén (DFC) összehasonlításánál is megfigyelhetjük (1. ábra). A DFB egy-egy peptidcsoportot is tartalmazó, azonos szerkezetű és hosszúságú összekötő láncokkal szemben a DFC-nél a láncok egymással nem megegyezők, másrészt a DFB-éhez képest egy kötéssel hosszabbak. A DFC-beli egyik lánc egy flexibilis észterkötést, a másik egy merev diketopiperazin-gyűrűt is tartalmaz. A DFC további jellemzője, hogy mindhárom hidroxámsavcsoporthoz képest β-helyzetben a lánc kettőskötést tartalmaz.

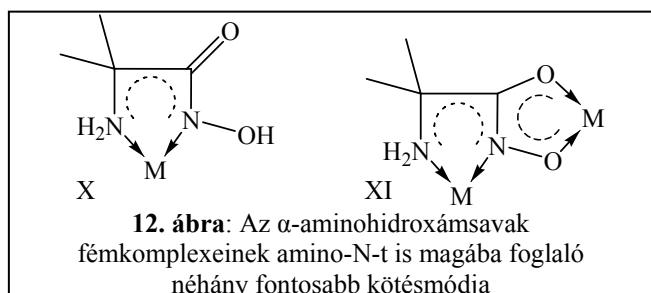
Általánosságban elmondható, hogy a sziderofórok kölcsönhatását leginkább Fe(III)-ionnal tanulmányozták. A DFB rendszereit minden más sziderofórtól alaposabban vizsgálták, melynek oka a vegyület gyógyászati felhasználása, amihez nagyszámú információ ismerete szükséges.<sup>62,78,79,80,84,97,98</sup> A Tanszékünkön kiterjedten vizsgálták a DFB és a DFC valamint a vas(III)-, illetve néhány 3d átmeneti-, s és p mezőbeli fémionjai közötti kölcsönhatást.<sup>99,100</sup> Az eredményeket az alábbiakban összegezhetjük. Mindkét ligandum a Fe(III)-ionnal alkotja a legstabilisabb komplexeket. Nehézséget jelentett azonban, hogy a kölcsönhatás a fémion és a ligandum között már olyan pH-n ( $\text{pH} < 2$ ) is igen számottevő, ami kívül esik a pH-potenciometria alkalmazási területén. A stabilitási állandó meghatározásához ezért UV-látható spektrofotometriát használtak, amely során a Fe(III)-hidroxamát jellemző töltésátviteli sávjának követésével eltérő pH értékeken regisztrált spektrumok illesztésével számolták a stabilitási állandókat (a  $\lambda_{\text{max}}$  és az  $\epsilon$  értékei függnek a kelátok számától). Megállapították továbbá, hogy a Fe(III)-DFB és - DFC komplexek stabilitása között nincs számottevő különbség. Több fémion eredményeit elemezve összefüggést állapítottak meg a fémionok mérete és ligandum-kedvezményezettsége között. A kisméretű Fe(III)-, Al(III)- és Ga(III)ionok a rövidebb láncú DFB-vel képeztek kismértékben nagyobb stabilitású komplexet, míg a nagyobb méretű In(III)-, Ni(II)-, Cu(II)-, Zn(II), Mg(II)- és Ca(II)-ionokkal a hosszabb összekötő láncot tartalmazó DFC.<sup>99,100</sup> Néhány fémionhoz, mint a Mo(VI)-, Cu(II)-ionhoz csak két hidroxamát koordinálódását találták. Érdekes eredményként azt kapták, hogy a fémion betölthető koordinációs helyeihez képest feleslegben levő hidroxamát (3/2) a DFC esetén mindkét fémion feleslegét is képes megkötni, a DFB esetén azonban csak a Mo(VI)-ét, amely a 11. ábra IX. szerkezetét eredményezi. Ezt azzal magyarázták, hogy a DFB rövidebb összekötő lánc miatt nem képes a két szomszédos hidroxamátjával a Cu(II)-ionhoz kötődni (a Mo(VI)-hoz azonban igen, a 11. ábra VII. szerkezetén látható módon). A két láncvégi hidroxamát koordinációja során a középső, koordinátatlanul maradt csoport szterikus okok miatt nem képes másik Cu(II)-ionhoz kapcsolódni (ezáltal fémionfelesleget megkötni), tehát csak 1:1 arányú komplexek képződnek, mint ahogy azt a 11. ábra VIII. szerkezete mutatja.<sup>99</sup>



Az irodalomból csupán néhány közlemény ismert, amelyben Cd(II)- és Pb(II)- DFB komplexeket vizsgálnak. Ezekben más fémionok mellett meghatározták az 1:1 összetételű komplexek stabilitási állandóját.<sup>79,97,98</sup> Az eredményeket e két fémion acetohidroxámsavval képezett komplexeiéhez hasonlónak találták, azaz a Cd(II)-ion maximálisan három hidroxamát-kelátot fogad, az Pb(II)-iont pedig csak két hidroxamátjával képes kötni a DFB.<sup>79</sup> A DFC Pb(II)- és Cd(II)-komplexeire vonatkozó irodalmi előzmény nem volt fellelhető.

Korábban már több vizsgálat történt olyan hidroxámsav származékokkal, amelyek tartalmazznak e csoporthoz képest kelátképző helyzetben egyéb donorcsoportot is.<sup>101,102,103,104,105,106,108,107</sup> E molekulák talán legtöbbet elemzett csoportja az aminosavak hidroxámsav származékai, azaz az aminohidroxámsavak.<sup>108</sup> Ezen vegyületsaládkhoz tartozó ligandumok a hidroxámsavcsoporthoz képest  $\alpha$ -, vagy  $\beta$ -helyzetben tartalmazznak legalább egy aminocsoportot (amely a szabad ligandumban széles pH-tartományban protonálva, azaz ammóniumcsoportként található). Ezen csoport nemcsak a ligandumok sav-bázis sajátosságait befolyásolja,<sup>75,76,77,101,102,103</sup> mint azt az előző fejezetben már tárgyaltuk, hanem a koordinációs sajátságokra is hatással van. Az aminohidroxámsavak komplexképző sajátágaival részletesen foglalkozik egy 1992-ben megjelent összefoglaló közlemény, melyben megtalálható adatoknak egy jelentős része a Tanszékről származik.<sup>108</sup> A Tanszékünkön azóta is számos új eredmény született az aminohidroxámsavak különböző fémionokkal alkotott

rendszeire vonatkozóan.<sup>75,94,109,110,111,112,113</sup> Összességében elmondható, hogy az oxigén donoratombokat kedvelő +3 oxidációs számú fémionok, mint pl. Fe(III), Al(III), Ga(III) esetén kizárólagosan hidroxamát típusú koordinációt találtak,<sup>94</sup> viszont a képződő komplexek stabilitása a megfelelő hidroxámsavéhoz képest kisebb volt. Ennek két okát jelölik meg: egyik az elektrosztatikus taszítás az ammóniumcsoport és a pozitív töltésű fémion között, másik az ammóniumcsoport elektronszívó sajátsága miatt lecsökkent hidroxamátbázicitás. Ez utóbbi ok miatt az  $\alpha$ -származékok esetén megfigyelhető hatás jelentősebb, mint a  $\beta$ -származékoknál.<sup>94</sup> Az aminoszámok és a 3d átmenetifém-ionok közül a Ni(II)-, Cu(II)- és Zn(II)-ionok közötti kölcsönhatást szintén részletesen tanulmányozták. A fémionok ezen csoportjában a koordinációt az aminocsoport nemcsak az elektrosztatikus hatásain keresztül befolyásolja, hanem mint koordinálódó donorcsoport is megjelenik. Az  $\alpha$ -aminohidroxámsavak rendszereiben az amino-N-t is magába foglaló legvalószínűbb komplex-kötésmódokat a 12. ábra mutatja.



A 6. ábrán látható (O,O) hidroxamát mellett az  $\alpha$ -aminohidroxámsavaknál lehetőség nyílik öttagú ( $N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroxamát}}$ ) kelát kialakulására is, amely a 12. ábrán bemutatott X. szerkezetet adja.

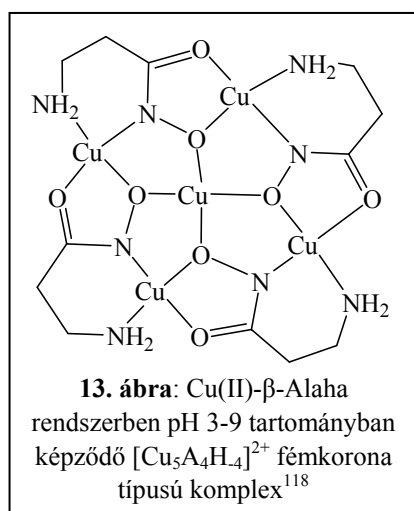
Amennyiben a két kelát összemérhető stabilitású, mindkét kelát szimultán kialakulhat (12. ábra, XI. szerkezet), amely szterikus okok miatt többmagvú komplexek képződését eredményezi. A kelátok kialakulásának egymáshoz viszonyított kedvezményezettsége a fémiontól és a pH-tól is függ és mivel mindkét funkciócsoport gyenge Brönsted sav, ezért a komplexképzési folyamataik pH függést mutatnak.

Négy nitrogénen keresztüli planáris koordinációt először Brown és mts-i igazoltak röntgendiffrakciós vizsgálatokkal a Ni(II)-glicinhidroxámsav 1:2 fém-ligandum arányú komplexe esetén, amelyhez hasonló viselkedést találtak később sok más  $\alpha$ -származék esetén is.<sup>108,114</sup> A Cu(II)- és Zn(II)-ionoknál a hidroxamátot találták elsődleges fémmegekötőnek, majd a pH emelésével az öttagú (N,N) kelát is képződik. A Cu(II)- $\alpha$ -alaninhidroxámsav rendszerben egy szűk, átmeneti pH

tartományban (pH 4-6) mindkét típusú kelát megjelenik, ahol a ligandumok protonvesztett formái egy síkban (AH<sub>1</sub>) hidligandumként kötik össze a fémionokat egy síkban gyűrűvé záródva (12. ábra XI. szerkezet).<sup>115,116,117</sup> Ezeket a gyűrűs szerkezeteket fémkorona típusú (metallacrown) vegyületeknek hívja az irodalom. Pecoraro és mts-i szerint ezt a gyűrűt öt fémion és öt ligandum (15-metallacrown-5 típus) alkotja,<sup>107</sup> azonban az oldatban létező gyűrűs struktúrát Dallavalle és mts-i által készített ESI-MS felvételek alapján négy fémion és négy ligandum képezi.<sup>116,117</sup> A központi üregben mindkét esetben egy további fémiont az oxigéneken keresztül köthetnek a ligandumok.

A β-aminohidroxámsavaknál a β-helyzetű aminocsoport a hidroxamát-N-nel hattagú (N,N) kelátot képes kialakítani. Ilyen planáris, négy nitrogénes komplex jelenlétét bizonyították a Ni(II) esetén a jellemző töltésátviteli sáv megjelenésével UV-látható spektrofotometriával.<sup>109</sup>

Az öttagúhoz képest a hattagú (N<sub>amino</sub>,N<sub>hidroxamát</sub>) kelát kisebb stabilitású, amely a Cu(II)-β-alaninhidroxámsav esetén a két típusú kelát széles pH-tartományban összemérhető stabilitását eredményezi. A kialakuló rendkívül stabilis fémkorona típusú, öttagvú komplex igen széles pH tartományban (pH 4-9) egyedüli részecskeként van jelen.<sup>118</sup> A képződő fémkorona szerkezetét a 13. ábra mutatja.



egyedüli részecskeként van jelen.<sup>118</sup> A képződő fémkorona szerkezetét a 13. ábra mutatja.

A fémkorona típusú vegyület első képviselőjeként számoltartott Cu(II)-β-Alaha komplexet Tanszékünkön állították elő és szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel igazolták, amit mások oldatban később ESI-MS mérések is alátámasztottak.<sup>116,118</sup> Az ehhez hasonló szerkezetű vegyületeket az utóbbi években kiterjedten tanulmányozzák.<sup>119</sup>

A Zn(II)-β-aminohidroxámsav rendszerekben a teljes vizsgált pH tartományban a hidroxamátszerű koordinációt találták dominánsnak.<sup>115</sup>

Az aminohidroxámsavak Pb(II)-komplexeiről nincs korábbi irodalmi előzmény, az L-α-alaninhidroxámsavat Cd(II)-ionnal azonban már tanulmányozták a Tanszéken. Eredményeik szerint a fémion ismert szoft karaktere ellenére sem képződik öttagú

(N<sub>amino</sub>,N<sub>hidroxamát</sub>) kelát, csak hidroxamátszerű koordinációt tapasztaltak.<sup>115</sup> A kis stabilitású hidroxamátszerű koordináció végett e ligandumok és az analóg imidazolhidroxámsavak Cd(II)-rendszerei nem képezték vizsgálataink tárgyát.

Közelmúltbeli Tanszéki vizsgálatok kiterjedtek három olyan ligandumra is, amelyekben az amino-N-t eltérő karakterű imidazol-N váltja fel. Ezek az imidazolhidroxámsavak, amelyek fémmegkötő sajátságait Fe(III)-, Ni(II)-, Cu(II)- és Zn(II)-ionokkal tanulmányozták, pH-potenciometria mellett ESR, mágneses momentum és ESI-MS módszerrel.<sup>77</sup> A ligandumok a jelen munka keretén belül újólag, illetve irodalmi előzményeket felhasználva kerültek előállításra (szerkezetük az 1. ábrán látható). Az egy molekulán belül található donorcsoportok közötti távolsága alapján az alábbi párok tekinthetők analógoknak:  $\alpha$ -Alaha és Im-4-Cha, *N*-Me- $\alpha$ -Alaha és *N*-Me-Im-4-Cha, illetve  $\beta$ -Alaha és Im-4-Aha. Az imidazol-származékok komplexkéimiai viselkedését a fentebb említett fémionokkal elemezve sok hasonlóságot állapítottak meg a megfelelő aminohidroxámsavakhoz, de különbségek is mutatkoztak. A Fe(III)-ionhoz mindhárom ligandumnak kizárólag hidroxamátokon keresztüli koordinációját találták. A vizsgált 2+ töltésű 3d átmenetifémekkel az Im-4-Cha vízdoldhatatlan komplexeket képez, ami nehezítette a kötémódok felderítését. Az im-4-Aha és az *N*-Me-Im-4-Cha esetén az imidazol-N bizonyult elsődleges fémmegkötőnek. Az előbbi esetben a Ni(II) esetén a nitrogén nem szorul ki a koordinációs szférából, a teljes vizsgált pH tartományban planáris, 4N kelát az uralkodó. A Zn(II)-nél azt találták, hogy a kezdeti imidazol-N koordinációt a pH növelésével hidroxamát-kelát váltja fel, míg a Cu(II) kiugróan nagy stabilitású fémkorona típusú komplexet képez. Bizonyították, hogy az aminohidroxámsavaktól eltérően nemcsak a Cu(II)-, hanem a Ni(II)- és a Zn(II)-ionok is képeznek gyűrűs [M<sub>5</sub>A<sub>4</sub>H<sub>4</sub>]<sup>2+</sup> összetételű fémkorona komplexet a 13. ábrán bemutatotthoz hasonló szerkezettel, bár az utóbbi két fémionnal e komplex stabilitása sokkal kisebb. Érdekes új eredményként tapasztalták az átmenetifém-ionok *N*-Me-Im-4-Cha-val alkotott rendszereiben az [M<sub>2</sub>A<sub>3</sub>] komplex jelenlétét, amit ESI-MS és ESR mérésekkel támasztottak alá. Ezen komplexek kötémódja azonban jelenleg még nem felderített.

## 2.6 Célkitűzések

A nagyon kevés irodalmi eredmény miatt célunk volt a Cd(II)- és az Pb(II)-ion valamint a hidroxámsavak közötti kölcsönhatás alapvető jellemzőinek felderítése mellett a hidroxámsavcsoporthoz ( $R_C\text{COR}_N\text{NOH}$ ) kapcsolódó szubsztituensek ( $R_C$ ,  $R_N$ ) kelát-stabilitásra gyakorolt hatásának tanulmányozása négy egyszerű monohidroxámsavval.

Ismert, hogy amennyiben a ligandum kettő vagy három hidroxámsavcsoportot tartalmaz, az azokat összekötő lánc szerkezete befolyásolja a képződő komplexek stabilitását és szerkezetét. A „lánc-hatás” feltérképezése céljából tanulmányoztunk két természetes trihidroxámsavat, a DFB-t és a DFC-t, valamint DFB modell-dihidroxámsavakkal végeztünk méréseket.

Vizsgálatainkba bevontunk olyan ligandumokat is, amelyek a hidroxámsavcsoport mellett kelátképző helyzetben egyéb, koordinálódásra képes donorcsoportot is tartalmaznak. E csoportba mindenekelőtt aminosavak hidroxámsav származékait (aminohidroxámsavakat) vontuk be és mivel megelőző Tanszéki eredmények a Cd(II)- $\alpha$ -alaninhidroxámsav kölcsönhatást nagyon gyengének találták, a vizsgálatok itt csak az Pb(II)-vel való kölcsönhatásra szorítkoztak.

A tanulmányozott ligandumok között szerepeltek olyanok, melyek a hidroxámsavcsoporton kívül csak egy amino-N donort tartalmaztak,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, esetleg  $\gamma$ -helyzetben, de olyanok is, melyekben még további, ún. oldalláncbeli donor is megtalálható volt. A munka során szintetizáltunk három olyan hidroxámsav-származékot, melyekben  $\alpha$ -, illetve  $\beta$ -helyzetben nem aminocsoport, hanem imidazolgyűrű szerepelt.

A munkában összesen 26 ligandum rendszerét vizsgáltuk Pb(II)-ionnal, tizenötét Cd(II)-ionnal. Három ligandum új vegyületként és három reproduktív módon történő előállítását és jellemzését is elvégeztük. A méréseinkezt pH-potenciometriát,  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiát és elektro-spray ionizációs tömegspektrometriát (ESI-MS) alkalmaztunk.

### 3 KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

#### 3.1 Felhasznált vegyszerek és vizsgált ligandumok

A vizsgálatainkhoz szükséges fém-törzsoldatok a megfelelő  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$  és a  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  a.l.t. tisztaságú szilárd sók háromszor ioncserélt vízben való oldásával készültek. Az Pb(II)-ion hidrolízisének visszaszorítása érdekében a törzsoldat  $10^{-3}$  M koncentrációban salétromsavat is tartalmazott. A Cd(II)-törzsoldat pontos koncentrációjának meghatározása 8-hidroxikinolinnal gravimetriásan, az Pb(II)-é komplexometriásan EDTA-val történt.<sup>120</sup> A ligandumokból vízben való oldással készítettünk törzsoldatot úgy, hogy a titrálandó mintákban a ligandum koncentrációja a 0,01 - 0,002 M tartományban változott. A ligandumok tisztaságát és protonálódási állandóit független méréssel, csak ligandumot tartalmazó mintákban határoztuk meg pH-potenciometriás módszerrel. A kiértékeléshez a SUPERQUAD nevű programot használtuk, mely a stabilitási szorzatok mellett a kiindulási ligandum- és protonkoncentrációk finomítására is alkalmas.<sup>121</sup> A 0,2 M  $\text{HNO}_3$  és KOH mérőoldatok pontos koncentráció értékeit szintén pH-potenciometriásan határoztuk meg Gran módszerrel.<sup>122</sup> A mérések során 0,2 M ionerősséget alkalmaztunk, amelyet 1 M-os  $\text{KNO}_3$  oldattal állítottunk be. A laboratóriumban általánosan alkalmazott KCl cseréjét a Cd(II) klorokompleképző hajlama indokolta,<sup>123</sup> illetve az Pb(II)-nál a kloridcsapadék leválásának elkerülése.<sup>124</sup>

A  $^1\text{H}$ -NMR vizsgálatokhoz 99,8%-os izotóptisztaságú, az ISOTECH Inc. által előállított  $\text{D}_2\text{O}$ -t, DCl- és NaOD-oldatot használtunk.

A vizsgált ligandumok közül az Aha-, Bha-t és a primer aminohidroxámsavakat (hidroklorid formában) az  $\alpha$ -Alaha kivételével a Sigma-tól vásároltuk. Az *N*-Me-Aha és az *N*-Ph-Aha korábban a Dublini Egyetemen, az  $\alpha$ -Alaha valamint az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha a Tanszékünkön korábbi munkák során került előállításra.<sup>53,76,115</sup> A DFB modell-dihidroxámsavakat Dr. Buglyó Péter szintetizálta a Lisszaboni Egyetemen.<sup>74,95</sup> Egy baktérium (*Sterptomyces pilosus* mutáns faja) által termelt DFB-t a CIBA-GEIGY gyógyszergyártól vásároltuk hidroklorid formában, a *Penicillium chrysogenum* és a *Neurospora crassa* gombafajokból

izolált DFC-t a Mikrobiális Biotechnológiai és Sejtbiológiai Tanszék bocsájtotta rendelkezésünkre.<sup>99</sup>

Az Im-4-Cha és az *N*-Me-Im-4-Cha ligandumok reprodukzív szintéziséhez irodalmi módszereket használtunk,<sup>76,125</sup> míg az *N*-Me- $\beta$ -Alaha, Im-4-Aha és a 2,2,1-*H,H*-DIHA vegyületek előállítására jelen munka során dolgoztunk ki módszert. Az *N*-Me- $\beta$ -Alaha analógnak ugyancsak előállítani kívánt *N*-Me-Im-4-Aha ligandum szintézisére szintén sok kísérlet történt, azonban különböző reakcióutakat választva is valamennyi kísérlet sikertelen maradt, egyetlen módszerrel sem kaptunk tiszta, stabilis végterméket.

### 3.2 Az új ligandumok előállítása

Minden vegyszer és oldószer a.l.t. minőségű volt és további tisztítás nélkül használtuk fel. Az Imidazol-4-ecetsav hidroklorid sőt az Aldrich-tól, a *Z*-védett  $\beta$ -alanint, a  $\beta$ -alanil-glicint a Bachemtől, a borostyánkősavanhidridet, a karboxidiimidazol (CDI) és a diciklohexil-karbodiimid (DCC) kapcsoló reagenseket, a palládium-szenet (10%) és a száraz *N,N*-dimetil-formamidot (DMF) a Flukától szereztük be. A hidroxilamin hidrokloridot és az *O*-benzil-hidroxilamin hidrokloridot a Sigma-tól, a trietilamint, metanolt (MeOH), diklórometánt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), tetrahydrofuránt (THF), etilacetátot (EtOAc), acetonitrilt (MeCN) és etanolt (EtOH) a Spektrum-3D-től. A MeOH szárítását N<sub>2</sub> atmoszféra alatt magnéziummal végeztük, száraz THF-t N<sub>2</sub> alatt, Na drót és benzofenon segítségével állítottuk elő.<sup>126</sup>

#### 3,7-diaza-4,8-dioxoundekánsav-*N,N'*-dihidroxidiamid (2,2,1-*H,H*-DIHA):

##### *3,7-diaza-4,8-dioxoundekánsav* (1)

A  $\beta$ -alanil-glicint (0,8 g, 5,48 mmol) inert atmoszféra alatt száraz DMF-ben feloldottuk (15 cm<sup>3</sup>), majd szilárd formában hozzáadtuk a borostyánkősavanhidridet (0,56 g, 5,60 mmol) és a trietilamint (0,8 cm<sup>3</sup>, 5,8 mmol). Az elegyet N<sub>2</sub> atmoszféra alatt két órán keresztül 40 °C-on termosztálva majd további 12 órán át szobahőfokon kevertettük. A kivált só szűrését követően

az oldatot vákuumban közel szárazra pároltuk. MeCN hozzáadása után a visszamaradt olajból fehér kristályos anyag vált ki, amelyet szűrve és további oldószerrel (3×5 cm<sup>3</sup>) mosva nyertük a tiszta terméket (1). (Kitermelés: 1,06 g, 89 %). VRK: futtatóelegy: THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 5:5:1, R<sub>f</sub>: 0,28, <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,95 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,49 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,66 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,54 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>).

*3,7-diaza-4,8-dioxoundekánsav-N,N'-dibenziloxidiamid (2):*

Az (1) terméket (0,9 g, 4,12 mmol) inert atmoszféra alatt száraz DMF-ban feloldottuk (10 cm<sup>3</sup>), majd az oldatot lehűtöttük és hozzáadtuk a karboxidiimidazol szilárd formában (1,2 g, 7,5 mmol). Az elegyet 30 percig 0°C-on jégfürdőn kevertettük. Közben feloldottuk az *O*-benzil-hidroxilamint (0,8 g, 5,00 mmol) száraz DMF-ban és lehűtés után beleadtuk a trietilamint (0,7 cm<sup>3</sup>, 5,00 mmol). Az elegyet 15 percig jégfürdőn kevertettük, majd a kivált söt inert atmoszféra alatt leszűrtük. A tiszta oldatot csepegtetve adagoltuk az (1) terméket tartalmazó oldathoz. A reakcióelegy 2 óráig jégfürdőn közel 0°C-on, majd 12 óráig szobahőfokon kevertetődik. Az elegyhez 0,01 M HCl oldatot (5 cm<sup>3</sup>) adtunk, majd vákuumban közel szárazba pároltuk. A visszamaradt anyaghoz 0,01 M HCl oldat (10 cm<sup>3</sup>) adva fehér kristályok váltak ki. Ezeket leszűrve, telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal (15 cm<sup>3</sup>) mosva kaptuk a nyersterméket. EtOH:H<sub>2</sub>O 4:6 elegyből történt átkristályosítás a tiszta terméket eredményezte fehér mikrokristályos alakban (2): (Kitermelés: 0,54 g, 30%). VRK: futtatóelegy: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1, R<sub>f</sub>: 0,25, <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, MeOD): δ = 7,40 (m, 10H, Ar-CH), 3,79 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,45 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,46 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>), 2,40 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>).

*3,7-diaza-4,8-dioxoundekánsav-N,N'-dihidroxidiamid (3):*

A (2) terméket (0,68 g, 1,53 mmol) feloldottuk száraz MeOH (15 cm<sup>3</sup>) és száraz DMF (55 cm<sup>3</sup>) keverékében. Az oldatot hidrogéntúlnyomás alatt kevertettük palládium-szén (0,205 g, 10% Pd) jelenlétében 4 óráig. Szűrés és az oldószer eltávolítása után a termék fehér kristályos formában maradt vissza. (Kitermelés: 0,276 g, 73%). VRK: futtatóelegy: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1, R<sub>f</sub>: 0, <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,86 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3,44 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2,50 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>), 2,42 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>).

2-(4-imidazolínium)-*N*-hidroxiacetamid (Im-4-Aha):

Imidazol-4-ecetsav·HCl (500 mg, 3,08 mmol) és hidroxilamin·HCl (630 mg, 9,2 mmol) elegyét száraz MeOH-ban (10 cm<sup>3</sup>) N<sub>2</sub> atmoszféra alatt oldottunk. Az oldatot lehűtöttük 0 °C-ra, majd a diciklohexil-karbodiimid (DCC) (950 mg, 4.6 mmol) kapcsoló reagenst egyszerre, szilárd formában hozzáadtuk. Egy éjszakán át kevertettük jégfürdőben, majd a kivált szilárd anyagot leszűrtük, és vákuumban 40 °C-on közel szárazra pároltuk. A visszamaradt habhoz vizet (7 cm<sup>3</sup>) és EtOH-t (8 csepp) adtunk, a kiváló csapadékot szűrtük, és kevés hideg vízzel mostuk. A tiszta szűrletet CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-vel (6×15 cm<sup>3</sup>) extraháltuk, majd a vizes fázis pH-ját 0,2 M HCl-al savasra állítottuk (pH ~ 2). A vizes fázis oldószereinek eltávolításával nyert nyerstermék EtOH-ból való átkristályosítása eredményezte a végterméket fehér tűkristályok formájában. (kitermelés: 110 mg, 25%). VRK: futtatóelegy: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1, R<sub>f</sub>: 0,90. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 8,66 (s, 1H, imH<sup>2</sup>), 7,38 (1H, imH<sup>5</sup>), 3,73 (2H, im-CH<sub>2</sub>), <sup>13</sup>C-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 167,01 (C=O), 134,28 (im C<sup>4</sup>), 126,01 (im C<sup>2</sup>), 117,60 (im C<sup>5</sup>), 28,09 (-CH<sub>2</sub>-).

*N*-hidroxi-*N*-metil-β-alanilamid·HCl (*N*-Me-β-Alaha):

*N*-benziloxi-*N*-metil-β-(*N*-benziloxikarbonil)-alanilamid (1):

*O*-benzil-*N*-metil-hidroxilamin·HCl-t (1,75 g, 10,1 mmol) száraz MeOH-ban oldottunk (20 cm<sup>3</sup>), lehűtöttük, majd hozzáadtunk KOH pasztillát (0,58 g, 10,1 mmol) és az elegyet 15 percig N<sub>2</sub> atmoszféra alatt kevertettük. A kivált KCl sót leszűrtük, és az oldatot 0 °C-on tartottuk. *Z*-β-Alanint (1,50 g, 6,73 mmol) szilárdként száraz THF-ban (40 cm<sup>3</sup>) oldottunk fel, lehűtöttük és hozzáadtuk az etilkloroformiátot (0,77 cm<sup>3</sup>, 8,08 mmol) és az *N*-metil-morfolint (0,96 cm<sup>3</sup>, 8,75 mmol). Az elegyet 40 percig jégfürdőben kevertettük, majd a kivált anyagot szűrtük, és a kapott oldatot cseppenként adagoltuk a hidroxilamin oldatához. A reakcióelegyet N<sub>2</sub> alatt két óráig 0 °C-on, majd további egy óráig szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően eltávolítottuk az oldószereket. A visszamaradt olajat EtOAc-ban oldottuk (50 cm<sup>3</sup>), majd ezt citromsav (0,5 M, 2×25 cm<sup>3</sup>) és NaHCO<sub>3</sub> oldattal (0,5 M, 2×25 cm<sup>3</sup>), végül vízzel (25 cm<sup>3</sup>) mostuk. A szerves fázist ezt követően MgSO<sub>4</sub>-on megszáritottuk. Az oldószer eltávolítása a

tiszta terméket eredményezett színtelen olaj formájában. (Kitermelés: 1,0 g, 43%). VRK: futtatóelegy: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1, R<sub>f</sub>: 0,85, <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7,41 (s, 5H, Ar-H), 5,09 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3,39 (t, 2H, Ala-CH<sub>2</sub>), 3,19 (s, 3H, N-Me), 2,68 (t, 2H, Ala-CH<sub>2</sub>).

*N*-hidroxi-*N*-metil-β-alanilamid HCl (2):

Az (1) terméket (250 mg, 0,73 mmol) MeOH-ban (10 cm<sup>3</sup>) oldottuk, majd hidrogéntúlnyomás alatt keverttük palládium-szén (75 mg, 10 % Pd) és metanolos HCl oldat (1,94 M, 0,65 cm<sup>3</sup>) jelenlétében 4 óráig. Szűrés és az oldószer eltávolítása után a termék színtelen olaj formájában maradt vissza. (Kitermelés: 78 mg, 90%). VRK: futtatóelegy: THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 5:5:1, R<sub>f</sub>: 0,25, <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,27 (t, 2H, Ala-CH<sub>2</sub>), 3,24 (s, 3H, N-Me), 2,90 (t, 2H, Ala-CH<sub>2</sub>), <sup>13</sup>C-NMR (360 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 170,28 (C=O), 35,94 (Ala-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 35,38 (N-CH<sub>3</sub>), 28,85 (Ala-CH<sub>2</sub>).

### 3.3 Alkalmazott eszközök, módszerek és kísérleti körülmények

#### 3.3.1 pH potenciometria

Vizsgálataink alapját a pH-potenciometriás módszer jelentette.

