



**Fémkomplex alapú új, multifunkcionális, bioaktív  
vegyületek tervezése, előállítása és jellemzése**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

**Nagy Imre**

Témavezető: Prof. Dr. Farkas Etelka, professor emerita

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

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

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

*Debrecen, 2022.....*

*a jelölt aláírása*

*Tanúsítom, hogy Nagy Imre doktorjelölt 2016-2020 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/2 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.*

*Az értekezés elfogadását javasolom.*

*Debrecen, 2022.....*

*a témavezető aláírása*

# Fémkomplex alapú új, multifunkcionális, bioaktív vegyületek tervezése, előállítása és jellemzése

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

Írta: **Nagy Imre**, okleveles vegyész

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

Témavezető: **Prof. Dr. Farkas Etelka**

Az értekezés bírálói:

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

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 2022. ....

## Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni *Prof. Dr. Gáspár Attila* és *Prof. Dr. Fábrián István* jelenlegi és volt tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tették doktori értekezésem elkészítését a Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, *Prof. Dr. Farkas Etelka* professor emeritanak és korábbi témavezetőmnek, *Dr. Buglyó Péter* egyetemi docensnek segítségükért, melyet munkám során nyújtottak. Iránymutatásuk és tanácsaik elengedhetetlenek voltak a dolgozat elkészítéséhez.

Köszönöm *Dr. Bényei Attilának* a röntgenkrisztallográfiás, *Prof. Dr. Gáspár Attilának* az ESI-MS mérésekben, valamint *Dr. Papp Gábornak* a védőcsoport hasítási kísérletekben nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom a *Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport* minden jelenlegi és volt tagjának a munkám során nyújtott hasznos tanácsaikért és barátságukért. Külön köszönet illeti *Dr. Csire Gizellát* a kutatáshoz szükséges ESI-MS és CV vizsgálatok, *Dr. Lihi Norbertet* az NMR és fluorimetriás mérések, valamint *Nagy Cynthiát* az ESI-MS vizsgálatok során nyújtott hasznos tanácsaikért és segítségükért. Kiemelten szeretném megköszönni *Dr. Földi-Bíró Lindának*, *Dr. Kozsup Máténak*, *Nagy Sándornak* és *Dr. Ozsváth Andrásnak* a munkám során nyújtott segítséget.

Köszönöm továbbá *Prof. Dr. Jana Kasparkova*-nak és kutatócsoportjának a biológiai mérések elvégzését.

Köszönetet szeretnék mondani *Nyujtó Nikolett*, *Ferenczik Gergő Tamás*, *Szuhai Ádám* és *Vas Péter Mihály* hallgatóimnak, hogy segítségemre voltak a munkám során.

Szeretném megköszönni *családomnak* és *barátaimnak* az évek során nyújtott támogatásukat és biztatásukat.

# Tartalomjegyzék

<b>A dolgozatban használt rövidítések magyarázata</b> .....	<b>1</b>
<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	<b>3</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b> .....	<b>4</b>
2.1 Eredmények és kutatási irányok fémkomplex alapú rákterápiás gyógyszerek kifejlesztése témakörben .....	<b>4</b>
2.2 Potenciális ambidentát kelátképzők és szerepük fémkomplex alapú gyógyszerek kifejlesztésében.....	<b>17</b>
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK</b> .....	<b>27</b>
<b>4. A KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK VIZSGÁLATI MÓDSZEREK</b> .....	<b>29</b>
4.1 Felhasznált vegyszerek.....	<b>29</b>
4.2 Az előállított új anyagok kémiai jellemzése során alkalmazott kísérleti módszerek.	<b>29</b>
4.3 A ligandumok és a fémkomplexek előállítása .....	<b>33</b>
4.3.1 Maltolszármazékok előállítása .....	<b>33</b>
4.3.2 A phenhaH és fémkomplexeinek előállítása .....	<b>34</b>
4.3.3 A H <sub>3</sub> L <sub>B</sub> és gyűrűn szubsztituált származékai valamint fémkomplexeik.....	<b>36</b>
4.3.4 Karbonil szénatomon szubsztituált H <sub>3</sub> L <sub>B</sub> származékok és fémkomplexeik.....	<b>39</b>
<b>5. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTELMEZÉSÜK</b> .....	<b>42</b>
5.1 Az ambidentát maltolszármazékok előállítása és vizsgálata .....	<b>42</b>
5.2 A phenhaH és fémkomplexei.....	<b>48</b>
5.2.1 A phenhaH szintézise és jellemzése .....	<b>48</b>
5.2.2 A phenhaH komplexeinek szintézise .....	<b>49</b>
5.2.3 A Ru(II) és Co(III) fémionokat egyaránt tartalmazó kétmagvú komplexek analitikai jellemzése .....	<b>52</b>
5.2.4 A komplexek sejtosztódásgátló hatása .....	<b>57</b>
5.3 Deferasirox származékok és fémkomplexeik .....	<b>59</b>
5.3.1 Deferasiroxszármazékok és fémkomplexeik előállítása és karakterizálás.....	<b>59</b>
5.3.2 A Ga(III)–H <sub>4</sub> L <sub>C</sub> és –H <sub>5</sub> L <sub>D</sub> rendszer oldategyensúlyi vizsgálata .....	<b>68</b>
5.3.3 Kísérletek a karbonil szénatomon szubsztituált deferasirox származékok és konjugátumok és fémkomplexeik előállítására.....	<b>74</b>
<b>6. ÖSSZEFOGLALÁS</b> .....	<b>83</b>
<b>7. SUMMARY</b> .....	<b>86</b>
<b>8. MELLÉKLET</b> .....	<b>89</b>
<b>IRODALMI HIVATKOZÁSOK</b> .....	<b>93</b>



## A dolgozatban használt rövidítések

4N	tripodális tetramin
acac	acetilacetonáto
bipy	2,2'-bipiridil
CHN	elemanalízis
COSY	korrelációs spektroszkópia
CV	ciklikus voltammetria
DFP	deferiprone
DFO	desferrioxamin
DMAP	dimetil-aminopiridin
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DNS	dezoxiribonukleinsav
$E_{pa}$	anódos csúcspotenciál
$E_{pc}$	katódos csúcspotenciál
ESI-TOF MS	elektrospray indukált repülési idő tömegspektrométer
$Et_2O$	dietil-éter
FDA	Amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal
3,4-HP-EtN·2HCl	1-(2-aminoetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on)·2HCl
3,4-HP-EtN-PrC	3-hidroxi-2-metil-1-(2-((piridin-2-il-metilén)amino)etil)piridin-4(1H)-on
3,4-HP-EtN-PyC	1-(2-(((1H-pirrol-2-il)metilén)amino)etil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
$H_2defphen$	4-(3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1,10-fenantrolin-5-il)benzamid
$H_2defHAOBz$	4-(3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fenoxibenzamid
$H_2defnaf$	4-(3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(naft-1-il)benzamid
$H_2L_A$	3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1-fenil-1,2,4-triazol
$H_3L_B$	deferasirox
$H_4L_C$	3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1-fenil-1,2,4-triazol
$H_5L_D$	4-[3,5-Bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoesav
HA	monohidroxámsav
HDAC	hisztin-deacetyláz
I	ionerősség
IR	infravörös spektroszkópia
$lgK'$	látszólagos stabilitási állandó tizesalapú logaritmus
$lgP$	megoszlási hányados tizesalapú logaritmus
$lg\beta$	stabilitási szorzat tizesalapú logaritmus
L	a disszociábilis protont nem tartalmazó ligandumok általános jelölése
malSAHA	szuberoilánilid-hidroxámsav malonsav konjugátuma
MS	tömegspektrometria
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium-bromid
MRI	mágneses rezonancia képalkotás
NHE	normál hidrogén elektród
NMM	N-metil-morfolin

NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
<i>p</i> -cym	1-metil-4-izopropilbenzol
PET	pozitron emissziós tomográfia
phen	1,10-fenantrolin
phenhaH	N <sup>17</sup> -Hidroxi-N <sup>11</sup> -(1,10-fenantrolin-5-il)pentándiamid
ROS	reaktív oxigéntartalmú részecskék
SAHA	szuberoilanilid-hidroxámsav
SARS-CoV-2	súlyos akut légzőszervi probléma koronavírus-2
SOD	szuperoxid dizmutáz
THF	tetrahidrofurán
tpa	trisz(2-piridilmetil)amin
tren	trisz(2-aminoetil)amin
VRK	vékonyréteg kromatográfia

# 1. Bevezetés

A 2019-ben kezdődött koronavírus járvány alapjaiban változtatta meg a világ egészségügyi biztonságról és stabilitásról alkotott képét. Az emberről emberre terjedő SARS-CoV-2 vírus rövid idő alatt eljutott a bolygó valamennyi országába és megbetegített ezidáig több mint 200 millió embert, ezzel együtt időszakosan vezető halálokká vált a világ számos országában. A vírus felismerésével, a betegség kezelésével és gyógyításával kapcsolatban e rövid idő alatt is már kiugróan sok kutatói eredmény alapján nagyszámú közlemény született.

Mindemellett továbbra is fontos, hogy a többi, kiemelt fontosságú egészségügyi probléma se kerüljön háttérbe. Többek között a rákos megbetegedések mielőbbi felismerésének, minél hatékonyabb gyógyításának segítése a tudomány állandó feladatai közé tartozik. A gyógyítást nehezítő körülmények, ilyen például a rezisztencia és a mutáció, hatásának csökkentése különösen nagy kihívást jelentenek napjainkban.

A gyógyszeres rákterápia során, már egyes fémkomplexek (döntően Pt(II)-komplexek) is kiemelkedő jelentőségűek lettek. Igaz ugyan, hogy ezen a területen a platina komplexeinek hegemoniája még ma is fennáll, de a közelmúlt évtizedeiben már számos egyéb fémion és azoknak igen nagyszámú komplexe került az érdeklődés középpontjába, mint lehetséges rákellenes gyógyszerek kifejlesztésének kiindulópontjai. A fémionok mellett a ligandumok kiválasztásánál, vagy újak kifejlesztésénél is lényegében általános szempont lett, hogy azok önmagukban is rendelkezzenek biológiai aktivitással. Ily módon, a rákos sejteket több ponton támadó, hatékonyabb, szelektívebb gyógyszermolekulák kifejlesztése sok kutatás célja napjainkban.

A Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportjában több évtizede folynak vizsgálatok fémkomplexekre vonatkozóan. A kezdeti időben leginkább  $3d$  átmeneti fémionok komplexeit vizsgálták, különös figyelmet szentelve azok kelátképző ligandumokkal való kölcsönhatásának oldategyensúlyi tanulmányozására. Később számos más fémion is bevonásra került a kutatásokba, majd az utóbbi időben a szintetikus munkák is egyre inkább előtérbe kerültek, beleértve új bioaktív ligandumok tervezését, előállítását, fémkomplexeik szintézisét, karakterizálását.

Kutatómunkám döntően ez utóbbi területhez kapcsolódott. Olyan új fémkomplexek szintézise, jellemzése volt a cél, melyek már ismert rákellenes hatással bíró különböző karakterű, töltésű és hidrolitikus tulajdonságú fémionokat tartalmaznak. A ligandumok kiválasztásánál meghatározó volt, hogy azok önállóan is biológiai aktivitással rendelkezzenek.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1 Eredmények és kutatási irányok fémkomplex alapú rákterápiás gyógyszerek kifejlesztése témakörben

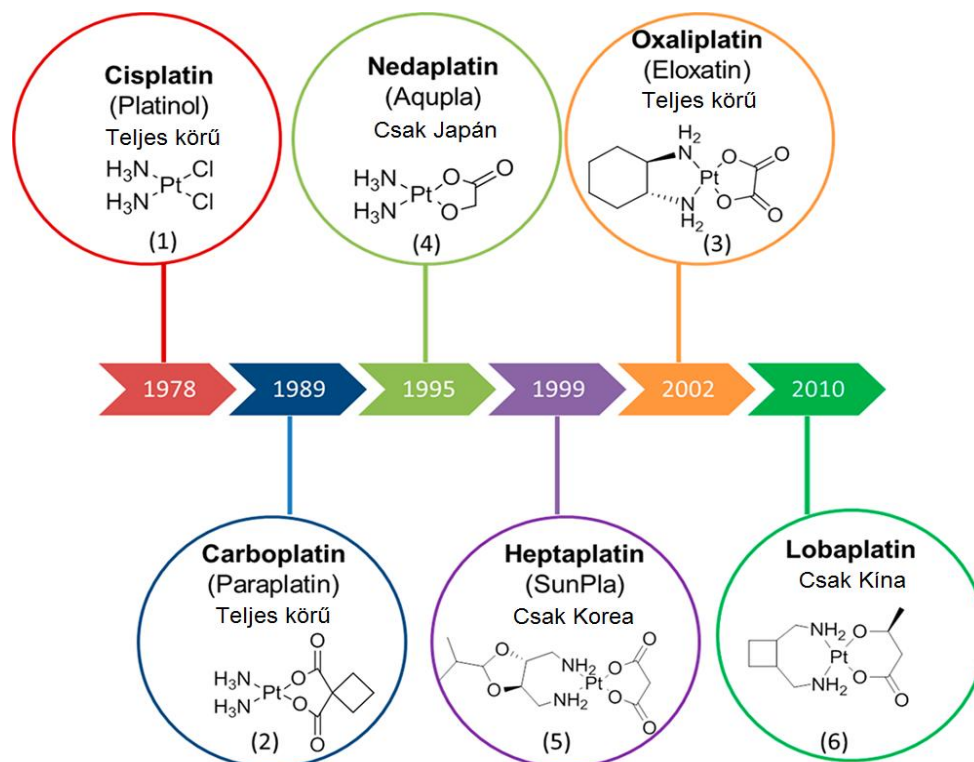
Valószínűleg a SARS-CoV-2 vírus kihívásai indukálták a legtöbb közelmúltbeli gyógyszerfejlesztési kutatást.<sup>1,2,3,4,5</sup> A kiemelt figyelem természetesen indokolt, azonban nem szabad megfeledkeznünk az egyéb világméretű egészségügyi kihívásokról sem, úgymint a rák és bakteriális fertőzések elleni küzdelem. Mindkettő gyógyítása állandóan megújuló feladatok elé állítja a tudományt, mivel a betegséget kiváltó tényezők, mint például az új környezeti hatások, mutáció és rezisztencia fellépése miatt egyre hatékonyabb új molekulák kifejlesztése folyamatosan szükséges.<sup>6,7,8,9,10,11</sup>