Egy fémet (M), ligandumot (A) és protont (H) tartalmazó rendszer esetén az általános komplexképződési folyamat, illetőleg a képződő részecskék stabilitási szorzata az (1) egyenlettel írható fel:



(\* Az egyszerűbb kezelhetőség miatt a töltéseket nem tüntettük fel)

Az (1) egyenletben az r értéke negatív szám is lehet a szabad ligandumban a mérhető pH-tartományban nem disszociáló proton fémkomplexbeli disszociációja, vagy vegyes hidroxokomplex képződése esetén. Az (1) egyenlet alapján, a képződő részecskék stabilitási szorzatát a következő összefüggéssel definiálhatjuk:

$$\beta_{pqr} = \frac{[M_p A_q H_r]}{[M]^p [A]^q [H]^r}$$

Amennyiben az oldategyensúlyi rendszer csak egy fémiont és egy gyenge bázisként viselkedő ligandumot tartalmaz, akkor az háromkomponensűnek mondható. A komponensekre jellemző anyagmérleg a (2), (3) és (4) egyenletekkel írható le:

$$c_H = [H] + \sum_{i=1}^n r_i \beta_{pqr} [M]_i^p [A]_i^q [H]_i^r \quad (2)$$

$$c_M = [M] + \sum_{i=1}^n p_i \beta_{pqr} [M]_i^p [A]_i^q [H]_i^r \quad (3)$$

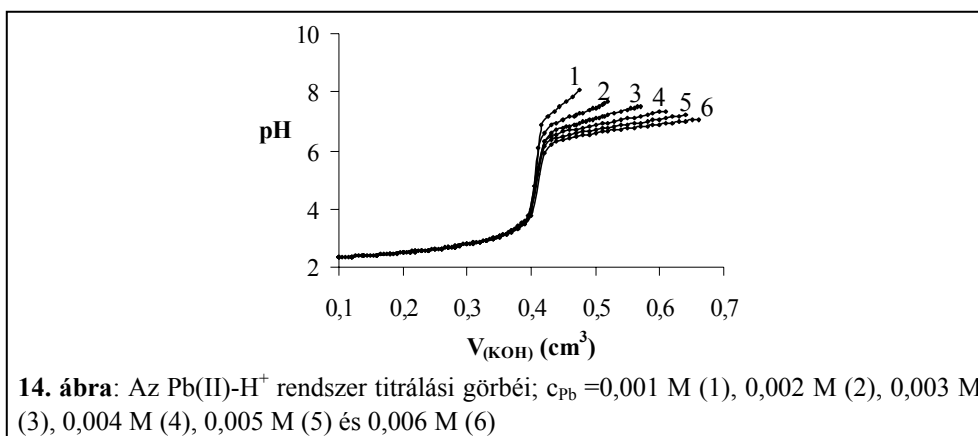
$$c_A = [A] + \sum_{i=1}^n q_i \beta_{pqr} [M]_i^p [A]_i^q [H]_i^r \quad (4)$$

Amennyiben az adott rendszerben a ligandum proton- és fémkomplexe között mérhető kompetíció van, akkor a komplexek stabilitási állandóinak számítására lehetőség nyílik a rendszer pH titrálási görbéjének elemzésével. A kiértékelés, a képződő részecskék stabilitási állandóinak meghatározása a Tanszéken kifejlesztett PSEQUAD programmal történt,<sup>127</sup> amely iterációs módszerrel finomította a beállított kezdeti állandókat. Ehhez bemenő adatként szükséges definiálni a komponenseket, esetünkben: ligandum, fémion, hidrogénion. Meg kell adni ezen komponensek és a mérőoldatnak az analitikai koncentrációját, valamint az asszociátumok (a ligandum proton-komplexei, a fémion hidroxo-komplexei és a fémion-ligandum kölcsönhatásában képződő komplexek) összetételét ismert, illetve a számolás során finomítandó állandókkal együtt. Az iterációsorozat végén megkapjuk a finomított stabilitási szorzatokat és azok standard deviációit, valamint az un. illesztési paramétert, amely a  $|V_{\text{mért}} - V_{\text{számolt}}|$  átlaga,  $s$  a közelítés jószágát jellemzi. A stabilitási állandók közlésekor az utolsó tizedesjegy hibáját zárójelben tüntetjük fel. Egy adott rendszer modelljének a feltételezett asszociátumok összességét nevezzük. Azt a modellt tekintjük helyesnek, mely kémiai megfontolások alapján értelmezhető, és amelynél az illesztési paraméter a legkisebb.

A bemutatott koncentráció-eloszlások számítása a képződő komplexek összetétele és stabilitási állandója, valamint a komponensek teljes koncentrációjának ismeretében a MEDUSA programmal történt.<sup>128</sup>

A fémionok hidrolitikus viselkedése már ismert az irodalomból.<sup>45,129,130,131,132</sup> A Cd(II)-ion az általunk alkalmazott körülmények között pH < 9 tartományban

nem hidrolizál számottevően ( $\log\beta_{[\text{CdOH}]^+} = 10,08^{130}$ ). Mivel a komplexképződés pH 9 alatt is már nagy intervallumban vizsgálható volt, ezért a hidrolízis-tartományba eső pontokat nem vettük be a számításba és a hidroxó-komplexeket sem tüntettük fel az elméleti modellben. Ezzel szemben az Pb(II) hidrolízisfolyamatai számottevően konkurálnak a komplexképződéssel, ezért a körülményeink közötti leírásuk és a számításba vételük az elméleti modellben elengedhetetlen. Az Pb(II) hidrolízisét többen vizsgálták korábban,<sup>45,129,131,132</sup> de mivel a mérhető mértékben megjelenő folyamatok a körülmények függvényében jelentősen különbözhetnek, ezért kísérleti körülményeink között mi is vizsgáltuk az Pb(II)-H<sup>+</sup> rendszert. A hidrolízist saját körülményeink között, 0,001-0,006 M fémion koncentrációjú



mintákban mértük, a regisztrált titrálási görbék (14. ábra) a fémion pH 6 felett kezdődő hidrolízisét mutatják. A mintákból koncentrációtól függően, pH 7 és 8 között kolloidális, fehér színű hidroxidsapadék vált le.

A hidrolízist leíró egyensúlyi modellt és a kezdeti állandókat is a miénkhez legközelebbi körülményeket alkalmazó irodalomból vettük.<sup>129</sup> Az Pb(II) hidroxokomplexek irodalmi és az általunk mért stabilitási állandó értékei az 1. táblázatban vannak összefoglalva. A táblázatban az (5) egyenletben megadott folyamatra vonatkozó, a fémionhoz koordinált víz disszociációs állandójának ( $\log\beta$ ) logaritmus szerepel (azaz a képletbeli  $H_y$  valójában  $y$  számú koordinált hidroxidiont jelöl).

$$xM = M_xH_y + yH \quad (5)$$

**1. táblázat:** Az Pb(II)-ion vizes közegben mért irodalmi\*<sup>129</sup> és általunk 0,001 – 0,006 M között meghatározott hidrolízisállandói<sup>c</sup>

	Pb(II)*	Pb(II)
[PbH <sub>1</sub> ] <sup>+</sup>	-7,86	-7,32(4)
[Pb <sub>3</sub> H <sub>4</sub> ] <sup>2+</sup>	-23,91	-
[Pb <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup>	-31,75	-
[Pb <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ] <sup>4+</sup>	-20,40	-19,98(3)
[Pb <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>4+</sup>	43,38	-42,62(2)

Az 1. táblázatban szereplő irodalmi és az általunk számolt állandók között megfigyelhető eltérés oka az eltérő körülmények alkalmazása lehet. A [Pb(OH)]<sup>+</sup> pl. körülményeink között igen kis mennyiségben képződik ezért állandójának meghatározása viszonylag nagy hibával terhelt, nagyobb koncentrációban ezen részecske csak kis ólomkoncentrációk mellett jelenik meg az irodalmi modellben is.<sup>129</sup> Az 1. táblázatban bemutatott irodalmi modellben szereplő hárommagvú komplexek alárendelt szerepet játszottak, a mi körülményeink között nem voltak kimérhetőek. A két fő részecske, a [Pb<sub>4</sub>(OH)<sub>4</sub>]<sup>4+</sup> és a [Pb<sub>6</sub>(OH)<sub>8</sub>]<sup>4+</sup> összetételű komplex, amelyek oldatbeli szerkezetét Johansson és Olin röntgendiffrakciós módszerrel határozták meg.<sup>132</sup> Az előbbire a négy ólomatom tetraédes elhelyezkedése a jellemző, az utóbbiban azonban nem a szokványos oktaédes geometria alakul ki, hanem négy ólomion egy tetraédert határoz meg, további kettő pedig a tetraéder két lapjának középpontjában helyezkedik el. Az általunk meghatározott hidrolízis-állandókat az Pb(II)-hidroxámsav rendszerek adatainak feldolgozása során a számításokba belevettük, így a kiértékelés az Pb(II)-hidroxámát rendszerekben a 2-11 közötti pH tartományban lehetségessé vált.

A hidrolitikus folyamatok felderítése után minden rendszer esetében először a ligandum protonálódási folyamatait jellemeztük, majd a komplexképződés vizsgálatát végeztük el különböző fémion-ligandum arányoknál 5,00 – 25,00 cm<sup>3</sup> térfogatú mintákban. Egy méréssorozatban belül a ligandum koncentrációját állandó értéken tartottuk, míg a fémionét változtattuk. A fém-ligandum arány a monohidroxámsavak mintáiban 1:1 - 1:6 között változott, dihidroxámsavaknál 1:1,

<sup>c</sup> Ref.: 129-ben alkalmazott kísérleti körülmények:  $c_{\text{Pb(II)}} = 0,0001 - 0,002 \text{ M}$ ,  $I = 0,1 \text{ M}$  KNO<sub>3</sub>,  $t = 25 \text{ °C}$

1:1,5 és 1:2 volt, a trihidroxámsavak fémkomplexeit pedig 1,5:1, 1:1 és 1:1,5 arányok között vizsgáltuk.

A pH potenciometriás méréseket Radiometer PHM 84 és Radiometer PHM 93 típusú pH mérővel, Metrohm 715 Dosimat automata burettával és a kloridion távollétében Metrohm 0219.100 double junction típusú kombinált üvegelektroddal végeztük. A mérőműszert minden méréssorozat előtt kálium-hidrogén-ftalátra ( $t = 25\text{ °C}$ ;  $\text{pH} = 4,008$ ) és víziionszorozatra hitelesítettük, sav-bázis titrálások segítségével ( $I = 0,2\text{ M (KNO}_3)$ ;  $t = 25,0\text{ °C}$ ,  $\text{pK}_W = 13,76$ ). A leolvasott pH értékekről a koncentrációval kifejezett értékre történő konvertálás az Irwing-féle módszerrel történt.<sup>133</sup> A pH-potenciometriás méréseket  $25,0 \pm 0,1\text{ °C}$  hőmérsékleten, argon atmoszféra alatt végeztük, ahol a gázáram a minta kevertetését is szolgálta. A mérések alatt a hőmérsékletet ultratermosztáttal tartottuk állandó értéken.

Minden rendszerre elkészült a pH-potenciometriai elemzés. Ezek során (a fentiekben már részletezett módon) meghatároztuk az egyensúlyi modellt és a benne szereplő komplexek stabilitási állandóit. A pH-metria azonban önmagában sokszor nem elegendő a rendszerek megbízható leírására, a komplexek kötőmódjának, kötési izomerjeinek felderítésére, ezért igyekeztünk minél több esetben szerkezetfelderítő módszereket is alkalmazni (pl.: NMR és ESI-MS).

### 3.3.2 NMR spektroszkópia

Az NMR spektroszkópia alkalmas a ligandumok protonálódási folyamatainak és a fémkomplexek oldatbeli szerkezetének vizsgálatára is. Mivel az általunk kiválasztott mindkét fémionnak ismert NMR aktív magja létezik, kísérletet tettünk a  $^{113}\text{Cd}$ -NMR és a  $^{207}\text{Pb}$ -NMR spektroszkópia alkalmazására is a  $^1\text{H}$ -NMR felvételeket kiegészítve. A Cd(II)-Aha rendszert vizsgálva kíséreltük meg a méréseket. Sajnos a  $^{113}\text{Cd}$ -NMR mérések elemzése nem mutatott jól definiálható összefüggést a kémiai jel változása és a komplexképződési folyamatok között. Azt találtuk, hogy a Cd NMR jelét nagyon sok paraméter befolyásolja (inert elektrolit minősége, mennyisége, fémion-koncentráció, stb), amelyet már korábban is kimutattak.<sup>46,47</sup> Az Pb(II) hidrolízisének és Aha-val alkotott komplexeinek

tanulmányozására  $^{207}\text{Pb}$ -NMR méréseket végeztünk, mely során azt tapasztaltuk, hogy amennyiben a fémion akvakomplex formában van jelen az oldatban ( $\text{pH} < 4$ ), az NMR jel könnyen detektálható és viszonylag jól reprodukálható volt, abban a tartományban viszont, mikor a hidrolízis illetve a komplexképződés elindult, a jel eltűnt. Hasonló eredményre jutottak Perera és mts-i is az  $\text{Pb(II)}$  hidrolízisének vizsgálata során, azaz, az ólom jel eltűnését tapasztalták.<sup>45</sup> Emiatt ezen NMR-technikák alkalmazásától a későbbiek folyamán eltekintettünk.

A  $^1\text{H}$ -NMR technikát felhasználtuk az  $\alpha$ -Alaha,  $N$ -Me- $\alpha$ -Alaha, Sarha, Glu- $\gamma$ -ha, Hisha, Im-4-Cha,  $N$ -Me-Im-4-Cha, Im-4-Aha, 2,5-, 3,4-, 2,2- és a 2,5- $H,H$ -DIHA ligandumok tisztaságának ellenőrzésére, és egyazon minta különböző  $\text{pH}^*$  értékeken felvett spektrumaival információt kaptunk a különféle protonálódási folyamatokra, majd a fémion jelenlétében regisztrált spektrumok révén a komplexképződési folyamatokra. A mérések során vizes közegbeni pufferre kalibrált  $\text{pH}$ -mérő által kijelzett értékek a  $\text{D}_2\text{O}$  oldatokban a  $\text{pH}^*$  értékeknek felelnek meg. Ehhez a ligandumokat és az inert só  $\text{D}_2\text{O}$ -ban oldottuk, a fémionokat pedig 0,1 M koncentrációjú vizes oldatuk formájában használtuk. A spektrumok felvételéhez hasonló koncentrációjú és fém-ligandum arányú oldatokat készítettünk, mint amilyeneket a  $\text{pH}$ -potenciometriánál alkalmaztunk. Az oldatok  $\text{pH}^*$ -ját  $\text{DCI}$ - és  $\text{NaOD}$ -oldatok segítségével állítottuk be a kívánt értékre, amelyek mérése a  $\text{pH}$ -potenciometriánál leírt mérőműszerekkel és módszerrel történt. A  $\text{pH}^*$  értékeket  $\text{pH}$  skálára az irodalomból vett módszer segítségével a (6) egyenlettel számolhatóak át.<sup>134</sup>

$$\text{pH} = 0,930 \text{ pH}^* + 0,40 \quad (6)$$

A  $^1\text{H}$ -NMR spektrumokat BRUKER AVANCE AM 360-os készüléken vettük fel, belső standardként nátrium-3-trimetil-szilil-propánszulfonátot ( $\text{TSP}$ ,  $\delta_{\text{TSP}} = 0$ ) használtunk. A spektrumokat X-WinNMR programmal regisztráltuk, majd WinNMR programmal értékeltük ki.

#### 3.3.3 Elektro-spray ionizációs tömegspektrometria (ESI-TOF-MS)

Az elektro-spray ionizációs tömegspektrometria (ESI-MS) során a lágy ionizációs technika (elektro-spray ionizáció = ESI) lehetővé teszi, hogy

tömegspektrometriával vizsgáljuk, ezáltal szerkezeti információkat nyerünk olyan komplexekre, amelyek oldatfázisban léteznek.<sup>135</sup> Az ESI-MS körülmények között a fragmentáció csak igen kismértékű, így lehetséges a komplexhez rendelhető direkt jel észlelése. A komplexek észlelését befolyásolja azok töltése, ezért pozitív és negatív módban is elvégezhető a mérés. A megfelelő jel beazonosítása minden esetben a megfelelő töltés/tömeg arány (m/z arány) és a jellemző izotópeloszlás alapján történt. A méréseinkhez alkalmazott ligandum-koncentráció értékek 0,0001-0,005 M között voltak, 1:2 fém-ligandum arány mellett. A kísérletekhez BRUKER BIOTOF II ESI-TOF készüléket, Cole Palmer 74900 pumpát használtunk és 2 µl/min áramlási sebességnél mértünk. A szárító gáz (N<sub>2</sub>) hőmérsékletét 100 °C-on tartottuk, a porlasztógáz (N<sub>2</sub>) nyomása 30 psi volt. A kapillárisra kapcsolt feszültség 4500 V, 120 V, 40 V és 30 V volt. Az m/z skála hitelesítése angiotensin II és leucin-enkephalin peptidekkel történt. Az adatgyűjtést BioTOF v 2.2, míg az adatfeldolgozást XmassBioTOF v 6.0.0 szoftver végezte.

## 4 EREDMÉNYEK

### 4.1 A vizsgált ligandumok sav-bázis sajátságai

Az általunk vizsgált ligandumok protonált formáinak képletei a korábban említettek szerint csoportosítva az 1. ábrán láthatóak. A ligandumok protonálódási állandóinak meghatározásához minden rendszerre pH-potenciometriás módszert alkalmaztunk, amelyeket a kísérleti körülményekben leírt esetekben  $^1\text{H-NMR}$  mérésekkel egészítettünk ki.

Tekintettel az eltérő kísérleti körülményekre (KCl helyett  $\text{KNO}_3$ -ot használtunk az ionerősség beállítására), az összes ligandum protonálódási állandóját újra meghatároztuk. Annak demonstrálására, hogy az ionerősség beállítására szolgáló elektrolit cseréje az állandókat számottevően nem befolyásolta, a 2. táblázatban a monohidroxámsavakra vonatkozóan a  $\text{KNO}_3$  illetve a KCl jelenlétében meghatározott értékeket egyaránt feltüntettük. Az egyezés a többi esetben is hasonlónak mondható, így a 3-4. táblázatok már csak a jelen munka során meghatározott értékeket mutatják.

**2. táblázat:** A vizsgált Aha, Bha, *N*-Me-Aha és *N*-Ph-Aha protonálódási állandó értékei (logK) 0,2 M  $\text{KNO}_3$  illetve KCl<sup>71,83</sup> ionerősség mellett, ( $t = 25,0\text{ }^\circ\text{C}$ )

	logK	
	$\text{KNO}_3$	KCl
Aha	9,24(1)	9,27(1) <sup>71</sup>
Bha	8,69(2)	8,70(1) <sup>83</sup>
PhAha	8,44(1)	8,44(1) <sup>83</sup>
MAha	8,68(3)	8,70(1) <sup>83</sup>

(a zárójelben a standard deviáció értékek vannak feltüntetve)

**3. táblázat:** A vizsgált di- és trihidroxámsavak lépcsőzetes protonálódási állandó értékei (logK); (I = 0,2 M KNO<sub>3</sub>, t = 25,0 °C)

	logK <sub>1</sub>	logK <sub>2</sub>	logK <sub>3</sub>	logK <sub>4</sub>
2,5-DIHA	9,25(4)	8,45(4)	-	-
2,4-DIHA	9,26(1)	8,43(4)	-	-
2,3-DIHA	9,26(1)	8,40(2)	-	-
2,2-DIHA	9,23(1)	8,41(1)	-	-
3,4-DIHA	9,29(1)	8,31(2)	-	-
3,3-DIHA	9,31(1)	8,31(2)	-	-
2,5- <i>H,H</i> -DIHA	9,70(1)	8,81(3)	-	-
2,2- <i>H,H</i> -DIHA	9,71(2)	8,41(2)	-	-
2,2,1- <i>H,H</i> -DIHA	9,52(2)	8,33(2)	-	-
DFB	10,89(1)	9,55(2)	8,98(4)	8,32(4)
DFC	9,94(3)	8,91(3)	8,00(5)	-

**4. táblázat:** Az aminos- és imidazolhidroxámsavak lépcsőzetes protonálódási állandó értékei (logK); (I = 0,2 M KNO<sub>3</sub>, t = 25,0 °C)

	logK <sub>1</sub>	logK <sub>2</sub>	logK <sub>3</sub>
$\alpha$ -Alaha	9,19(1)	7,36(1)	-
<i>N</i> -Me- $\alpha$ -Alaha	9,26(1)	7,62(1)	-
$\beta$ -Alaha	9,78(1)	8,45(1)	-
<i>N</i> -Me- $\beta$ -Alaha	9,71(1)	8,01(1)	-
Sarha	9,32(1)	7,53(2)	-
Asp- $\beta$ -ha	9,45(1)	8,21(1)	1,87(1)
Glu- $\gamma$ -ha	9,66(1)	8,62(1)	2,43(1)
Hisha	9,07(1)	7,10(1)	5,35(1)
Im-4-Cha	8,80(1)	3,63(2)	-
<i>N</i> -Me-Im-4-Cha	8,51(2)	5,01(3)	-
Im-4-Aha	9,08(1)	6,23(2)	-

A 2-4. táblázatokban bemutatott adatokat elemezve az alábbi következtetéseket tehetjük:

1. Összevetve a KCl mellett számolt állandókat a KNO<sub>3</sub> ionerősség jelenlétében meghatározottakkal megállapítható, hogy az eltérés nem számottevő, vagyis az ionerősséget beállító só ilyen jellegű cseréjének nincs számottevő hatása a ligandumok protonálódási folyamataira. Ezt alapul véve, a KCl-os közegben

korábban megállapított következtetéseket, trendeket az általunk alkalmazott körülmények mellett is érvényesnek véltük.

2. Az egy hidroxámsavcsoportot tartalmazó egyszerű monohidroxámsavak, 8,4-9,3 közötti protonálódási állandóval ( $\log K$ ) rendelkeznek. A szubsztituensek hatását elemezve megállapítható, hogy a hidrogénhez képest a metil- és még inkább a fenilcsoport jobban képes stabilizálni a protonvesztett formát, ezáltal a protonálódási állandót csökkenti, továbbá ez a hatás nagyobb, ha a megfelelő szubsztituens a nitrogénen található.<sup>71</sup>

3. A két hidroxámsavcsoportot tartalmazó DFB modell-dihidroxamátok két protont képesek felvenni. A dihidroxamátok állandói a monohidroxamátoknál megállapított értékekhez hasonlóak, és igaz a 2. pontban megállapított trend, mely szerint a primer hidroxamátok ( $R_N = H$ ) bázikusabbak, mint a szekunder analógjaik ( $R_N = CH_3$ ). Amennyiben a szekunder származékok megfelelő  $\log K$  értékei közötti eltérést, a  $\Delta \log K = -\log(K_{HA}/K_{H_2A})$  tekintjük, akkor a statisztikusan várttól (0,60)<sup>72</sup> pozitív irányú eltérés adódik ( $\Delta \log K = 0,88-0,9$ ), amelyre az összekötő lánc szerkezete és hossza, mint ahogy azt KCl mellett találták<sup>74</sup>,  $KNO_3$  jelenlétében sincs számottevő hatással. Hasonló elemzést a három primer DIHA esetén elvégezve a szekunder analógoktól nagyobb különbségek adódnak  $\Delta \log K$  értékekben ( $\Delta \log K = 0,9-1,3$ ). Az eltérés a 2,5- és a 2,5-*H,H*-DIHA  $\Delta \log K$  értékei között kisebb mértékű, a 2,2- és 2,2-*H,H*-DIHA-nál jelentősebb. Amennyiben a primer DIHA-kat egymással vetjük össze, mint azt megtehetjük a 2,5-*H,H*-DIHA és a 2,2,1-*H,H*-DIHA, vagy a 2,5-*H,H*-DIHA és a 2,2-*H,H*-DIHA viszonylatban is, a  $\Delta \log K$  értékek hasonló mértékű változását tapasztaljuk. Ennek oka lehet, hogy a 2,2- és a 2,2,1-*H,H*-DIHA-ban mindkét láncvégi hidroxamát N-H képes H-kötés kialakítására az  $\alpha$ -, vagy  $\beta$ -helyzetű peptid-N-jével. Valamennyi kapott adat alátámasztja azt a korábbi következtetést, hogy a két láncvégi hidroxámsavcsoport gyenge téren át ható kölcsönhatásban áll egymással.<sup>74</sup> Ezt a primer származékokban a peptidcsoport és a hidroxamát-N-H közötti H-kötés is kiegészíti.

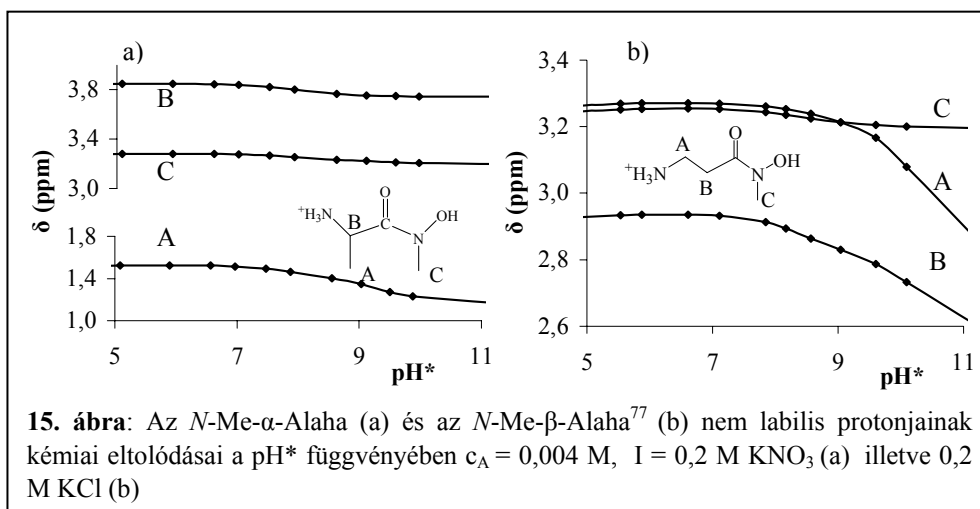
4. A két trihidroxámsav közül a DFC (1. ábra) három protonálódási állandóval, a DFB négyvel jellemezhető. Korábbi KCl mellett mért eredmények bizonyítják, hogy a DFB legnagyobb  $\log K$  értéke döntően a hidroxámsavcsoporttól viszonylag távoli terminális aminos csoport protonálódásához tartozik, amely folyamat a pH 10-

12 tartományban játszódik le.<sup>73,99</sup> A pH-potenciometriás vizsgálatok szerint a három hidroxamát protonálódása mindkét sziderofórban a pH 7-11 tartományban történik. Ha a hidroxamátok protonálódási állandói közötti különbséget tekintjük, a dihidroxámsavakéhoz hasonló gyenge kölcsönhatás feltételezhető.

5. A 4. táblázatban foglalt ligandumok a hidroxámsavcsoporton kívül, ahhoz térben közel ( $\alpha$ -, vagy  $\beta$ -helyzetben) egy protonálódásra képes donorcsoportot is tartalmaznak, ami lehet aminocsoport (aminohidroxámsavak), vagy imidazolgyűrű (imidazolhidroxámsavak). Ennek megfelelően két protonálódási állandóval jellemezhetőek. Az ún. oldalláncbeli donorcsoportot is tartalmazó aminohidroxámsavak esetén (amely az Asp- $\beta$ -ha és Glu- $\gamma$ -ha esetén karboxilátcsoport, a Hisha-nál imidazolgyűrű) összesen három proton felvételére van lehetőség.

Az amino- és a hidroxamátcsoport minden esetben átfedő folyamatokban protonálódik, emiatt a 4. táblázatban feltüntetett makroállandók nem rendelhetőek egyik csoporthoz sem. Feltételezhetjük azonban az 1. pontban foglaltak alapján, hogy a ligandumok irodalomban közölt (és az Irodalmi előzmények c. fejezetben tárgyalt) mikrofolyamatai érvényesek az általunk alkalmazott körülmények között is.<sup>75,76,77</sup> Eszerint az  $\alpha$ -Alaha-ban az aminocsoport valamelyest kisebb bázicitású, míg az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha, Sarha,  $\beta$ -Alaha illetve *N*-Me- $\beta$ -Alaha ligandumokban a két csoport közötti fordított sorrend feltételezhető.

A hidroxámsavcsoport  $R_N$  szubsztituensének bázicitásra gyakorolt hatását is tanulmányozhatjuk az  $\alpha$ -Alaha - *N*-Me- $\alpha$ -Alaha és a  $\beta$ -Alaha - *N*-Me- $\beta$ -Alaha ligandumok páronként történő összehasonlításával. Ezen ligandumok irodalomból vett KCl ionerősség melletti<sup>75,76,77</sup> és az általunk  $KNO_3$  jelenlétében meghatározott mikroállandóinak megfelelő értékei a 2. pontban leírt monohidroxámsavaknál megállapítottakhoz hasonló trendet mutatnak, azaz a  $R_N$  hidrogén szubsztituensének metilcsoportra való cseréje a hidroxamátcsoport bázicitásának csökkenését okozta.<sup>71</sup> A 15. ábrán az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha és az *N*-Me- $\beta$ -Alaha<sup>77</sup>  $^1H$ -NMR jelek kémiai eltolódásának pH\* függése is látható (A pH\* értékek a  $^1H$ -NMR mérések során a vizes közegbeni pufferre kalibrált pH-mérő által kijelzett értékeket jelölik a  $D_2O$  oldatokban).

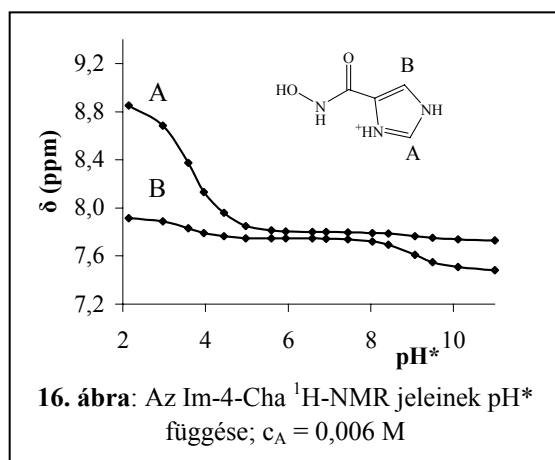


Az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha esetén a  $R_N$  helyzetben levő metilcsoport azáltal, hogy (az  $\alpha$ -Alaha-ban az aminocsoporthoz képest valamelyest nagyobb bázicitású) a hidroxamát bázicitását csökkentette, még inkább fedésbe hozta a két csoport protonálódási tartományát, amelyet jól reprezentál a 15./a ábrán bemutatott *N*-Me- $\alpha$ -Alaha mindhárom CH típusú proton  $^1\text{H-NMR}$  jelének eltolódás-változása is. Az *N*-Me- $\beta$ -Alaha-ban a szintén  $R_N$  helyzetű metilcsoport a  $\beta$ -Alaha-ban amúgy is kisebb bázicitású hidroxamát jellemző állandóját tovább csökkenti, ezért a ligandum amino- és hidroxamátcsoportjának a bázicitásai között nagyobb lesz a különbség, a protonálódási folyamataik számottevő mértékben elkülönülnek. Ezt szemlélteti a 15./b ábra, ahol a C-vel jelzett N-metil protonok (melyek csupán a hidroxamát protonálódását érzik) kémiai eltolódásának  $\text{pH}^*$  szerinti változásából (illetve annak  $\text{pH}$ -ra korrigált értékeiből) számolható állandó jó egyezést mutat a  $\log K_2$  protonálódási makroállandóval. Az A-val és B-vel jelölt protonok kémiai eltolódására mindkét folyamat hatással van, melyek jelentős mértékű különültségére a kémiai eltolódás-változások (a görbék tagoltsága) utalnak.

A karboxilátcsoportot tartalmazó Asp- $\beta$ -ha, Glu- $\gamma$ -ha esetén a legkisebb protonálódási állandó minden más csoporttól jól elkülönülő folyamatban a karboxiláthoz rendelhető.<sup>136</sup> A Hisha-ban mindhárom proton felvétele egymással átfedő folyamatban történik, a mikroállandók meghatározása még nem járt sikerrel.<sup>137</sup>

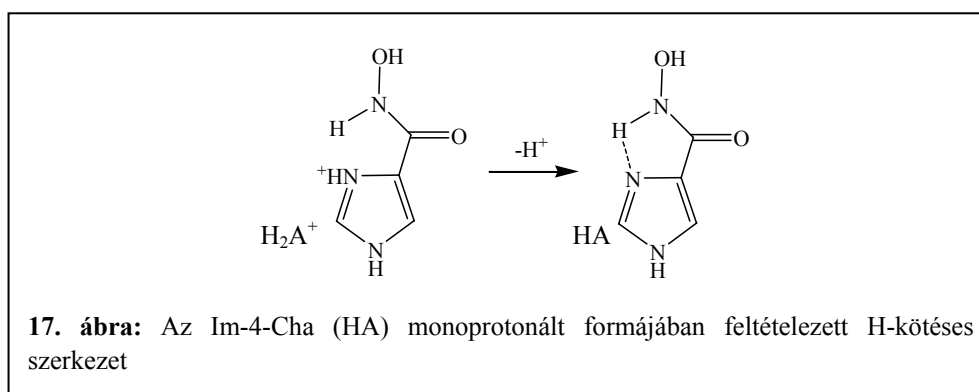
Az 1. ábrán bemutatott imidazolhidroxámsavak két protonálódási állandóval rendelkeznek, melyek az imidazol-N-hez és a hidroxamáthoz köthetőek. Elméleti

megfontolások és a  $^1\text{H-NMR}$  spektrumok elemzése alapján a kisebb  $\log K$  értékek az imidazol-N protonálódásához rendelhetőek. A 4. táblázatban szereplő  $\log K$  értékek közötti különbség az imidazolhidroxámsavaknál jól elváló folyamatokat mutat, amit a 16. ábrán az Im-4-Cha ligandum  $^1\text{H-NMR}$  spektrumában az A- és B-vel jelzett protonok kémiai eltolódás értékeinek  $\text{pH}^*$  függései is alátámasztanak.



A számértéküket tekintve a 4. táblázatban látható imidazolhidroxámsavak imidazol-N protonálódására jellemző állandói a szabad imidazolra vonatkozó irodalmi értéktől ( $\log K \sim 7$ )<sup>138</sup> mindhárom esetben kisebbnek adódtak. Az eltérés a hidroxámsavcsoport elektron-szívó hatásával magyarázható, amely a két  $\alpha$ -származéknál erősebben jelentkezik, mint a  $\beta$ -

nál (Im-4-Aha). Az Im-4-Cha kiugróan kis protonálódási állandó értékében e hatáson felül szerepe lehet egy öttagú intramolekuláris H-híd kialakulásának is. Az Im-4-Cha-nál a monoprotonált formában feltételezett szerkezetet a 17. ábra szemlélteti. A 17. ábra szerinti intramolekuláris H-híd kialakulása az *N*-Me-Im-4-Cha származékban nem lehetséges.



#### 4.2 Egyszerű monohidroxámsavak (*Aha*, *Bha*, *N-Me-Aha*, *N-Ph-Aha*) Cd(II)- és Pb(II)-komplexei

A vizsgált ligandumok, amelyek képlete az 1. ábrán látható, kizárólag egy hidroxamát-kelát kialakításásra képesek. Ezen rendszerek tanulmányozásával célunk volt felderíteni, hogy a körülményektől függően a két fémion maximálisan hány ligandumot fogad, a kialakult hidroxamát-kelátok milyen stabilitásúak és hogy ezekre a hidroxámsavcsoporthoz kapcsolódó szubsztituensek milyen hatással vannak, végül, hogy megjelenik-e ezen rendszerekben a hidroximát (7. ábra) típusú kelát.

Céljaink elérése érdekében a Kísérleti körülmények fejezetben említett koncentrációk és fém-ligandum arányok mellett pH-potenciometriás méréseket végeztünk. A mérések során az *Aha*, *N-Me-Aha* és a *N-Ph-Aha* ligandumokat tartalmazó valamennyi mintából, aránytól függően pH 8-10 között, csapadék vált le. Ezekről eltérően, az Pb(II)- és a Cd(II)-*Bha* mintákból már pH 6 körül fehér csapadék jelent meg. A *Bha*, illetve elsősorban semleges fémkomplexeinek rossz vízdoldékonysága már más fémionoknál is megfigyelhető volt.<sup>83</sup> Az értékelések során valamennyi esetben a titrálási görbéknek csak a csapadékmentes pH-tartományokban regisztrált szakaszát illesztettük. A görbék legjobb illesztését az 5. táblázatban található egyensúlyi modellekkkel, illetve állandókkal értük el.



$$K = \frac{[\text{MA}][\text{H}]}{[\text{M}][\text{HA}]} = \frac{\beta_{\text{MA}}}{K_{\text{HA}}}$$

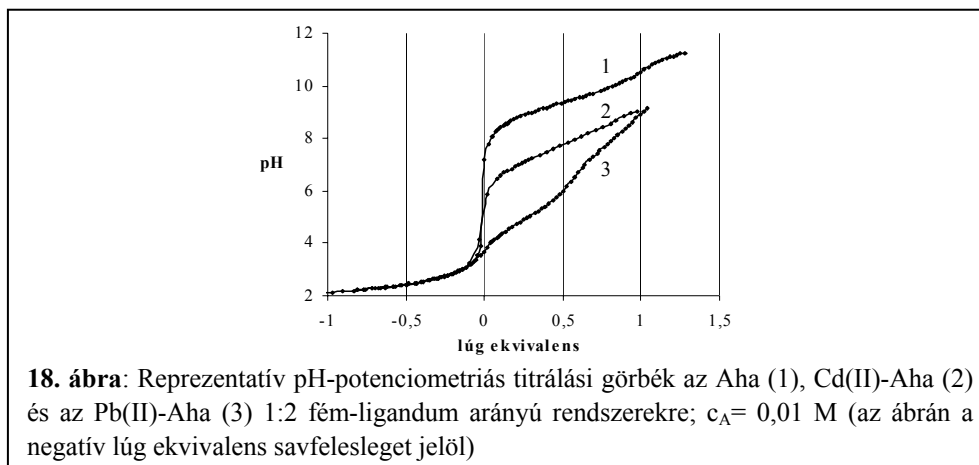
**5. táblázat:** A Cd(II)- és Pb(II)-monohidroxámsav rendszerekben képződő komplexek stabilitási szorzatai ( $\log\beta$ ) és a (7) egyenletre vonatkozó származtatott állandóinak értékei ( $\log K$ ); ( $t = 25\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $I = 0,2\text{ M KNO}_3$ )

	Aha	Bha	N-Me-Aha	N-Ph-Aha
$\log\beta$				
$[\text{CdA}]^+$	4,25(1)	4,00(8)	3,54(2)	3,54(2)
$[\text{CdA}_2]$	7,64(2)	6,8(4)	6,46(4)	6,04(4)
$[\text{CdAH}_{-1}]$	-5,63(2)	--	--	-6,28(3)
$[\text{PbA}]^+$	6,56(2)	6,22(2)	5,83(3)	5,78(1)
$[\text{PbA}_2]$	10,72(2)	11,26(3)	9,53(4)	9,54(2)
$[\text{PbAH}_{-1}]$	-2,46(3)	--	-3,4(4)	-3,38(3)
$\log K$				
$\text{Cd}^{2+} + \text{HA} = [\text{CdA}]^+ + \text{H}^+$	-4,99	-4,69	-5,14	-4,90
$\text{Pb}^{2+} + \text{HA} = [\text{PbA}]^+ + \text{H}^+$	-2,68	-2,47	-2,85	-2,66

Az 5. táblázatban szereplő eredmények ismeretében az alábbiakat fogalmazhatjuk meg:

1. A komplexképződési folyamat során mindkét fémionnal lépcsőzetes folyamatokban mono- ( $[\text{MA}]^+$ ) és biszkomplexek ( $[\text{MA}_2]$ ) képződnek. Az  $[\text{MA}_3]^-$  triszhidroxamátó komplex még viszonylag nagy ligandumfeleslegnél (1:5 arány) sem volt megfigyelhető egyik rendszerben sem. Ez a következtetés egyezésben van az Aha-ra vonatkozóan kapott korábbi irodalmi eredménnyel<sup>79</sup>. Eredményünk az Pb(II) vonatkozásában azt is megerősítheti, hogy a  $6s^2$  elektronok a hidroxamát-komplexekben inertként viselkedik és ennek következménye a négyes koordinációs szám. De oka lehet a triszkomplexek hiányának a fémionok hidrolízisének előtérbe kerülése is.

2. A megfelelő Cd(II)- és Pb(II)-komplexek 5. táblázatbeli stabilitási állandóit egymással összevetve megállapíthatjuk, hogy az utóbbiak lényegesen nagyobbak. A monokomplexek esetében a különbség kevéssel több, mint 2 log egység. Természetesen e különbség a primer mérési adatokban is már jól megfigyelhető. Ennek illusztrálására, a 18. ábrán, reprezentatív példaként a Cd(II)-Aha és Pb(II)-Aha 1:2 arányú minták titrálási görbéi szerepelnek, ahol jól látható, hogy az Pb(II)-vel a kölcsönhatás már pH 3 körül elkezdődik, viszont Cd(II)-vel csupán pH 5 felett.



3. A rendszerekben semmi nem utal a hidroxamáthoz képest nagyobb stabilitású hidroximátokelát (7. ábra) kialakulására. Bár az  $[MAH_1]$  összetétellel leírható komplex formálisan megfelel egy hidroximát komplexnek, ahol az extra protonleszorítás a hidroxamát-N-ről származna, azonban ezek nem képződhetnek szekunder hidroxámsav származékokkal ( $R_N \neq H$ ). Mivel az Aha és az *N*-Me-Aha  $[MAH_1]$  komplexének állandói összevethetőek és a képződési tartományuk a csapadék megjelenése előtti szűk pH tartomány, ezért ezek a részecskék valószínűsíthetően vegyes hidroxokomplexek mindkét rendszerben.

Az 5. táblázatban szereplő stabilitási szorzatok közvetlen összehasonlítása nem megfelelő eljárás a hidroxámsavcsoportok szubsztituensei stabilitásra gyakorolt hatásának az elemzésére, mivel a bázicitásokban mérhető különbség van, amiből adódóan különbség jelentkezik a kialakuló fémkomplexek stabilitásában is. Ezért a különböző hidroxámsavak monokomplexeire az eltérő protonálódási állandókat figyelembe vevő, a (7) egyenlet szerinti származtatott állandókat ( $\log K$ ) képeztünk. Ezen értékek ugyancsak szerepelnek az 5. táblázatban. Ezek a származtatott állandók a protonkompetíciós egyensúlyi folyamatokat jellemzik, tehát minél nagyobb az értékük, a protonálódási állandóhoz képest annál stabilisabbak a képződött komplexek.

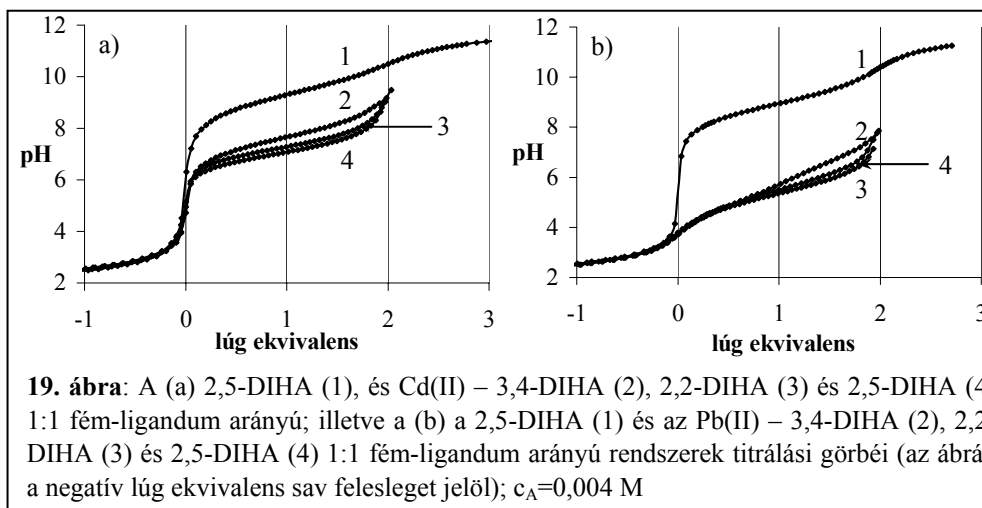
Összevetve a különböző monohidroxámsavak rendszereiben azonos fémionok jelenlétében mért stabilitási állandókat, elmondható, hogy a különbség közöttük csak néhány tizedes logaritmus egység. A fenilcsoport stabilizáló hatása viszont mindkét fém komplexekben mindkét szubsztitúciós pozícióban

megfigyelhető volt. A vas(III)ion monohidroxamát komplexek stabilitási állandóinak értékeiben megmutatkozó szubsztituenshatás a Cd(II) és az Pb(II) rendszerek esetén, hasonlóan a +2 töltésű 3d átmenetifémion rendszerekhez, feltehetően a komplexek kisebb stabilitása miatt egyértelműen már nem jelenik meg.<sup>129,130</sup>

### 4.3 DFB modell-dihidroxámsavak Cd(II)- és Pb(II)-komplexei

A tanulmányozott DFB modell-dihidroxámsavak maximálisan két hidroxamát-kelátot képesek kialakítani (1. ábra). Amennyiben a ligandum összekötő láncában az egyik láncvégi kelátképzőtől kettő, a másiktól öt metilénecsoport távolságra található a peptidcsoport, mint ahogyan az a 2,5-DIHA-ban megfigyelhető, akkor a lánc pontosan megegyező a DFB-beliekkel. A további ligandumok a 2,5-DIHA láncának, illetőleg az R<sub>N</sub> szubsztituensének szisztematikus változtatásaival származtathatóak.

A Cd(II)- és az Pb(II)-dihidroxámsav minták pH-potenciometriás titrálását a Kísérleti körülményekben leírt módon, 1:1, 1:1,5 és 1:2 fém-ligandum arányoknál végeztük. A mérések során minden ligandummal 1:1 fémion-ligandum aránynál pH 7-9 között csapadék vált le, ligandumfőlösnél valamelyest nagyobb pH-knál jelent meg a csapadék. A kapott pH-potenciometriás eredmények szemléltetéseként a 19. ábrán a csak 2,5-DIHA-t tartalmazó minta, valamint a Cd(II)-2,5-DIHA, (a) illetőleg az Pb(II)-2,5-DIHA (b) 1:1 arányú rendszereinek titrálási görbéi láthatók együtt ábrázolva 3,4- és 2,2-DIHA ligandumok azonos aránynál készült titrálási görbéivel. (A három ligandum közel azonos protonálódási állandói miatt a szabad ligandumok titrálási görbéi együtt futnának.)



A 19. ábrán bemutatott titrálási görbék alapján megállapítható, hogy a Cd(II)-nál a komplexképződés pH 6-nál, az Pb(II) esetén már pH 3-nál kezdődik. A ligandumok két-két protonjának leszorítása fémion által indukáltan megy végbe, vagyis mindkét hidroxamát képes koordinálódni az Pb(II)- és a Cd(II)-ionhoz egyaránt. Ha a feltüntetett ligandumok komplexképzését kísérő pH effektusokat egymással vetjük össze, akkor megállapíthatjuk, hogy a Cd(II)-ion esetén a 2,5-DIHA-nál figyelhető meg a legnagyobb mértékű effektus, vagyis e rendszerben képződnek a legstabilisabb komplexek, ez az Pb(II)-ionnál a 2,2-DIHA esetén figyelhető meg. A kapott eredmények alapján elmondhatjuk azt is, hogy a három feltüntetett ligandum eltérő láncszerkezete a Cd(II)-ionnal alkotott komplexek stabilitására nagyobb hatással van, mint az az Pb(II)-nál.

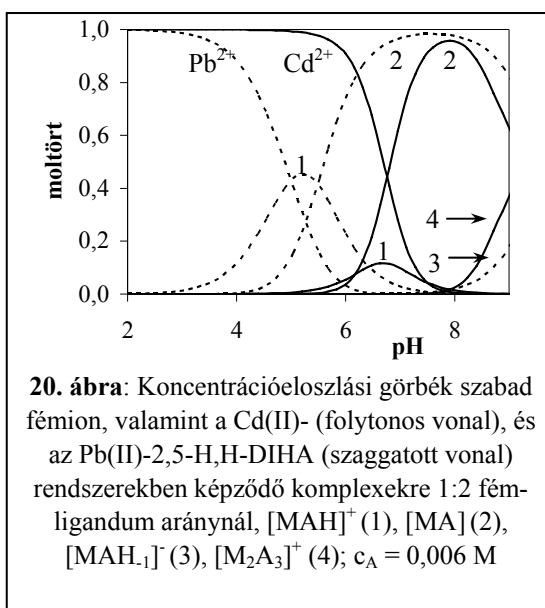
A titrálási görbék alapján feltételezett oldategyensúlyi modell alapján meghatározott stabilitási állandókat a 6. táblázatban foglaltuk össze. Mivel az azonos  $R_N$  szubsztituenst tartalmazó (primer és szekunder) ligandumok protonálódási állandói egymással közel azonosak, ezért a kapott stabilitási szorzatok a primer és a szekunder hidroxámsav származékoknál egymással közvetlenül összevethetőek.

**6. táblázat:** Cd(II)- és Pb(II)-DIHA komplexek stabilitási szorzat értékei (log $\beta$ ); (t = 25 °C, I = 0,2 M KNO<sub>3</sub>)

	Cd(II)			Pb(II)		
	[MAH] <sup>+</sup>	[MA]	[M <sub>2</sub> A <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup>	[MAH] <sup>+</sup>	[MA]	[MAH <sub>-1</sub> ] <sup>-</sup>
2,5-DIHA	12,94(3)	6,56(4)	18,48(6)	15,41(2)	9,80(1)	-
2,4-DIHA	12,89(2)	5,93(6)	16,6(1)	15,25(3)	9,46(2)	-
3,4-DIHA	12,97(1)	5,42(6)	15,0(3)	15,43(2)	9,06(2)	-
3,3-DIHA	12,94(1)	5,30(5)	14,9(2)	15,45(1)	9,04(1)	-
2,3-DIHA	12,83(1)	5,65(2)	15,87(9)	15,31(2)	9,64(2)	-
2,2-DIHA	12,71(1)	6,08(2)	17,10(5)	15,31(2)	10,11(1)	-
2,5-H,H-DIHA	13,72(4)	7,54(6)	21,2(1)	16,06(3)	10,57(2)	0,9(1)
2,2-H,H-DIHA	13,61(3)	7,33(6)	20,51(8)	16,28(9)	11,08(6)	1,7(1)
2,2,1-H,H-DIHA	14,2(2)	5,5(2)	-	15,41(8)	9,88(5)	-0,3(2)

A Cd(II) és Pb(II) – 2,5-*H,H*-DIHA rendszerekre jellemző stabilitási állandókból számolt koncentrációeloszlási görbék együtt ábrázolva a 20. ábrán láthatóak.

A 6. táblázatból látható, hogy minden rendszerben képződött mono- [MAH]<sup>+</sup> (10. ábra II. szerkezet) és biszkelátos [MA] komplex (10. ábra III., vagy IV. szerkezet), amelyeket a Cd(II) esetén három hidroxamát-kelátot tartalmazó [M<sub>2</sub>A<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> komplex megjelenése követ (10. ábra V., vagy VI. szerkezet), telítve a Cd(II) szabályos oktaédes koordinációs szféráját. Az utóbbi komplex mennyisége azonban minden rendszerben alárendelt pH 9-ig, ahol pedig a mérések, a hidrolízis elkerülése miatt, befejeződtek. A 6. táblázatban szereplő modellek azt is mutatják, hogy az Pb(II)-H,H-DIHA rendszerekben [MAH<sub>-1</sub>]<sup>-</sup> részecske is megjelent. Amint azt a 20. ábra mutatja, ez a komplex pH 8 fölött, a csapadékkiválást közvetlenül megelőzően, alárendelt arányban van jelen.



A komplexképződés kezdeti pH tartományában képződő  $[\text{MAH}]^+$  összetételű komplexek  $\log\beta$  értékeit összevetve kijelenthetjük, hogy amikor csak egy hidroxamát koordinálódik a fémionhoz (a másik protonált állapotban van), az összekötő lánc szerkezet-változása (érthető módon) nincs hatással a képződött komplexek stabilitására. A Cd(II) és az Pb(II) azonos összetételű komplexeire vonatkozó állandók összevetése azt mutatja, hogy (ugyanúgy, ahogyan az a monohidroxámsavakkal is megfigyelhető volt) a Cd(II)-ion megközelítőleg kétszer és fél logaritmus egységgel kisebb stabilitású hidroxamato-kelátot képez, mint az Pb(II)-ion. Ez a különbség az összes vizsgált dihidroxámsav komplexeinél megfigyelhető volt.

A DIHA-k mindkét hidroxamátjának koordinálódásával  $[\text{MA}]$  komplexek képződnek, amelyek stabilitási szorzatai a két fémion vonatkozásában, azonos ligandummal egymástól több mint három logaritmus egységgel különböznek. Amennyiben az ugyanazon fémionnal, de különböző ligandummal képződő  $[\text{MA}]$  komplexek állandóit vetjük egymással össze (ahogyan azt az Irodalmi előzmények c. fejezetben néhány más fémion komplexeinél már bemutattuk), az Pb(II)- és Cd(II)-komplexekre az alábbi következtetések vonhatók le:

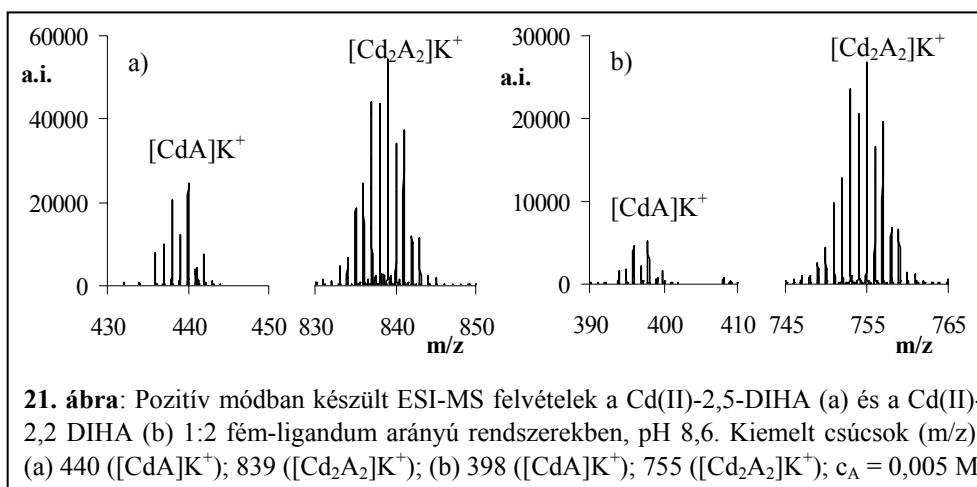
1. A ligandum összekötő láncában található peptidcsoport helyzetének hatása elemezhető, ha az azonos lánc-hosszúságú, de a peptidcsoportot a láncban, más pozícióban tartalmazó DIHA-kal kapott eredményeket vetjük össze. Így a 2,5-DIHA eredményei a 3,4-DIHA-éval, míg a 2,4-DIHA-é a 3,3-DIHA-val vethetőek össze. A 3,4-DIHA-nál a 2,5-DIHA-hoz képest drasztikus stabilitáscsökkenés mutatkozik mind a Cd(II)-, mind az Pb(II)-ionnal alkotott komplexeknél (de, lényegében több más fémionnal is hasonló trendet találtak, a Cu(II)-komplexeiket kivéve)<sup>74,96</sup> Ugyanez a csökkenés figyelhető meg a 2,4-DIHA és 3,3-DIHA viszonylatban is az utóbbi esetén. A 2,5- és a 2,4-DIHA fémkomplexeinek stabilitása között kismértékű csökkenést látunk, de még a 2,4-DIHA is stabilisabb  $[\text{MA}]$  komplexeket képez mindkét fémionnal, mint a 3,4-DIHA. A 3,4- és a 3,3-DIHA komplexek állandói között nincs számottevő különbség. Az eredmények ezen két fémion komplexeinél is azt mutatják, hogy a vizsgált DFB modell dihidroxámsavak összekötő láncában található peptidcsoport láncbéli elhelyezkedése jelentősen befolyásolja a bisz-kelátos komplexek stabilitását és a 2,5-DIHA ligandumbeli láncszerkezet mutatkozik a legideálisabbnak ahhoz, hogy a

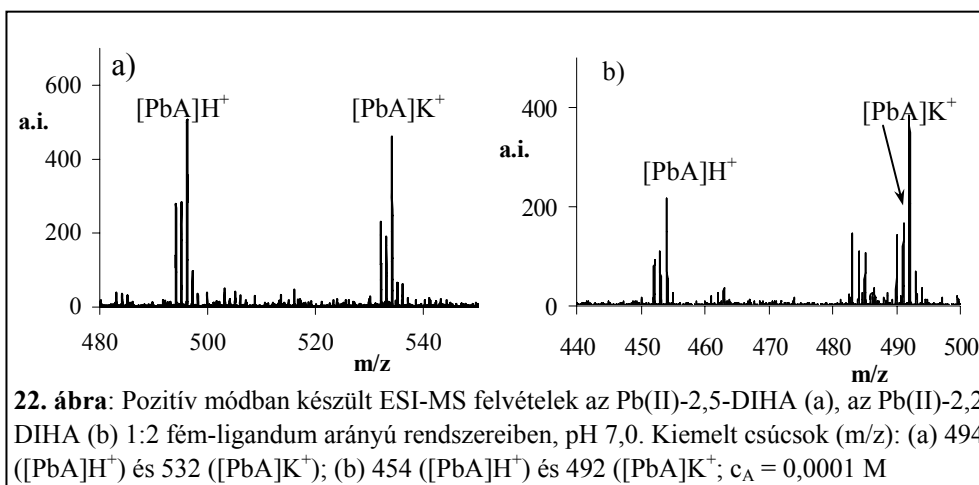
láncvégi hidroxámsavcsoportok megfelelő térbeállása egy fémionhoz való koordináció során kialakulhasson. Ezzel a kísérletsorozattal az is bebizonyosodott, hogy a 2,5- és a 3,4-DIHA mindkét hidroxamátvcsoportja meghatározó részben egyazon fémionhoz koordinálódik, monomer komplexeket alkotva (10. ábra III. szerkezet). Amennyiben ugyanis a dihidroxámsav két kelátképzője két különböző fémionhoz koordinálna, akkor a hídként koordinálódó ligandum összekötő szénlánc várhatóan nem befolyásolná számottevően a komplex stabilitását. A lánc hossza egy szénatommal rövidebb az előzőekétől a 2,4-DIHA és 3,3-DIHA esetén, ami miatt a velük képződő [MA] komplex kevésbé kisebb stabilitású, de a peptidcsoport láncon belüli hatása tekintetében a fentekhez hasonló megállapítást tehetünk.

2. A megelőzőekben részletezettek szerint a képződő bisz-kelátos komplex stabilitása szempontjából előnyös, ha a láncban található peptidcsoport az egyik kelátképzőtől két szénatomnyi távolságra van. Egy további relációban azt elemeztük, hogy ha ehhez a peptidcsoporthoz képest még egy bekerül a láncba, az hogyan befolyásolja a komplexképző sajátját. Az itt elemzett 2,5- és a 2,2,1-*H,H*-DIHA egymástól a láncban található peptidcsoportok számában térnek el. Az azonos hosszúságú láncba épített második peptidcsoport hatása így a képződő [MA] komplexek megfelelő állandóinak összehasonlításával tanulmányozható. A 2,2,1-*H,H*-DIHA-nál tapasztalt stabilitáscsökkenés hasonló mértékű, mint az első peptidcsoport megváltozott helyzetének hatása (2,5-DIHA - 3,4 DIHA reláció). Ez azt bizonyítja, hogy egy második peptidcsoport bevitele a láncba a két hidroxamát egyazon fémionhoz való koordinálódását kedvezményezetlenebbé teszi.

3. A 2,5-DIHA összekötő láncának szisztematikus csökkentésével (oly módon, hogy a peptidcsoport az egyik hidroxámsav csoporttól két szénatomnyi távolságra maradjon) a hidroxámsav-csoportokat összekötő szénlánc-hosszúságának az [MA] komplexek szerkezetére gyakorolt hatását vizsgáltuk. Ha ugyanis már nem kedvezményezett a ligandum mindkét kelátképzőjének egyazon fémionhoz való koordinálódása, a dihidroxámsav a funkciós csoportjaival más-más fémionhoz koordinálódik, így az [MA] helyett dimer  $[M_2A_2]$  összetételű komplexek képződnek (10. ábra IV. szerkezet). E hatás vizsgálatához a 2,5-DIHA, 2,4-DIHA, 2,3-DIHA és 2,2-DIHA, valamint 3,4-DIHA és 3,3-DIHA rendszereit tanulmányoztuk. A 6. táblázatbeli [MA] komplexek állandóit összevetve

megállapítható, hogy az összekötőlánc hosszának fent megadott mértéken belüli csökkentése kisebb hatással van a képződő komplexek stabilitására, mint az abban található peptidcsoport megváltozott helyzete. Az is megállapítható, hogy míg a 3,4-DIHA és 3,3-DIHA megfelelő állandói közel azonosak, a 2,5-DIHA-hoz képest a 2,4-DIHA, 2,3-DIHA és 2,2-DIHA ligandumokkal képződött komplexek állandói érdekes trendet mutatnak. A Cd(II) komplexeinek stabilitása a 2,5->2,4->2,3-<2,2-DIHA sorrendben, míg az Pb(II)-DIHA komplexek a 2,5->2,4-<2,3-<2,2-DIHA sorrendben változik. Az összekötő lánc hosszának csökkenésével párhuzamosan (amennyiben a szerkezet nem változik), szterikus okok miatt, egyre csökkenő stabilitási állandókat várnánk. A kapott eredmények azonban a Cd(II) esetén csak a 2,5-, 2,4- és 2,3-DIHA, az Pb(II) esetén már csupán a 2,5-DIHA, 2,4-DIHA viszonylatában mutatták a várt trendet, a szénlánc további csökkenése már az [MA] stabilitási állandójának növekedését eredményezte. Ennek egy lehetséges oka lehet, hogy a monomer [MA] (10. ábra III. szerkezet) és a dimer [M<sub>2</sub>A<sub>2</sub>] (10. ábra IV. szerkezet) komplexek aránya megváltozik, az utóbbi javára. E két részecske között, képződésük azonos pH effektusa miatt, a pH-potenciometria nem képes különbséget tenni és e kérdés megválaszolására az <sup>1</sup>H-NMR eredményeink sem szolgáltak információval. A kérdés további vizsgálatához ESI-MS méréseket végeztünk a Cd(II)- és az Pb(II)-2,5-DIHA illetőleg -2,2-DIHA-ról, vagyis a leghosszabb és a legrövidebb összekötő láncú ligandumok fémes rendszereire vonatkozóan. A mérések eredményei rendre a 21. és 22. ábrákon láthatóak.





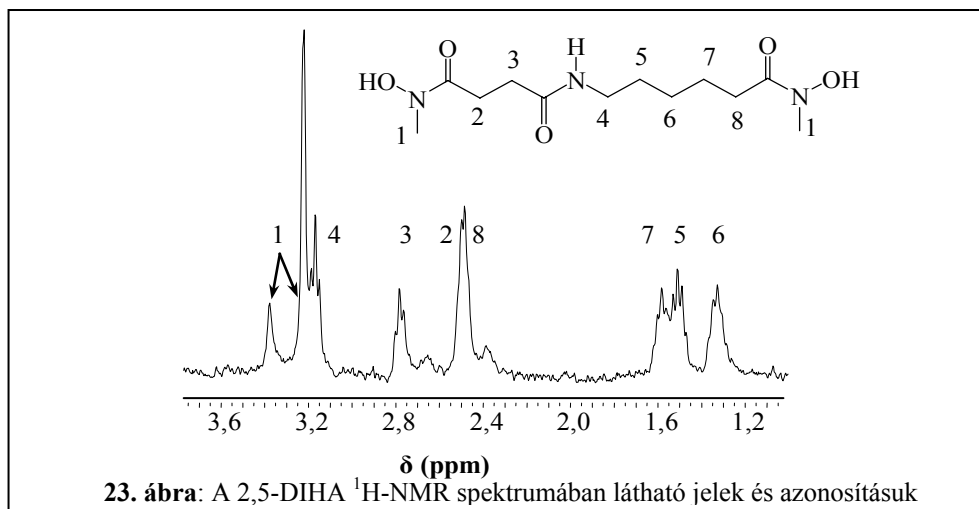
A dihidroxámsavak két képviselőjének Cd(II)-ionnal mért spektrumait a 21. ábra szemlélteti. Mivel az [MA] és az [M<sub>2</sub>A<sub>2</sub>] összetételű komplexek töltés nélküliek, azok az oldatban lévő kationokkal, esetünkben a K<sup>+</sup>-ionokkal együtt repülve pozitív ion módban válnak detektálhatóvá. Látható azonban, hogy a Cd(II) már a 2,5-DIHA-val is képez dimer komplexeket a monomer mellett. Ez az egyensúly a Cd(II)-2,2-DIHA rendszerben még inkább a dimer felé tolódik (bár nem olyan mértékben, mint ahogy azt korábbi eredmények a Cu(II) esetén mutatták).<sup>96</sup> A szabályos oktaédes geometriájú komplexeket kialakítani képes, de meglehetősen nagy ionméretű Cd(II)-vel tehát nem csupán a 2,2-DIHA, de még a 2,5-DIHA sem képez kedvezményezetten monomer bisz-kelátos komplexet. Ehhez feltehetően egy még hosszabb láncot tartalmazó dihidroxámsavra lenne szükség.