Amint az közismert, a rákos sejtek kontrollálatlan osztódásának következtében alakulnak ki a tumorok, melyek a szervezetben szétterjedve áttéteket képezhetnek.<sup>12</sup> A rák kialakulásában biológiai, környezeti, életmódbeli tényezők egyaránt szerepet játszanak. A betegség létrejöttének valószínűségét növeli pl. a stressz, a dohányzás, az elhízás és a mozgásszegény életmód.<sup>13</sup> Ezen túlmenően, a rákos megbetegedések számossága a népesség átlagéletkorának növekedése okán is világszerte növekszik. 2012-ben 14,1 millió új rákos beteget regisztráltak és 8,2 millióan veszítették életüket,<sup>14</sup> a becslések alapján a vezető halálokok között található a világ valamennyi országában.<sup>15</sup> A férfiak körében a tüdőrák, a nők esetén pedig a mellrák fordul elő a legnagyobb számban. Sok áldozatot szed továbbá a gyomor, prosztatata és vastagbélrák is.<sup>16</sup>

A rákos megbetegedések kezelése, gyógyítása kihívásokkal teli feladat, melyre többféle módszert alkalmaznak. A lokális terápiához tartozik a sebészeti kezelés és a sugárterápia.<sup>17</sup> A szisztémás terápiák közé tartozik a biológiai, hormon és kemoterápiára.<sup>18</sup> Ezek a kezelések alkalmazhatóak önállóan vagy sugárterápiával és műtéti beavatkozással együtt. A kemoterápiás gyógyszerek pl. hatásuk szerint csoportosíthatóak. Az antimetabolitok gátolják a nukleinsavak szintézisét, amivel indukálják az apoptózist.<sup>19</sup> A folsav antagonisták hatásukat a dihidrofolát-reduktáz inhibíciójával fejtik ki.<sup>20</sup> A pirimidin analógok csoportja főképp a DNS szintézisét gátolja. Az alkiláló szerek pedig a DNS kettőshélix kisárcához kötődve gátolják a transzkripciót.<sup>21</sup> A gyógyszermolekulák kémiai minőség szerinti csoportosítását illetően a szerves molekulák nagy arányban szerepelnek, de szervetlen képviselőik is ismertek. A klinikumban alkalmazott fémkomplexek száma csekély, történetiségüket a 18-as hivatkozás mutatja be. Széleskörű felhasználhatóságukat példázza, hogy a kemoterápiás

kezelést kapó rákos betegek közel 50 %-a Pt-tartalmú komplexet is kap.<sup>22</sup> Ezen a területen úttörő vegyületként tekinthetünk a ciszplatinra, ami az első rákellenes platina-komplekként vált gyógyszerre. A hererák kezelésére túlnyomóan ezt használják, de egyéb ráktípusok ellen is hatásosnak bizonyult.<sup>23</sup> A Pt(II)-t tartalmazó ciszplatin, melyet 1978 óta alkalmaznak széles körben, hatását a sejt DNS-éhez kötődve fejt ki úgy, hogy a Pt(II)-ion keresztkötést alakít ki a guanin és adenin bázisok között ezzel megakadályozva a DNS transzkripcióját, előidézve a sejthalált.<sup>24</sup> A ciszplatin alkalmazásának gátat szabnak a kezelés során több esetben kialakuló rezisztencia és az általánosan fellépő súlyos mellékhatások, melyek a gyógyszer csekély szelektivitásához köthetők.<sup>25</sup> Szelektivitás hiányában a gyógyszer az egészséges sejteket is károsítja, ezzel gyengítve a szervezetet és lassítva, sokszor gátolva a gyógyulást.<sup>22</sup>

A szelektivitás növelésének egyik lehetséges módja lehet pl. a ligandumok lecserélése. Erre láthatunk példát az 1. ábrán, ami a klinikumba került különböző síknégyzetes Pt(II) komplexeket mutatja be. A megfelelő évszámok a hatósági jóváhagyás dátumát jelölik, valamint az is látható az ábrán, hogy mely országokban alkalmazzák az egyes komplexeket.<sup>26</sup>



1. ábra Gyógyászatban használt Pt(II) vegyületek engedélyezésük időrendjében.<sup>26</sup>

A ciszplatinnal összehasonlítva az 1. ábrabeli további reprezentánsokban a  $\text{Cl}^-$  ionok döntően kelátképző karboxilátokra való kicserélése történt, valamint több esetben az egyfogú ammónia ligandumok ugyancsak kelátképző N-donorú ligandumokra. A karboxilátionok

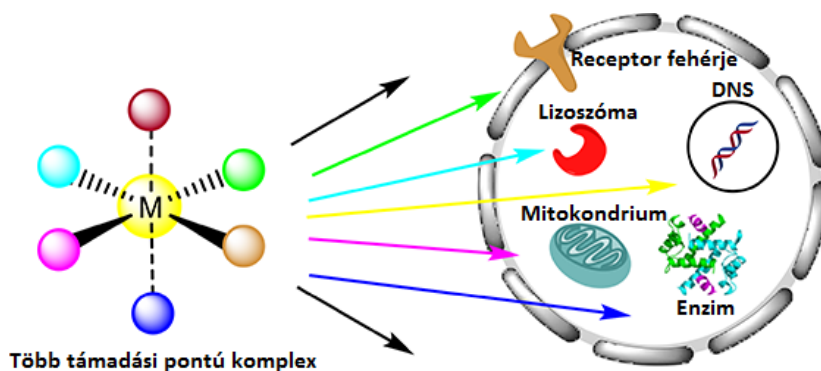
víz-molekulákra cserélődése sokkalta lassabb, mint a kloridionoké, ezáltal a gyógyszernek a biológiai rendszerbeli aktiválódása is lassabb folyamat, hatását hosszabban fejti ki, ami kisebb toxicitást eredményez.<sup>27</sup> A fent említett komplexek esetén a ligandumok cseréjével elért fejlődési folyamat látványos: amellett, hogy megőrizték aktivitásukat, sikerült valamelyest növelni a szelektivitásukat és csökkenteni a mellékhatásaik súlyosságát. Például az oxaliplatin vastagbélrák kezelésére is eredményesen alkalmazható, ami az előző két komplexről nem ismert, más rákellenes szerekkel kombinálva pedig szinergikus hatást fejt ki. További előnye, hogy nem okoz a ciszplatinnál gyakran kialakuló halláskárosodást sem.<sup>28</sup> Mindazonáltal az 1. ábrán feltüntetett hat komplex közül csak három, a ciszplatin, karboplatin és oxaliplatin szerzett globális forgalmazási engedélyt, a továbbiak egyes távol-keleti országokban használtak. Az említett előnyök mellett azonban az eddig alkalmazott komplexekre is igaz maradt sajnos, hogy a kezelések során komoly mellékhatások léphetnek fel és nagyon nagy probléma a rezisztencia kialakulása.<sup>16,29,30</sup>

Ezeknek az említett komoly problémáknak a leküzdésére, vagy legalább csökkentésére intenzív kutatások folynak, melyekhez, természetesen nagy segítséget nyújtanak az olyan adatbázisok is, melyek szisztematikus keresési és elemzési lehetőséget biztosítanak egy molekula vagy készítmény (vagy analógok) korábbi vizsgálatairól és azok eredményeiről.<sup>31,32</sup> Egy tanulmányban például 639 humán rákos sejtvonal vizsgálatát végezték el 130 klinikumban vagy preklinikumiban használt gyógyszerrel. Átfogó képet kaptak az adott rákellenes szer és sejtvonal érzékenységére a terápiás szerek esetén, mely segítheti a jövőbeli molekulák fejlesztését. Vizsgálatuk alapján a mutálódott rák gének megfelelő biomarkerekként jelzik, hogy érzékenyek vagy rezisztensek-e az adott célpontot támadó gyógyszerre. A vizsgált gyógyszerek rákellenes hatásuk szerint csoportokra voltak oszthatóak, sok esetben azonban olyan rákos sejtvonalakon is aktívnak bizonyultak, ahol az előzetes becslések alapján nem várták volna, más esetben viszont a sejtvonal rezisztens volt a hatásosnak vélt molekulával szemben. A közlemény rámutat a rákellenes szerek ráksejtvonalakon történő vizsgálatának fontosságára, mert ezek olyan nem várt eredményekkel is szolgálhatnak, melyek előremozdítják további terápiás szerek fejlesztését.<sup>33,34</sup>

Közismert az is, hogy a fémkomplexek esetén sok paraméter befolyásolja a rákellenes aktivitást, ilyen pl. a fémion oxidációs állapota, a komplex stabilitása és vízoldhatósága. Meghatározó szerepe van a fémionhoz koordinálódó ligandumnak vagy ligandumoknak, hiszen a ligandumok jelentősen befolyásolják a komplex térszerkezetét, aktiválódási képességeit és fizikai paramétereit. Több ligandum esetén pedig ezek kombinálhatósága

hatalmas lehetőségeket biztosít arra, hogy finomhangolni tudjuk az új, potenciálisan rákellenes komplexek tulajdonságait, hogy minél jobban megfeleljenek a kívánt feladatnak.<sup>35,36</sup>

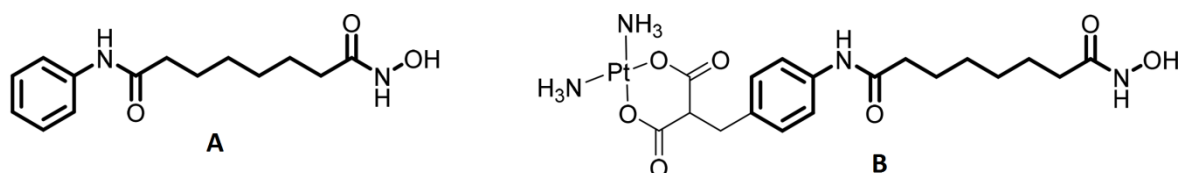
Az intenzív kutatások eredményeképpen újabb és újabb fejlesztési stratégiák fejlődtek ki a fémkomplex alapú új gyógyszerjelölt molekulák vonatkozásában is.<sup>37</sup> Ilyen stratégia pl. olyan fémkomplexek tervezése és kifejlesztése, melyekben az alkotó komponensek önállóan is bioaktivitást mutatnak. Az ilyen, több támadási pontú komplexek mind a rezisztencia csökkentésében, mind pedig a szelektivitás növelésében egyaránt előrelépést jelenthetnek. Ahogyan a 2. ábrán látható, egy több támadási pontú komplex nem csupán a DNS-t célozza, hanem olyan vektorokat is tartalmaz, melyek szelektivitást biztosítanak a tumor sejtekre vonatkozólag, mindemellett olyan molekulaegységek is találhatóak a komplexben, amik a sejt más kulcsfontosságú alkotóit is célba veszik, mint pl. enzimeket, peptideket, intracelluláris proteineket és a mitokondriumot. A molekula a rákos sejt életfolyamatait gátolja, ezzel előidézve a sejtosztódás vagy áttétek kialakulásának gátlását továbbá a sejthalált. Az ezen szempontok alapján megtervezett és kifejlesztett fémkomplexek több támadási pontú készséggel bírhatnak.<sup>26,38</sup>



2. ábra Az egyszerre különböző sejtalkotókat is károsító több támadási pontú komplex és főbb célpontjai.<sup>26</sup>

Természetesen a rákellenes hatású Pt(II) komplexek, mint a klinikumban nagy gyakorisággal használatban lévő fémkomplexek (1. ábra), kiváló kiindulási pontot jelentenek több támadási pontú komplexek előállításához is. Nagyszámú kutatásban állítottak elő olyan Pt(II) komplexeket, amikben egyszerre kívánták megőrizni a Pt(II) interkalációját a DNS-sel, mindemellett változatos várhatóan rákellenes hatású ligandumokkal bővítették a komplexet. A célpontjuk alapján megkülönböztethetünk a rákos sejt sejtthártyáján található receptorokkal, és a rákos sejt DNS-ével kölcsönhatásba lépő vegyületeket.<sup>39</sup> Az első csoport komplexei olyan ligandumrészt tartalmaznak, melyek kölcsönhatnak pl. glükóz, hormon, integrin vagy biotin receptorral, azaz a sejtthártyán található receptorokhoz kötődnek, ezúton fejtik ki

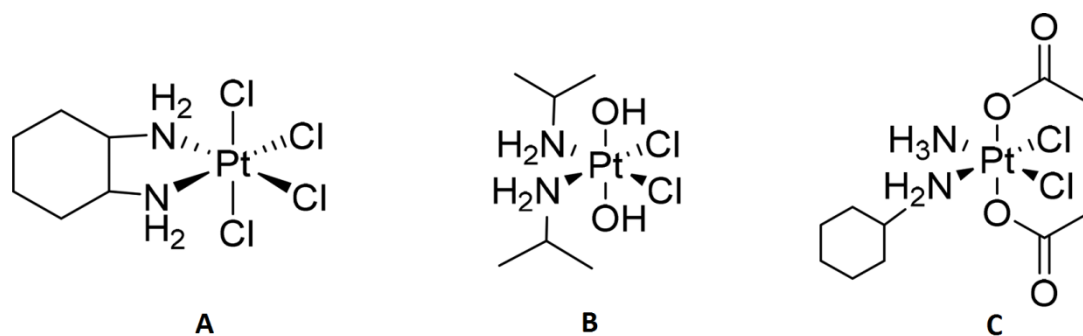
hatásukat.<sup>40,41</sup> A rákos sejt DNS-ét vagy a sejten belüli alkotókat károsító komplexek célpontjai elsősorban enzimek, fehérjék vagy a mitokondrium. Megint más komplexek inaktív állapotban jutnak be a sejtbe, majd ott valamilyen külső gerjesztés hatására, mely lehet például a hőmérséklet lokális emelése vagy fotoaktiválás, aktiválódnak és fejtik ki rákellenes hatásukat.<sup>42</sup> Ezt a stratégiát mutatja be a 3. ábra, ahol egy rákellenes hatású ligandum Pt(II)-höz történő kapcsolásának egy példája látható.