A Cd(II)-től eltérő viselkedés jellemző az Pb(II)-DIHA rendszerekre. Az ide vonatkozó MS spektrumok a 22. ábrán láthatóak. Az m/z arány és az izotópeloszlás alapján azonosított jelek szerint az Pb(II)-ion a 2,5- és a 2,2-DIHA-val is kizárólag monomer összetételű [MA] komplexet képez. A komplexek mindkét esetben detektálhatóak voltak protonnal és káliumionnal repült formában is. További csúcsok a spektrum nagyobb m/z tartományában sem voltak.

A 22. ábrán látható kísérleti eredmények az Pb(II)-DIHA rendszerekben kizárólag monomer komplexek képződését mutatják. A 2,5-DIHA-tól három metilénsoporttal rövidebb láncú 2,2-DIHA köti legstabilisabb komplexbe az Pb(II)-iont, ami a fémion aszimmetrikus koordinációs geometriájára utal. A fémion feltételezett koordinációs szféráját az 2./a ábra mutatja. Az Pb(II) 6s elektronjai

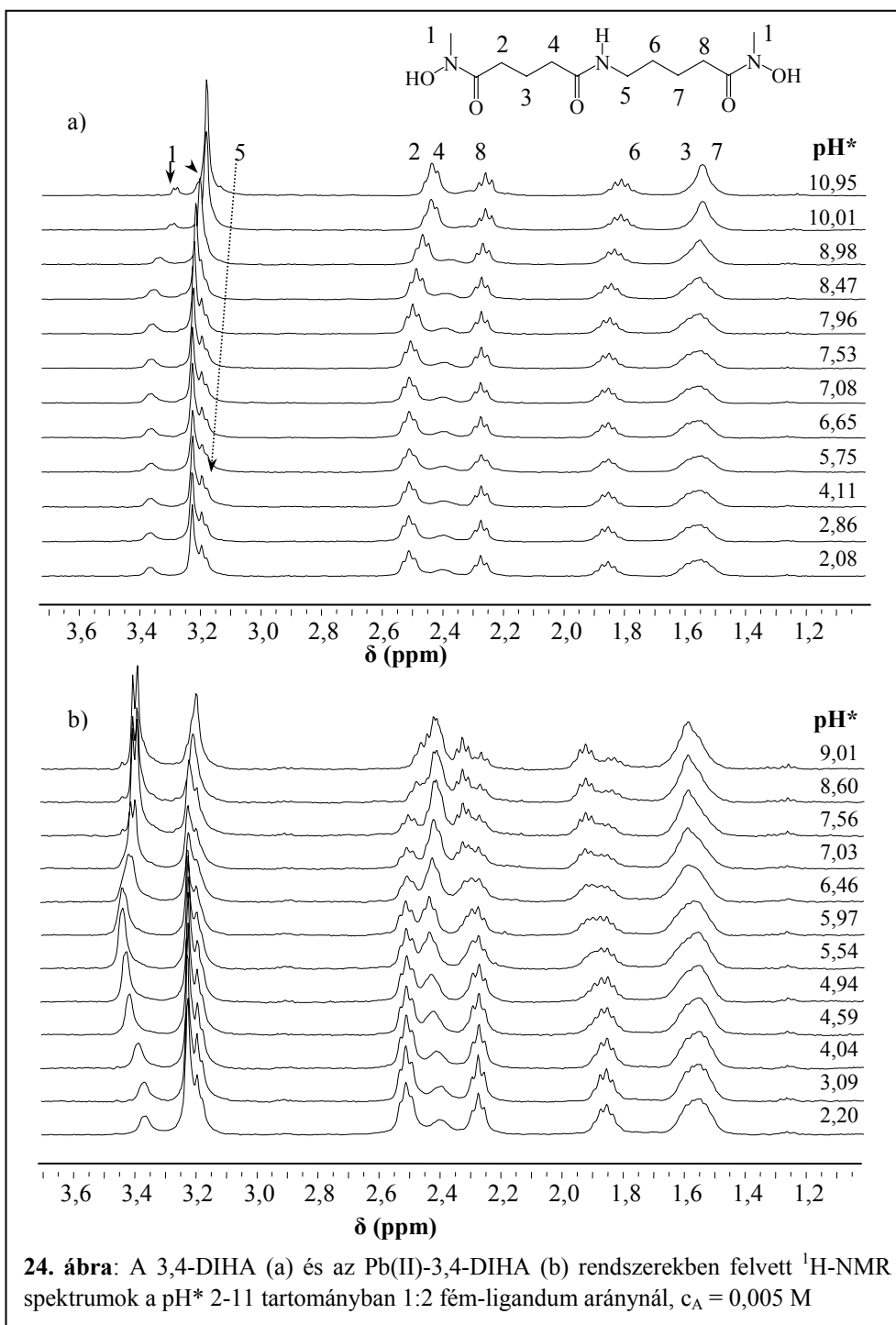
inertként viselkednek, így azok nagy térigénye a geometriát erősen torzíthatja, összezsúfolva a betölthető (maximálisan két hidroxamát fogadására elegendő) koordinációs helyeket egy relatíve kis térrészben. Vélhetően ez lehet az oka annak, hogy az Pb(II) esetében nem a 2,5-DIHA, hanem, kedvezőbb térbeli helyzetük miatt, a legrövidebb láncú 2,2-DIHA hidroxamátjai képesek az erősebb kölcsönhatás kialakítására.

A dihidroxámsavak  $R_N$  szubsztituens-cseréjének ( $R_N = CH_3$ -ről  $R_N = H$ -ra) hatását a 2,5-DIHA, 2,2,1-DIHA, 2,2-*H,H*-DIHA viszonylatban elemeztük. A ligandumpárok  $[MAH]^+$  és az  $[MA]$  összetételű komplexeinek stabilitási állandóiban konstans különbség figyelhető meg és a primer hidroxámsav származékok (2,5-*H,H*-DIHA és a 2-*H,H*-DIHA) javára megfigyelhető stabilitásnövekedés a protonálódási állandók különbségével (lásd 3. és 6. táblázatok ide vonatkozó állandóit) megegyező mértékű. Az Pb(II) primer dihidroxámsavak esetén feltételezett  $[MAH_{-1}]$  komplex, mivel (ahogyan ezt már fentebb megállapítottuk) a csapadékképződést közvetlenül megelőzően képződik, így lehet egy vegyes hidroxokomplex, de teljesen kizárni azt sem lehet, hogy egy koordinált hidroxamát protonvesztése is elkezdődhet, mely hidroximát-kelátot eredményezhet (7. ábra). A megválaszolatlan kérdés további elemzése érdekében  $^1H$ -NMR méréseket végeztünk. Ezek a mérések érdekes eredményekkel elsősorban a szubsztituenscseré vonatkozásában szolgáltak az Pb(II)-2,5-DIHA, -3,4-DIHA, -2,2-DIHA illetőleg a 2,5-*H,H*-DIHA esetén. A ligandumok viszonylag bonyolult spektrumában található jelek azonosításához mindenképp a 2,5-DIHA-ra  $^1H$ - $^{13}C$  és  $^1H$ - $^1H$  COSY felvételek készültek, melyek elemzésével a jel-hozzárendelés egyértelműen elvégezhetővé vált, amelyet a 23. ábrán 2,5-DIHA  $^1H$ -NMR spektrumán tüntettük fel.

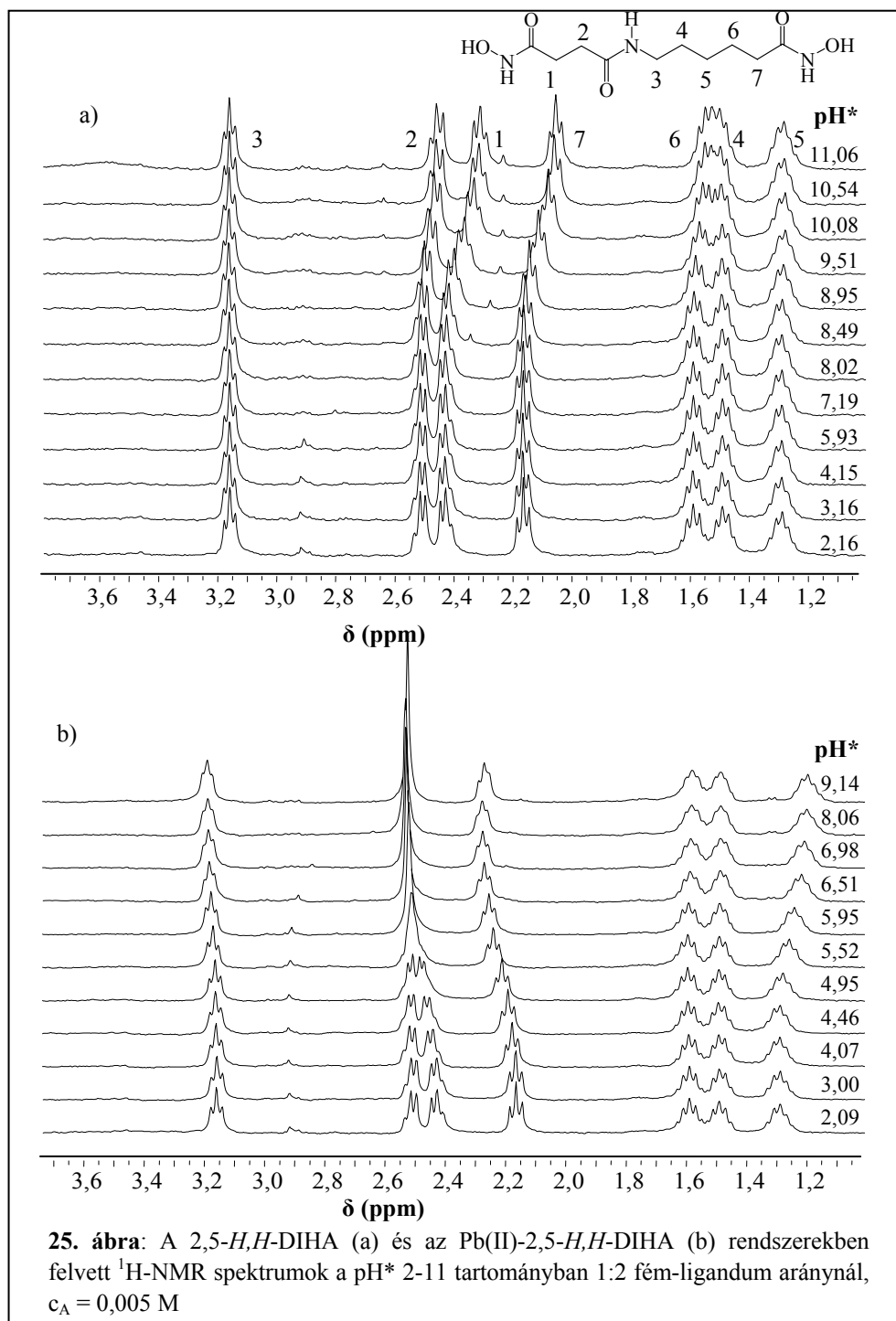


A 23. ábrán példaként bemutatott 2,5-DIHA <sup>1</sup>H-NMR spektruma három pentettből, négy triplettből és két szingulett jelből áll. A 3,2 és a 3,4 ppm kémiai eltolódásnál levő szingulett jelek a nitrogénen levő metilcsoportok protonjaihoz tartoznak. Két jel a hidroxámsavcsoportnál fellépő kötési izoméria jelensége miatt látható.<sup>54</sup> A peptidcsoport hidrogénje az oldószerként használt D<sub>2</sub>O-val való kicserélődés miatt (deuterálódás) nem volt detektálható. Ezen információk alapján elvégeztük a fent megjelölt rendszerekre a méréseket, illetőleg értékeléseket, melyek közül példaként a 24. és 25. ábrán a szabad ligandumok és az Pb(II)-3,4-DIHA illetve Pb(II)-2,5-*H,H*-DIHA <sup>1</sup>H-NMR spektrumai (azonosított jelekkel) láthatók.

4.3 DFB modell-dihidroxámsavak Cd(II)- és Pb(II)-komplexei



24. ábra: A 3,4-DIHA (a) és az Pb(II)-3,4-DIHA (b) rendszerekben felvett <sup>1</sup>H-NMR spektrumok a pH\* 2-11 tartományban 1:2 fém-ligandum arányánál, c<sub>A</sub> = 0,005 M



A 24./a és 25./a ábrákon látható 3,4-DIHA és 2,5-*H,H*-DIHA jelei kémiai eltolódásának pH\* függését elemezve megállapítható, hogy mindkét ligandumban a láncvégi hidroxamátokhoz viszonyított  $\alpha$ -, kisebb mértékben a  $\beta$ -helyzetű metilénsoportok jelzik a ligandumok protonálódásait, amely jól nyomon követhető volt még az *N*-metil származékokban az 1-el jelzett protonok jelein is. A protonálódási tartomány megegyezik a pH-potenciometria során tapasztalattal, ha a (6) egyenletben adott pH-pH\* átszámítást<sup>134</sup> elvégezzük. Az Pb(II)-ionnal alkotott rendszerekre vonatkozó 24./b és 25./b ábrák összehasonlítása során azt a következtetést tehetjük, hogy a komplexképződési folyamatot pH\* 3 felett, (hasonlóan a ligandum protonálódásához) a ligandumok hidroxámsavcsoportjaihoz képest  $\alpha$ -, kevésbé a  $\beta$ -helyzetű metilénsoportjai (a 3,4-DIHA esetén az *N*-metil protonok is) jelzik, a ligandum protonálódásához képest ellentétes irányba való elmozdulással, vagyis a nagyobb ppm-ek felé tolódva.

Érdekes eredmény, hogy a spektrumokban tapasztalt jelkettőződés, amely a komplexbe kötött és a szabad ligandum jelének egymás melletti megjelenéséből adódik, csak akkor figyelhető meg, ha a hidroxamát-N szubsztituense metilcsoport (szekunder). A 2,5-*H,H*-DIHA esetén, ahol a szubsztituens H nem alakul ki új jel, kizárólag a szabad ligandumnál is megfigyelhető jelek azonosíthatóak, azonban a komplexképződés miatt más kémiai eltolódás-értékeknél. Ez az eredmény azt jelzi, hogy a fémion környezetében nem azonos az élettartama a koordinálódott kétféle ligandumnak. Az átlagjelek megjelenése az Pb(II)-2,5-*H,H*-DIHA rendszerben gyors ligandumcserére utal az <sup>1</sup>H-NMR időskáláján mérve. A jelek kissé szélesednek a pH\* > 7 tartományban, mely utalhat egy csökkenő cseresebességre is. A szekunder származékokkal, ahogyan azt a 24/b ábra az Pb(II)-3,4-DIHA példáján mutatja, a komplexképződést új, a komplexbe kötött ligandumhoz rendelhető jelek megjelenése jelzik. Ezek az új jelek a liganduméihoz viszonyítva a nagyobb ppm-ek tartományában jelennek meg, miközben a szabad ligandum (a minták ligandumfelelslegnél készültek) megfelelői a deprotonálódást érzik pH\* 7 felett. Ezen eredmények alapján feltételezzük, hogy ezen esetekben, és a be nem mutatott 2,5-DIHA és a 2,2-DIHA-nál is, a ligandum-cseresebesség kisebb, a tartózkodási élettartam nagyobb, mint a primer 2,5-*H,H*-DIHA esetén. A dolgozat további fejezeteiből kiderül, hogy ez a különbség a primer és szekunder hidroxámsavak viselkedése között nem csupán a dihidroxámsavakra jellemző, hanem általánosabb érvényű. A jelenség megfigyelésén túl e különbséget a Ph.D.

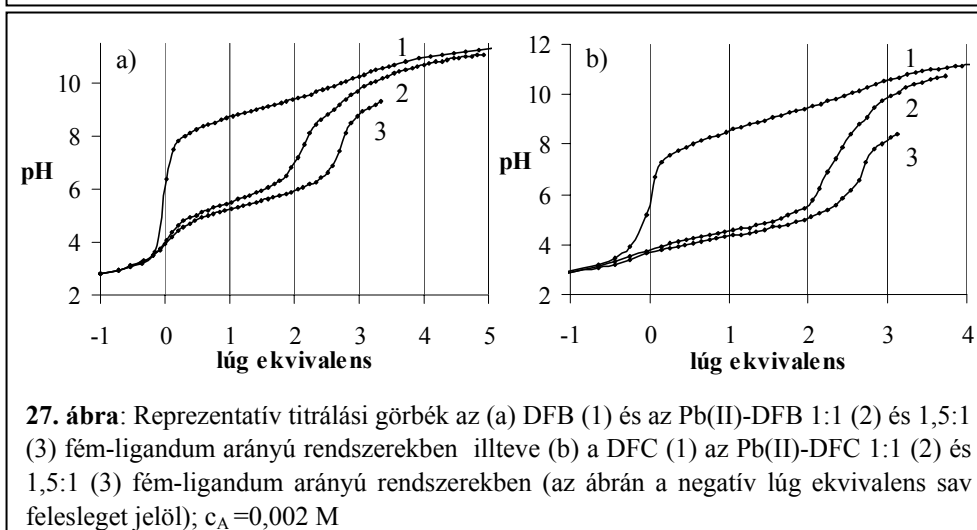
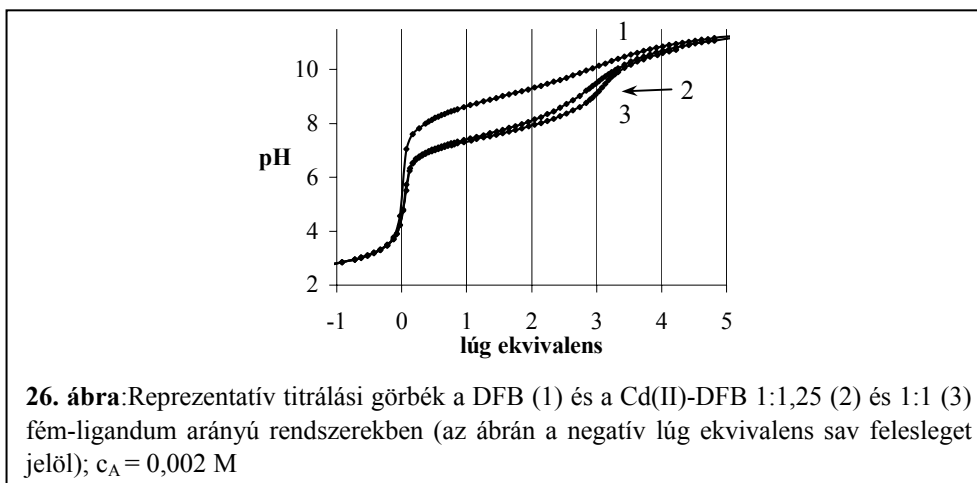
munka során részletesebben nem vizsgáltuk. Összességében tehát kijelenthetjük, hogy Cd(II)-, Pb(II)-dihidroxámsav rendszerekben az  $R_N$  szubsztituensnek nincs számottevő mértékű hatása, a detektált stabilitásnövekedés a primer hidroxámsavaknál a ligandum bázikusabb karaktere miatt figyelhető meg.

#### ***4.4 Két természetes trihidroxámsav, a DFB és a DFC Cd(II)- és Pb(II)-komplexei***

E fejezetben két természetes sziderofór, a DFB (melynek szerkezeti modelljeivel kapcsolatos eredményeket a dihidroxámsavakkal foglalkozó 4.3. fejezet tárgyalja) és a DFB-étől eltérő szerkezetű és hosszúságú összekötő láncokat tartalmazó DFC (képleteik az 1. ábrán láthatók) Cd(II)- és Pb(II)-komplexeire vonatkozó eredményeinket foglaljuk össze.

Kevés irodalmi eredmény csupán a DFB-vel képződött 1:1 arányú komplexekre volt fellelhető, de például abban a tekintetben, hogy ha a DFB maximálisan két hidroxamát-kelátja által kapcsolódik egy Pb(II)-ionhoz, akkor képes-e Pb(II)-főléleg megkötésére, semmi eredményt nem közöltek munkánkat megelőzően az irodalomban. A DFC e két fémionnal alkotott komplexeire irodalmi előzmény nem állt rendelkezésre.

A Cd(II)- és az Pb(II)-ion valamint a két sziderofór közötti kölcsönhatás tanulmányozására pH-potenciometriás méréseket végeztünk a Kísérleti körülményekben leírtak szerint. A két Cd(II)-rendszerre kapott kísérleti eredmények nagyfokú hasonlósága miatt a 26. ábrán példaként csupán a Cd(II)-DFB-re vonatkozó titrálási görbét tüntettük fel, az Pb(II)-ionnal azonban a két ligandum titrálási görbéi különböznek, így a 27. ábrán az Pb(II)-DFB-re (a) és az Pb(II)-DFC-re (b) regisztrált görbék egyaránt szerepelnek.



A 26. ábra elemzése alapján megállapíthatjuk, hogy Cd(II)-ionnal, a pH 5-10 közötti tartományban viszonylag kicsiny, de jól definiált pH-effektus kíséri a komplexképződést, továbbá, hogy a ligandum mindhárom hidroxámsav-csoportjának deprotonálódása fémion indukáltan megy végbe, ami triszhidroxamato komplexek képződését jelzi. A Cd(II)-ion oktaéderes koordinációs szférájának telítéséhez tehát a DFB és hasonlóan a DFC mindhárom kelátja szükséges (9. ábra, I. szerkezet).

Az Pb(II)-DFB 27./a. ábrán látható titrálási görbéi alapján megállapítható, hogy a komplexképződés jellemzően pH 3 felett kezdődik. Az 1:1 fémion-ligandum

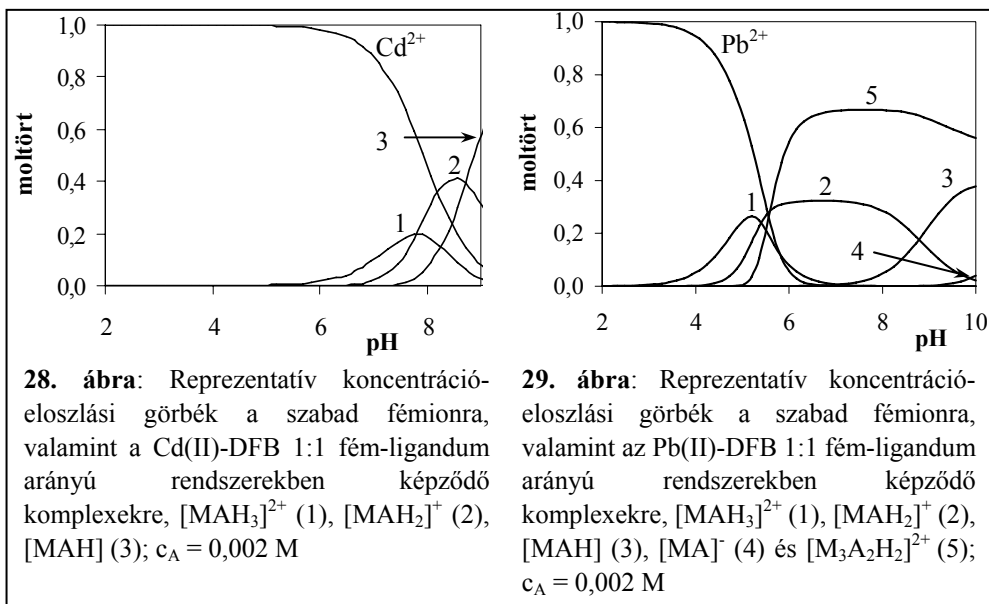
arányú mintánál az Pb(II)-ion két ekvivalens protont lényegesen kisebb pH-n szorít le, mint a Cd(II), viszont a harmadik már ugyanabban a pH-tartományban kerül le a DFB-ról, mintha az a szabad ligandumból következne be. Egy Pb(II)-ionhoz tehát ez esetben is csak két hidroxamát koordinálódása tűnik kedvezményezettnek. A 27./a és 27./b ábrák összevetésével az is megállapítható, hogy az Pb(II)-DFC rendszerben a komplexképződés a DFB-hez viszonyítva is kisebb pH-n indul (pH < 3) és számottevően nagyobb pH effektussal jár, viszont 1:1 fémion-ligandum aránynál itt is csak két ekvivalens protont szorít le az Pb(II). Mint azt a 3-al jelölt titrálási görbéknél (melyek 1,5:1 Pb(II)-ligandum arányú mintára vonatkoznak) megfigyelhetjük, a „fémion többlet” mindkét sziderofór esetében képes a harmadik proton leszorítására, ami arra utal, hogy az 1:1 arányú komplexben koordinálatlanul maradt harmadik hidroxamátcsoport képes fém-felesleg megkötésére.

A pH-potenciometriás adatok alapján megállapított oldategyensúlyi modell és a benne szereplő részecskék stabilitási állandói a 7. táblázatban vannak összefoglalva, amelyek alapján számolt koncentrációeloszlási görbék a Cd(II)- és az Pb(II)-DFB rendszerekre rendre a 28. és a 29. ábrákon láthatók.

**7. táblázat:** A Cd(II)- és az Pb(II)-DFB és -DFC rendszerekben képződő komplexek stabilitási szorzat értékei (log $\beta$  értékek) (t = 25 °C, I = 0,2 M KNO<sub>3</sub>)

		Cd(II)	Pb(II)
DFB	[MAH <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup>	33,17(1)	35,2(4)
	[MAH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	26,09(2)	29,8(1)
	[MAH]	18,21(1)	21,02(3)
	[MA] <sup>-</sup>	-	10,05(9)
	[M <sub>3</sub> A <sub>2</sub> H <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	-	54,5(1)
DFC	[MAH]	16,73(2)	21,18(2)
	[MA] <sup>-</sup>	8,66(3)	13,0(1)
	[M <sub>3</sub> A <sub>2</sub> ]	-	36,9(1)

#### 4.4 A két természetes trihidroxámsav Cd(II)- és Pb(II)-komplexei



A 28. ábrán szemléltetett Cd(II)-DFB eloszlási görbéin látható, hogy ebben a rendszerben a kisebb pH tartományban képződő monokelátos  $[\text{MAH}_3]^{2+}$  és az ezt követő nagyobb pH-n megjelenő biszkelátos  $[\text{MAH}_2]^+$  részecskékkel (11. ábra, VII. szerkezet) párhuzamosan lépcsőzetes folyamatban már pH 7-nél elindul az  $[\text{MAH}]$  három hidroxamát-kelátot tartalmazó komplex képződése (9. ábra I. szerkezet). A teljesen protonvesztett  $[\text{MA}]^-$  összetételű részecske, melyben változatlanul három hidroxamát koordinálna a fémionhoz, de már a láncvégi aminocsoport sem tartalmazná a disszociábilis protont, az általunk vizsgált tartományban, pH 9 alatt nem képződik. A Cd(II)-DFC rendszer 7. táblázatbeli modelljében nem található az egy hidroxamátot koordinálva, kettőt pedig még protonálva tartalmazó  $[\text{MAH}_2]^+$  részecske. Mérhető koncentrációban feltehetően azért nem képződik, mert abban pH-tartományban, ahol a fémionnal a számottevő kölcsönhatás kezdődik, a szabad ligandum deprotonálódása is lényegében már elindul.

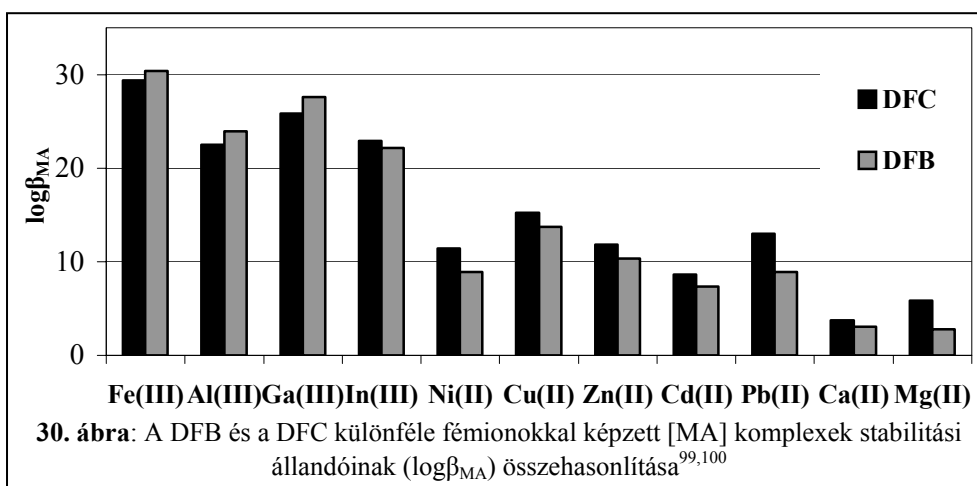
Amint azt a 29. ábra mutatja, az Pb(II)-ion és a DFB között a kölcsönhatás, a Cd(II)-hoz hasonlóan,  $[\text{MAH}_3]^{2+}$  képződésével indul. Ez az a komplex, melyben egy hidroxamát-kelát kapcsolódik az Pb(II)-ionhoz, a két további hidroxamát és a láncvégi aminocsoport még protonálva van, azonban Pb(II)-vel lényegesen kisebb pH-n képződik, mint Cd(II)-vel. A pH további emelésével a lépcsőzetes folyamatnak megfelelően folytatódik a második hidroxamát belépése, ami

[MAH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> részecskét eredményez (11. ábra, VII. szerkezet). A monomer komplex harmadik hidroxámsavcsoportjának további protonvesztése, azaz az [MAH] komplex képződése csak abban a pH-tartományban játszódik le, ahol már a szabad ligandum is protont veszít. Ez arra utal, hogy e komplexben a harmadik hidroxámsavcsoportnak a disszociációja már koordinálódás nélkül megy végbe. Kísérleti körülményeink között az Pb(II)-DFB rendszerben nagy pH értékeken az [MA]<sup>-</sup> komplex is mérhető koncentrációban megjelent. Erre a részecskére korábbi irodalmi adat nem volt fellelhető, ezzel tehát kiegészült az egyensúlyi modell. A többi monomer részecskék stabilitási állandó értékére vonatkozóan a korábbi irodalmi értékek és a saját adatok jó egyezést mutattak.<sup>79,97,98</sup> Feltételezhető, hogy az [MA]-ban is, hasonlóan az [MAH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> és [MAH] részecskékhez, a ligandum két hidroxamátcsoportja koordinálódik a fémionhoz (11. ábra, VII. szerkezet), egy hidroxamátcsoport és a láncvégi aminocsoport a koordinációban nem vesz részt. Meglepő módon, még 1:1 aránynál is, lényegében az [MAH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> képződésével párhuzamosan megjelenik és a 29. ábrán látható koncentrációeloszlási görbék szerint a komplexképződés további tartományában dominál egy többmagvú, [M<sub>3</sub>A<sub>2</sub>H<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> összetételű komplex. E részecskében az a kötésmód feltételezhető, mely szerint a két bisz-keletos monomer egységben a ligandum a két szomszédos helyzetű hidroxamátján keresztül koordinálódik a fémionhoz (11. ábra, VII. szerkezet), ezáltal koordinátatlanul marad a harmadik láncvégi csoport, amely képes egy további fémion megkötésére és a 11. ábra IX. szerkezete szerinti hárommagvú komplexet eredményezi.

A 7. táblázat azt mutatja, hogy az Pb(II)-DFC rendszerben sem képződik mérhető koncentrációban az [MAH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> komplex, aminek itt (eltérően a Cd(II)-nél említettől) feltételezhetően a bisz-keletos komplex kitüntetett stabilitása lehet az oka. A modellben szereplő másik két komplexnél ([MA]<sup>-</sup> és [M<sub>3</sub>A<sub>2</sub>]) hasonló kötésmódokat feltételezhetünk, mint rendre a DFB-nél az [MAH] és az [M<sub>3</sub>A<sub>2</sub>H<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> komplexekben.

Amennyiben a két ligandummal képződő komplexek állandóit akarjuk összevetni, ezt csak úgy tehetjük meg, ha a DFB nem koordinálódó terminális aminocsoportjának protonálódási állandóját (a 3. táblázatban szereplő logK = 10,89 makroállandó jó közelítéssel rendelhető az aminocsoport protonálódásához) a logaritmusos stabilitási szorzatokból levonjuk. Ezt követően, az elemzés alapján megállapítható, hogy a Cd(II)-ion mindkét sziderofórral hasonló stabilitású

komplexeiket képez. A két ligandum kadmium-megkötő képességére ugyanakkor jellemző, hogy pl. fiziológias pH-n, 1:1 fém-ligandum aránynál még megközelítőleg 30 %-a fémionnak nem komplexbe kötött (akvakomplex) formában van az oldatban (28. ábra). Az Pb(II)-vel való kölcsönhatásban (amint azt már a 29a. és 29b. ábrák összevetése is mutatta) azonban a két ligandum eltérően viselkedik. Az állandók összevetése alapján az derül ki, hogy a DFC sokkal stabilisabb komplexeket képez az Pb(II)-ionnal, mint a DFB. A kérdés részletesebb elemzéséhez felhasználtuk a Tanszéken számos más fémionnal kapott korábbi eredményeket, melyeknek a trendjébe a saját adatokat is beillesztjük.<sup>99,100</sup> A DFB és a DFC különféle fémionokkal képzett [MA] komplexei stabilitási állandóinak ( $\log\beta_{MA}$ ) az összevetését a 30. ábrán mutattuk be.



A 30. ábra jól szemlélteti azt az irodalmi bevezetőben már említett fémion-mérettől függő stabilitás-különbséget, melyet megfigyeltek a DFB és a DFC komplexei között.<sup>99</sup> A DFB a kisebb ionméretű, a DFC a nagyobb fémionokkal képezi a kevésbé stabilisabb komplexeket. Egy kivételt figyeltek meg, nevezetesen a magnézium(II) a DFC-vel lényegesen stabilisabb komplexet képez, mint a DFB.<sup>100</sup> A korábbi eredmények trendjébe jól beillik a Cd(II), mint nagyméretű ion a DFC-vel képezi a valamelyest stabilisabb komplexet. Az Pb(II) esetén azonban kiugróan nagy stabilitás-növekedés tapasztalható, hasonlóan a Mg(II) ionnál megfigyelthez. Az eltérő viselkedés egyik lehetséges oka az lehet, hogy a DFC

összekötő láncában található, a hidroxámsavcsoporthoz képest  $\beta$ -helyzetbeli kettőskötések kölcsönhatásba lépnek a fémion vegyértékelektronjaival növelve ezáltal a kialakult komplexek stabilitását. Ez az effektus olyan fémionoknál jelentős, amelyek DFC-vel alkotott komplexeiben kialakult koordinatív kötés kovalens(ebb) jellegű (pl.:  $Mg^{2+}$ ). Hasonló eredményt okozhat a fémion vegyértékáján levő „nemkötő” elektronok jelenléte (pl.: Pb(II)).

Összefoglalva az eredményeket, a következő megállapításokat tehetjük:

Míg a Cd(II) a DFB-vel és a DFC-vel is képez triszhidroxamátó komplexeket, az Pb(II)-ion, hasonlóan a korábban megállapítottakhoz, maximálisan két hidroxamátot fogad. A szabadon maradt harmadik csoport képes másik fémiont megkötni  $[M_3A_2H_2]$ , a DFC-nél  $[M_3A_2]$  formában.

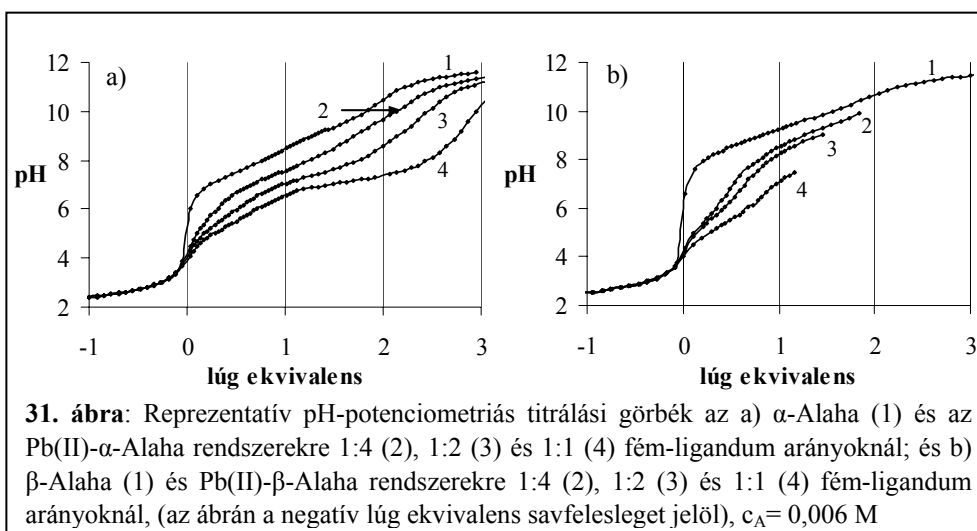
A Cd(II)-ionnak tehát sem a DFB, sem a DFC nem kifejezetten jó liganduma. Például: 1:1 fémion-ligandum aránynál, fiziológiás pH-n a Cd(II)-ionnak csupán kb. 70%-a van komplexbe kötve. Az Pb(II)-ionnak viszont a DFB is, a DFC pedig különösen jó komplexképzője.

#### 4.5 *Pb(II)-aminohidroxámsav rendszerek*

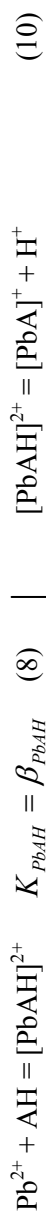
Az 1. ábrán feltüntetett aminohidroxámsavakkal célunk volt felderíteni az aminocsoport jelenlétének (a hidroxámsavcsoporthoz képesti  $\alpha$ -,  $\beta$ - illetve  $\gamma$ -helyzetben) és a hidroxamát-N szubsztituensének ( $R_N = H$ , vagy  $-CH_3$ ) a hatását a képződő komplexek szerkezetére és stabilitására. Szintén vizsgáltuk egyéb, az oldalláncban lévő kelátképzők hatását, amelyek lehetnek karboxil- (Asp- $\beta$ -ha és Glu- $\gamma$ -ha), vagy imidazolcsoport (Hisha). Az aminohidroxámsavakkal történt vizsgálatok kizárólag az Pb(II)-ionra terjedtek ki, mivel a Cd(II)-ra rendelkezésre álló korábbi Tanszéki eredmények csak gyenge kölcsönhatást mutatnak<sup>115</sup>, ezért a Cd(II)-al való kölcsönhatás feltérképezésétől e ligandumcsaládnál eltekintettünk.

Az összes Pb(II)-aminohidroxámsav rendszerre a Kísérleti körülményekben bemutatott módon elkészültek a pH-potenciometriás elemzések. A titrálási görbék alapján a ligandumok viselkedésének két típusa volt megfigyelhető. A primer  $\alpha$ -származékok ( $\alpha$ -Alaha, Sarha és a Hisha) a fém-ligandum aránytól függetlenül a teljes vizsgált pH tartományban (pH 2-11) vizsgálhatóak voltak. A ligandumok

ezen típusára jellemző titrálási görbéket az Pb(II)- $\alpha$ -Alaha reprezentálja a 31./a ábrán. Összevetve a ligandum titrálási görbéjét az Pb(II)-ligandum 1:1 arányú mintáéval, egy extra proton leszorításának folyamata is látható, amely minden aránynál a fémion mennyiségével azonos mértékű. Ettől eltérő viselkedést mutattak az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha,  $\beta$ -Alaha, *N*-Me- $\beta$ -Alaha, Asp- $\beta$ -ha és Glu- $\gamma$ -ha ligandumok, ahol aránytól és kissé a ligandum típusától is függően, de pH 7 felett csapadék vált le, extra lúgfogyasztó folyamat nem figyelhető meg. A 31./b ábrán ennek egyik példájaként az Pb(II)- $\beta$ -Alaha titrálási görbéi láthatóak.



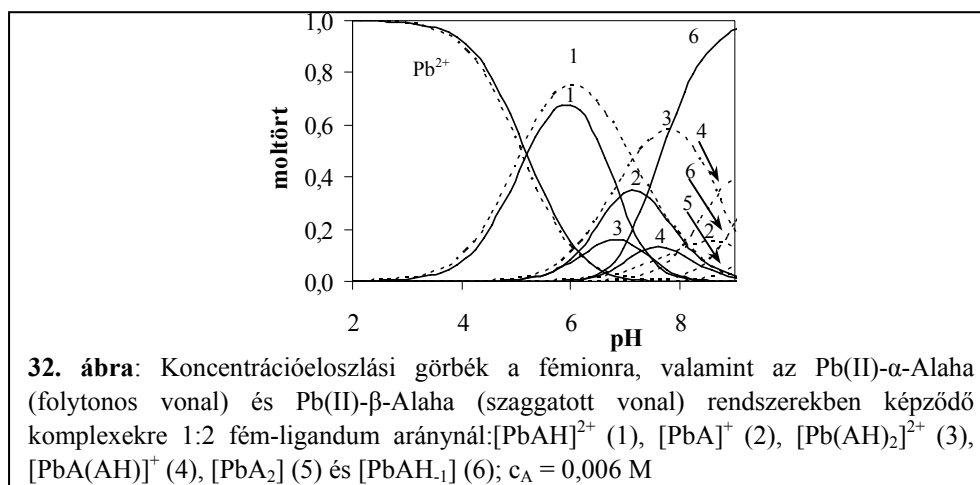
A titrálási görbék legjobb illesztésével kapott oldategyensúlyi modellben szereplő komplexek stabilitási állandói és a (8-11) egyenletekre érvényes származtatott állandók (logK és pK) a 8. táblázatban vannak összefoglalva. (Ahol csapadék jelent meg, ott kizárólag a csapadék leválását megelőző pH tartományban felvett pontokat vettük figyelembe.)



**8. táblázat:** Az Pb(II)-aminohidroxámsav rendszerben mért stabilitási szorzat (logβ), a (8) és (9) egyenletekre vonatkozó lépcsőzetes egyensúlyokra számolt állandók aránya (logK) és a (10) és a (11) egyenletekre számított pK értékek; (t = 25 °C, I = 0,2 M KNO<sub>3</sub>) (egyazon komplexhez rendelhető többféle töltés miatt a hozzá rendelhető töltéseket nem tüntettük fel)

	α-Alaha	N-Me α-Alaha	β-Alaha	N-Me β-Alaha	Sarha	Asp-β-ha	Glu-γ-ha	Hisha
[PbAH <sub>2</sub> ]	-	-	-	-	-	-	-	18,86(1)
[PbAH]	13,71(2)	13,61(1)	15,50(1)	15,21(6)	13,89(3)	15,13(1)	15,68(1)	13,67(1)
[PbA]	6,81(3)	6,30(2)	7,35(8)	-	6,65(8)	7,85(7)	8,48(9)	7,18(1)
[PbAH <sub>-1</sub> ]	-0,58(2)	-2,08(8)	-1,44(5)	-1,62(9)	-0,88(4)	-1,37(5)	-0,8(1)	-0,40(1)
[Pb(AH) <sub>2</sub> ]	25,8(1)	25,78(7)	29,40(3)	29,65(8)	26,2(1)	28,41(7)	29,4(2)	25,13(8)
[PbA(AH)]	18,5(1)	17,97(7)	20,72(4)	20,9(1)	19,35(6)	20,34(6)	21,0(1)	18,65(3)
[PbA <sub>2</sub> ]	-	9,52(7)	10,9(1)	-	10,6(1)	11,43(4)	12,22(9)	10,48(8)
származtatott állandók								
logK <sub>(PbAH)/K<sub>Pb(AH)2</sub></sub>	1,62	1,44	1,60	-	1,58	1,85	1,96	2,21
pK <sub>PbA</sub> <sup>PbAH</sup>	6,90	7,31	8,15	-	7,24	7,28	7,20	6,49
pK <sub>PbAH-1</sub> <sup>PbA</sup>	7,39	8,38	8,79	-	7,53	9,22	9,28	7,58

A titrálási görbék illesztésével azt az eredményt kaptuk, hogy az összes vizsgált aminohidroxámsav az Pb(II)-ionnal mono- és biszkomplexekeket képez. Három hidroxamát-kelátot tartalmazó komplexet az aminohidroxámsavakkal sem sikerült kimutatni. Az Pb(II)- $\alpha$ -Alaha rendszerben az  $[\text{PbA}_2]$  és az Pb(II)-*N*-Me- $\beta$ -Alaha-nál az  $[\text{PbA}]^+$  és az  $[\text{PbA}_2]$  összetételű komplexek nem képződtek mérhető koncentrációban. Ennek lehetséges oka, hogy az  $\alpha$ -származékoknál minden vizsgált aránynál a  $[\text{PbAH}_{.1}]$  dominál abban a pH tartományban, ahol az  $[\text{PbA}_2]$  is képződne, a  $\beta$ -származékoknál pedig az aminocsoport nagyobb protonálódási állandója miatt az  $[\text{Pb(AH)}]^{2+}$  komplexből az  $[\text{Pb(AH)}_2]^{2+}$  képződése válik jóval preferáltabbá, mint pl. az  $[\text{PbA}]^+$ -é. Ez, együtt a  $\beta$ -származékoknál bekövetkező csapadék kiválással, azt eredményezheti, hogy az említett rendszerekben nem minden komplex jelenik meg mérhető koncentrációban. Ezt is és az aminocsoport hidroxámsavrészhez viszonyított eltérő helyzete ( $\alpha$  vagy  $\beta$ ) miatti eltérő viselkedést is jól szemléltetik az  $\alpha$ - és az  $\beta$ -származékok egy-egy képviselőjének ( $\alpha$ -Alaha és  $\beta$ -Alaha) Pb(II)-ionnal alkotott rendszereire a meghatározott egyensúlyi állandók alapján számolt koncentrációeloszlási görbék, melyek a 32. ábrán együtt kerültek bemutatásra.



A 32. ábra azt mutatja, hogy a fémion és a ligandumok közötti kölcsönhatás mindkét esetben pH 3 felett az  $[\text{PbAH}]^{2+}$  összetételű komplex képződésével indul. A pH emelésével a második ligandum fémionhoz való koordinálódása ( $[\text{Pb(AH)}_2]^{2+}$ -képződése) átfedő pH tartományban játszódik le a koordinálódott

ligandumok protonvesztésével. A két rendszer közötti legjelentősebb eltérés pH 6 felett jelentkezik, ahol az  $\alpha$ -Alaha-val az  $[\text{PbAH}_i]$  komplex válik egyre inkább az uralkodó részecskévé, a  $\beta$ -Alaha-nál a csapadékképzést megelőzően viszont a különböző protonáltsági fokú biszkelátos komplexek dominálnak. A két ligandumtípus pH 6 fölötti tartományban megfigyelhető eltérő viselkedését a képződő komplexek eltérő kötőmódja okozhatja. Erre azonban a pH-potenciometriás eredmények nem szolgáltatnak közvetlen bizonyítékot, de az állandók elemzése alapján tehetünk feltételezéseket. Figyelembe véve a legvalószínűbb kelát-típusokat (öttagú hidroxamát (O,O), öt- illetve hattagú „aminszerű” ( $N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroxamát}}$ ), valamint az Asp- $\beta$ -ha és a Glu- $\gamma$ -ha esetén „aminosavszerű” öttagú ( $N_{\text{amino}}, O_{\text{karbonil}}$ ), illetve a Hisha-val a hattagú „hisztaminszerű” kelát), néhány modell ligandumot választottunk, melyekre a (12) egyenlet szerint képződő 1:1 arányú komplexek ( $[\text{PbA}]$ ) látszólagos stabilitási állandóját ( $\log \beta'_{\text{PbA}}$ ) kiszámoltuk a pH 2-10 tartományban. A számoláshoz a jelen munka során vizsgált Aha-val képződő komplex szolgáltatja a stabilitási állandót a hidroxamát-kelátra (2. és 5. táblázatok), az etiléndiamin (en)<sup>139</sup> és a glicin (Gly)<sup>140</sup> protonálódási és a  $[\text{PbA}]$  komplexekre vonatkozó irodalmi adatai az öttagú aminszerű (N,N) és az aminosavszerű (N,O) kelátokra. A hisztaminszerű ( $N_{\text{amino}}, N_{\text{imidazol}}$ ) kelátra vonatkozó állandókat az irodalomban fellelni nem tudtuk, de feltételezhetően e hattagú kelát az öttagúhoz képest kisebb stabilitású, mint arra korábbi példák vannak.<sup>118</sup> A 9. táblázatban feltüntettük a számoláshoz szükséges protonálódási és stabilitási szorzat értékeket.

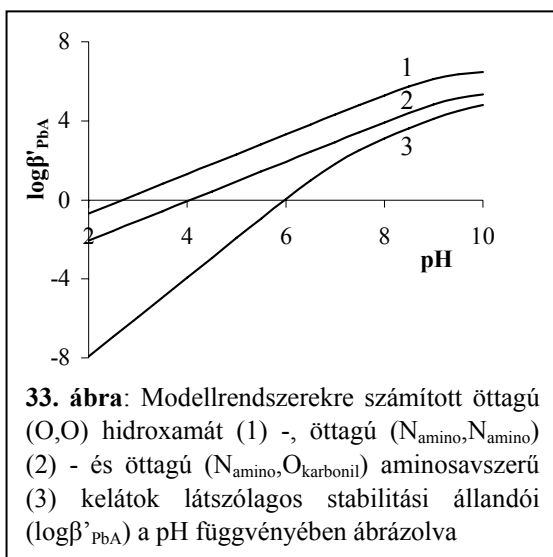


$$\beta'_{\text{PbA}} = \frac{[\text{PbA}]}{[\text{Pb}][\text{A}']} = \frac{\beta_{\text{PbA}}}{\alpha_H}, \text{ ahol } \alpha_H = \left[ \text{A} \left( 1 + \sum_{i=1}^n \beta_{\text{HiA}} [\text{H}] \right) \right]$$

$\beta_{\text{HiA}}$  = a megfelelő protonálódási szorzat

**9. táblázat:** Az en<sup>139</sup> és Gly<sup>140</sup> protonálódási és az Pb(II)-ionnal alkotott [MA] komplexeinek stabilitási szorzat értékei; (t = 25 °C)

	en <sup>139</sup>	Gly <sup>140</sup>
$\log \beta_{\text{HA}}$	9,89	9,57
$\log \beta_{\text{H}_2\text{A}}$	16,97	11,93
$\log \beta_{\text{PbA}}$	5,04	5,50



A 33. ábráról leolvasható, hogy a három különböző típusú kelátgyűrű közül a teljes bemutatott pH tartományban az 1-el jelzett (O,O) hidroxamát-keláthoz rendelhető a legnagyobb látszólagos stabilitási állandó (logβ'\_{PbA}), tehát a képződő komplexek valószínűleg hidroxamát típusúak lesznek. A hidroxamát-ra vonatkozó állandó értéke pH 3 felett mutatja e kelát számottevő mértékű képződését, ami jó egyezésben van az

[PbAH]<sup>2+</sup> (a Hisha-val emellett az [Pb(AH)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> is) részecskék mérhető koncentrációban való megjelenésével (32. ábra). Ez az eredmény azt mutatja, hogy a protonált ligandumok elsősorban hidroxamát-kelátjuk révén koordinálnak az Pb(II)-ionhoz és az amidocsoport (Hisha-nál a [Pb(AH)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup>-ban az imidazol is) hordozza a disszociálós protont. E feltételezést támasztja alá az is, hogy a (10) egyenletre számolt pK értékek jó egyezést mutatnak az amidocsoportok protonálódási mikroállandóival.<sup>75,76,77</sup>

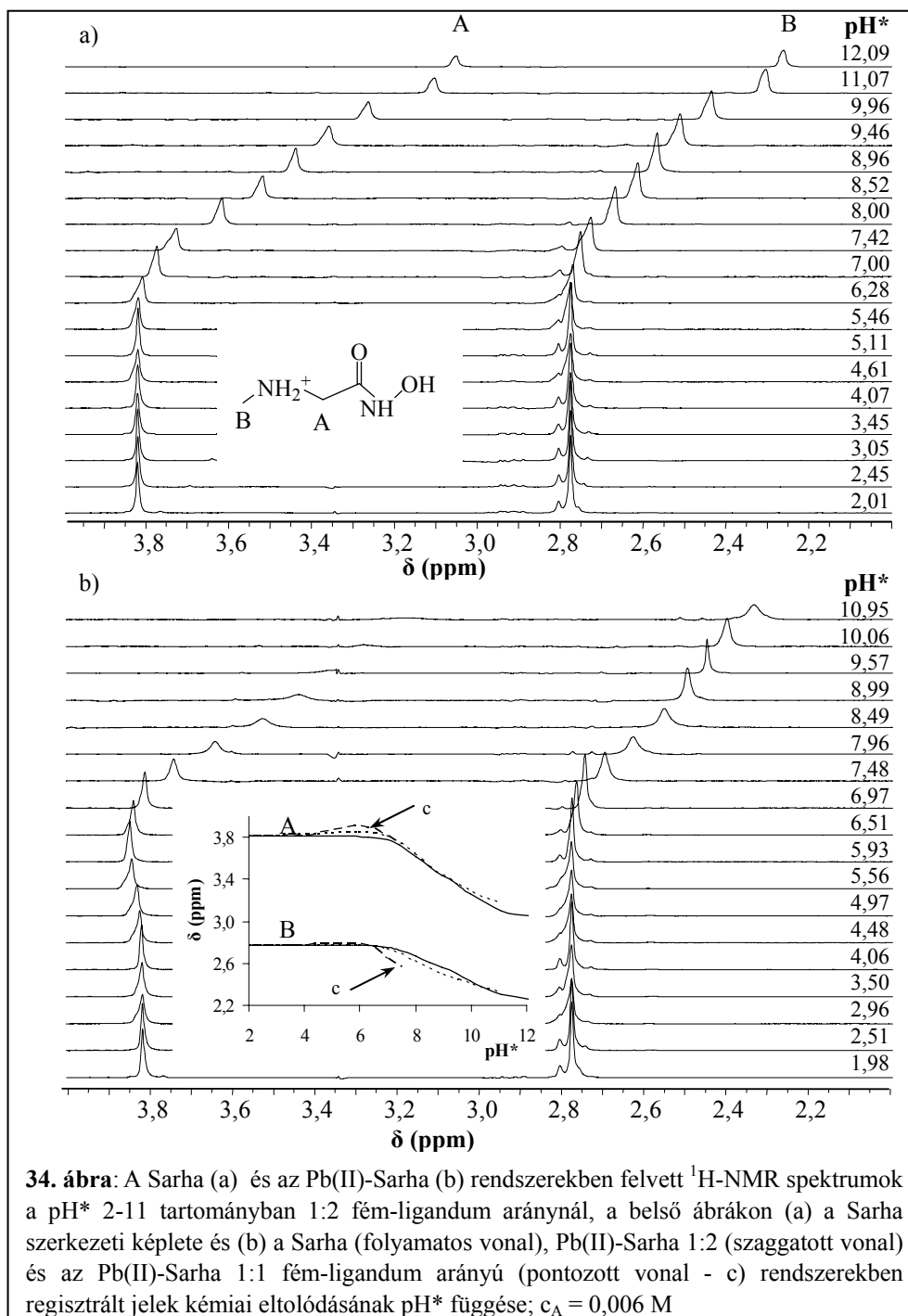
A 8. táblázatban szereplő logK<sub>Pb(AH)/K<sub>Pb(AH)<sub>2</sub></sub> értékből látható, hogy az első és a második kelát stabilitás-különbsége csak amino- és hidroxámsavcsoportot tartalmazó aminohidroxámsavnál közelítőleg a statisztikus érték, továbbá a második kelát kialakulására az amidocsoport helyzete nincs hatással, ami a monokomplexekéhez hasonló kötőmódot bizonyít a biszkomplexekben. Nem teljesen ez a helyzet az oldalláncban is koordinálódásra képes donorcsoportot tartalmazó Asp-β-ha, Glu-γ-ha és Hisha ligandumokkal. Ezen esetekben ugyanis a lépcsőzetes állandók aránya arra utal, hogy a második ligandum belépése nem kedvezményezett. Ez összhangban van azon irodalmi eredményekkel melyek szerint az Pb(II)-aszparaginsav, -glutaminsav és a -hisztidin rendszerekben ugyan alapvetően gyenge kölcsönhatás a jellemző, de a ligandumok tridentát módon kapcsolódnak a fémionhoz, azaz az aminosavszerű kelát mellett a karboxil-O, illetve az imidazol-N is részt vesz a koordinációban, kismértékben növelve a</sub>

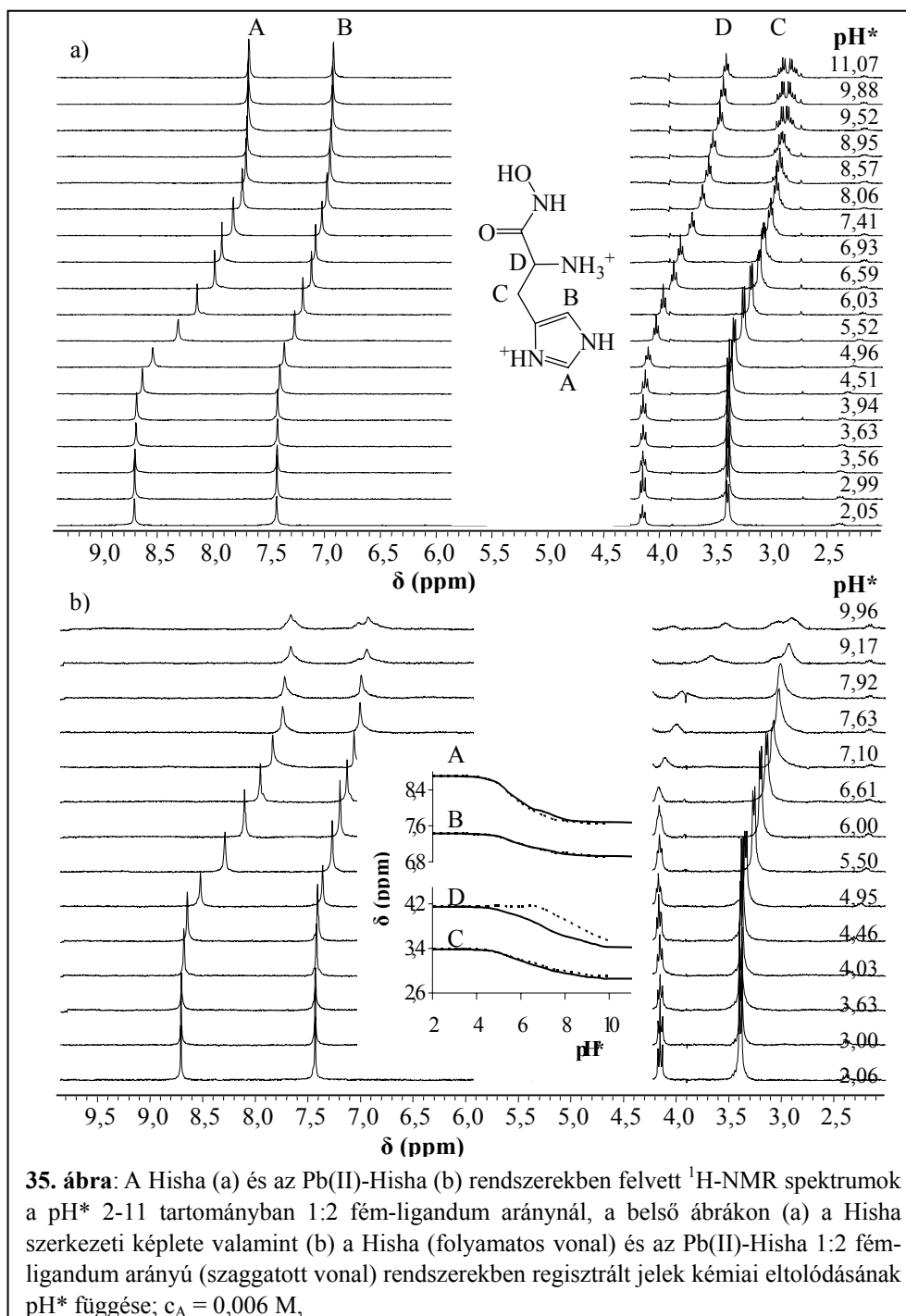
képződő komplexek stabilitását.<sup>141,142,143,144,145</sup> Feltételezhető tehát, hogy ezen oldalláncbéli csoportok az említett aminosavak hidroxámsav származékaiban is szerepet játszanak a koordinációban.

A valamennyi rendszerben megjelenő  $[\text{PbAH}_1]$  összetételű komplex szerkezetére két lehetőség adott. Az egyik lehetőség szerint ez a komplex vegyes hidroxo-komplex, így tehát összetétele valójában  $[\text{PbA}(\text{OH})]$  és benne a ligandum hidroxamátszerűen koordinálódik. A primer származékoknál ez a komplex a hidroxamát NH disszociációja által is képződhet.

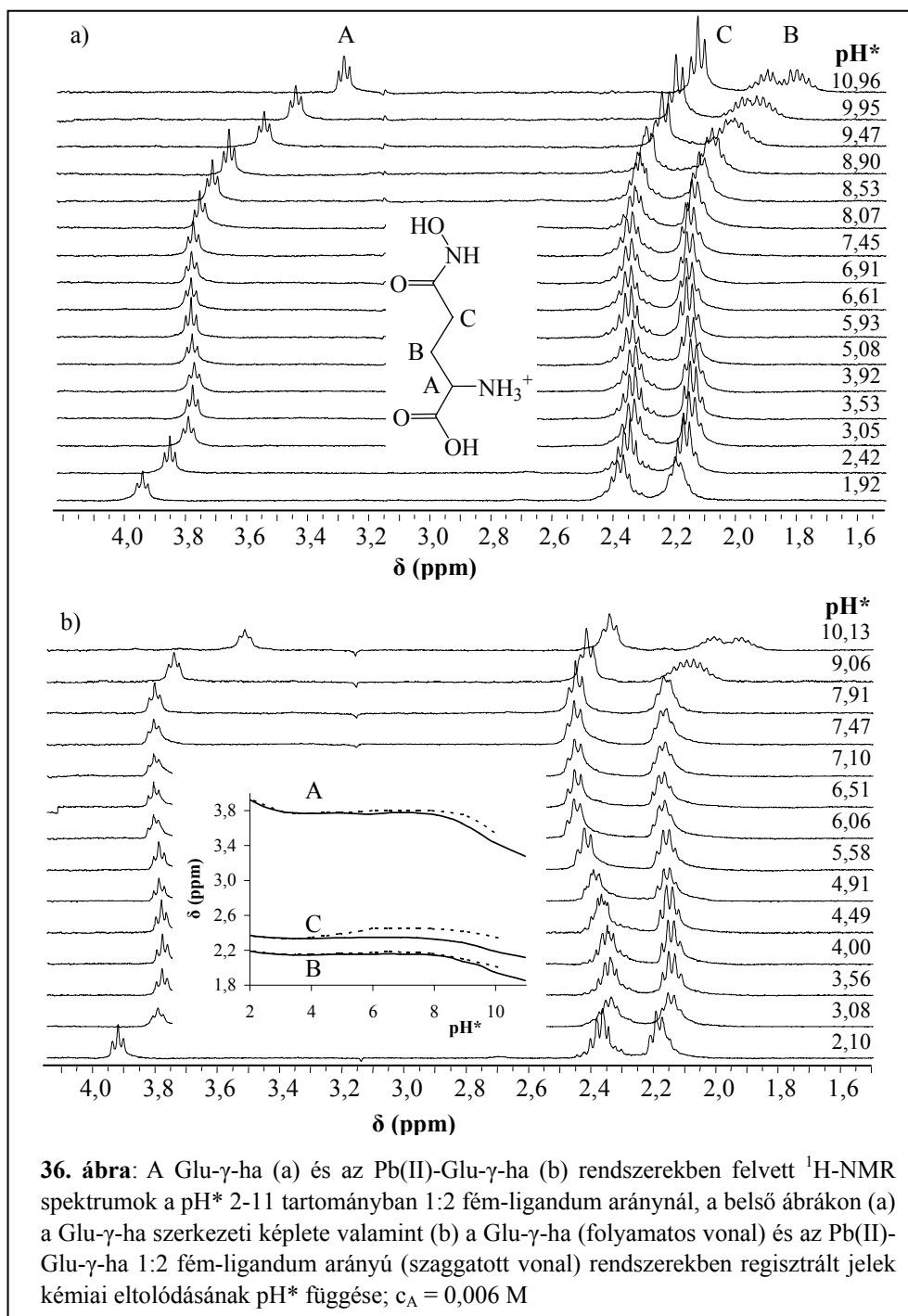
Annak eldöntésére, hogy melyik jelenik meg az Pb(II)- $\alpha$ -aminohidroxámsav rendszerekben, információval szolgálhat a (11) egyenletben szereplő folyamatra számolt és a 8. táblázatban szereplő származtatott állandók ( $pK_{\text{PbAH}_1}^{\text{PbA}}$ ) összevetése. A  $pK_{\text{PbAH}_1}^{\text{PbA}}$  értékeit elemezve azt a megállapítást tehetjük, hogy a primer  $\alpha$ -származékok állandói a többi aminohidroxámsavéhoz képest több, mint egy log egységgel kisebbnek adódtak. Az  $[\text{PbAH}_1]$  komplex tehát azon ligandumokkal képződik számottevő koncentrációban (és válik pH 8 felett dominánssá), melyek az aminocsoportot  $\alpha$ -helyzetben tartalmazzák a hidroxamáthoz képest és  $R_N = \text{H}$  ( $\alpha$ -Alaha, Sarha, Hisha). Ez alapján feltételezhető, hogy a  $\beta$ - és  $\gamma$ - illetve az  $N$ -metil származékokban az  $[\text{PbAH}_1]$  komplexnek a szerkezete eltér a primer  $\alpha$ -aminohidroxámsavban feltételezettől.