3. ábra A SAHA (A) rákellenes hatású molekula, és a Pt-malSAHA több támadási pontú komplex.<sup>43</sup>

A hiszton-deacetiláz inhibitorként a klinikumban alkalmazott szuberoilanilid-hidroxiámsav, továbbiakban SAHA (3. ábra, A), hatásmechanizmusának bemutatása a ligandumokat tárgyaló 2.2 fejezetben található. Ezen molekula aromás gyűrűjén alakítottak ki egy malonátcsoportot, amellyel úgy funkcionalizálták a molekulát, hogy az így O,O donoratombjain keresztül képes a platinához koordinálódni, mindemellett a hidroxámsavcsoport továbbra is ki tudja fejteni rákellenes hatását. A komplex esetén bizonyították a hiszton-deacetiláz inhibíciót és a DNS-hez kötődést is, tehát a két alkotóegység előnyös tulajdonságait sikeresen ötvözték.<sup>43</sup>

A platinakomplexek másik ígéretes csoportját a Pt(IV) vegyületek jelentik. A fémkomplex (prodrug) aktív formáját a Pt(IV) központi fémion Pt(II)-vé történő redukálódása során nyeri el. A nagyobb oxidációs szám és a módosult geometria terápiás szempontból előnyös, hiszen a fémion oktaéderes koordinációs szférája telített, és a lassabb ligandumcsere folyamatok miatt hosszabb ideig stabilis, mint egy azonos síknégyzetes ligandumú Pt(II) komplex. A lassabb ligandumcsere csökkenti a mellékreakciók lehetőségét, ezáltal a toxicitást is mérsékli. A két axiális kötőhelyre koordinálódó ligandumok sok esetben különbözőek, gyakran bizonyítottan rákellenes tulajdonságú szerves molekulák.<sup>44</sup> Ezen vegyületek több támadási pontú komplexek, mert a redukció során Pt(II) képződik, ami a DNS-hez kötődve fejt ki hatását, továbbá a disszociáló ligandumok is aktiválódnak, melyek célzottan gátolják a rákos sejt valamely életfolyamatát. A 4. ábrán a klinikai vizsgálatokban tesztelt néhány Pt(IV) komplex látható, melyek, bár nem jutottak el további tesztelési fázisba, kiindulási alapként szolgálnak a további fejlesztésekhez.<sup>45</sup>



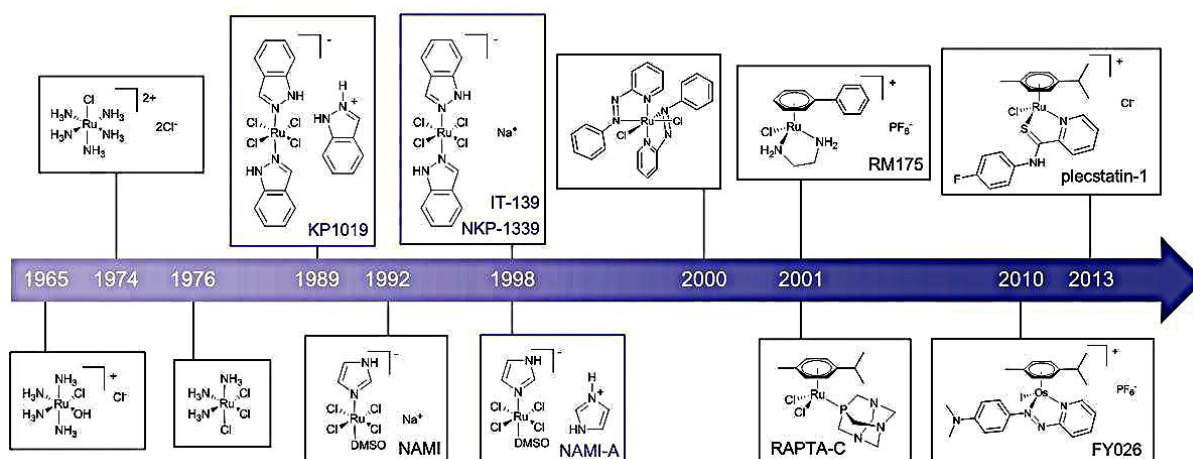
4. ábra Klinikumban vizsgált néhány Pt(IV) komplex: ormaplatin (A), iproplatin (B) és satraplatin (C).

A Pt(II), illetve Pt(IV) komplexek sikerességét alapul véve már évtizedek óta folynak kutatások valamennyi platinafémmel. A Pt-val azonos csoportban található a Pd, mely ezáltal elsőként vált ígéretes kutatási témává. A kezdeti rákellenesnek remélt Pd(II) komplexek lényegében a Pt(II) vegyületek analógjai voltak.<sup>46</sup> Mivel azonban a Pd(II) komplexek esetén a ligandumok disszociációja nagyságrendekkel gyorsabb, mint a Pt(II)-komplexeké, ezen gyógyszerfejlesztések nem vezettek eredményre, viszont oldategyensúlyi vizsgálatokban gyakran használnak Pd(II)-t, mint Pt(II) modellt.<sup>7</sup>

Lényeges különbség van továbbá néhány komplex esetében, ahol a Pd(II) és Pt(II) is rákellenes tulajdonságokat mutatott, a komplexek geometriája között: míg a Pt esetén a cisz-, a Pd-mal a transz komplexek mutatnak nagyobb aktivitást. Az első transz-Pt komplexben a jobb vízoldhatóságot dietil-foszfinát szubsztituált kinolin ligandumok alkalmazásával érték el.<sup>47</sup> Szintetikus, pl. benzilaminopurin, imidazopiridin és kinolin valamint természetes, pl. harmin ligandumok alkalmazásával nagyszámú komplexet szintetizáltak, számos esetben a ciszplatin citotoxicitását is elérték sőt meg is haladták az *in vitro* vizsgálatok során. Nagy csoportot alkotnak a bipyridil és fenantrolin komplexek, melyek aktivitásában mérvadó a vízoldhatóságuk. A benzil-amin alapú ligandumok már fémorganikus vegyületek képeznek a Pd-mal, ahol a N heteroatomon kívül, a fenilgyűrű C atomja is koordinálódik. A nagyszámú szintetikus vizsgálat alapján a Pd komplexek, bár ígéretesek, további fejlesztést igényelnek. Előnyös tulajdonságuk a Pt komplexhez képest a jobb vízoldhatóságuk és a palládium kedvezőbb hidrolitikus tulajdonságai.<sup>48</sup>

A további platinafémek közül a Ru komplexei kerültek leginkább a figyelem előterébe. A Ru DNS-hez kötődésével kifejtett rákellenes hatására klorid sójának vizsgálatokor figyeltek fel először. A kezdeti kutatásokban olyan Ru(III) komplexeket állítottak elő, melyek szerkezetileg a ciszplatin másolják, ugyanis ettől remélték kiemelkedő rákellenes aktivitást.<sup>49</sup> A várt eredmény azonban elmaradt, ezért az ammin ligandumokat N-heterociklusokra

cserélték (5. ábra). A KP-1019-ben transz helyzetben két indazol koordinálódik a Ru(III) ionhoz.<sup>50,51</sup> A vizsgálatok alapján a komplex a szérum proteinekhez kötődve fejt ki hatását, valamint először gyenge másodlagos, majd koordinációs kölcsönhatásba lép a humán szérum albuminnal. A fémion hipoxiás körülmények között redukálódik, ekkor Ru(II)ion képződik, ami a DNS-hez és a fehérjékhez kötődve a rákos sejt halálát okozza. A KP1019 eljutott a klinikai fázis I-ig, de a komplex elégtelen vízoldhatósága miatt a kutatásokat nem folytatták. Az indazólium iont  $\text{Na}^+$  ionra cserélve a molekula vízoldhatósága a 30-szorosára nőtt, így jelenleg is tart a klinikai fázis I/II. Az IT-139 aktívnak bizonyult a vastagbélrák kezelésében, továbbá ígéretes hatóanyagának tűnik kombinált kezeléseket.<sup>52,53</sup> A ruténium jelentős affinitást mutat S-donoratomok irányába, erre láthatunk példát a NAMI-A-ban.<sup>54</sup> A komplexben transz helyzetben DMSO és imidazol koordinálódik, a további négy koordinációs helyet  $\text{Cl}^-$  ionok foglalják el. A komplex kiválasztása során fontos tényező volt a nagy stabilitás, jó vízoldhatóság és az áttétek kialakulásának hatásos gátlása. A DMSO jelenlétének előnye, hogy csökkenti a Ru(III) - Ru(II) folyamat redukciós potenciálját.<sup>55</sup>



5. ábra Néhány jelentős gyógyszerjelölt Ru és egy Os komplex szerkezete és publikálásuk éve.<sup>55</sup>

Mivel a kutatások szerint a Ru(II) károsabb a rákos sejtekre, mint az oxidált formája, ezért előtérbe került ezen komplexek fejlesztése. Az áttörést a fémorganikus Ru komplexek jelentették, ahol a +2-es oxidációs állapotot a  $\eta^6$ -arén egység stabilizálja. A Ru(II)-arén komplexek nem redukció, hanem ligandumcsere során aktiválódnak. A RAPTA komplexek (5. ábra) túlnyomó többsége szelektivitást mutat a rákos sejtek irányába az egészséges sejtekkel szemben. Az arén- és pta-egység változtatásával pedig változatosan aktiválható és adott ráktípusra szelektív komplexek előállítását valósították meg.<sup>56</sup>

Az Os és Ru közötti hasonlóságok miatt előállították a KP1019, NAMI-A és RAPTA-C komplexek Os analógját is. Ezek azonban a legtöbb esetben nem teljesítették a Ru komplexek

által elért szintet. Visszafogott aktivitásuk lehetséges oka, hogy az Os komplexek ligandumcsere sebessége kisebb, mint a Ru esetén; hidrolízisük során pedig előtérbe kerül a nem reaktív hidroxido komplexek képződése. Célzott szerkezeti módosításokkal ezen tulajdonságok azonban felhasználhatóak szelektívebb és aktívabb komplexek előállítására.<sup>57,58</sup>

Bízató eredményeket közöltek az FY26 és FY25 Os-arén fenil-azopiridin-NMe<sub>2</sub> komplexekről (az előbbi szerkezetét az 5. ábra mutatja). A két vegyület közötti különbség, hogy az elsőben I<sup>-</sup>, a másodikban Cl<sup>-</sup> ionok koordinálódnak az Os-hoz, ami fontos eltérésnek bizonyult, az FY26 ugyanis 17-szer gyorsabban jut be a rákos sejtbe, mint az FY25. Az FY26-ot 800 ráksejtvonalon vizsgálták, aktivitása egyes sejtvonalakon sokszorosán jobb, mint a ciszplatiné. A komplex inert, és nem keresztrezisztens a gyógyászatban alkalmazott rákellenes szerekkel. Hatását a mitokondrium károsításával és ROS generálásával fejtik ki.<sup>59,60</sup>

További platinafémek a Rh és az Ir, melyek vegyérték elektronhéj szerkezete rendre s<sup>1</sup>d<sup>8</sup> illetve s<sup>2</sup>d<sup>7</sup>. Az oktaédes Ir(III) komplexek biológiai közegben is stabilisak, ami potenciális terápiás és fototerápiás jelölté teszi ezeket a komplexeket.<sup>61</sup> Érdekes kezelési módok kifejlesztésére irányulnak kutatások lumineszcens irídium komplexekkel a rákos megbetegedések diagnózisára és kezelésére.<sup>62</sup> A komplexek hatásmechanizmusa változatos, fehérjék, membránalkotók és a mitokondrium is a lehetséges célpontok között szerepel.<sup>63</sup> Továbbá számos Ir(III) komplex ígéretes lehet daganatos betegségek és az Alzheimer-kór esetén is, fotodinamiás reagensként. Nagy lehetőségek rejtőznek a fotoaktivált kemoterápiás szerekben, ehhez elengedhetetlen az irídium komplexek nagy fotostabilitása.<sup>64</sup>

A Rh komplexeket tárgyaló közlemények száma növekvő tendenciát mutat, ezek közül kiemelkednek a citotoxikusságot vizsgálók. A komplexek változatos biológiai hatásúak, rákellenes, antibakteriális és antimikrobiális vegyületek is találhatóak az irodalomban.<sup>65</sup> A Rh(III) komplexek általában inertek, főképp oktaédes és félszendvics szerkezetűek, hatásukat inhibítorként fejtik ki. A Rh(II) vegyületek ligandcsere során fejtik ki hatásukat. A Rh(I) komplexek izoelektronosak a Pt(II)-vel, geometriájuk síknégyszetes.<sup>66</sup>

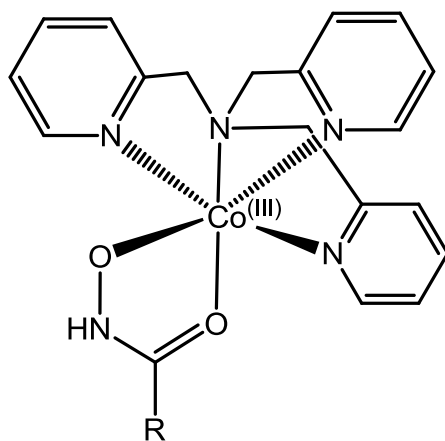
A platinafém-csoport tagjai mellett számos más átmenetifém is bevonásra került olyan kutatásokba, melyek célja a rákterápiában való alkalmazás, ilyenek pl. Ti, V, Co, Cu, stb. A Co-ról jól ismert, hogy esszenciális nyomelem az élő szervezet számára, mivel a Co(III) ion a B<sub>12</sub>-vitamin központi fémionja. Ugyancsak ismert, hogy nagyobb koncentrációban karcinogén hatású a Co(II) ion, mivel ionjai hozzájárulnak a reaktív oxigén speciesek (ROS)<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> A ROS-ek fontos szerepet töltenek be a sejtben zajló biokémiai folyamatokban. Amennyiben túlságosan nagy koncentrációban vannak jelen a sejtben ezek a gyorsan keletkező és bomló gyökök és ionok, képesek a sejt

szintéziséhez, ami a rákos sejt apoptózisához vezethet.<sup>67</sup> A ROS-ek Fenton-típusú reakciókban keletkeznek, melyeket több fémion is katalizál, köztük a Co(II).<sup>68</sup>

A közelmúlt évtizedeiben a Co hangsúlyosan került előtérbe a fémtartalmú gyógyszerek kifejlesztése kapcsán. Úttörő munkát jelent e területen Hambley és munkatársai kutatásai, akik a Co(II) és Co(III) komplexek stabilitáskülönbségét (mind termodinamikai, mind pedig kinetikai különbség) használták ki és kinetikailag inert prodrug Co(III) komplexek előállítását tervezték. Ezen prodrugok úgy kerültek kifejlesztésre, hogy az általuk komplexált (ezáltal inaktívált) formában legyenek célba juttathatók a rákellenes hatású ligandumok és azok hatásukat lehetőleg szelektíven, a rákos sejtre, szövetre jellemző körülmény esetén fejték ki, az egészséges sejteket pedig ne károsítsák. Ez a körülmény a rákos szövetek hipoxiás állapota, amit a ráksejtek gyors növekedéséből fakadó gyenge érhalózat okoz. A fejletlen erek nem képesek megfelelő mennyiségű oxigént szállítani, ez hipoxiához vezet és redukívabb környezetet eredményez, mint ami az egészséges sejtekben van. A sejtbe jutva az inert Co(III) komplex fémionja redukálódik és a labilisabb Co(II) komplex képződik, melynek disszociációját követően a komplexet alkotó fémion és ligandumok kifejthetik rákellenes hatásukat. Számos új, inert Co(III) vegyes ligandumú komplexet állítottak elő, melyekben egy tripodális-tetraamin foglal el négy koordinációs helyet és az oktaédes geometriájú komplex további két koordinációs helyére O,O donoatomokon keresztül a körülményektől függően hidroxamátok és hidroximátok koordinálódtak.<sup>69,70</sup> Egy ilyen típusú komplex általános képlete (R különféle molekularész lehet) szerepel a 6. ábrán.