A komplexekbeli kötőmódokat illetően további értékes eredményeket nyújtottak az  $^1\text{H}$ -NMR mérések. Ezek közül a Sarha, Hisha és az Asp- $\gamma$ -ha-ra vonatkozókat a 34., 35. és 36. ábrák mutatják. A Sarha és az Pb(II)-Sarha pH\* függvényében regisztrált spektrumainak összevetésével elsősorban az  $\alpha$ -helyzetű aminocsoport koordinációban játszott szerepére kívántunk információt nyerni, míg a Hisha és a Glu- $\gamma$ -ha esetében az ún. „oldalláncbéli” donor szerepe is elemzésre került. A konkrét elemzést megelőzően említést érdemel, hogy ugyanúgy ahogyan a dihidroxámsavaknál is megfigyelhettük, ha  $R_N = \text{H}$ , akkor az Pb(II) jelenlétében a szabad ligandumra vonatkozó jelekhez képest új jel nem jelenik meg (a gyors ligandumcsere miatt). Ily módon a jelek kémiai eltolódásaiból, illetve a sávszélességek változásából vonhatunk le következtetéseket a komplexképződési folyamatokra.





**35. ábra:** A Hisha (a) és az Pb(II)-Hisha (b) rendszerekben felvett <sup>1</sup>H-NMR spektrumok a pH\* 2-11 tartományban 1:2 fém-ligandum arányánál, a belső ábrákon (a) a Hisha szerkezeti képlete valamint (b) a Hisha (folyamatos vonal) és az Pb(II)-Hisha 1:2 fém-ligandum arányú (szaggatott vonal) rendszerekben regisztrált jelek kémiai eltolódásának pH\* függése; c<sub>A</sub> = 0,006 M,



Amint azt a 34. ábra mutatja, a Sarha protonjainak kémiai eltolódás értékei fémion jelen- és távollétében  $\text{pH}^*$  4 alatt azonosak, vagyis nem mutatnak számottevő kölcsönhatást a fémion és a ligandum között. A komplexképződést a ligandum láncközi A-val jelzett két protonjának  $\text{pH}^*$  4 feletti eltérése mutatja, míg a B-vel jelölt protonok jele csak  $\text{pH}^*$  6 felett tolódik el a szabad liganduméhoz képest, miközben mind az A, mind a B jelek erőteljesen szélesednek. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a koordináció  $\text{pH}^*$  4-6 között, az  $[\text{PbAH}]^{2+}$  komplexben a hidroxamátcsoporton keresztül indul. A  $\text{pH}^*$  6 feletti tartományban a B jel kémiai eltolódás és sáv szélesség változásának alapján az amino-N kölcsönhatása is megállapítható a fémionnal. A primer  $\alpha$ -származékoknál  $\text{pH}^*$  6 felett tehát nagyon valószínű az aminocsoport koordinációban való részvétele, miközben a hidroxamát szerű koordináció is jelen van. Ha ugyanis a kötőhely áthelyeződne a hidroxamát oxigénekről az  $\text{N}_{\text{amino}}, \text{N}_{\text{hidroximát}}$  helyekre, akkor (amint ezt más fémionokkal kapott eredmények egyértelműen mutatják)<sup>115</sup> a hidroxamát oxigén ismét protonálna, ami miatt a komplex sztöchiometriája  $[\text{PbA}]^+$  formában lenne megadható, és nem jelentkezne extra lúgfogyasztó folyamat. A feltételezést alátámasztja továbbá az a kísérleti eredmény is, hogy ha a hidroxamát-N-H protonvesztése és koordinálódása nem lehetséges ( $\text{R}_\text{N} = \text{CH}_3$ ), mint pl. az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha-nál, akkor a ligandum a  $\beta$ -származékokhoz (pl.:  $\beta$ -Alaha) hasonlóan viselkedik.

Az oldalláncban harmadik kelátképzőt is tartalmazó ligandumoknál, az Asp- $\beta$ -ha, Glu- $\gamma$ -ha, és Hisha rendszerekben lehetőség van az oldalláncban található donorcsoport koordinálódására is. Ez az első két esetben karboxilát-, a Hisha-nál imidazolcsoport kötődését is jelentheti. Mint az a 12. ábráról leolvasható, az Asp- $\beta$ -ha és az Glu- $\gamma$ -ha esetén a 12. ábra X. és XI. szerkezetein látható kötőmódokhoz képest megjelenő aminosavszerű öttagú (N,O) kelát kialakulása nem kedvezényezett. Hasonló megállapítást tettünk fentebb a Hisha-nál az imidazol-N-en és amino-N-en keresztüli hattagú (N,N) kelátra is.

A  $\text{pH}$ -potenciometriás mérések alapján megállapítható, hogy mindhárom ligandum Pb(II)-ionnal alkotott rendszereiben is döntő jelentőségű az aminocsoport hidroxámsavcsoporthoz viszonyított helyzete. A Hisha a primer  $\alpha$ -aminohidroxámsavakhoz hasonlóan viselkedik, ami többek között a kiemelkedő stabilitású  $[\text{PbAH}_1]$  komplex képződésében nyilvánul meg, ugyanakkor az oldategyensúlyi modellben számolható volt a kis  $\text{pH}$ -n képződő  $[\text{PbAH}_2]^{3+}$

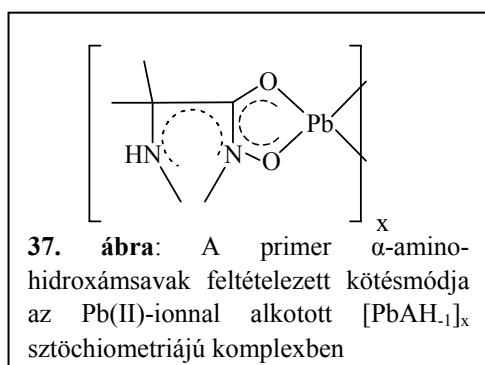
komplex is. A  $[\text{PbAH}_2]^{3+}$  feltételezhetően hidroxamát koordinációjú és protonált imidazol-N-t és az amino-N-t tartalmaz. Az Pb(II)-Asp- $\beta$ -ha és -Glu- $\gamma$ -ha rendszerek a  $\beta$ -Alaha-hoz hasonlíthatóak. Amint a 8. táblázatban szereplő  $\log(K_{\text{PbAH}}/K_{\text{Pb(AH)}_2})$  állandókat elemezve korábban már megállapítottuk, hogy feltételezhető az oldalláncban szereplő donorcsoportok és az Pb(II)-ion között kölcsönhatás. További információkat ezen ligandumok esetében is  $^1\text{H-NMR}$  mérésekkel nyertünk.

Az imidazolgyűrű hatásának elemzésére a 35. ábrán a Hisha és az Pb(II)-Hisha rendszerekre készült  $^1\text{H-NMR}$  felvételeket mutatjuk be.

Az Pb(II)-Hisha rendszerben a fémion és a ligandum közötti igen erős kölcsönhatást az amino- és hidroxámsavcsoport közötti, D-vel jelzett proton érzí  $\text{pH}^*$  4-10 között, amely, molekulán belüli helyzete miatt jelezheti az amino- és/vagy a hidroxamát csoport koordinációját (a pH-potenciometriás eredmények azonban a hidroxamát koordinációra utalnak). A ligandum imidazol-N melletti A proton kismértékű eltolódása az  $\text{pH}^*$  5-8 tartományban ezzel szemben egyértelműen az imidazol-N és a fémion gyenge kölcsönhatását bizonyítja, amely feltehetőleg egy tridentát koordinációban valósul meg.

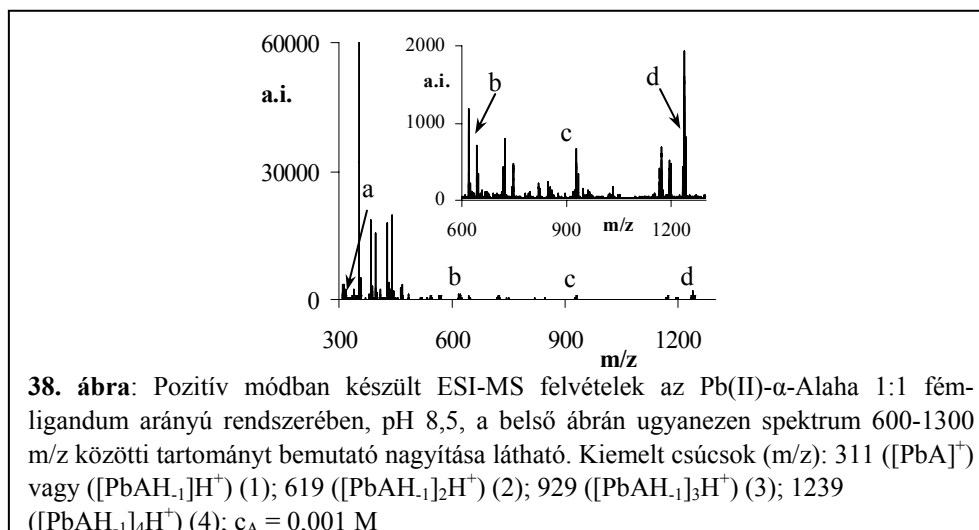
Hasonló elemzést a karboxilcsoport hatásáról a Glu- $\gamma$ -ha és az Pb(II)-Glu- $\gamma$ -ha rendszerekre a 36. ábrán bemutatott  $^1\text{H-NMR}$  eredmények alapján tehetünk. Az Pb(II)-Glu- $\gamma$ -ha rendszerre vonatkozó spektrumokban  $\text{pH}^*$  4-9 között az A-val és a C-vel jelzett protonok is érzik a fémion-ligandum közötti kölcsönhatást. A C jel nagymértékű eltolódása elsősorban hidroxamát koordináció miatt jöhet létre, míg az A jel, mely a fennálló távolság miatt a hidroxamátion keresztül kölcsönhatást már nem érezheti (hiszen azt már a hidroxamátionhoz közelebb található B protonok is kismértékben érzik), csak az amino és/vagy a karboxilát koordinálódását jelezheti. Tekintettel arra, hogy az A-jelű protonok kémiai eltolódása már abban a pH-tartományban is jelez kölcsönhatást, ahol az aminocsoportot a koordinált ligandum még protonálva tartalmazza, így a megfigyelhető eltolódás a karboxiláttal való kölcsönhatásra utal.

Az eddig részletezett valamennyi eredményből tehát az a következtetés vonható le, hogy azon  $\alpha$ -aminosav származékoknál, ahol az  $R_N = \text{H}$ , pH 6 felett egy olyan komplex kezd képződni, majd válik kizárólagossá, melyben az amino-N, hidroxamát-N és hidroxamát oxigén egyszerre koordinálódik a fémionhoz. Ez pedig monomerben nem, csak többmagvú komplex(ek)ben lehetséges. Ez azt is



jelenti, hogy ez esetben a pH-potenciometriás adatok alapján nyert eredmény a komplexbeli komponensek arányát (1:1:-1) jól adja meg, de a tényleges összetételt, ami  $[\text{PbAH}_{-1}]_x$  lehet, nem (37. ábra).

E kérdés tisztázására az Pb(II)- $\alpha$ -Alaha-mintákról ESI-MS felvételt készítettünk, amely a 38. ábrán látható.



Amint azt a 37. ábrán bemutatott, pH 8,5-nél felvett ESI-MS spektrumok igazolják, a rendszerben az  $[\text{PbA}]^+$  monokomplex képződése után  $[\text{PbAH}_{-1}]_x$  (ahol  $x = 1-4$ ) részecskék vannak jelen, kitüntetett stabilitással az  $x = 4$  értékkel.

Mindezek alapján a primer  $\alpha$ -aminohidroxámsavaknál az  $[\text{PbAH}_{-1}]_x$  összetételű komplexekben feltételezhetően öttagú ( $N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroximát}}$ ) és (O,O) hidroximát koordináció alakul ki. A polimer szerkezet azáltal alakul ki, hogy egy ligandum nem képes szterikus okok miatt mindkét típusú kelátgyűrűvel egyazon fémionhoz kapcsolódni, hanem a 37. ábrán látható struktúrát eredményezi. Hasonló kötőmódot bizonyítottak korábban többek között a Cu(II)- $\alpha$ - (illetőleg a  $\beta$ -) Alaha rendszerben is, ahol a fémion (ekvatoriális) koordinációs helyei miatt egy síkban elhelyezkedő gyűrűs, fémkorona szerkezet alakul ki (13. ábra).<sup>116,117,118</sup> Az Pb(II)-

$\alpha$ -Alaha rendszerben azonban a fémion koordinációs geometriája nem teszi lehetővé a síkbeli, gyűrűs elrendeződést. Pontosabb információk a szerkezetre vonatkozóan, mivel egykristály előállítása nem járt sikerrel, jelenleg nem állnak rendelkezésre.

Azon ligandumok esetén, ahol nem alakulhat ki az előbb bemutatott öttagú ( $N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroximát}}$ ) kelát ( $R_N = \text{CH}_3$ , illetőleg ahol  $\beta$ -, vagy  $\gamma$ -helyzetű aminocsoport van jelen), a komplexképződés a teljes vizsgált pH tartományban a hidroxamátokon keresztül megy végbe. Így ezen rendszerekben a csapadékképződést megelőzően kis koncentrációban képződő  $[\text{PbAH}_{.1}]$ , hasonlóan az egyszerű monohidroxámsavakhoz, vegyes hidroxo-kompleként jellemezhető.

Összegzésképpen az Pb(II)-aminohidroxámsavak eredményeit az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. Az  $\alpha$ -aminocsoportot tartalmazó primer hidroxámsav-származékok az egyszerű monohidroxámsavakhoz hasonlóan mono- és bisz hidroxamátó komplexekben kötik az Pb(II)-iont, majd pH 6 felett megjelenik egy nagy stabilitású, vegyes kötésmódú polimer komplex, amely egészen pH 11-ig oldatban tartja a fémiont még 1:1 fém-ligandum aránynál is. A  $\beta$ -, illetve  $\gamma$ -helyzetű aminocsoportot tartalmazó, illetve a szekunder aminohidroxámsavak kizárólag hidroxamát komplexeket képeznek a pH 4-9 közötti tartományban.
2. Az ún. oldalláncban egy harmadik donorcsoportot is tartalmazó ligandumoknál (Asp- $\beta$ -ha, Glu- $\gamma$ -ha, Hisha) is az amino- és a hidroxámsavcsoport egymáshoz viszonyított helyzete a meghatározó. Emellett bizonyítást nyert, hogy a ligandumban jelenlevő karboxilátcsoport (Asp- $\beta$ -ha, Glu- $\gamma$ -ha), vagy imidazolgyűrű (Hisha), hasonlóan az aminosav-analógokhoz, gyenge kölcsönhatást alakít ki a fémionnal, amely a második hidroxamát belépését kismértékben gátolja, azonban a monokomplexek stabilitását növeli.

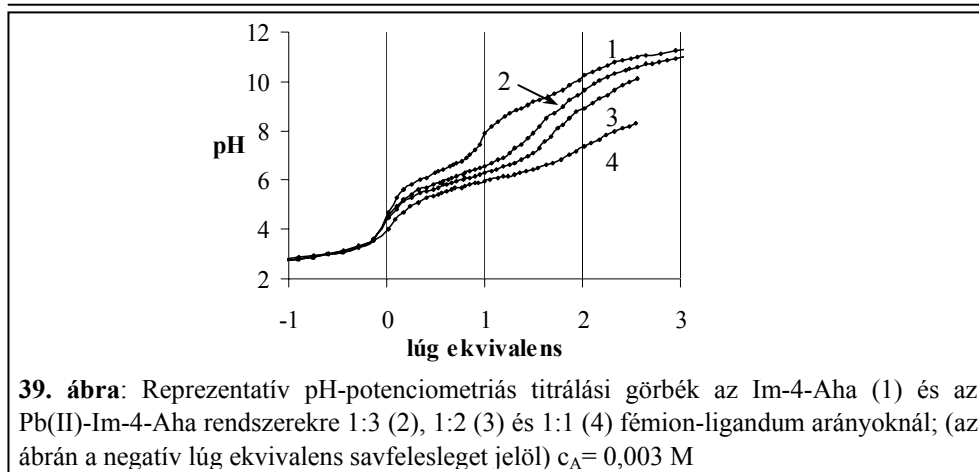
#### 4.6 *Pb(II)-imidazolhidroxámsav rendszerek*

Miután az Pb(II)-primer  $\alpha$ -aminohidroxámsavaknál bizonyítottá vált az amino-N koordinációban játszott szerepe, tanulmányozni kívántuk, hogy az amino-N-hez képest más karakterű,  $\alpha$ -, vagy  $\beta$ -helyzetű N-donor milyen hatással van az Pb(II)-ionnal képződő komplexek stabilitására illetve szerkezetére. Ehhez két primer (Im-4-Cha és Im-4-Aha) és egy *N*-metil származékot (*N*-Me-Im-4-Cha) állítottunk a jelen munka keretén belül elő és azok kölcsönhatását Pb(II)-ionnal tanulmányoztuk. Néhány egyéb fémionnal való kölcsönhatásuk az irodalmi bevezetőben már ismertetésre került.<sup>77</sup> A ligandumok szerkezete az 1. ábrán látható.

A vizsgált imidazolhidroxámsavak hidroxámsavcsoportja és az imidazol-N közötti távolságot, illetőleg az  $R_N$  szubsztituenst tekintve az aminohidroxámsavakkal az alábbi párhuzam állapítható meg: az Im-4-Cha az  $\alpha$ -Alaha, az *N*-Me-Im-4-Cha az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha, az Im-4-Aha a  $\beta$ -Alaha analógjának tekinthető.

Mindhárom rendszerre elvégeztük a Kísérleti körülményekben említett módon és arányoknál a pH-potenciometriás méréseket, amelyeket minden esetben kiegészítettünk <sup>1</sup>H-NMR és ESI-MS elemzésekkel is. Az Im-4-Cha komplexek csekély oldhatósága miatt csak szűk pH tartományban volt lehetséges az eredmények értékelése, a fém-ligandum aránytól függően minden mintában pH 6-ra csapadék jelent meg. A másik két ligandum rendszerei pH ~ 9-ig titrálhatóak voltak. A jellemző titrálási görbék mindhárom Pb(II)-imidazolhidroxámsav esetén hasonló lefutásúak voltak, ezért csak az egyik képviselő kerül bemutatásra. Az Pb(II)-Im-4-Aha-ra jellemző titrálási görbék a 39. ábrán láthatóak.

#### 4.6 Az Pb(II) imidazolhidroxámsav rendszerek



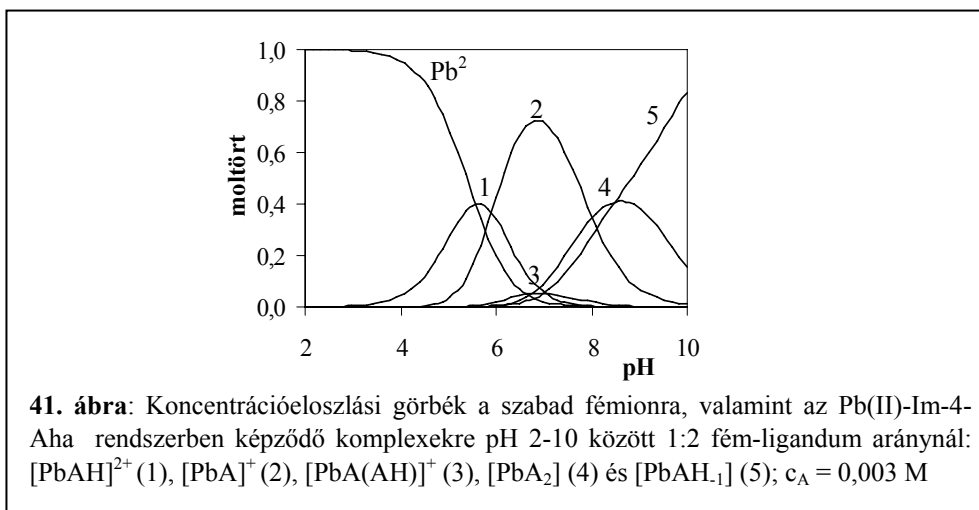
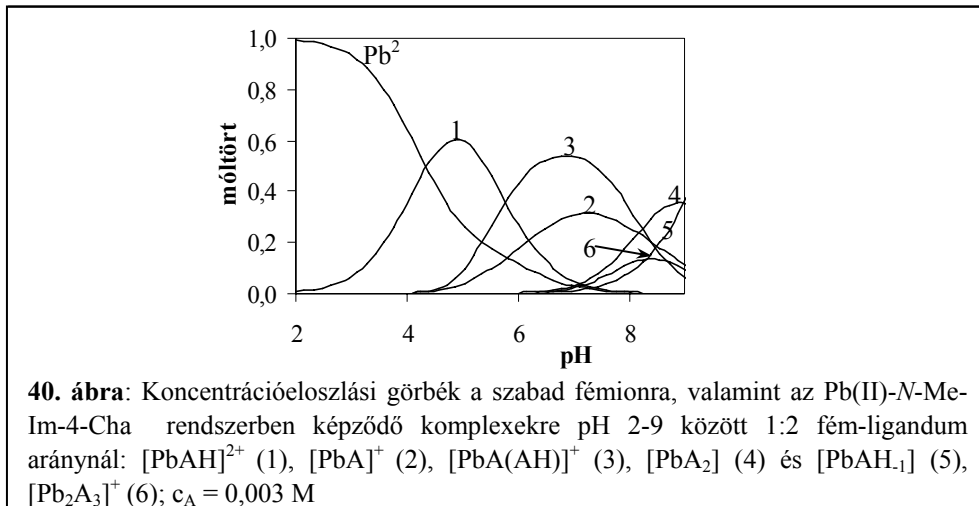
A 39. ábrán az Pb(II)-Im-4-Aha-ra bemutatott titrálási görbék, hasonlóan a másik két származéknál mértékhez, a fémion és a ligandum közötti számottevő kölcsönhatást jellemzően pH 3-tól mutatnak. A görbéket elemezve az is megfigyelhető, hogy az imidazol-N deprotonálódási tartományában a görbék már nem futnak együtt, ami egyértelműen jelzi, hogy ez a donortom is részt vesz a koordinációban. A titrálási görbék legjobb illesztésével meghatározott oldategyensúlyi modelleket és az azokban szereplő komplexekre számolt stabilitási szorzatokat a 10. táblázat tartalmazza.

**10. táblázat:** az Pb(II)-imidazolhidroxámsav rendszerekben mért stabilitási szorzat ( $\log\beta$ ) értékek; ( $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $I = 0,2 \text{ M KNO}_3$ )

	Im-4-Cha	<i>N</i> -Me-Im-4-Cha	Im-4-Aha
$[\text{PbAH}]^{2+}$	-	11,91(3)	12,44(2)
$[\text{PbA}]^+$	6,50(3)	5,71(5)	6,54(1)
$[\text{PbAH}_{-1}]$	-0,12(3)	-2,80(6)	-1,57(2)
$[\text{PbA}(\text{AH})]^+$	-	17,64(6)	17,4(3)
$[\text{PbA}_2]$	-	9,4(1)	10,64(6)
$[\text{Pb}_2\text{A}_3]^+$	-	18,(4)	-

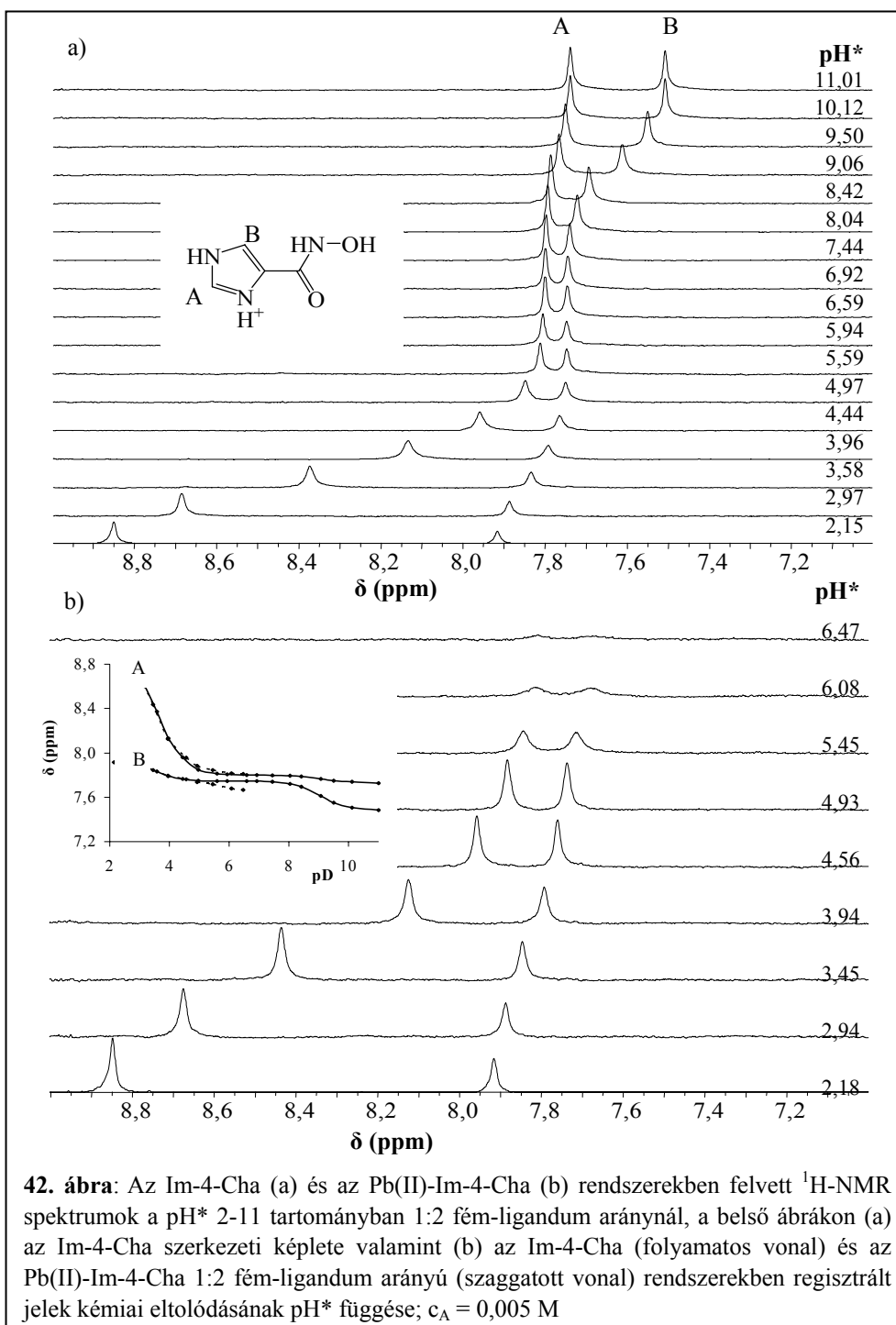
A 10. táblázatban szereplő egyensúlyi állandók alapján számolt koncentráció-eloszlási görbék az Pb(II)-*N*-Me-Im-4-Cha és az Pb(II)-Im-4-Aha rendszerekre rendre a 40. és a 41. ábrákon láthatóak.

Pb(II) és Cd(II) nehézfémionok kölcsönhatása hidroxámsavakkal



Amint azt a 10. táblázat mutatja, az Pb(II)-Im-4-Cha rendszerben a csapadék kiválását megelőző szűk pH tartományból kizárólag monokomplexek képződése volt kimutatható. A protonált forma, az  $[\text{PbAH}]^{2+}$ , az imidazol-N kis bázicitása miatt nem képződik mérhető koncentrációban. A pH-potenciometria alapján ugyan feltételezhető az imidazol-N koordinációban játszott szerepe, ez azonban a stabilitási állandó értékében nem okoz növekedést, ha alapul az 5. táblázatban bemutatott Aha-t választjuk. A komplexek kötőmódjára közvetlenebb információkért különböző pH\* értékeken  $^1\text{H-NMR}$  spektrumokat regisztráltunk a ligandumot és a fém- és ligandumot is tartalmazó mintákról, amelyeket a 42. ábrán mutatunk be.

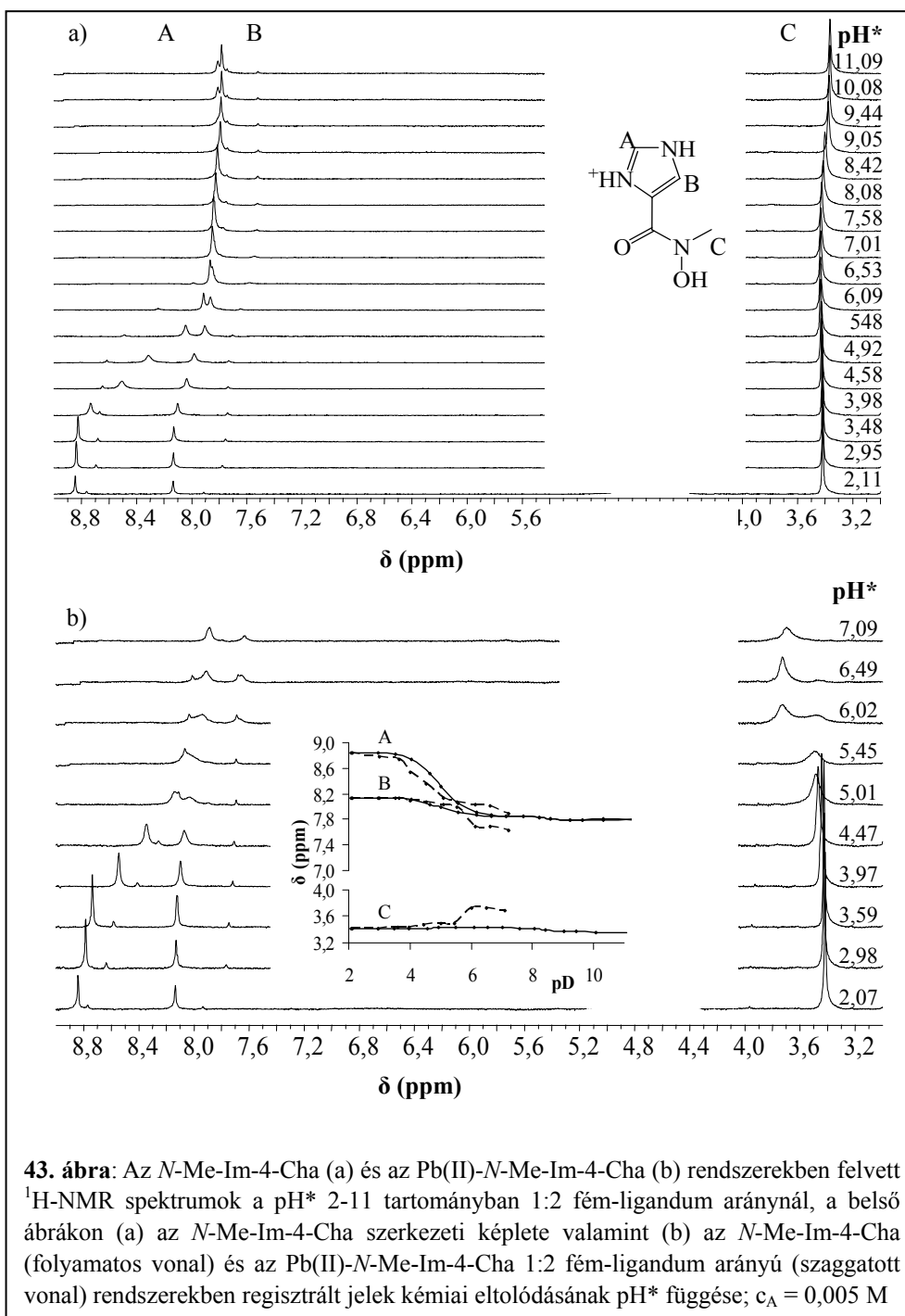
4.6 Az Pb(II) imidazolhidroxámsav rendszerek



**42. ábra:** Az Im-4-Cha (a) és az Pb(II)-Im-4-Cha (b) rendszerekben felvett <sup>1</sup>H-NMR spektrumok a pH\* 2-11 tartományban 1:2 fém-ligandum arányánál, a belső ábrákon (a) az Im-4-Cha szerkezeti képlete valamint (b) az Im-4-Cha (folyamatos vonal) és az Pb(II)-Im-4-Cha 1:2 fém-ligandum arányú (szaggatott vonal) rendszerekben regisztrált jelek kémiai eltolódásának pH\* függése; c<sub>A</sub> = 0,005 M

Amint az a 42. ábrán látható, hasonlóan a korábbi fejezetekben bemutatott primer dihidroxámsav és aminoszámámsav-származékokhoz (4.3 és 4.5 fejezetek), az Pb(II)-ion jelenlétében a spektrumban új jel nem jelenik meg, kizárólag az átlagjel kémiai eltolódása változik a koordináció hatására, az is csak kismértékben érzékelhető a fémionnal való kölcsönhatást. Jelentősebb effektust pH\* 5 felett a B jelnél figyelhetünk meg, ami a hidroxamát koordinációjához köthető, de ebben a tartományban már a komplexképződéssel párhuzamosan megindul a csapadékkiválás is. Az imidazol két nitrogénatomja közötti A proton jelének kémiai eltolódása csupán igen kismértékű változást mutat a fémion jelenlétében, így az imidazol-N számottevő erősségű koordinációját ez nem bizonyítja. Az Pb(II)-ion jelenlétében mért NMR-jelek jelentős mértékű kiszélesedése hátterében a korábban a primer  $\alpha$ -aminohidroxámsavaknál részletezett módon a komplexek polimerizációja is állhat, amely az imidazol-N koordinációban való részvételével valósulhat meg. A komplexek sztöchiometriájának felderítésére pH 5,5-nél ESI-MS spektrum készült, amely az  $[\text{PbA}]^+$  (m/z: 334) monomer és egy dimer, az  $[\text{Pb}_2\text{A}_2\text{H}_{-1}]^+$  (m/z: 665) jelenlétét bizonyítja. Ez utóbbi megjelenése mutatja az ezen rendszerben képződő részecskék polimerizációjára való hajlamát, ami alapján feltételezhető polinukleáris komplexek képződése és azok kiválása pH 6 felett. Mindez pedig közvetett bizonyítékul szolgálhat a N donortom fémionhoz való kapcsolódására a pH\* 6 feletti tartományban.

Az Pb(II)-*N*-Me-Im-4-Cha esetén a pH-potenciometriás adatok mono- és biszkomplexek jelenlétét igazolták, mint az a 10. táblázatban látható. A komplexek szerkezetének a felderítésére különböző pH\* értékeken felvett  $^1\text{H}$ -NMR spektrumok készültek az *N*-Me-Im-4-Cha- és az Pb(II)-*N*-Me-Im-4-Cha-rendszerekről, amelyeket a 43. ábra szemléltet.



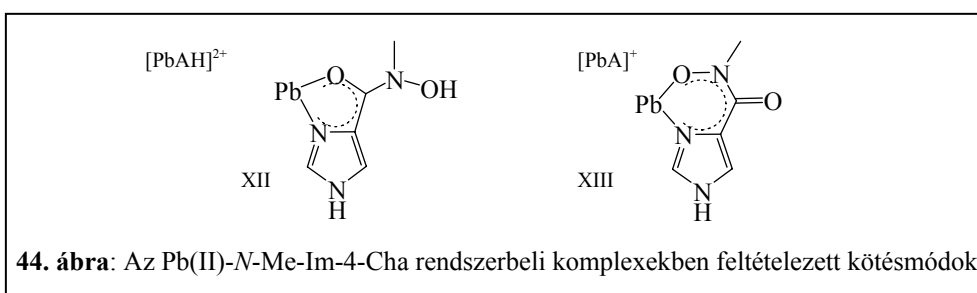
A 43. ábra elemzése során megfigyelhető, hogy a fémion jelenlétét a ligandum mindhárom protonja érzi. A 43./b ábrán látható fémes minták spektrumaiban a komplexképződést új jelek kialakulása jelzi. A C jelű *N*-metil protonoknál ez a különbség meglehetősen nagy, hasonlóan a dihidroxámsavaknál tapasztaltakhoz, míg az imidazol protonoknál (A és B) a komplexbe kötött és a szabad ligandum jelei egymástól nem különülnek el mérhető mértékben. A szabad ligandumhoz köthető jelek pH 6 felett lényegében eltűnnek, melynek oka, hogy az 1:2 fém-ligandum arány miatt a ligandum döntő része komplexbe kötött állapotban van. Mindezek alapján a 43./b ábra belső ábráján a fémes rendszerben (szaggatott vonal) a ligandum komplexbe kötött jelei láthatóak. A proton-jelek kémiai eltolódásának a pH\* függését elemezve megállapíthatjuk, hogy a fémion jelenlétét az imidazol-N melletti A jelű proton a pH\* 3-5,5 tartományban érzi, ami elsősorban az imidazol-N koordinációjára utal. A 40. ábrán bemutatott koncentrációeloszlási görbék hasonló pH tartományban az  $[\text{PbAH}]^{2+}$  komplex jelenlétét jelzik. A komplexben megvalósuló kötésmódra további felvilágosítással szolgálhat a (13) egyensúlyra vonatkozó  $K_{\text{PbAH}}$  állandó számítása.



$$K_{\text{PbAH}} = \frac{[\text{PbA}][\text{H}]}{[\text{PbAH}]} = \frac{\beta_{\text{PbAH}}}{K_{\text{HA}}}$$

Amennyiben az  $^1\text{H-NMR}$ -rel kapott eredményeket vesszük alapul (melyek az imidazol-N koordinációját jelzik erősen) és feltételezzük, hogy az  $[\text{PbAH}]^{2+}$ -ban a koordinálódó csoport az imidazol-N és a hidroxámsavcsoport van protonált állapotban, a (13) egyenletre vonatkozó állandó logaritmusára 3,40-es értéket kapunk ( $\log K_{\text{PbAH}} = \log \beta_{\text{PbAH}} - \log K_{\text{hidroxamát}}$ ). Ez az érték nagymértékben eltér az irodalomban megadott imidazol és Pb(II) közötti monodentát koordinációra vonatkozó értéktől ( $\log \beta_{[\text{Pbim}]} = 1,1^{146}$ ), ami alapján arra következtethetünk, hogy nem egyszerű imidazol-N monodentát koordináció lehet e komplexben. Egy lehetséges koordinációs mód az, melyben a karbonil-O is résztvesz és egy öttagú ( $\text{O}_{\text{karbonil}}, \text{N}_{\text{imidazol}}$ ) kelát alakul ki (44. ábra XII. szerkezet). Amennyiben azonban az  $[\text{PbAH}]^{2+}$ -ben, a fenti származtatott állandó alapján megvizsgáljuk a hidroxamát koordináció lehetőségét is, a (13) egyenletben  $\log K_{\text{HA}} = \log K_{\text{imidazol}}$  értékkel számolva a  $\log K_{\text{PbAH}} = 6,90$ -nek adódik, mely csak kevéssel nagyobb az 5. táblázatban az acetohidroxámsavval meghatározott  $\log \beta_{[\text{PbAha}]} = 6,56$  értéknél. A

származtatott állandó tehát nem zárja ki a hidroxamát-kelát kialakulásának a lehetőségét sem, azaz a  $[\text{PbAH}]^{2+}$  komplex kétféle koordinációs móddal is jelen lehet: (1) a hidroxámsavcsoporton van a disszociálisan proton és ( $\text{N}_{\text{imidazol}}, \text{O}_{\text{karbonil}}$ )-kelát jön létre, (2) a hidroxamát-(O,O) keláttal koordinálódik a ligandum és az imidazol-N van protonálva.

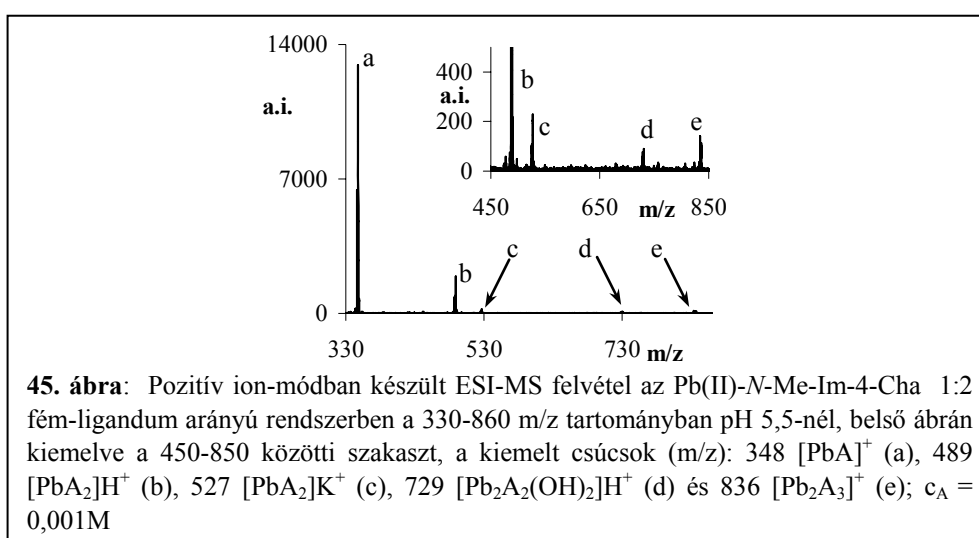


A 40. ábra szerint  $\text{pH}^* 5,5$  felett, ahol az  $[\text{PbA}]^{+}$  és  $[\text{PbA}(\text{AH})]^{+}$  komplexek képződésével számolhatunk, a ligandum összes nem labilis protonjának jele mutat kémiai eltolódás változást és szélesedést (43. ábra), ami arra utal, hogy a disszociálisan protont már nem tartalmazó ligandummal a kötési mód megváltozik. A C-vel jelzett hidroxamát-metilprotonok jeléből, a nagyobb ppm-ek felé való eltolódásukkal egy új, a komplexbe kötött ligandumhoz rendelhető jel alakul ki, utalva a kötési módváltásra. Ehhez hasonlóan tapasztaltunk az N-metil DIHA származékoknál is (21. ábra). Az A és kevésbé a B jelek eltolódásával követhető imidazol-N koordináció, ha megváltozott formában is, de szintén jelen van a  $\text{pH}^* 5,5$  feletti tartományban. A kizárólag hidroxamátot keresztüli koordinációt az imidazol protonok eltolódásaiból nem tartjuk valószínűnek, tridentát koordináció (amelyet a Hisha-nál tapasztaltunk) szterikus okok miatt nem lehetséges, ezért a feltételezett kötési mód a hidroxamátcsoport deprotonálódásával egy hattagú ( $\text{N}_{\text{imidazol}}, \text{O}_{\text{hidroxamát}}$ ) keláton keresztül képzelhető el (44. ábra, XIII. szerkezet). Az  $[\text{M}_2\text{A}_3]^{+}$  komplexben megvalósuló kötési módra nincs egyértelmű bizonyítékunk, de a lehetséges szerkezetben egyik ligandum mindenképpen hídligandumként szerepel.

A pH-potenciometriás modellben szereplő komplexek összetételének bizonyítására pH 5,5-nél ESI-MS spektrum készült, amely a 45. ábrán szerepel. A spektrumban megjelenik a mono- és a biszkomplex megfelelő jele is, legnagyobb intenzitású a monokelátot tartalmazó komplexé ( $[\text{PbA}]^{+}$ ). Az  $[\text{Pb}_2\text{A}_2(\text{OH})_2]$   $\text{H}^{+}$ -ionnal repült

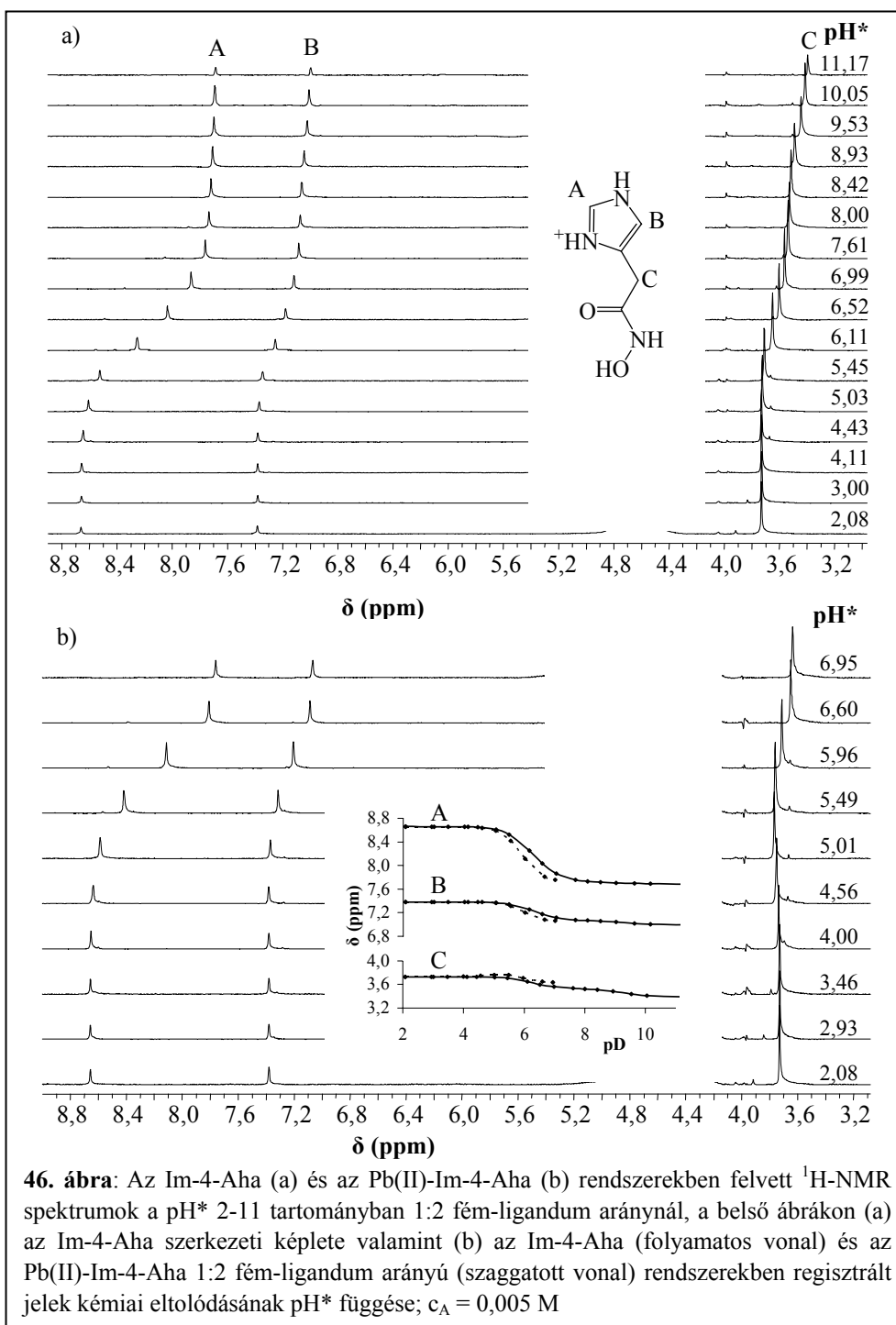
formája és az  $[\text{Pb}_2\text{A}_3]^+$  komplexek megjelenése az Im-4-Cha-hoz hasonlóan a ligandum dimerizációra való hajlamát indikálja (feltételezhető az imidazolgyűrűk közötti „stacking” kölcsönhatás, ami a monomerekkel szemben a többmagvúak képződésének kedvezményezettségét értelmezheti).

Az Pb(II)-Im-4-Aha esetén a 10. táblázatban feltüntetett oldategyensúlyi modellben szereplő monokomplexek stabilitási szorzat értékei és a (11) egyenletre



vonatkozó származtatott állandó ( $pK_{\text{PbAH}_{-1}}^{\text{PbA}} = 6,21$ ) alapján az  $[\text{PbAH}]^{2+}$  komplexben hidroxamát koordinációt feltételezünk, ahol az imidazolcsoport protonált állapotban van. Noha a proton leadásával képződő  $[\text{PbA}]^+$  stabilitása a három vizsgált imidazolhidroxámsavé közül a legnagyobb, mégis a 4. táblázatban feltüntetett hasonló protonálódási állandóval rendelkező aminosavak 8. táblázatban látható megfelelő log $\beta$  értékeihez viszonyítva kisebbnek adódik.

Figyelembe véve, hogy a titrálási görbék az imidazol-N koordinációban játszott szerepére utalnak, feltételezhető, hogy a ligandum tridentát módon kapcsolódik a fémionhoz. A valós kötésmódok, azon belül is a N-donor szerepének tanulmányozása céljából különböző pH\* értékeken rögzített  $^1\text{H-NMR}$  spektrumokat regisztráltunk az Im-4-Aha és az Pb(II)-Im-4-Aha rendszerekben, amelyeket a 46. ábrán tüntettünk fel.



**46. ábra:** Az Im-4-Aha (a) és az Pb(II)-Im-4-Aha (b) rendszerekben felvett  $^1\text{H}$ -NMR spektrumok a pH\* 2-11 tartományban 1:2 fém-ligandum arányánál, a belső ábrákon (a) az Im-4-Aha szerkezeti képlete valamint (b) az Im-4-Aha (folyamatos vonal) és az Pb(II)-Im-4-Aha 1:2 fém-ligandum arányú (szaggatott vonal) rendszerekben regisztrált jelek kémiai eltolódásának pH\* függése;  $c_A = 0,005 \text{ M}$

A 46./b ábra elemzése során megállapíthatjuk, hogy a C jellel azonosított hidroxamát melletti metilénprotonok pH\* 4 felett mutatnak kismértékű eltérést a szabad liganduméhoz képest, amely utalhat a hidroxamátszerű koordinációra. A pH-potenciometriás adatok ebben a pH tartományban az  $[\text{PbAH}]^{2+}$  komplex képződését mutatják, ezzel alátámasztva azon feltevésünket, hogy ebben a protonált komplexben hidroxamát-keláton keresztül köti a fémiont a ligandum. Az imidazolgyűrű protonjain, azok közül is inkább a két N-atom közötti A-es jelűn csak pH\* 5 felett látható számottevő mértékű eltérés, emellett a C jel különözösége is megfigyelhető marad. Ez egybeesik a  $[\text{PbAH}]^{2+}$  protonvesztésével, amelyet a 41. ábra mutat. Ezekből arra következtethetünk, hogy az  $[\text{PbA}]^+$ -ban a protonvesztett imidazol-N is részt vesz a fémionnal való kölcsönhatásban, tridentát kötőmódot létrehozva. Eltérően a két  $\alpha$ -származéktól, az Im-4-Aha-nál a fémion jelenléte nem jár az imidazol proton-jeleinek (A és B) számottevő mértékű kiszélesedésével, amelyhez hasonló tapasztaltunk az Pb(II)-Hisha-nál is (pH\* 9 alatt). Ez utóbbi rendszerben a kísérleti eredmények alapján szintén tridentát koordináció valósul meg. Az eredmények alapján arra következtethetünk, hogy amennyiben a hidroxamát és az imidazol-N egyazon fémionhoz tud koordinálódni, az nem jár a komplexek polimerizációjával, így a ligandum  $^1\text{H-NMR}$  jeleinek szélesedésével. A rendszerről készült ESI-MS felvétel a pH-potenciometriás modellben szereplő részecskéket támasztja alá, monomer típusú mono és biszkelátos komplexeket jelez (rendre:  $[\text{MA}]^+$ ,  $[\text{MA}_2]\text{H}^+$ ). Megjelennek azonban az oligomerek is  $[\text{M}_2\text{A}_2]\text{H}^+$  és  $[\text{M}_3\text{A}_2\text{H}_2]\text{Cl}^-$  összetétellel, hasonlóan a másik két imidazolhidroxámsav rendszeréhez, ami a polimerizációra való hajlamot indikálja ezen ligandum esetén is.

Összevetve az imidazolhidroxámsavak eredményeit a megfelelő aminohidroxámsav analógokkal az alábbi következtetések tehetőek:

1. Az Pb(II)-Im-4-Cha esetén a kis oldékonyság miatt nem volt lehetőség a pH 6 feletti tartomány vizsgálatára, ezért az  $\alpha$ -Alaha-nál tapasztalt nagy stabilitású, vegyes kötőmódú  $[\text{PbAH}_{1.1}]_x$  komplexet nem tudtuk kimutatni.
2. Az Pb(II)-N-Me-Im-4-Cha-ban az imidazol-N nemcsak a teljes vizsgált pH tartományban vesz részt a koordinációban, hanem horgonydonorként is viselkedik és ( $\text{N}_{\text{imidazol}}, \text{O}_{\text{karbonil}}$ ) majd nagyobb pH-n ( $\text{N}_{\text{imidazol}}, \text{O}_{\text{hidroxamát}}$ ) kelátot alakít ki. Ezzel

szemben az *N*-Me- $\alpha$ -Alaha csak hidroxamát típusú mono- és biszkomplexeket alkot.

3. Az Im-4-Aha szintén nem úgy viselkedik, mint a  $\beta$ -Alaha. A komplexképződés kezdeti pH tartományában (pH < 6) ugyan hasonló szerkezetű de valamelyest kisebb stabilitású monohidroxamátó komplexek képződnek, mint a  $\beta$ -Alaha-val, azonban az imidazol-N protonvesztése után az feltehetően ugyancsak részt vesz a kölcsönhatás kialakításában, míg az amino-N a  $\beta$ -Alaha-ban nem.

4. Az imidazolhidroxámsavak összevethetőek a Hisha-val is. Ez utóbbi  $\gamma$ -helyzetben szintén tartalmaz imidazolgyűrűt (az  $\alpha$ -helyzetű aminocsoporton kívül). Az eredményeket elemezve kijelenthetjük, hogy amennyiben az imidazolgyűrű  $\gamma$ - (Hisha), vagy  $\beta$ -helyzetben (Im-4-Aha) van, képessé válik a ligandum harmadik donoratomjaként (a hidroxamát mellett) a fémionhoz koordinálódni, ezáltal a képződő monomer típusú komplexek stabilitását is kismértékben növelni. Az  $\alpha$ -helyzetű imidazolgyűrű kölcsönhatása a fémionnal szintén létrejön, azonban szterikus okok miatt nem a hidroxamátok mellett, hanem azzal konkurálva ( $N_{\text{imidazol}}, O_{\text{karbonil/hidroxamát}}$ ) kötésmóddal. Az Pb(II)-Im-4-Cha-ban azonban ezt a kötésmódot az előbb említett oldhatósági határok miatt csak közvetve észleltük.

## 5 ÖSSZEFOGLALÁS

A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén már közel két évtizede foglalkoznak a hidroxámsavakkal, amelyek jó fémmegkötő ligandumok. A komplexkémiai viselkedésük a Fe(III)- és több egyéb fémionnal jól felderítettnek mondható, azonban csak csekély számú irodalmi közlemény áll rendelkezésünkre a Cd(II)- és az Pb(II)-hidroxámsav rendszerekről. Jelen munkában célul tűztük ki 24 szintetikus előállított és két természetes hidroxámsav Pb(II)-komplexének, valamint összesen 15 ligandum Cd(II)-ionnal alkotott rendszerének a tanulmányozását.

A vizes közegbeli oldategyensúlyi vizsgálatok elsődleges célja a képződő komplexek összetételének és stabilitási állandóinak a meghatározása volt, amihez pH-potenciometriát használtunk. A rendszerben képződő komplexek összetételének és szerkezetének meghatározására <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópiát és elektro-spray ionizációs (ESI) tömegspektrometriát alkalmaztunk.

A munka során kapott fontosabb eredmények az alábbi pontokban vannak összefoglalva:

- Módszert dolgoztunk ki három új ligandum előállítására.
- Meghatároztuk a ligandumok sav-bázis sajátosságait 0,2 M KNO<sub>3</sub> ionerősség mellett, amelyek jó egyezést mutatnak a Tanszékünkön korábban 0,2 M KCl mellett mértekkel.
- A vizsgált fém-hidroxamátokat elemezve megállapítottuk, hogy a Cd(II) minden esetben legalább két nagyságrenddel kisebb stabilitású monokomplexeket képez a megfelelő ligandummal, mint az Pb(II)-ion, azonban az előbbi képes triszhidroxamátó komplexek kialakítására is. Ezzel szemben az Pb(II) minden esetben maximálisan két hidroxamát-kelátot fogad, amelynek oka az aszimmetrikus koordinációs szférája lehet.
- A vizsgált R<sub>N</sub> szubsztituens hatása mindkét fémionnal csekély mértékű.
- A vizsgált dihidroxámsavak eredményei alapján elmondhatjuk, hogy a 2,5-DIHA képezi a legstabilisabb komplexeket a Cd(II)-ionnal, azonban még annak láncossza sem bizonyult elegendően hosszúnak a szabályos oktaéderes

geometriájú, de nagy ionméretű fémionhoz. A láncban található peptidcsoport 2,5-DIHA-hoz képest megváltozott helyzete, hasonlóan a második peptidcsoport megjelenéséhez, drasztikusan csökkenti a képződő bisz-kelátos komplexek stabilitását. Az összekötő szénlánc hosszának csökkenése a vizsgált tartományban kismértékben csökkenti a komplexek stabilitását, az  $R_N$  szubsztituens  $-CH_3$ ,  $-H$  cseréjével csak a ligandum bázicitásának megfelelő mértékű hatást állapítottunk meg.

A vizsgált dihidroxámsavak közül az Pb(II)-ion legideálisabb ligandumának a 2,2-*H,H*-DIHA mutatkozott. Az eredmény az Pb(II) nemkötő elektronpárjának nagy térigényével magyarázható, amely a koordinációra szabadon maradt helyeket olyan mértékben összezsúfolja, hogy azokhoz a 2,2-*H,H*-DIHA rövid lánc jobban illeszkedik (a jelentősen megnövekedett stabilitási állandó erre utal), mint a 2,5-DIHA-é.

- A Cd(II)-ionnak sem a DFB, sem a DFC nem kifejezetten jó liganduma. Például: 1:1 fémion-ligandum aránynál, fiziológiás pH-n a Cd(II)-ionnak csupán kb. 70%-a van komplexbe kötve. Az Pb(II)-ionnak viszont a DFB is, a DFC pedig különösen jó komplexképzője. A komplexképződési folyamat során a DFB-vel  $[M_3A_2H_2]$ , a DFC-vel  $[M_3A_2]$  összetételű komplexek képződnek.

- Mivel korábbi Tanszéki eredmények igen gyenge kölcsönhatást mutattak a Cd(II) és az  $\alpha$ -Alaha között, e fémion amino- és imidazolhidroxámsav komplexeit nem vizsgáltuk. Az Pb(II)-aminohidroxamát komplexekbeli kötőmód függ az aminocsoport és a hidroxámsavcsoport egymáshoz viszonyított helyzetétől és a hidroxamát-N szubsztituens milyenségétől ( $R_N = -H$ , vagy  $-CH_3$ ) is. Amennyiben az aminocsoport  $\beta$ -, vagy  $\gamma$ -helyzetű, mono- és biszkomplexek hidroxamát-típusú kötőmóddal képződnek. Ha viszont az aminocsoport  $\alpha$ -helyzetű és egyidejűleg az  $R_N = -H$ , akkor nagy stabilitású 1:1 fémion-ligandum arányú  $[PbAH_{.1}]_x$  (ahol  $x = 1-4$ ) összetételű komplexek képződnek. E komplexekben a ligandum a hidroxamát (O,O) kelát mellett öttagú ( $N_{\text{amino}}, N_{\text{hidroximát}}$ ) keláttal is fémionhoz kapcsolódik, ezáltal szterikus okok miatt többmagvú komplex képződik. Kimutattuk továbbá, hogy amennyiben a ligandum az oldalláncában további donorcsoportot tartalmaz, ami lehet karboxil-, vagy imidazolcsoportot, azok a hidroxamát-kelát mellett gyenge kölcsönhatásba lépnek a fémionnal, tridentát koordinációs módot eredményezve.

- Az Pb(II) és az imidazolhidroxámsavak közötti kölcsönhatás egy egységgel alacsonyabb pH-n kezdődik, mint általában a hidroxámsavakkal. A vegyes kötésmódú  $[PbAH_{-1}]_x$  komplex nem jelenik meg, amennyiben az  $\alpha$ -helyzetű amino-N-t kisebb bázikusságú imidazol-N-re cseréljük. Az Pb(II)-N-Me Im-4-Cha rendszerben ellenben az imidazol-N a horgonydonor és a teljes vizsgált pH tartományban a fémionhoz kötött állapotban marad. A komplexképződés kezdeti pH tartományában képződő  $[PbAH]^{2+}$  komplexben ( $N_{imidazol}, O_{karbonil}$ ) kelát alakul ki, majd pH 6-nál megfigyelhető a kötésmódváltás az  $[PbA]^+$ -ban, ahol ( $N_{imidazol}, O_{hidroxamát}$ ) kelát kialakulása valószínűsíthető. Az Im-4-Aha esetén, amely a hidroxámsavcsoporthoz képest  $\beta$ -helyzetű imidazolgyűrűt tartalmaz, ugyancsak eltérés volt tapasztalható az aminohidroxámsav analógjától, a  $\beta$ -Alaha-tól, mivel a ligandum fémionhoz való koordinálódása a kezdeti pH tartományban domináló hidroxamát-típusú kelátot követően tridentát módon valósul meg.

## 6 SUMMARY

Hydroxamic acids are widely known, good chelators for iron(III). Natural hydroxamate based siderophores play role in the iron(III) uptake and transfer in the microorganisms via complexation. In order to form a complex with high stability and selectivity, they contain mostly three functional groups having special backbone which allows ideal coordination of the chelate functions to the compact iron(III). One of these natural compounds, DFB, is used as a therapeutic agent to sequester the iron(III) excess or aluminium(III) from the human body. The complex forming behaviour of numerous hydroxamates with transition metal ions were studied extensively, however their interactions with some toxic heavy metal ions are studied just in a few articles. Both Cd(II) and Pb(II) are frequent environmental pollutants via industrial use, however, since the toxicity of their compounds have become known from the '80-s, their utilization were substituted, even so the contamination is decreasing slowly. Therefore, there is an increasing interest how to remove these toxic elements from wastewater, soil and from the human body. Most of the methods used nowadays are based on complex formation. One type of these chelators used is the above mentioned hydroxamic acid, DFB. The selectivity of the hydroxamates is influenced by several interesting features (e.g. the length, rigidity or orientation of the linker, relative orientation of the linked chelating groups, substituents, etc.). *Since there is a lack of information, we decided to study the interaction between the toxic Cd(II)- and Pb(II)-ions and the hydroxamic acids, in order to get insight whether they are able to bind these ions in stable complexes, and which factors have influence on the selectivity and stability (e.g. substituents of hydroxamic acid group, structure of the connecting chain between the two groups in the case of di- and trihydroxamic acids).*

Besides siderophores, hydroxamic acids and their derivatives have a wide variety of biological activities, e.g. aminohydroxamic acids have enzyme inhibitory effect. They are able to inhibit several metalloenzymes (collagenase, MMP-s, etc.) via complexation and thereby blocking the activity of the transition metal ion in the active centre. These ligands contain other donoratoms besides the hydroxamate, which play crucial role in the molecular recognition processes or they can also act

as donoratoms forming other types of chelates, beside the one with hydroxamate. *With aminohydroxamic acids, and their imidazole analogues (imidazolehydroxamic acids) our aim was to explore the effects of these substituents (amino-N and imidazole-N) on the stability and structure of complexes formed.* (Based on literature data for Cd(II)- $\alpha$ -alaninehydroxamic acid, we exclude the examination of the Cd(II)-amino- and imidazolehydroxamic acid systems.)