6. ábra Egy  $[\text{Co(III)(tpa)(hidroxamátó)}]^{2+}$  komplex általános szerkezete.

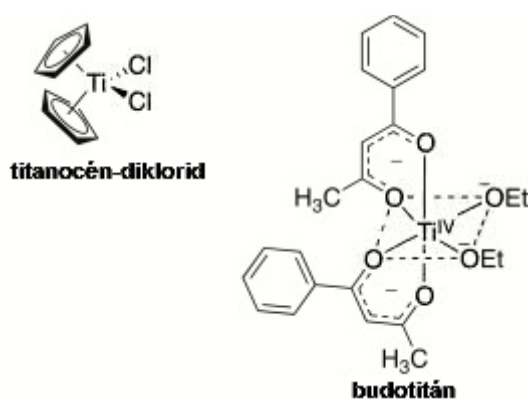
Érdekes eredmények születtek egy analóg komplex kapcsán, melyben a kelátképző ligandum egy retrohidroxámsav, a GSK322. Ebben az esetben az R szubsztituens a N atomon

---

DNS-ét is károsítani. Lehetséges rákellenes hatást vizsgálva ROS generáló szerekkel célzottan váltottak ki apoptózist rákos sejtek esetén.<sup>67</sup>

van. A ligandum önmagában is deformiláz inhibitor, tehát a képzett komplex több támadási pontú. A retrohidroxámsav kobalt komplexe aktívabbnak bizonyult a vizsgált baktérium törzssel szemben, mint maga a GSK322, vagyis érvényesültek a komplexet alkotó fémion és ligandum előnyös tulajdonságai.<sup>6</sup> A kinizarin és kinolin származékok rákellenes hatása ugyancsak jól ismert az irodalomban. Kobalt komplexeik vizsgálata során a fémion jelenlétének pozitív hatását és a DNS-hez történő kötődést vizsgálták eredményesen.<sup>71,72,73</sup> A rákellenes funkciók számának növelése további fémion beépítésével is megvalósítható, erre számos példa található az irodalomban. A platina analógját, a Pd(II)iont és Co(tetramin)-t kapcsoltak össze egy ambidentát piridinon-alapú tripeptid ligandummal, ezáltal kihasználva a két fémion együttes biológiai hatását.<sup>7</sup>

A fentebb említettek mellett számos d-mezőbeli elemet vizsgáltak és felismerték, hogy egyes vegyületek képesek a rákos sejtek károsítására. A Ti(IV) előnyös tulajdonsága, hogy közepesen mérgező fémion és hidrolízise során a nem mérgező és inert TiO<sub>2</sub> keletkezik. Hátránya, hogy gyors hidrolízise miatt nehézséget jelenthet, hogy a várt hatását kifejtse biológiai környezetben. A Ti komplexek voltak az első nem platinafém alapú vegyületek, melyekkel klinikai vizsgálatokat kezdtek, két legismertebb képviselőjük a titanocén-diklorid és a budotitán.<sup>74</sup>



7. ábra A titanocén-diklorid és a budotitan szerkezeti képlete.<sup>75</sup>

Az 1979-ben publikált titanocén-diklorid (7. ábra) a ciklopentadienil-alapú komplexek családjába tartozik. Állatkísérletekben számos ráktípuson vizsgálva volt eredményes, további ciszplatin rezisztens sejtvonalakon is aktívnak bizonyult. A komplex a rákos sejt DNS-éhez koordinálódva gátolja a sejt osztódását és a transzkripciót. A klinikai fázis II során a betegeknél komoly idegi, emésztőszervi és vesebántalmakat figyeltek meg, így a vizsgálatokat leállították. A kutatók azóta megannyi származékát előállították a titanocénnek, de a klinikumba ezidáig nem került be titán-tartalmú gyógyszer.<sup>76</sup> A titanocén publikálása után nem sokkal jelent meg az oktaéderes koordinációjú, [Ti(diketonáto)] komplex, a

budotitán. A molekula rákellenes hatását a titanocénnel megegyező módon fejt ki. A klinikai I-es vizsgálatok leállítását azonban az indokolta, hogy a komplex hepatoxikus és szívritmuszavart okoz. Számos kutatás irányul a molekula problémát okozó tulajdonságainak kijavítására az alapmolekula ligandumainak fejlesztésével.<sup>77</sup>

A több támadási pontú komplexekre szolgáltat példát a Ti(IV) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> (deferasirox) biszkomplexe is. A vonatkozó kutatások során olyan komplexet kívántak előállítani, melyben egyszerre érvényesül a Ti(IV) és a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> rákellenes hatása. Az előzetes tervek alapján, a komplex a rákos sejtbe jutva, a Ti(IV) kicserélődik Fe(III)-ra ami nagyon stabilis biszkomplexe képez a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-val (a ligandum részletesebb ismertetése a 2.1 fejezetben található). A felszabaduló Ti(IV) pedig a sejtben lévő apotranszferrinhez kötődik, gátolva annak működését. Az eredmények alapján a Ti(IV) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> komplex stabilitása elég nagy ahhoz, hogy változatlan formában jusson be a sejtbe és a disszociációja csak Fe(III) felesleg esetén történjen meg. A komplex és a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> *in vitro* vizsgálatai alapján azonban a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> nagyobb aktivitást mutatott; ennek lehetséges oka, hogy a komplex túl nagy stabilitása meggátolja annak disszociációját.<sup>78</sup>

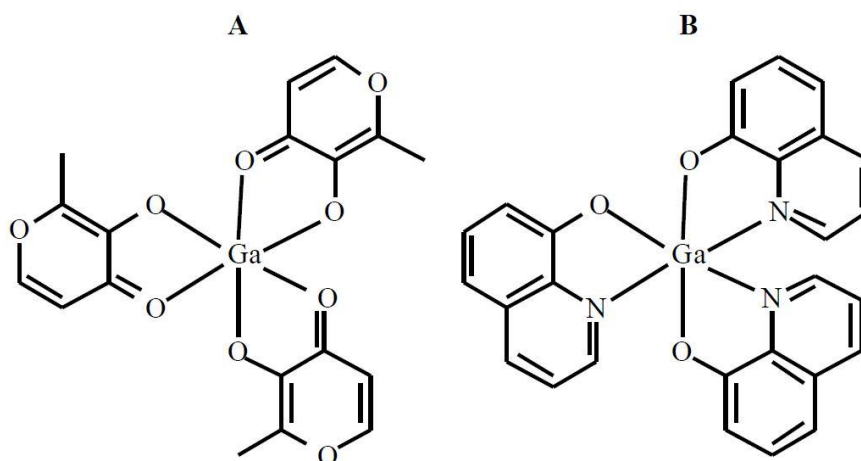
A vanádium fontos nyomelem az emberi szervezet számára. Rákellenes hatását a sejtben belüli kaszkádokban okozott változással fejt ki, például a glükóz szintézisében, valamint a ROS-ek szintjének emelésével.<sup>79</sup> A titánhoz hasonlóan a vanádium esetén is a teljes szendvics típusú vegyületek rákellenes aktivitása a legnagyobb, ezek a vanadocén és származékai. Fontos vegyületcsaládok továbbá a vanádium(IV)-oxido-,<sup>80</sup> a vanádium(V)-peroxido-<sup>81</sup> és a polioxovanadát-típusú komplexek.<sup>82</sup>

A réz a növényi és az állati élő szervezetekben egyaránt fontos szerepet tölt be. Fehérjékhez kötődve enzimek aktív centrumát alkotja, ilyenek például a kék rézfehérjék és CuZnSOD (SOD = szuperoxid-dizmutáz) metalloenzim. Évezredek óta használják e fémnek néhány vegyületét előnyös baktérium- és gombaölő hatása miatt.<sup>83</sup> A potenciális rákellenes hatását példázza, hogy két rézkomplex is eljutott a klinikai vizsgálatokig. Mivel a Cu endogén fémion, ezért kevésbé toxikus, mint a platinafémek, így a mellékhatások kialakulásának kisebb a valószínűsége. Rákellenes hatása a redox aktivitásával hozható összefüggésbe, mivel a Cu(II)/Cu(I) rendszer képes a ROS<sup>1</sup> szintet növelni a rákos sejtben, ami sejthalálhoz vezet.<sup>84</sup>

A komplexek lehetnek több támadási pontú vegyületek olyan ligandumok használatával, mint például a SAHA (szerkezete látható a 3. ábrán) a fenantrolin és származékai vagy antibiotikumok, mint pl. a ciprofloxacín.<sup>85</sup> A várt hatás elviekben tovább fokozható kétfémes komplex képzésével, ekkor a Cu mellett olyan fémiont is a komplexbe juttatunk, mint a Pt(II).<sup>86</sup> A kétfémes komplexekkel potenciálisan olyan szinergikus hatást

idézhetünk el, mely új távlatokat nyit a szelektivitás növelésében és a rezisztencia elkerülésében.

A Ga a p-mező eleme, a Ga(III)-ion koordinációs kémiai tulajdonságai a Fe(III)-ionéhoz hasonlóak, ezáltal képes ugyanazokon a transzportutakon haladni, ami elősegíti biológiai alkalmazását, az irodalmi tárgyalásban pedig az értekezésben betöltött szerepe miatt is a fontos megjelenése. A sejt által felvett vas mennyiségét transferrinhez történő kötődésével befolyásolja. A Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> vizsgálata során azt tapasztalták, hogy a rákos sejt mitokondriumában befolyásolja a Zn(II) mennyiségét, ezzel növeli a ROS koncentrációját, továbbá a ribonukleotid reduktáz enzimnek is inhibitora, amivel a DNS átírását gátolja, ezek együttes hatása sejthalálhoz vezet.<sup>87</sup> Habár a Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> a klinikai fázis II-ig jutott hólyagrák és nyirokcsomó-daganat esetén, alkalmazását gátolja idegrendszer és látást károsító hatása. A mellékhatások megszüntetése érdekében csökkenteni kell a vérplazmában a Ga(III) ionok koncentrációját. Erre megoldást jelent a komplexálás, ami egyúttal a fémion hidrolízisét is mérsékelheti.<sup>88</sup> Kiemelt fontosságúak a gallium-maltolátó és -kinolinolátó (KP46) komplexei (8. ábra).



8. ábra A gallium-maltolát (A) és a KP46 (B) szerkezete.<sup>87</sup>

A 8. ábrán látható komplexek jól teljesítettek a klinikai vizsgálatokban, bár stabilitásuk eltérő, tulajdonságaik nagyon hasonlóak.<sup>89</sup> A betegek jól tolerálták mindkét komplexet. A rákellenes tulajdonságaik a fent leírt hatásmechanizmussal értelmezhetőek. A gallium-triszmaltolátó komplex *in vivo* vizsgálatokban glioblasztoma-típusú agydaganat és T-sejtes limfóma ellen is hatásosnak bizonyult. A KP46 esetén ciszplatinhoz közeli IC<sub>50</sub> értékeket állapítottak meg emlő-, petefészek-, tüdő- és vastagbélrák sejtvonalakon.<sup>90</sup>

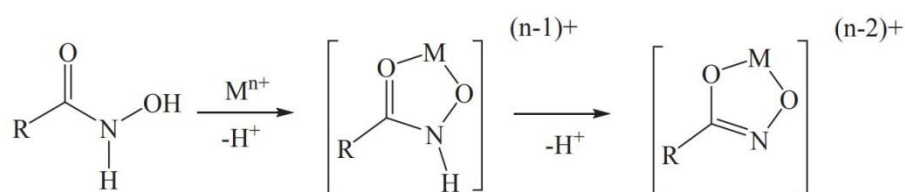
A több támadási pontú hatás elérésére érdekében szubsztituált kinolin-származékok Ga komplexeit is előállították. Az alkalmazott ligandumok közül az 5-nitro-kinolinol elfogadott

fertőzésgátló hatóanyag. Az 5-szulfo-8-kinolinol szintézisével pedig a vízoldhatóságot tudták növelni, ami megkönnyíti az oldategyensúlyi vizsgálatokat. Az előállított komplexek mérsékelt rákellenes hatását *in vitro* vizsgálatokkal bizonyították.<sup>91</sup>

## 2.2 Potenciális ambidentát kelátképzők és szerepük fémkomplex alapú gyógyszerek kifejlesztésében

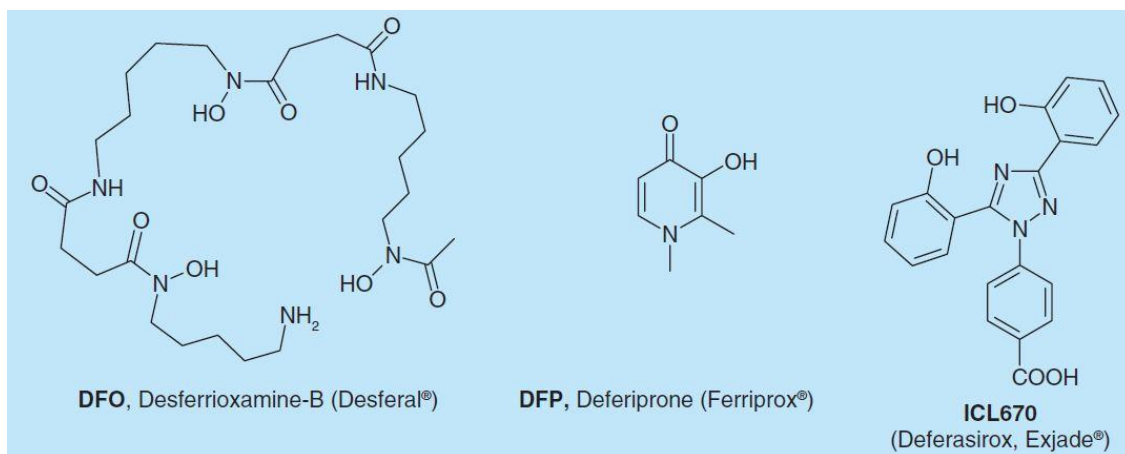
A ligandumok végtelen tárházából azokra szűkítettem a bemutatottak körét, amelyek szorosan kapcsolódnak a doktori munkámhoz. Kutatómunkám során a ligandumok kiválasztását illetően fontos szempont volt, hogy a kiindulási molekula alapváza magában hordozza a származékképzést, pontosabban ambidentát kelátképző ligandum szintézisének lehetőségét. A ligandumok komplexképző tulajdonságai valamint lipofilitása és az élő szervezet toleranciája meghatározóak egy potenciálisan rákellenes hatású komplex fejlesztése esetén. Mindemellett szem előtt tartottuk, hogy a kiválasztott ligandum, vagy származékai önállóan is bioaktívak legyenek.<sup>92</sup> A tervezés során O és N donoratómú kelátképző ligandumok kerültek vizsgálat alá.