Different ligands were studied in order to get deeper insight in the Cd(II) and Pb(II)-hydroxamate systems such as *monohydroxamic acids*: acetohydroxamic acid (Aha), benzohydroxamic acid (Bha), *N*-methyl-acetohydroxamic acid (*N*-Me-Aha), and *N*-phenyl-acetohydroxamic acid (*N*-Ph-Aha); several *aminohydroxamic acids*:  $\alpha$ - and  $\beta$ -alaninehydroxamic acids ( $\alpha$ -Alaha and  $\beta$ -Alaha) and their *N*-methyl analogues: (*N*-Me- $\alpha$ -Alaha and *N*-Me- $\beta$ -Alaha), sarcosinehydroxamic acid (Sarha), histidinehydroxamic acid (Hisha), aspartic acid- $\beta$ -hydroxamic acid (Asp- $\beta$ -ha) and glutamic acid- $\gamma$ -hydroxamic acid (Glu- $\gamma$ -ha); three *imidazolehydroxamic acids*: imidazole-4-carbohydroxamic acid (Im-4-Cha), *N*-methyl-imidazole-4-carbohydroxamic acid (*N*-Me-Im-4-Cha) and imidazole-4-acetohydroxamic acid (Im-4-Aha); *DFB model dihydroxamic acids*: 5-aza-4-oxoundecanoic acid-*N,N'*-dihydroxy-*N,N'*-dimethyldiamide (2,5-DIHA), 6-aza-5-oxoundecanoic acid-*N,N'*-dihydroxy-*N,N'*-dimethyldiamide (3,4-DIHA), 5-aza-6-oxodecanoic acid-*N,N'*-dihydroxy-*N,N'*-dimethyldiamide (3,3-DIHA), 5-aza-4-oxodecanoic acid-*N,N'*-dihydroxy-*N,N'*-dimethyldiamide (2,4-DIHA), 5-aza-4-oxononanic acid-*N,N'*-dihydroxy-*N,N'*-dimethyldiamide (2,3-DIHA), 4-aza-5-oxooctanoic acid-*N,N'*-dihydroxy-*N,N'*-dimethyldiamide (2,2-DIHA), 5-aza-4-oxoundecanoic acid-*N,N'*-dihydroxydiamide (2,5-*H,H*-DIHA), 4-aza-5-oxooctanoic acid-*N,N'*-dihydroxydiamide (2,2-*H,H*-DIHA, 3,7-diaza-4,8-dioxoundecanoic acid-*N,N'*-dihydroxydiamide (2,2,1-*H,H*-DIHA) and *trihydroxamic acids*: desferrioxamine B (DFB) and desferricoprogen (DFC) have been studied.

New methods were developed for synthesis of three ligands (*N*-Me- $\beta$ -Alaha, Im-4-Aha and 2,2,1-*H,H*-DIHA).

Stability constants of all of the proton and metal complexes of the ligands were determined by pH-potentiometry at an ionic strength of 0.2 M KNO<sub>3</sub>. The

stoichiometry and possible solution structure of the complexes formed were investigated with  $^1\text{H-NMR}$  and mass spectrometric (ESI-MS) methods.

Protonation constants of the ligands were already known at an ionic strength of 0.2 M KCl (except the newly synthesized ones) from earlier works. Comparing the corresponding protonation constants of the ligands measured at an ionic strength of 0.2 M KCl and 0.2 M  $\text{KNO}_3$ , one can conclude that the change of the medium does not have measurable effect. Based on this, the former conclusions established at 0.2 M KCl became valid at 0.2 M  $\text{KNO}_3$ . Protonation constants of the newly synthesized ligands were also determined. They are in good agreement with the former trends. Namely: (1) Comparing the basicity of the imidazole-N in the Im-4-Aha and the Im-4-Cha (where the imidazolering is connected to the hydroxamate with one bond less than the former one), one can conclude, that it has a definitely higher basicity value than Im-4-Aha has, but lower than the free imidazole group. Therefore, the protonation processes of the imidazole and hydroxamate groups do not overlap. (2) The protonation constants of *N*-Me- $\beta$ -Alaha can be compared with the corresponding values of  $\beta$ -Alaha, *N*-Me- $\alpha$ -Alaha and  $\alpha$ -Alaha. The results show, that the lower basicity of the hydroxamate in  $\beta$ -Alaha was decreased by the change of the  $\text{R}_\text{N}$  substituent (-H to  $-\text{CH}_3$ ), therefore the protonation processes of the amino and hydroxamate groups take place in a separated pH region. (3) In the case of 2,2,1-*H,H*-DIHA, the difference between the stepwise protonation constants is somewhat higher than that of *N*-Me-DIHA derivatives, which indicates stronger interaction between hydroxamic acid groups in the former case. The reason might be the formation of an (or two) H-bond(s) between the hydroxamate-NH(s) and peptide group(s) besides the through-space interaction.

Equilibrium studies for Cd(II)- and Pb(II)-monohydroxamates show comparable stability of the mono- and bis-hydroxamate complexes of the two studied metal ions. Tris-chelated ones could be fitted in none of the monohydroxamate systems studied. Replacing the proton with methyl or phenyl group in  $\text{R}_\text{N}$  or  $\text{R}_\text{C}$  position does not affect the stability of the complexes. Out of the results one can obtain, that Pb(II)-ion forms more stable complexes than Cd(II) ( $\Delta\log\beta_{\text{MA}} \sim 2$ ). The stability of the Pb(II)-species are as high as the Cu(II) ones ( $\log\beta_{\text{PbA}} \sim 6$ ).

Among the synthetic DFB model dihydroxamic acids, 2,5-DIHA has the same arrangement of the connecting chain between the two hydroxamic acid groups as in the natural DFB. The other ligands studied contain this chain modified compared to the 2,5-DIHA, which may mean either different position of the peptide group, the presence of a second peptide moiety, or decreased length of the backbone. In two ligand pairs the change of the hydroxamate-N substituent ( $R_N = -H \rightarrow -CH_3$ ) was investigated. Among the studied dihydroxamic acids 2,5-DIHA forms the most stable complexes with Cd(II), but 2,2-*H,H*-DIHA does with Pb(II). It was proven by ESI-MS that the complexes with Pb(II) are only monomeric type species. For the Cd(II), however, the ESI-MS results show that neither 2,5-DIHA nor any of the studied dihydroxamic acids have ideal length of the linker or relative orientation of the linked chelating groups for the formation of a mononuclear bis-chelated complex ( $[MA]$ ). Therefore dinuclear, double-bridged  $[M_2A_2]$  with decreased stability is formed. The main conclusion is that the stoichiometry and stability of the bis-chelated DIHA-complexes depend much more on the geometry of the complex formed than either on the ionic radius of the metal ion or on the length of the linker situating in the studied dihydroxamic acids.

According to the results on the two natural trihydroxamate based siderophores (DFB and DFC) we can conclude, that none of them are good ligands for Cd(II). It is characteristic for the interaction that, at 1:1 metal ion to ligand ratio almost 30% of Cd(II) is *not* bound to the ligand at physiological pH. These siderophores bind to the Pb(II) via two hydroxamate only, similarly to other systems investigated previously. The third hydroxamate of the ligand coordinates to a second metal ion forming trinuclear  $[M_3A_2]$  type complexes, thus both DFB and DFC are able to bind metal excess (3/2). Out of the two trihydroxamates, DFC forms more stable complexes with both metal ions studied. These experimental findings could fit well in the former trend: DFC favours metal ions with bigger ionic radius a little more compared to the DFB. Extra stability of the Pb(II)-DFC complexes can be detected, similarly as it was found with Mg(II). This can be explained with the interaction between the valence-shell electrons of the metal ion and the  $\pi$ -electrons of the double bonds of the ligand.

As it was mentioned before, aminohydroxamic acids were investigated only with Pb(II) (such as imidazolehydroxamic acid systems). In these cases besides

hydroxamate type (O,O) binding mode, coordination via amino and hydroxamate nitrogen donor atoms is also possible due to the presence of the amino group. According to the results, different behaviour of the aminohydroxamic acids can be obtained depending on the position of the amino group compared to the hydroxamic one, and the substituent ( $R_N$ ) of the latter moiety. In the Pb(II)-primary  $\alpha$ -aminohydroxamic acids ( $\alpha$ -Alaha, Sarha, Hisha) above pH 6 a complex with high stability can be detected ( $[MAH_{-1}]_x$  where  $x = 1-4$ ). By  $^1H$ -NMR and ESI-MS studies we know that this is a polymeric type complex, where the ligand is coordinated via ( $O_{hydroxamate}, O_{hydroxamate}$ ) and ( $N_{amino}, N_{hydroxamate}$ ) type chelates to the metal ion. For ligands having the amino group in  $\beta$ - or  $\gamma$ -position, or in the cases of both *N*-methyl analogues only hydroxamate type mono- and bis-hydroxamate complexes are formed. If the ligand contains a third donor group, as it is for Asp- $\beta$ -ha, Glu- $\gamma$ -ha and Hisha, a weak interaction is proved (the ligand binds in a tridentate manner).

Substituting the amino-N with a less basic imidazole-N causes other behaviour, which was investigated in the Pb(II)-imidazolehydroxamic acid systems. The formation of a complex,  $[MAH_{-1}]_x$ , with high stability could not be observed for Im-4-Cha, which is analogous to the  $\alpha$ -Alaha, due to solubility problems. According to the results, in *N*-Me-Im-4-Cha which is an analogue of *N*-Me- $\alpha$ -Alaha, the fundamental effect of the imidazole-N have become proven, forming ( $N_{imidazole}, O_{carbonil}$ ) coordination mode in the complexes below pH  $\sim 5.5$  and ( $N_{imidazole}, O_{hydroxamate}$ ) above that pH. Im-4-Aha (analogous to  $\beta$ -Alaha) forms hydroxamate type complexes but at higher pH the ligand coordinates in a tridentate ( $N_{imidazole}, O_{hydroxamate}, O_{hydroxamate}$ ) manner.

## 7 HIVATKOZÁSOK

---

1. H. G. Seiler & H. Sigel with A. Sigel, in *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, Marcel-Dekker, INC, New York (1988)
2. C. Kelley, D. E. Sargent and J. K. Uno, *Current Pharm. Design*, **5** (1999) 229
3. N. A. Illán-Cabeza, R. A. Vilaplana, Y. Alvarez, K. Akdi, S. Kamah, F. Hueso-Urena, M. Quiros, F. González-Vilchez and M. N. Moreno-Carretero, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **10** (2005) 924
4. E. S. Claudio, H. A. Godwin and J. S. Magyar, in *Fundamental Coordination Chemistry, Environmental Chemistry and Biochemistry of Lead(II)*, Progress in Inorg. Chem. vol. 51, Ed.:K. D. Karlin, John Wiley & Sons, Inc., New York (2003)
5. C. Warren, in *Brush with Death: A social History of Lead Poisoning*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, (2001)
6. J.O. Nriagu in *Lead and Lead Poisoning in Antiquity*, John Wiley & Sons, Inc., New York, (1983)
7. J.M. Christensen and J. Kristiansen, in *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*, H. G. Seiler, A. Sigel and H. Sigel, Eds., Marcel Dekker, New York, (1994), 425
8. C. F. Boutron, U. Gorch, J. P. Candelone, M. A. Bol'shov and R. J. Delmas, *Nature (London)*, **353** (1991) 153
9. H. Sigel, C. P. Da Costa and R. B. Martin, *Coord. Chem. Rev.*, **435** (2001) 219
10. H. Gunshin, B. Mackenzie, U. V. Berger, Y. Gunshin, M. F. Romero, W. F. Boron, S. Nussberger, J. L. Gollan and M. A. Hediger, *Nature (London)*, **388** (1997) 482
11. H. A. Tajimir-Riahi, M. Langlais and R. Savoie, *Nucleic Acids Res.*, **16** (1988) 751
12. K. Abu-Dari, F. E. Hahn and K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 1519
13. G. W. Goldstein, *Neurotoxicology*, **14** (1993) 97
14. T. J. B. Simons, *Neurotoxicology*, **14** (1994) 77
15. R. S. Manalis and G. P. Cooper, *Nature (London)*, **243** (1973) 354
16. J. Markovac and G. W. Goldstein, *Nature (London)*, **334** (1988) 71

- 
17. H. A. Godwin, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **5** (2001) 223
  18. M. J. Warren, J. B. Cooper, S. P. Wood and P. M. Shoolingin-Jordan, *Trends Biochem. Sci.*, **23** (1998) 217
  19. *Measuring lead exposure in infants, children and other sensitive populations*, Board Environmental Studies and Toxicology, National Research Council, Washingtons DC, (1993)
  20. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Cae Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity*, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (1995)
  21. R. R. Dietert and M. S. Piepenbrink, *Crit. Rev. In Toxicol.*, **36** (2006) 359
  22. B. P. Lanphear, *Science*, **281** (1998) 1617
  23. A. T. Yordanov and D. M. Roundhill, *Coord. Chem. Rev.*, **170** (1998) 93
  24. K.K. Singh, M. Talat and S. H. Hasan, *Biores. Techn.*, **97** (2006) 2124
  25. C. J. Jou, *J. Environm. Manag.*, **78** (2006) 1
  26. E. M. Cooper, J. T. Sims, S. D. Cunningham, J. W. Huang and W. R. Berti, *J. Environ. Qual.*, **28** (1997) 1709
  27. A. Kayser, K. Wenger, A. Keller, W. Attinger, H. R. Felix, S. K. Gupta and R. Schulin, *Environ. Sci. Technol.*, **34** (2000) 1778
  28. *Screening Young Children for Lead Poisoning: Guidance for State and Local Public Health Officials*, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, (1997)
  29. M. E. Mortensen and P. D. Walson, *Clinical Pediatrics*, (1993) 284
  30. J. L. Domingo, *J. Toxicol. and Environ. Health*, **42** (1994) 123
  31. L. Shimoni-Livny, J. P. Glusker and C. W. Kock, *Inorg. Chem.*, **37** (1998) 1853
  32. K. B. Wilberg, in *Oxidation in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, (1965) vol. A.
  33. O. Hoshino and B. Unezawa, in *The Alkaloids*, ed. A Brossi, Academic Press, New York, (1989) vol 36.
  34. N. N. Greenwood, A. Earnshow, *Az elemek kémiája*, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest (1999)

35. K. Cherifi, B. Decock-Le Reverend, C. Loucheux, K. Várnagy, T. Kiss and I. Sóvágó, *J. Inorg. Biochem.*, **38** (1990) 69
36. I. Sóvágó, T. Kiss, K. Várnagy and B. Decock-Le Reverend, *Polyhedron*, **7** (1988) 1089
37. J. Parr, *Polyhedron*, **16** (1997) 551
38. R. D. Hancock, M. S. Shaikjee, S. M. Dobson and J. C. A. Boeyens, *Inorg. Chim. Acta*, **154** (1988) 229
39. B. P. Hay and R. D. Hancock, *Coord. Chem. Rev.*, **212** (2001) 61
40. S. L. Lawton and G. T. Kokotailo, *Inorg. Chem.*, **11** (1972) 363
41. D. F. Shriver, P. Atkins and C. H. Langford in *Inorg. Chem.*, ed.: W. F. Freeman, New York (1994)
42. M. Vasák, J. H. R. Kägi and H. A. O. Hill, *Biochemistry*, **20** (1981) 2852
43. D. R. McMillin, *Bioinorg. Chem.*, **8** (1978) 179
44. K. Nagata and S. Mizukami, *Chem. Pharm. Bull.*, **14** (1966) 1255
45. W. N. Perera, G. Hefter and P. M. Sipos, *Inorg. Chem.*, **40** (2001) 3974
46. C.F. Jensen, S. Deshmukh, H.J. Jakobsen, R.R. Inners and P.D. Ellis, *J. Am. Chem. Soc.*, **103** (1981) 3659
47. B. J. Goodfellow, M. J. Lima, C. Ascenso, M. Kennedy, R. Sikkink, F. Rusnak, I. Moura and J. J. G. Moura, *Inorg. Chim. Acta*, **273** (1998) 279
48. J. M. Aramini, T. Hiraoki, M. Yazawa, T. Yuan, M. Zhang and H. J. Vogel, *J. Biol. Chem.*, **1** (1996) 39
49. T. T. Nakashima and D. L. Rabenstein, *J. Magn. Reson.*, **51** (1983) 223
50. F. Fayon, I. Farnan, C. Bessada, J. Coutures, D. Massiot and J. P. Coutures, *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (1997) 6837
51. E. S. Claudio, M. A. Ter Horst, C. E. Forde, C. L. Stern, M. K. Zart and H. A. Godwin, *Inorg. Chem.*, **39** (2000) 1391
52. S. Rupprecht, K. Langemann, T. Lugger, J. M. McCormick and K. N. Raymond, *Inorg. Chim. Acta*, **243** (1996) 79
53. A.H. Blatt in *Organic Synthesis Collection*, Wiley, New York (1943) vol. 2.
54. D. A. Brown, W. K. Glass, R. Mageswaran and S. A. Mohamed, *Magn. Res. Chem.*, **29** (1991) 40
55. D. A. Brown, W. K. Glass, R. Mageswaran and B. Girmay, *Magn. Reson. Chem.*, **26** (1998) 970

- 
56. D. A. Brown, R. A. Coogan, N. J. Fitzpatrick, W. K. Glass, D. E. Abuksima, L. Shields, M. Ahlgrén, K. Smolander, T. T. Pakhanen, T. A. Pakhanen and M. Peräkylä, *J. Chem. Soc. Perkin*, **2** (1996) 2673
57. N. J. Fitzpartik and R. Mageswaran, *Polyhedron*, **8** (1989) 2255
58. M. T. Craudle, R. D. Stevens and A. L. Crumbliss, *Inorg. Chem.*, **33** (1994) 4077
59. H. L. Yale, *Chem. Rev.*, **33** (1943) 209
60. H. Kehl in *Chemistry and Biology of Hydroxamic Acids*, Karger, New York, (1982)
61. A. M. Albrecht-Gary and A. L. Crumbliss in *Metal Ions in Biological Systems*, H. Sigel and A. Sigel (eds.), Marcel-Dekker, Inc, New York (1998) vol. 35
62. A. L. Crumbliss, in *CRC Handbook of Microbial Iron Chelates*, Ed.: G. Winkellmann, CRC, Boca Raton, FL. (1991)
63. Z. Hou, C. J. Sunderland, T. Nishio and K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, **118** (1996) 5148
64. A. Duhme, J. Dauter, R. C. Hider, S. Pohl, *Inorg. Chem.*, **35** (1996) 3059
65. M. Arnold, D. A. Brown, O. Deeg, W. Errington, W. Haase, K. Herlihy, T.J. Kemp, H. Nimir and R. Werner, *Inorg. Chem.*, **37** (1998) 2920
66. D. A. Brown, L. P. Cuffe, O. Deeg, W. Errington, N. J. Fitzpatrick, W. K. Glass, K. Herlihy, T.J. Kemp and H. Nimir, *Chem. Commun.*, (1998) 2433
67. T. Yatabe, Y. Kawai, T. Oku and H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **46** (1998) 966
68. D. T. Puerta and S. M. Cohen, *Current Topics in Medic. Chem.*, **4** (2004) 1551
69. J. C. Powers and J. W. Harper, in *Proteinase Inhibitors*, Ed.: A. J. Barrett, G. Salvesen, Elsevier, (1986)
70. E. M. F. Muri, M. J. Nieto, R. D. Sindelar, J. S. Williamson, *Current Medicinal Chem.*, **9** (2002) 1631
71. E. Farkas, E. Kozma, M. Pethő, K.M. Herlihy and G. Micera, *Polyhedron*, **17** (1998) 3331
72. M. T. Beck and I. Nagypál in *Chemistry of Complex Equilibria*, Ellis Horwood, London (1990)
73. E. Farkas, H. Csóka, G. Micera and A. Dessi, *J. Inorg. Biochem.*, **65** (1997) 281

74. E. Farkas, P. Buglyó, É. A. Enyedy, V. A. Gerlei and A. M. Santos, *Inorg. Chim. Acta*, **339** (2002) 215
75. E. Farkas, T. Kiss, B. Kurzak, H. Kozłowski and P. Decock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2** (1990) 1255
76. B. Kurzak, H. Kozłowski and P. Decock, *J. Inorg. Biochem.*, **41** (1991) 71
77. E. Farkas, D. Bátka, E. Csapó, P. Buglyó, W. Haase and D. Sanna, *Polyhedron*, **26** (2007) 543
78. G. Schwarzenbach and K. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, **154** (1963) 1390
79. G. Anderegg, F. L`Eplattenier and G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, **154** (1963) 1400
80. G. Anderegg, F. L`Eplattenier and G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, **154** (1963) 1409
81. C. P. Brink and A. L. Crumbliss, *Inorg. Chem.*, **23** (1984) 4708
82. B. Monzyk and A. L. Crumbliss, *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 6203
83. E. Farkas, É. A. Enyedy and H. Csóka, *J. Inorg. Biochem.*, **79** (2000), 205
84. A. Evers, R. D. Hancock, A. E. Martell and R. J. Motekaitis, *Inorg. Chem.*, **28** (1989) 2189
85. H. M. Irving and R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc.*, (1953) 3192
86. E. Farkas, H. Csóka and I. Tóth, *Dalton Trans.*, (2003) 1645
87. K. Abu-Dari, F. Ekkehardt Hahn and K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 1519
88. K. Abu-Dari, T. B. Karpishin and K. N. Raymond, *Inorg. Chem.*, **32** (1993) 3052
89. S. Rupprecht, S. J. Franklin and K. N. Raymond, *Inorg. Chim. Acta*, **235** (1995) 185
90. R. Dietzel and P. Z. Thomas, *Anorg. Chem.*, **381** (1971) 214
91. S. J. Barclay, B. H. Huynh and K. N. Raymond, *Inorg. Chem.*, **23** (1984) 2011
92. M. T. Claudle, L. P. Cogswell and A. L. Crumbliss, *Inorg. Chem.*, **70** (1998) 4759
93. E. Farkas, É. A. Enyedy and H. Csóka, *Polyhedron*, **18** (1999) 2391
94. E. Farkas, E. Kozma, T. Kiss, I. Tóth and B. Kurzak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1995) 477

- 
95. E. Farkas, P. Buglyó, É. A. Enyedy and M.A. Santos, *Inorg. Chim. Acta*, **357** (2004) 2451
96. D. Bátka, E. Farkas, P. Buglyó, Z. Pataki and M. A. Santos, *Dalton Trans.*, 2004, 1248
97. A. E. Martell and R. M. Smith in *Critical Stability Constants*, Plenum Press, New York, (1974-82), vols. 1-5
98. B. J. Hernlem, L. M. Vane and G. D. Sayles, *Inorg. Chim. Acta*, **244** (1996) 179-184
99. É. A. Enyedy, I. Pócsi and E. Farkas, *J. Inorg. Biochem.*, **98** (2004) 1957
100. Kremper Georgina, Diplomamunka, Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék, (2005)
101. B. Kurzak, K. Kurzak and J. Jezierska, *Inorg. Chim. Acta*, **125** (1986) 77
102. B. Kurzak, K. Kurzak and J. Jezierska, *Inorg. Chim. Acta*, **130** (1986) 189
103. E. B. Paniago and S. Carvalho, *Inorg. Chim Acta*, **92** (1984) 253
104. E. Leporati, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1986) 2587
105. D. Fournand, J. -L. Pirat, F. Bigey, A. Arnaud and P. Galzy, *Inorg. Chim. Acta*, **353** (1997) 359
106. F. Dallavalle, G. Folesani, A. Sabatini, M. Tegoni and A. Vacca, *Polyhedron*, **20** (2001) 103
107. J. J. Bodwin, A. D. Cutland, R. G. Malkani and V. L. Pecoraro, *Coord. Chem. Rev.*, **216-217** (2001) 489
108. B. Kurzak, H. Kozłowski and E. Farkas, *Coord. Chem. Rev.*, **114** (1992) 169
109. B. Kurzak and E. Farkas, *J. Coord. Chem.*, **28** (1993) 203
110. E. Farkas, K. Megyeri, L. Somsák and L. Kovács, *J. Inorg. Biochem.*, **70** (1998) 41
111. E. Farkas, H. Csóka, G. Bell, D. A. Brown, L. P. Cuffe, N. J. Fitzpatrick, W. K. Glass, W. Errington and T.J. Kemp, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 2789
112. P. O'Sullivan, J. D. Glennon, E. Farkas and T. Kiss, *J. Coord. Chem.*, **38** (1996) 271
113. É. A. Enyedy, H. Csóka, I. Lázár, G. Micera, E. Garribba and E. Farkas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2002) 2632

114. D. A. Brown, A. L. Roche, T. A. Pakkanen, T. T. Pakkanen, and K. Smolander, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 676
115. E. Farkas, J. Szöke, T. Kiss, H. Kozłowski and W. Bal, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1989) 2247
116. F. Dallavalle and M. Tegoni, *Polyhedron*, **20** (2001) 2697
117. M. Careri, F. Dallavalle, M. Tegoni and I. Zagnoni, *J. Inorg. Biochem.*, **93** (2003) 174
118. B. Kurzak, E. Farkas, T. Glowiak and H. Kozłowski, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1991) 163-167
119. V. L. Pecoraro, A. J. Stemmler, B. R. Gibney, J. J. Bodwin, H. Wang, J. W. Kampf and A. Barwinski in *Metallacrowns: A New Class of Molecular Recognition Agents*, Progress in Inorganic Chemistry, ed.: K. D. Karlin, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997) vol. 45
120. Erdei L., *A kémiai analízis súlyszerinti módszerei*, Akadémiai Kiadó, Budapest (1960)
121. P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1985) 1195
122. G. Gran, *Acta Chem. Scand.*, **4** (1950) 559
123. L. Anderson, D. Yost, *J. Am. Chem. Soc.*, **60** (1938) 1822 (1953)
124. L. Barcza, Á. Buvári, *A minőségi kémiai analízis alapjai*, Medicina kiadó, Budapest. (1997)
125. T. Kunitake, S. Horie, *Bull. Soc. Chem. Japan*, **48** (1975) 1304
126. D. D. Perrin and W. L. F. Armarego in *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford (1988)
127. L. Zékány and I. Nagypál, in *Computational Methods for the Determination of Stability Constants*, ed.: D. Leggett, Plenum Press, New York, (1985)
128. G. Eriksson: *Anal. Chim. Acta*, **112** (1979) 375
129. R. N. Sylva and P. L. Brown, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1980) 1577
130. C. F. Baes and Jr., R. E. Mesmer in *The Hydrolysis of Cations*, J. Wiley & Sons, INC. New York (1976)
131. A. Olin, *Acta Chem. Scand.*, **14** (1960) 126
132. G. Johansson, A. Olin, *Acta Chem. Scand.*, **22** (1968) 3197
133. H. M. Irving, M. G. Miles and L. D. Petit, *Anal. Chim. Acta.*, **38** (1967) 475
134. K. Ósz, G. Lente and Cs. Kállay, *J. Phys. Chem. B*, **109** (2005) 1039

- 
135. D. J. Harvey, *Mass Spectrometry Rev.*, **18** (1999) 349
136. E. Farkas, D. A. Brown, R. Cittaro and W. K. Glass, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1993) 2803
137. E. Farkas and B. Kurzak, *J. Coord. Chem.*, **22** (1990) 145-151
138. M. Teresa and S. Vasconcelos, *Talanta*, **33** (1986) 919
139. A. E. Martell and R. M. Smith in *Critical Stability Constants*, Plenum Publishing, New York, (1975-1989), vols 1-6
140. J. H. R. Kägi and H. J. Hapke in *Changing Metal Cycles and Human Health*, ed.: J. O. Nriagu, Springer-Verlag, New York, (1984)
141. L. D. Pettit and J.M. Swash, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1976) 588
142. D. D. Perrin and V.S. Sharma, *J. Chem. Soc. (A)*, (1967) 724
143. A. M. Corrie, M. L. D. Touche and D. R. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1973) 2561
144. R. J. B. Diez-Caballero, J. P. A. Valentin, A. A. Garcia and P. S. Batanero, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1985) 688
145. Y. Khayat, M. Cromer-Morin and J. Scharff, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **41** (1979) 1496
- 146 R. Hancock and G. McDougall, *J. Coord. Chem.*, **6** (1977) 163

## 8 FÜGGELÉK

### 8.1 Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

3. E. Farkas, D. Bátka, P. Buglyó and M. A. Santos: **Hydroxamic acids as potential lead(II) sequestering agents: Factors affecting lead(II) binding properties of hydroxamic acids**, in *Metal Ions in Biology and Medicine*, vol 9. eds: M. C. Alpoim, P. V. Morais, M. A. Santos, A. J. Cristovao, J. A. Centero, P. Collery. 2006. (21th – 24th may, 2006, Lisboa, Portugal)

2. D. Bátka and E. Farkas: **Pb(II)-binding capability of aminohydroxamic acids: Primary hydroxamic acid derivatives of  $\alpha$ -Amino acids as possible sequestering agents for Pb(II)**, *J. Inorg. Biochem.*, **100** (2006) 27-35

1. E. Farkas, D. Bátka, Z. Pataki, P. Buglyó and M. A. Santos: **Interaction of desferrioxamine B (DFB) model dihydroxamic acids with some essential ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) and toxic ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ) metal(II) ions: effects of the structure and length of connecting chains on the metal ion selectivity**, *Dalton Trans.*, (2004) 1248-1253

### 8.2 Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások, poszterek

8. D. Bátka, E. Farkas (poszter): **Effect of imidazole and amino nitrogen atoms of hydroxamic acid derivatives on lead(II) binding properties**, *X. International Symposium on Bioinorganic Chemistry*, 20th – 25th September, 2005, Szklarska Poreba, Poland

7. D. Bátka, E. Farkas (angol nyelvű előadás): **Lead(II) binding capabilities of hydroxamic acids**, *XXI. International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry*, 5th – 10th June, 2005, Smolenice, Slovakia

6. Bátka D., Farkas E. (előadás): **Az ólom(II) - aminohidroxámsavak közötti kölcsönhatás tanulmányozása**, *XL. Komplexkémiai Kollokvium*, 2005. május 18 - 20, Dobogókő, Magyarország

5. E. Farkas, D. Bátka, P. Buglyó and M. A. Santos (poszter): **Factors affecting the metal binding ability of new model dihydroxamic acids: effect of the peptide moieties situating in the connecting chain**, *7th European Biological Inorganic Chemistry Conference*, 29th August – 2nd September, 2004, Garmisch-Patenkirchen, Germany
4. D. Bátka, E. Farkas (poszter): **Interaction between new desferrioxamine B (DFB) model dihydroxamic acid and M(II) ions: effect of the complex geometry on the stoichiometry of the bis-chelated complex**, *IX International Symposium on Inorganic Biochemistry*, 4th-7th September, 2003, Szklarska Poreba, Poland
3. D. Bátka, E. Farkas (poszter): **Interaction between new desferrioxamine B (DFB) model dihydroxamic acid and M(II) ions: effect of the complex geometry on the stoichiometry of the bis-chelated complex**, *28th International Conference on Solution Chemistry*, 23th – 28th August, 2003, Debrecen, Hungary
2. Bátka D., Farkas E. (előadás): **Kadmium(II) és Ólom(II) toxikus nehézfémionok kölcsönhatása hidroxámsavakkal**, *XXVI. Kémiai Előadói Napok*, 2003. október 27 – 29, Szeged, Magyarország
1. Bátka D., Farkas E. (előadás): **Kadmium(II) és Ólom(II) toxikus nehézfémionok kölcsönhatása hidroxámsavakkal**, *XXXVIII. Komplexkémiái Kollokvium*, 2003. május 19 -22 Gyula, Magyarország

### ***8.3 Az értekezés anyagához nem kapcsolódó közlemény***

1. E. Farkas, D. Bátka, E. Csapó, P. Buglyó, W. Haase and D. Sanna: **Synthesis and Characterization of Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> Binding Capability of Some Amino- and Imidazole Hydroxamic Acids: Effects of Substitution of Side Chain Amino-N for Imidazole-N or Hydroxamic-N-H for -N-CH<sub>3</sub> on Metal Complexation**, *Polyhedron*, **26** (2007) 543-554

**8.4 Az értekezés anyagához nem kapcsolódó előadások és poszter**

3. Bátka D., Csóka H., Farkas E. (előadás): **Az imidazolcsoport szerepe a vas(III) – hidroxamát kölcsönhatásban**, *XLII. Komplexkémiái Kollokvium*, 2006. május 31 – június 2, Mátrafüred, Magyarország

2. E. Farkas, D. Bátka, É. A. Enyedy (poszter): **Some factors affecting metal ion selectivity of natural siderophores, desferrioxamine B and desferriocoprogen**, *X. International Symposium on Bioinorganic Chemistry*, 20th – 25th September, 2005, Szklarska Poreba, Poland

1. Enyedy É. A., Bátka D., Farkas E. (előadás): **Az összekötő lánc hatása hidroxámsav alapú sziderofórok fémmegkötő sajátására: a deszferriokoprogén és a deszferrioxamin B eredményeinek összevetése**, *XXXIX. Komplexkémiái Kollokvium*, 2004. május 26 -28, Agárd-Gárdony, Magyarország