Az említett feltételeknek többek között a hidroxámsav származékok is megfelelnek. A hidroxámsav funkciós csoport szintetikus úton történő előállítása is jól ismert, de megtalálható a természetben is pl. a mikroorganizmusokban vashiányos körülmények között termelődő molekulákban, a sziderofórok egyik típusában. Ezen típusú sziderofórok a mikroorganizmus életfolyamataihoz szükséges Fe(III)-ionokat kötik meg a deprotonálódott hidroxámsavcsoportjaik O,O-donoratomjaival és szállítják a sejtek számára. Ezek a természetes molekulák jellemzően szekunder hidroxámsavak (a nitrogén szubsztitunse alkil-, vagy arilcsoport). A szintetikus előállítható primer hidroxámsavakban a N szubsztituense a H. A 9. ábra szemlélteti, hogy milyen folyamat révén képződhet a hidroxámsavcsoportból hidroxamátó, majd az NH deprotonálódásával hidroximátó O,O-donorú kelát.<sup>93</sup>



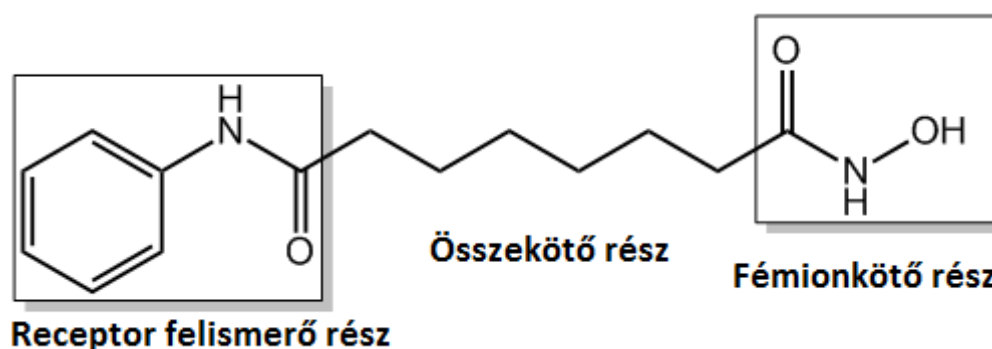
9. ábra A primer hidroxámsavcsoport valamint hidroxamátó és hidroximátó komplexe.<sup>93</sup>

A hidroxámsavcsoport kiváló vasmegkötő képességét látjuk megjelenni a legismertebb képviselőjében a desferrioxaminban (10. ábra). A desferrioxamint a gyógyászatban is használják, elsősorban a vasfelhalmozódásos betegek kezelése során (gyakran kombináltan a 10. ábrán szereplő DFP-vel), de alkalmazást nyert mérgező fémionok pl. Al(III), Pb(II) szervezeteből történő eltávolítására is. Kiterjedt vizsgálatok folytak endogén átmenetifémionok és a desferrioxamin oldategyensúlyi kölcsönhatásának a vizsgálatára is.<sup>94,95</sup>



10. ábra Gyógyászatban használt vasmegkötők a DFO, a DFP és a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>.<sup>96</sup>

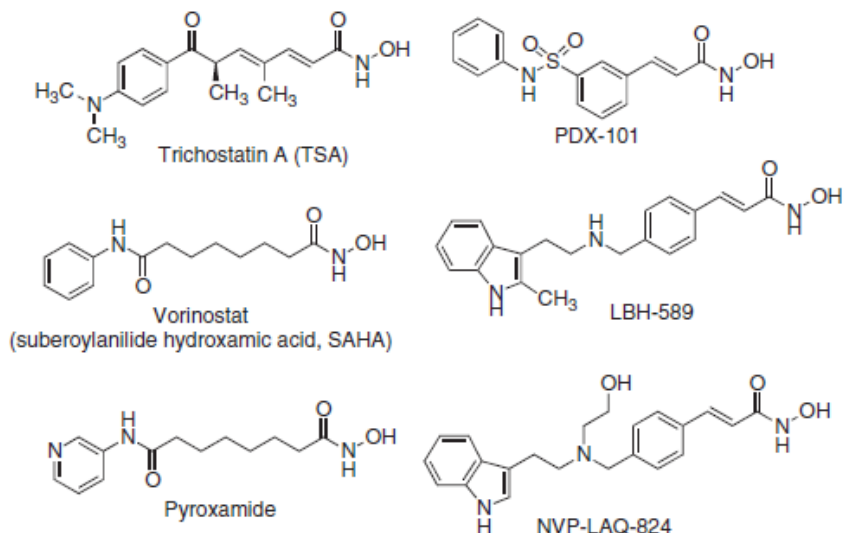
A természetes hidroxámsav alapú sziderofórok mellett, melyek legtöbbször trihidroxámsavak, a monohidroxámsavaknak is több biológiai hatása ismert. Többek között metalloenzim inhibitorok, például a hiszton deacetiláz (HDAC) enzimek inhibitorai. A klinikumban használt rákellenes szer, a 3. ábrán már látható képletű szuberoilanilid-hidroxámsav (SAHA) volt az első FDA által 2006-ban elfogadott gyógyszer T-sejtes limfóma kezelésére.<sup>97</sup> A SAHA hatásmechanizmusa ismert, miszerint a SAHA közvetlenül a HDAC enzim aktív centrumában lévő Zn(II)-ionhoz kötődik O,O hidroxamát-kelátot alkotva. A molekula alifás összekötő része az enzim aktív centrumába segíti bejutni a hidroxámsavcsoportot, míg a receptor felismerő rész a fehérje felszínével alakít ki kölcsönhatást (11. ábra). A HDAC enzimsaládban az egyes enzimfajták eltérő specifikációjú inhibitorokat igényelnek a fehérjék közötti eltérések miatt, ami új, enzimspecifikus HDAC inhibitorok fejlesztésére sarkallja a kutatókat. Közülük néhány reprezentáns képlete a 12. ábrán látható.<sup>98</sup>



11. ábra A SAHA szerkezeti képlete az egyes részek funkcióival.

A SAHA mellett jelentős vegyület (12. ábra) a Trichostatin, melyet baktériumból izoláltak és mint HDAC inhibitor a klinikai vizsgálatokig is eljutott. A Pyroxamid a SAHA

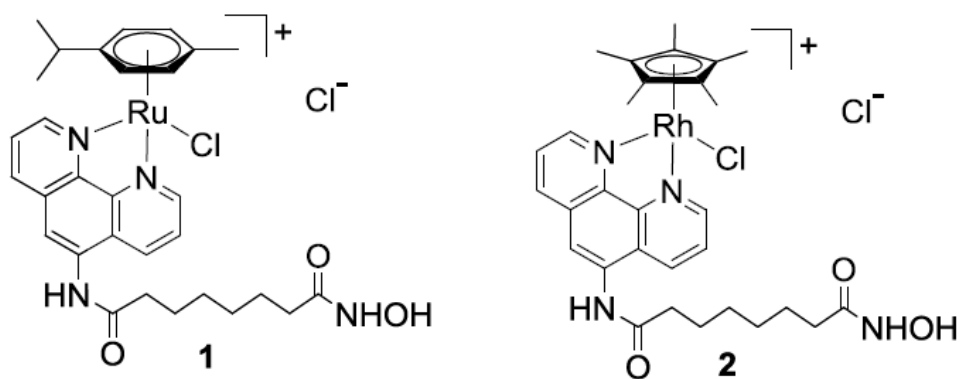
piridin analógja, melyet klinikai vizsgálatoknak is alávetettek. Nagy családot képeznek a fahéjsav hidroxámsav származékai (PDX-101, LBH-589 és NVP-LAQ-824), melyek hematológiai és belső szervi tumorokra gyakorolt hatását klinikai vizsgálatokban kutatták.<sup>99</sup>



12. ábra Klinikai vizsgálatokban használt monohidroxámsavak.<sup>99</sup>

Számos példa szemlélteti, hogy két, külön-külön bioaktivitást mutató molekulának egy fémkomplexben építése, a kiindulási komponensekhez képest hatékonyabb molekulához vezethet. Ezt támasztja alá az a kutatás is, melyben az O,O-kelátor SAHA inhibítort és a DNS interkalátor N,N-donor fenantrolint (phen) Cu(II)-Phen-SAHA vegyes ligandumú komplexbe vitték (inaktiválták), melyből az aktiválódás redukzív környezetben, ahol a központi fémion Cu(I)-é redukálódik, következhet be.<sup>100</sup> Az a stratégia, hogy a hidroxámsav alapú, ezáltal számos fémionnal nagy stabilitású komplexet kialakítani képes gyógyszer molekula, a SAHA, szelektivitásának és hatékonyságának növelésére inert komplexbe kötve, inaktív formájában szállítódjon a célhelyre a 2.1. fejezetben, néhány hivatkozást is bemutatva, a Co(III)/Co(II) komplexeknél is már említésre került.<sup>101</sup>

Természetesen, fémkomplexek esetén a fémion is felelős lehet a rákellenes hatás eléréséért, erre láttunk példát a 2.1. fejezetben is.<sup>43,56,102</sup>

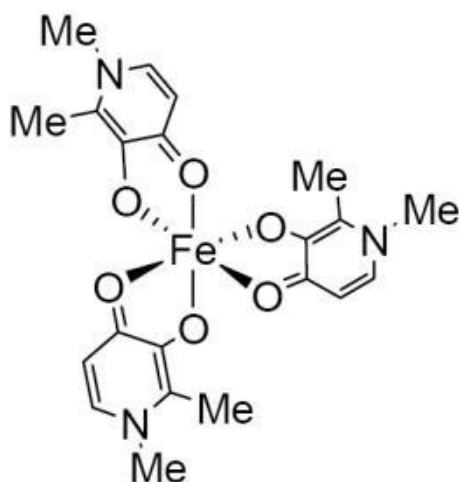


13. ábra A Ru(II) (1) és Rh(III) (2) félszendvics komplexei phenSAHA konjugátummal.<sup>103</sup>

Egyes esetekben a SAHA-val közel azonos inhibíciós képességekkel is találkozhatunk; ilyenek például azok a Ru(II) és Rh(III) félszendvics-típusú vegyületek, (13. ábra), melyekben egy fenantrolinnal szubsztituált SAHA koordinálódik. A ligandumok változatosságának köszönhetően a szerkezetük sokféleképpen módosítható, úgy, hogy a kívánt hatást ériék el. Ebben az esetben a SAHA származék hidroxámsavcsoportját szabad és protonált formában hagyták, azért, hogy könnyedén koordinálódhasson a HDAC enzim aktív centrumában lévő Zn(II) ionhoz.<sup>103</sup>

A következőként említett kutatásban több, kétféle fémiont tartalmazó komplexet állítottak elő. Ezekben egy ciszplatin rész mellett, ahol a planáris Pt(II)-höz két piridinon és hidroxámsav egységet tartalmazó ambidentát kelátképző ligandum koordinálódik gyűrű N-jével, egy hidroxámsavcsoport is található, mely Cu(II)-höz, Ni(II)-höz és Zn(II)-höz koordinálódik. Így hidroxamátként inaktív formában van a komplex HDAC inhibitor része, továbbá a Pt(II) jelenléte növeli a potenciális rákellenes hatást.<sup>86</sup>

A maltol és származékai ugyancsak igen jelentős és gyakori kelátképzők. A maltol O,O donoratomban tartalmazó gyűrűs vegyület, melyet élelmiszeripari adalékként is használnak kellemes illata és édes íze miatt. A hidroxilcsoportjáról proton leadásával létrejövő anionban jelentős a delokalizáció, ami elősegíti az öttagú kelát képzését hard fémionokkal. A koordinációs kémiában széles körben vizsgálták a maltoláto komplexek is, például a Ga(III) komplexéről (8. ábra) a 2.1. fejezetben már volt említés, de származékai talán még sokkal inkább az érdeklődés középpontjába kerültek.<sup>89,96</sup> Ezek közül a maltolgyűrű oxigénjének N-metilcsoportra történő cseréjével jön létre a DFP (lásd 10. ábra), amit talasszémiás, azaz vasfelhalmozódásos betegek kezelésére használnak. A molekula O,O donoratombjaival a sejtben lévő többlet vasionokhoz koordinálódik, azzal komplexet képez, (14. ábra), majd a komplex az emésztőrendszeren át távozik.<sup>104</sup>



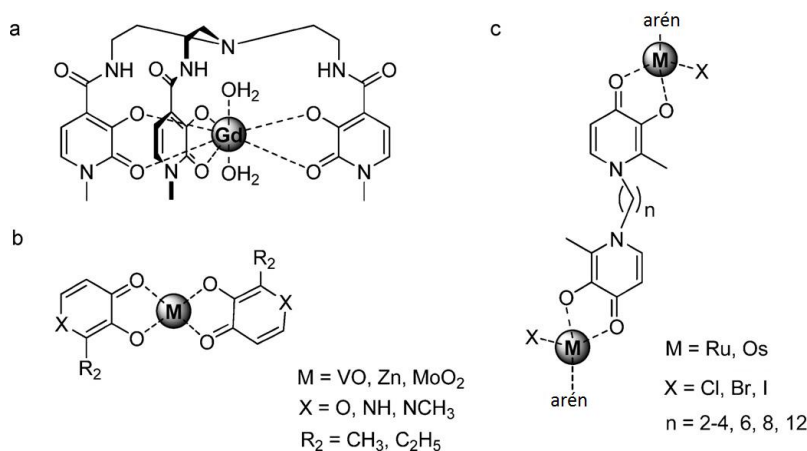
14. ábra A Fe(III)-ion DFP-vel alkotott triszkomplexe.<sup>105</sup>

A Fe(III) ionokon túl egyéb fémionokkal is vizsgálták a DFP kölcsönhatását, mivel egyesek, például az Al(III) és az Pb(II) a szervezetben akumulálódhatnak és komoly neurológiai és emésztőszervrendszeri megbetegedéseket okoznak.<sup>106</sup> A molekula gyűrű N-je szubsztitúciós reakcióban egyszerűen cserélhető más N-alkil típusú vegyületekre, ez nagyszámú és változatos származékok előállítását teszi lehetővé. A ligandum továbbfejlesztése érdekében növelt lipofilitású DFP származékokat állítottak elő, melyek az oldategyensúlyi vizsgálatok alapján nagyobb stabilitású Fe(III) komplexet képeznek, mint az eredeti molekula.<sup>107</sup> Egy másik kutatásban a DFP alapvázat peptidutánzó tulajdonságú szubsztituensekkel látták el. Az így előállított többfogú ligandumok már Al(III), Fe(III) és <sup>67</sup>Ga(III) fémion komplexálására is képesek. Ez magában hordozza a több támadási pontú komplexek lehetséges szintézisét. A komplexképző képesség növelése megvalósítható a többfogú természetes sziderofórok mintájának követésével, azaz több kétfogú csoport kialakításával is, mely során háromszor kétfogú hidroxipiridinon molekularészeket fűznek össze. Az előállított termékek nagyon nagy stabilitású komplexet képeznek Fe(III) ionokkal.<sup>108</sup>

A vasfelhalmozódáson túl a neurodegeneratív betegségek kezelésére is végeztek kísérleteket DFP-vel és származékaival. Az Alzheimer- és a Parkinson-kór esetén egyaránt megjelennek abnormális fehérje aggregátumok és nagy ROS szint is tapasztalható. Mindemellett azt találták, hogy a vas koncentrációja is nagy a beteg idegszövetekben, ami az akumulálódásból adódhat, ennek lehetséges oka a vas metabolizmusának a változása.<sup>109</sup> Az Alzheimer-kór esetén ezidáig nem találtak olyan hatóanyagot, mely a betegséget gyógyítaná csak a tüneteket képesek mérsékelni gyógyszeres kezeléssel. A kelátterápia is felmerült lehetséges megoldásként, ezen belül, ismert fémkelátorokként, a hidroxipiridinon

származékok is vizsgálatra érdemesek.<sup>110</sup> Fontos szempont a kelátképző vér-agy gáton történő átjutása, melyet a D-glükopiranoz-rész hidroxipiridinonhoz történő kapcsolásával sikeresen elértek. A több támadási pontú kelátképző így potenciálisan alkalmas lehet az Alzheimer-kór mellett más Al(III) és Fe(III) akkumulálódásával járó betegségek kezelésére.<sup>111</sup> Az oxidatív stressz fontos szerepet játszik a neurodegeneratív betegségek kialakulásában, ezért a ROS forrása került a kutatás célpontjába. Olyan N-alkil szubsztituált hidroxipiridinonokat állítottak elő, ahol például  $\alpha$ -tokoferol vagy fenol részt tartalmaz a molekula, amelyek jó antioxidánsok és potenciálisan alkalmasak lehetnek az oxigén gyökök dezaktiválására.<sup>112</sup>

A hidroxipiridinonátokkal végzett egy másik kutatási területen nem a káros fémionok komplexálására fókuszálnak, hanem e ligandumok alkalmasan megválasztott fémkomplexeit állítják elő biológiai rendszerekbe történő bejuttatás céljából. Például a 15. ábra (a) része egy olyan Gd komplexet jelöl, melyet, potenciális MRI és PET kontrasztanyagként állítottak elő és vizsgáltak, de más fémionokkal, például Ga(III)-mal is hasonló vizsgálatokat végeztek.<sup>113</sup> Más komplexek központi fémionja Zr, Mo vagy V, ezen komplexek vizsgálata során mérsékelt inzulin utánzó hatásukat állapították meg.<sup>114,115</sup>



15. ábra Hidroxipiridinon tartalmú fémkomplexek (a) Gd-trisz(3,2-HP) MRI kontrasztanyag (b) inzulin utánzó fémkomplexek (c) rákellenes hatású kétfémes M(II)-arén komplexek.<sup>116</sup>

Ahogy korábban írtam, a Ru komplexek rákellenes hatását jelentős érdeklődés övezi, többek között a félszendvics szerkezetű fémorganikus Ru-arén komplexekét is. Ezekben a vegyületekben az arén ligandum mellett a fémionhoz három koordinációs helyen képes ligandum koordinálódni. Ilyen típusú komplex látható a 15.c ábrán, ahol egy hidroxipiridinon származék öttagú kelátot képző O,O donoratombjai mellett egy halogenidion is található a komplexben. A remélt rákellenes hatást bidentát kelátor ligandum használatával kívánták növelni, hiszen így egy komplex segítségével két Ru(II)-arén részt is a sejtbe juttathatóknak vélték.<sup>117</sup>

Fémkomplexekkel kapcsolatos biológiai célzatú kutatásokban az N-donorú kelátképzők is igen gyakoriak. Legegyszerűbb képviselői az alkil-diaminok. A soft karakterű donoratomok készségesen koordinálódnak a soft karakterű fémionokhoz, mint például a Ru-hoz az RM175 (5. ábra) komplexben.<sup>55</sup> A síknégyszetes Pt(II) komplexekben is fontos alkotók a diaminok, például, az 1. ábrán is láthatóan az Oxaliplatinban 1,2-diamino-ciklohexán, a Lobaplatinban pedig 1,2-dimetilamino-ciklobután. Ezen kelátképzők beépítése a monodentát ligandumokhoz viszonyítva, nagyobb hidrolitikus stabilitást és lipofil karakterük miatt jobb membrán áthatoló képességet kölcsönöz ezeknek a rákellenes szereknek.<sup>26</sup>

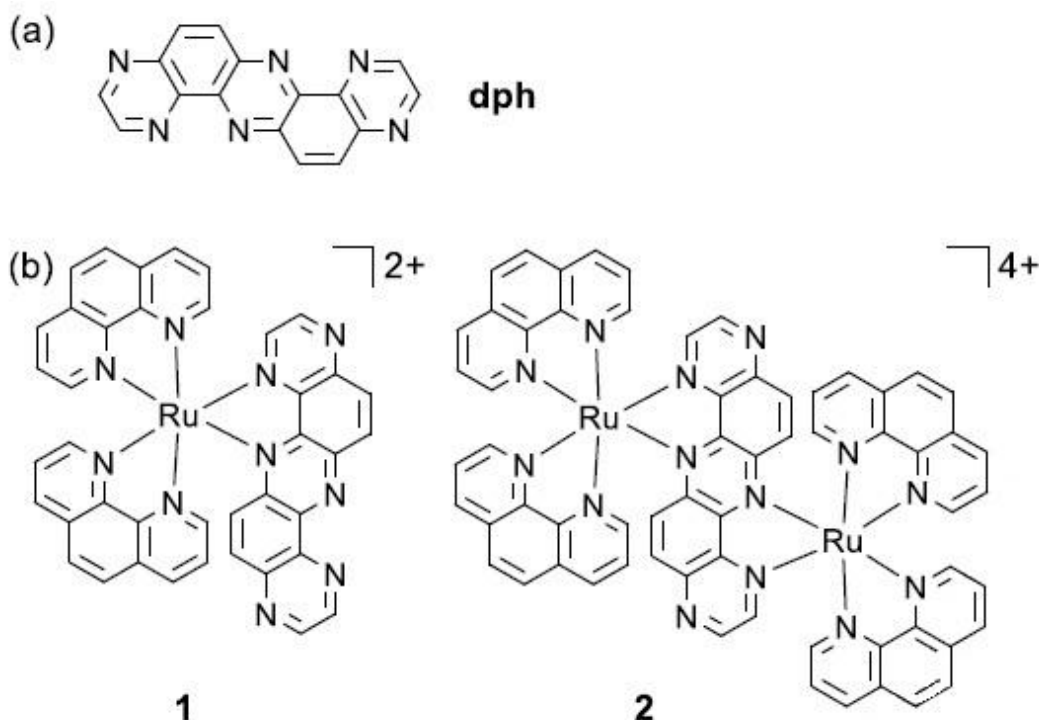
Az N-donorú ligandumok között az irodalomban igen nagyszámú Schiff-bázis fémkomplexeiről találhatunk eredményeket. A vegyületcsalád tagjai gyógyászati szempontból változatos tulajdonságúak, vannak citotoxikus, antibakteriális és antimikobakteriális hatásúak. Néhány jelentős komplex szerkezeti képlete az 5. ábrán szerepel.<sup>55, 60</sup>

Az N-donorú aromás kelátképzők ugyancsak kiemelt fontosságúak, közülük például a 4-N donorú tpa, vagy a 2N-donorú phen és bipy már korábbi példákban is szerepel ebben a fejezetben. Közülük pl. a két N donoratomot tartalmazó phen-ben, ugyanúgy mint bipy-ben a két N-donoratom helyzete öttagú kelát kialakulását teszi lehetővé. Az aromás kelátképzők fontos építőkövei számos ligandumnak, mivel könnyen kapcsolhatóak nagyobb szerves molekulákhoz, melyek így már képesek fémionok komplexálására. Példaképpen kerül említésre az a munka, amelyben olyan artemizin származékokat szintetizáltak bipiridil-egység beépítésével, melyek Rh(III) és Ir(III) félszendvics platinafémeknek hatékony kelátorai lettek. Az artemizinin egy szeszkviterpén lakton típusú vegyület, melyet az ezredforduló után izoláltak egy százszorszép fajtából. A malária kezelésére használják, a félszendvics platinafém komplexek pedig ígéretes rákellenes hatású vegyületek.<sup>118</sup>

A phen az átmenetifémek jól ismert komplexképzője. N,N donoratomjaival öttagú kelátot alkot a fémionnal a merev, planáris, elektronban szegény heteroaromás rendszer. Gyakran képez oktaéderes komplexeket, melyekben egy, kettő vagy három fenantrolin koordinálódik a kationhoz.<sup>119</sup> Fotofizikai tulajdonságai több szempontból előnyösek, mivel amellet, hogy a fenantrolin alapváz fluoreszcens tulajdonságú, az aromás rendszer szubsztituálásával és a pH változtatásával változnak az abszorpciós és emissziós maximumok. Ezáltal fontos információkat nyerhetünk a sejtben lévő ligandum helyzetéről és kémiai környezetéről. A sejtben a phen a DNS kisárcához kötődve gátolja a transzkripciót és ezzel a sejt halálát okozza.<sup>120</sup> A phen nitrogén heteroatomjai miatt jellemzően a softabb karakterű átmenetifémekkel lép kölcsönhatásba. A Fe(II) mellett a Ru(II) komplexeinek is nagy irodalma van. A komplexeket elsősorban potenciálisan rákellenes hatású vegyületekként

vizsgálják, de meghatározó a fémion mellett a ligandum citosztatikus hatása és fotokémiai aktiválhatósága is, ami a szelektivitás növelését segítheti elő.<sup>121</sup>

A Ru(II) ionok oktaédes trisz-komplexet képeznek a fenantrolinnal és származékaival. A telomerek<sup>2</sup> G4s<sup>3</sup> egységei fontos szerepet töltenek be a daganatok kifejlődésében.<sup>17</sup> A DNS-sel és G4s egységgel végzett fotofizikai vizsgálatok eredménye alapján a 16. ábrán látható egy- és kétmagvú komplexek jelentős affinitást mutatnak a G4s egységekhez, ami elővetíti a lehetséges fény hatására aktiválódó rákellenes vegyületek lehetőségét.<sup>122</sup>



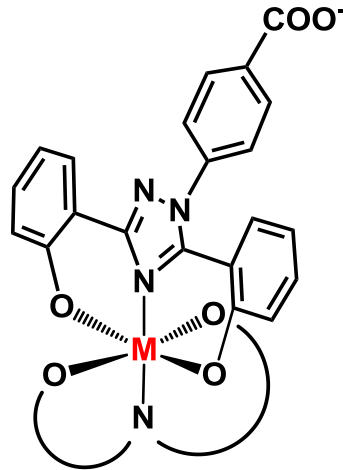
16. ábra Az (a) dipirazin[2,3-a:2'3'-H]fenazin (dph) ligandum, a (b) egymagvú  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{dph})]^{2+}$  **1** és kétmagvú  $[(\text{Ru}(\text{phen})_2)(\text{dph})]^{4+}$  **2** komplexek szerkezete.<sup>122</sup>

A korábban már említett DFP és a desferrioxamin mellett a harmadik és egyben legkevesebb egészségügyi kockázattal járó vasmegkötő a deferasirox (10. ábra), továbbiakban H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>.<sup>123</sup> A donoratompjainak számát és minőségét tekintve is eltér a korábbi ligandumoktól, hiszen a molekula O,N,O heteroatomokkal képez kettőszerhattedagú csatolt kelátot, melynek szerkezete a 17. ábrán látható. A tridentát vegyületet 2005-ben fogadta el az FDA gyógyszerhatóság, melyet tablettaként hoztak forgalomba. A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> tablettát vízben, narancsvagy almalében szuszpendálva kell bevenni. A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> és a desferrioxamin összehasonlításában elmondható, hogy, bár az előbbi előállításának költsége nagyobb, nem kell infúzióként beadni,

<sup>2</sup> A telomer a kromozómát alkotó DNS-szál két végén található rövid, többszörösen ismétlődő szakasz, embernél és állatoknál a TTAGGG kód ismétlődik több ezerszer.<sup>17</sup>

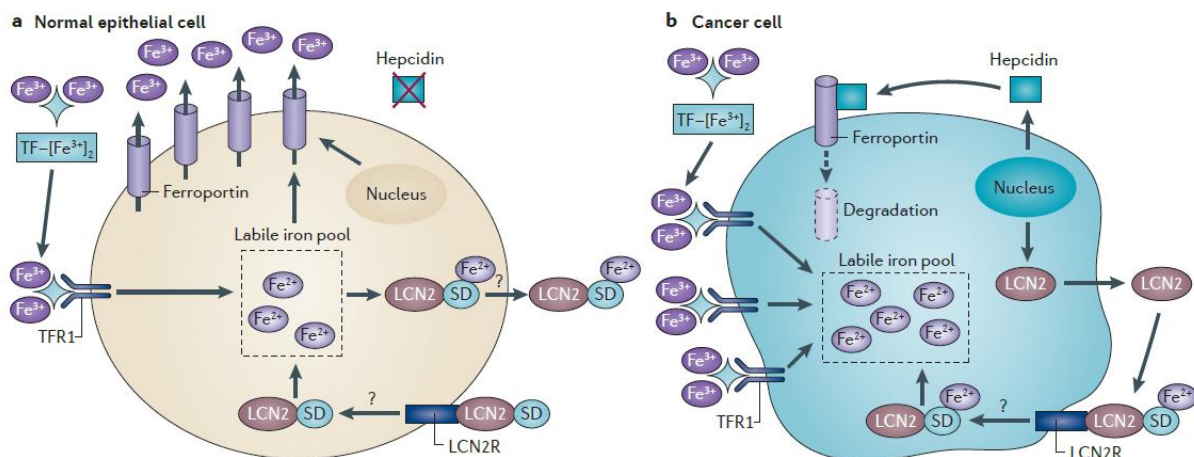
<sup>3</sup> A guanozin molekulák között létrejövő hidrogén-híd kötésekkel, illetve alkálifém-kationokkal stabilizált G-kvartett makrociklus.<sup>17</sup>

ami nagyban csökkenti a járulékos költségeket és a beteg életminőségét is javítja. A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-t a DFP-vel összevetve pedig fontos megemlíteni, hogy a DFP tabletta hosszú távú hatékonyságát beárnyékolja, hogy agranulocitózis, hepatikus fibrózis valamint különböző ízületi betegségek kialakulása hozható összefüggésbe a készítménnyel.<sup>124</sup>



17. ábra Egy oktaédres geometriájú fémion H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-vel képzett biszkomplexének szerkezete, a második ligandum kötémódjának sematikus ábrázolásával.

A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> fent említett kiváló vasmegkötő képességének hatására számos közlemény született, ezek témája jórészt a ligandum fémkomplexeinek vizsgálata. Jelentősek az endogén Ca(II), Mg(II) és Cu(II) ionokkal és a mérgező Al(III) és V(IV) ionokkal végzett oldategyensúlyi és elektrokémiai vizsgálatok.<sup>125,126</sup> Az oldategyensúlyi vizsgálatokat víz/DMSO 1:1 arányú elegyében végezték, mivel a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> ligandum vízben rosszul oldódik. Az eredmények alapján a ligandum, a nagy stabilitású Fe(III)-L<sub>B</sub><sup>3-</sup> komplexben tridentát módon koordinálódik (O,N,O) donoratomjaival.



18. ábra Az egészséges (a) és a rákos sejt (b) vasháztartása.<sup>127</sup>

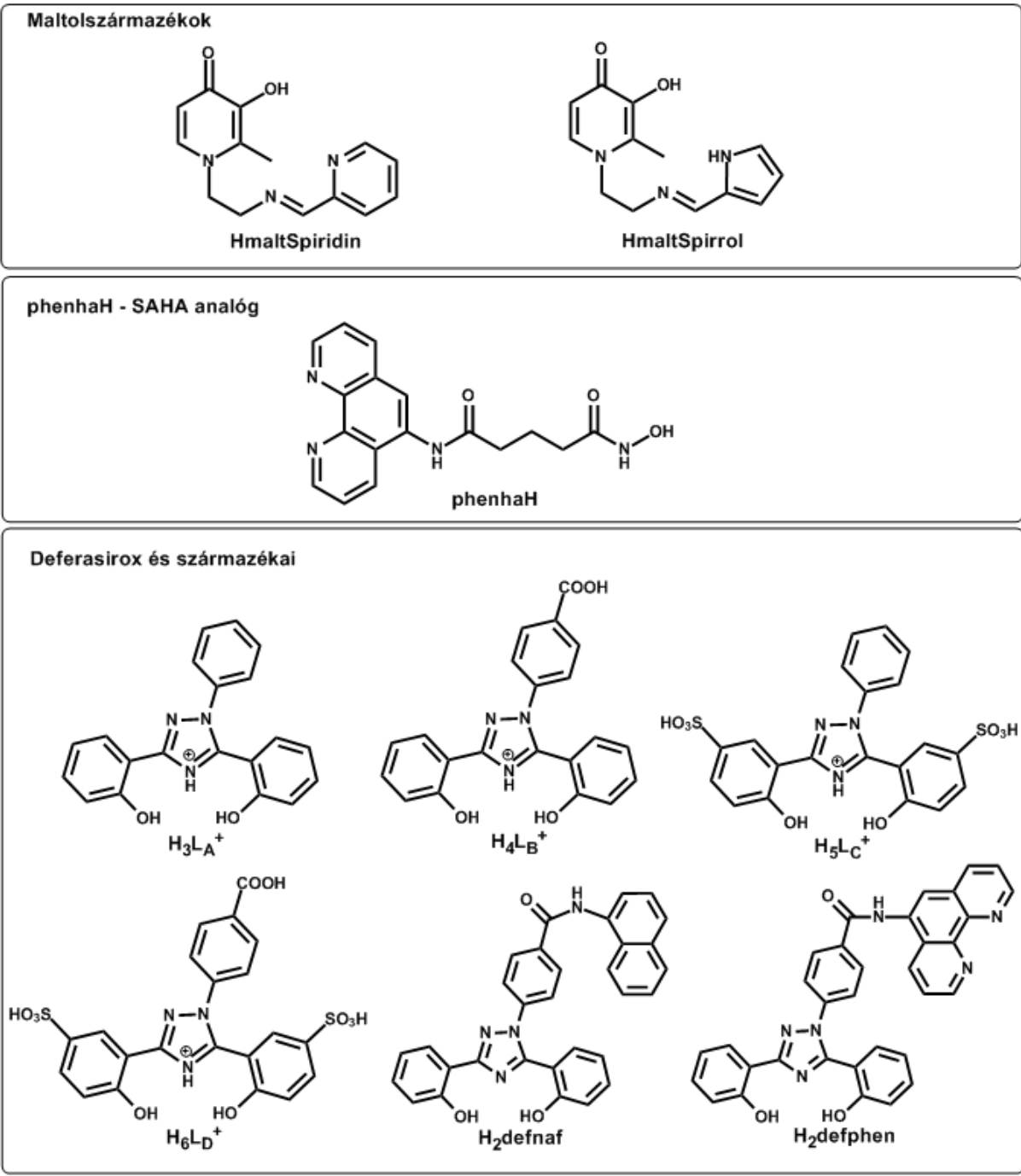
A vas elengedhetetlen a sejt növekedéséhez és osztódásához. Túlzott mennyiségben azonban hozzájárul tumor képződéséhez és növekedéséhez, illetve az áttétek kialakulásához. A rákos és az egészséges sejt vas anyagcseréje nagyban eltér egymástól. A rákos sejt több vasat vesz fel, valamint többet is halmoz fel, mint az egészséges sejt, ezt mutatja be a 18. ábra. Ez a jelentős különbség potenciálisan rákellenes lehet, mivel a vas metabolizmusának gátlásával a rákos sejt életfolyamatait is gátolhatjuk.<sup>127,128</sup> A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> ligandumot is vizsgálták a fent említett körülmények miatt, és nagyszámú rákos sejtvonalon mutatott rákellenes aktivitást.<sup>129</sup> Egereken végzett kísérlet során H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-vel kezelt nyelőcsőrákos egyedek esetén 30-40%-kal kisebb volt a tumor mérete, mint a kontroll csoport esetén. Emellett a tumor vastartalma is jelentősen csökkent. Pozitív hatását tapasztalták leukémia és májdaganat esetén is.<sup>130</sup>

A korunk elvárásainak megfelelően több támadási pontú vegyületek tervezését és kifejlesztését végezték el kutatók, a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> ligandum felhasználásával, amint ez már tárgyalásra került a 2.1 fejezetben a titán potenciális rákellenes komplexeinek bemutatása során.

### 3. Célkitűzések

A bemutatott irodalmi előzmények alapján célul tűztük ki potenciálisan rákellenes hatású néhány fémion komplexeinek az előállítását. A komplexek szintéziséhez a Co(III), Ru(II), Ru(III) és Ga(III) fémionokat választottuk. A Co(III) esetén a célbajuttatás hatékonyságának és a szelektivitás növelését kívántuk elérni olyan prodrug komplexek kifejlesztése révén, melyekben a kinetikailag inert Co(III) komplex központi fémionja csak hipoxiás közegben redukálódhat Co(II)-vé, majd a képződő labilis komplex disszociációja eredményezheti a komponensek aktív formába kerülését. A Ru(II) és Ru(III) rákellenes hatását a sejt DNS-éhez kötődve fejt ki, mivel gátolja a transzkripciót. A Ga(III) vegyületek pedig a feltételezések szerint Fe(III)-függő folyamatokat zavarhatnak meg (iron-mimetic metal) a megnövekedett mennyiségű Fe(III)-at igénylő rákos sejtekben. Távlati célunk pedig a fent említett fémionok felhasználásával kétfémes komplexek kialakítása volt, melyek több támadási pontú vegyületekként funkcionálhatnak.

A komplexek szintéziséhez olyan ligandumokat terveztünk, melyek két fémiont is képesek komplexálni. A szintézisekhez kiindulási anyagként vagy kelátképzőként ismert biológiai hatású ligandumokat választottunk. Ezek között megtalálhatóak (O,O) donoratomúak, mint a maltol származékok, (N,N) donoratomúak, a Schiff bázis típusú vegyületek és a fenantrolin, valamint O-t és N-t egyaránt tartalmazóak, a  $H_3L_B$  és származékai. Az előállított komplexek és ligandumok analitikai jellemzését NMR, elemvizelés, IR, UV-Vis és egykristály röntgendiffrakciós módszerekkel kívántuk elvégezni, valamint a komplexek biológiai tesztje is terveink között szerepelt. Az oldategyensúlyi vizsgálatok segítségével pedig a komplexek vizes közegbeli stabilitásával kapcsolatban szerettünk volna információt nyerni.



19. ábra A PhD értekezésben tárgyalt ligandumok.

## 4. Kísérleti körülmények és vizsgálati módszerek

### 4.1 Felhasznált vegyszerek

A metil-4-(klórformil)butirátot, 1,10-fenantrolint, 5-amino-1,10-fenantrolint, DMAP-t  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ -ot,  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ -ot,  $\text{NaClO}_4$ -ot, piridin-2-karbaldehydet, pirrol-2-karbaldehydet, naftil-amint, O-benzil-hidroxilamin-hidrokloridot, maltot, etilén-diamint,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ot,  $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ -ot,  $\text{CsNO}_3$ -ot,  $\text{CsCl}$ -ot, guanidínium-nitrátot,  $\text{RuCl}_3$ -ot,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -ot és a különböző savakat, lúgokat és oldószereket a Toronto Research Chemicals, Merck, SigmaAldrich, TCI, VWR és Reanal cégektől szereztük be és tisztítás nélkül használtuk. A  $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}_2]_2$ -t,  $[\text{Co}(\text{tren})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ -ot,  $[\text{Co}(\text{tpa})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ -ot,  $\text{Co}(\text{acac})_3$ -ot (acac = acetilacetonát)<sup>131</sup>, 3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1-fenil-1,2,4-triazolt ( $\text{H}_2\text{L}_A$ )<sup>125</sup> és 4-[3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1,2,4-triazol-1-il]benzoesavat ( $\text{H}_3\text{L}_B$ )<sup>125</sup> irodalmi recept alapján állítottuk elő.

### 4.2 Az előállított új anyagok kémiai jellemzése során alkalmazott kísérleti módszerek

#### NMR, IR és ESI-MS mérések

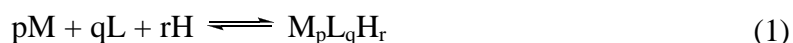
Az NMR mérésekhez Bruker AM 360 MHz FT-NMR vagy DRX 400 MHz FT-NMR spektrométereket használtunk. A méréseket szobahőmérsékleten végeztük, oldószerként  $\text{D}_2\text{O}$ -t és  $d^6$ -DMSO-t alkalmazva. A kalibrációhoz az adott deuterált oldószer jelét használtuk. Az IR spektrumokat Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC műszeren rögzítették KBr pasztilla formájában a Szerves Kémiai Tanszéken, a Debreceni Egyetemen. Az ESI-TOF MS méréseket Bruker micrOTOF-Q tömegspektrométeren végezték a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken, a Debreceni Egyetemen. A minták koncentrációja 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  volt, oldószerként metanolt használtunk. A műszer elektropray ionforrással szerelt, melynek feszültsége 4 kV. A folyadék áramlási sebessége 4,0 mL/min volt, a szárítási hőmérséklet pedig 200 °C. A készülék kalibrációjához külső kalibrációs módszert alkalmaztunk, melyhez nátrium-formiát oldatot használtunk. A spektrumok kiértékelését a DataAnalysis 4.4 szoftverrel végeztük, mely a Bruker terméke. A mintákat fecskendővel közvetlen juttattuk az ESI tömegspektrométerbe.

## Ciklikus voltammetriás vizsgálatok

A ciklikus voltammetriás méréseket a 200 – -1400 mV-ig terjedő feszültség tartományban, H<sub>2</sub>O:MeOH 1:1 arányú elegyében és szobahőmérsékleten végeztük. A vizsgálatokhoz BASi Epsilon Eclipse három elektródos készüléket használtunk, mely tartalmaz egy Ag/AgCl/3 M KNO<sub>3</sub> referenciaelektrodot ( $E_{1/2} = 209$  mV, NHE), egy platinaszál ellenelektrodot (ALS Co. Japan), valamint egy glassy carbon (CHI104) munkaelektrodot. A mintákat mérés előtt argon gázzal oxigén- és CO<sub>2</sub>-mentesítettük. A minták koncentrációja 1 mM volt, a pásztázási sebességet a 10-500 mV/s tartományon belül változtattuk. A mérések során 0,20 M KNO<sub>3</sub> ionerősséget használtunk. A készülék kalibrálására K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] vizes oldatát használtuk, ahogyan azt korábban megjelent cikkünkben leírtuk.<sup>132</sup>

## pH-potenciometria

Az oldatfázisban történő komplexképződési folyamatok egyensúlyi vizsgálatának egyik általánosan használt módszere. A pH-potenciometriát akkor alkalmazhatjuk, ha a komplexképződési reakciót pH effektus kíséri, vagyis ha a ligandum protonálódási folyamataira a fémion hatással van. A módszerrel a képződő komplexek összetételét, valamint stabilitási állandóit határozhatjuk meg. A lejátszódó komplexképződés az alábbi egyenlettel írható le:



ahol M = fémion, L = ligandum, H = proton, p,q és r pedig sztöchiometriai számok. A képződő komplexek stabilitási állandóinak értékét az alábbi egyenlettel definiálhatjuk:

$$\beta_{pqr} = \frac{[M_pL_qH_r]}{[M]^p[L]^q[H]^r} \quad (2)$$

ahol  $\beta_{pqr}$  a stabilitási állandó.

Amennyiben a vizsgált rendszer csak fémionot, ligandumot és protont tartalmaz, akkor a rendszert háromkomponensűnek tekinthetjük, és a komponensekre felírható anyagmérlegek az alábbiak:

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

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

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

Amennyiben a ligandum protonált formája és a fémionnal alkotott komplexe között mérhető versengés van, akkor a komplexek stabilitási állandóit megkaphatjuk a mért titrálási görbék elemzésével.

A stabilitási állandók meghatározására a PSEQUAD nevű programot használtuk.<sup>133</sup> A diffúziós potenciál kiküszöbölésére és a mért pH-értékből a  $H^+$ -koncentráció számolására az Irving és munkatársai által alkalmazott módszert alkalmaztuk. A PSEQUAD program használatához nélkülözhetetlen a teljesen deprotonált ligandum, a fémion és a proton koncentrációja, térfogat-pH kísérleti adatpárok, a  $M_pA_qH_r$  fémkomplexek valamint a hidroxokomplexek száma, az asszociátumok összetétele, az ismert és az ismeretlen (közelítő) stabilitási szorzatok és a különböző állandók, pl. a vízionszorzat, az Irving-féle korrekciós tényező, és a mérőoldat koncentrációja.<sup>134</sup>

A PSEQUAD a kiindulási adatokat figyelembe véve, Newton–Raphson iterációval végzi el a közelítést. Az összes megadott pH-érték esetén kiszámolja az összes képződő részecske egyensúlyi koncentrációját és az adott pontokhoz tartozó standard deviáció értékét. Az iterációsorozat végén kapjuk meg a finomított stabilitási állandókat.

Lehetséges, hogy egy rendszer több, kémiaileg lehetséges modellel is egyformán jól megadható, esetleg két részecske képződése azonos pH-effektussal jár és ezzel a módszerrel egymástól nem tudjuk megkülönböztetni őket. Továbbá a meghatározott stabilitási állandók nem adják meg a komplex geometriáját, sem azt, hogy a képződő komplexekben milyen kötésmód valósul meg.

### **Biológiai vizsgálatok**

A biológiai vizsgálatokba bevont fémkomplexek *in vitro* rákellenes hatását Prof. Jana Kasparkova és munkatársai határozták meg MTT teszt alkalmazásával. HeLa, MCF-7, MDA-MB-231 és HCT116 sejtvonalakon vizsgálták a komplexek hatékonyságát, a kapott eredményeket a ciszplatin azonos körülmények esetén mért eredményeivel is összehasonlítottuk. A vizsgált komplexek különböző koncentrációjú oldatait 72 órán keresztül 96 mélyedést tartalmazó sejttenyésztő edényben inkubálták a modell ráksejtekkel, majd hozzáadták az MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) oldatot. Ezt követően eltávolították a sejteket tápláló közeget és a felvett festékanyag mennyiségét fotometriás módszerrel mérték meg, a ciszplatinnal kezelt sejtekkel összehasonlítva. Az 540

nm-en mért abszorbancia értékek egyenesen arányosak voltak az élő sejtek számával. A citotoxicitás értékeket  $IC_{50}$  értéként adtuk meg  $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$  egységben kifejezve. Az  $IC_{50}$  a vizsgált fémkomplexek illetve a ciszplatin azon koncentrációja, amely esetén a rákos sejtek 50%-ának növekedése gátolt.<sup>135</sup>

### **Egykristály röntgendiffrakció**

A röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat segítségével atomi szinten tanulmányozhatjuk a kristályos anyagok összetételét, továbbá meghatározhatjuk az alkotó atomok kötőszögeit, illetve kötéstávolságait, ezáltal a vizsgált vegyület pontos szerkezetét is megadhatjuk. A módszer esetén meghatározó, hogy a méréshez egykristályt kell előállítani a vizsgálni kívánt anyagból.

A módszer alapja, hogy amennyiben röntgensugarakat bocsátunk keresztül a kristályos anyagon, akkor azok elhajlást szenvednek, és interferencia lép fel a sugárzás hullámtermészetéből fakadóan. Az interferencia feltétele, hogy az alkalmazott röntgensugárzás hullámhosszával a kristályok rácsállandói nagyságrendileg azonosak legyenek. A kapott interferencia kép elemzésével atomi szinten meghatározható a kristályos anyag szerkezete.

Az előállított egykristályokat lassú bepárlás során állítottuk elő, vizsgálatukat a Bruker-D8 Venture diffraktométerrel végeztük. Az adatok feldolgozása az APEX3 programmal történt. A komplexek szerkezeti ábráinak készítéséhez és a kötéstávolságok, valamint a kötőszögek meghatározásához a Mercury 3.8 nevű programot használtuk.<sup>136</sup>

## 4.3 A ligandumok és fémkomplexeik előállítása

### 4.3.1 Maltolszármazékok előállítása

(1-(2-aminoetil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on)2HCl (**HmaltEtN**)

8,00 g (63,40 mmol) maltolt és 3,34 mL etilén-diamint 100 mL vízben oldottuk fel. A reakcióelegyet két órán át refluxoltattuk. Ezután hagytuk szobahőmérsékletűre hűlni, majd 4 C°-on tároltuk egy napig, ekkor fehér kristályos anyag vált ki, melyet szűrtünk, majd vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 7,86 g, 73,7%. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO) δ/ppm = 10,44 (s, 1H, NH); 8,57 (m, 3H, NH); 8,32 (d, 1H, Ar-H); 7,35 (d, 1H, Ar-H); 4,62 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,21 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

3-hidroxi-2-metil-1-(2-((piridin-2-il-metilén)amino)etil)piridin-4(1H)-on (**HmaltSpiridin**)

1,00 g (4,15 mmol) HmaltEtN·2HCl-t 100 mL metanolban feloldottunk, majd 0,90 g (8,30 mmol) nátrium-metilátot és 0,40 cm<sup>3</sup> (4,15 mmol) piridin-karbaldehydet adtunk az elegyhez. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd szárazra pároltuk. A szilárd anyagot 13 mL vízből átkristályosítottuk. A hűtés hatására kiváló fehér színű pelyhes anyagot leszűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,68 g, 63,4%. <sup>1</sup>H-NMR: (360 MHz, DMSO): δ/ppm = 8,62 (d, 1H, Ar-H); 8,24 (s, 1H, Ar-H); 7,90 (d, 2H, Ar-H); 7,55 (d, 1H, Ar-H); 7,47 (t, 1H, Ar-H); 6,06 (d, 1H, Ar-H); 4,31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

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

0,20 g (0,83 mmol) HmaltEtN·2HCl-t 25 mL metanolban oldottunk fel, majd hozzáadtunk 0,18 g (1,66 mmol) nátrium-metilátot és 0,079 g (0,83 mmol) pirrol-karbaldehydet. 6 órán át refluxoltattuk az elegyet, majd szárazra pároltuk. A szilárd anyagot 5 mL vízből átkristályosítottuk. A hűtés hatására kiváló halványsárga szilárd anyagot kiszűrtük és vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,12 g, 59,7%. <sup>1</sup>H-NMR: (360 MHz, DMSO): δ/ppm = 11,40 (s, 1H, N-H); 7,93 (s, 1H, C-H); 7,51 (d, 2H, Ar-H); 6,89 (d, 1H, Ar-H); 6,42 (d, 1H, Ar-H); 6,05 (t, 2H, Ar-H); 4,19 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,32 (s).

### 4.3.2 A phenhaH és fémkomplexeinek előállítása

#### Metil-5-((1,10-fenantrolin-5-il)amino)-5-oxopentanoát

A vegyület előállítása részben módosított irodalmi recept alapján történt.<sup>137</sup> 1,925 g (0,01 mol) 5-amino-1,10-fenantrolint és 122 mg (0,1 mmol) DMAP-t 70 mL vízmentes DMF-ben oldottunk fel szobahőmérsékleten, nitrogen atmoszféra alatt. Ehhez adtuk hozzá egy órán keresztül csepegtetve a 30 mL vízmentes DMF-ben feloldott 1,52 mL (0,01 mol) metil-4-(klórfórmil)butirátot. A reakcióelegyet 8 órán keresztül kevertettük, majd 10 mL-re pároltuk. A folyadékhoz 100 mL vízmentes Et<sub>2</sub>O-t adtunk, majd 4 °C-on tároltuk egy éjszakán át. Hűtés és eldörzsölés hatására bézs színű szilárd anyaghoz jutottunk. A szilárd anyagot szűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 3,233 g, 99 % <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ/ppm = 9,20 (d, 1H, Ar-H); 9,13 (d, 1H, Ar-H); 8,92 (d, 1H, Ar-H); 8,75 (d, 1H, Ar-H); 8,19 (s, 1H, Ar-H); 8,16 (m, 1H, Ar-H); 8,09 (m, 1H, Ar-H); 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,75 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,61 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### N<sup>17</sup>-Hidroxi-N<sup>11</sup>-(1,10-fenantrolin-5-il)-pentándiamid, phenhaH (1)

1,246 g (3,84 mmol) metil-5-((1,10-fenantrolin-5-il)amino)-5-oxopentanoátot 10 mL vízmentes MeOH-ban oldottunk fel nitrogén atmoszféra alatt, aztán 0 °C-ra hűtöttük. Az elegy pH-ját 0,3 M-os KOH/MeOH oldattal 9-re állítottuk be. 0,483 g (6,91 mmol) NH<sub>2</sub>OH·HCl-ot és 0,542 g (9,63 mmol) KOH-ot külön-külön feloldottunk 5-5 mL MeOH-ban, azután 0 °C-ra hűtöttük. A NH<sub>2</sub>OH·HCl és a KOH oldatokat összeöntöttük, majd az észter oldatához szűrtük. Az elegyet 12 órán át kevertettük, azután 1 M-os HCl oldattal a pH-ját semlegesre állítottuk. A kivált bézs anyagot szűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,60 g (48 %) <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ/ppm = 9,07 (d, 1H, Ar-H); 9,00 (d, 1H, Ar-H); 8,72 (d, 1H, Ar-H); 8,59 (d, 1H, Ar-H); 8,03-7,93 (m, 3H, Ar-H); 2,64 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,30 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,04 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ/ppm = 172,3 (C<sup>12</sup>); 165,4 (C<sup>16</sup>); 149,0 (C<sup>2</sup>); 146,0 (C<sup>9</sup>); 141,0 (C<sup>4</sup>); 140,0 (C<sup>1'</sup>); 135,1 (C<sup>5</sup>); 133,3 (C<sup>10'</sup>); 129,2 (C<sup>6'</sup>); 125,1 (C<sup>4'</sup>); 125,0 (C<sup>7</sup>); 118,4 (C<sup>8</sup>); 106,9 (C<sup>3</sup>); 99,3 (C<sup>6</sup>); 35,1 (C<sup>13</sup>); 33,0 (C<sup>15</sup>); 20,5 (C<sup>14</sup>). MS (ESI, pozitív ion): m/z: 325,1267 (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 325,1295; [phenhaH+H]<sup>+</sup>), 347,1086 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na: 347,1115; [phenhaH+Na]<sup>+</sup>), 363,0826 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>K: 363,0854; [phenhaH+K]<sup>+</sup>), 369,2374 (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>: 369,0934; [phenha+2Na]<sup>+</sup>).

[Co(tpa)(phenha)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (2)

0,110 g (0,339 mmol) phenhaH-t és 0,167 g (0,339 mmol) [Co(tpa)Cl<sub>2</sub>]Cl·H<sub>2</sub>O-t feloldottuk 20 mL MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1 arányú elegyében. Ehhez 13,6 mg (0,339 mmol) NaOH-ot adtunk melyet szintén MeOH:H<sub>2</sub>O elegyében oldottunk fel. A lila elegyet 60 °C-on 3 órán át kevertettük. A szobahőmérsékletű elegyhez 0,095 g (0,678 mmol) NaClO<sub>4</sub>-ot adtunk. Az elegyet 5 mL-re pároltuk. Szobahőmérsékleten törénő állás hatására lila kristályok váltak ki, melyeket szűrtünk és vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 0,21 g (63 %) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 13,20 (s, 1H, NH); 9,17 (m, 3H, Ar-H); 8,59 (m, 4H, Ar-H); 8,15 (m, 4H, Ar-H); 7,80 (m, 4H, Ar-H); 7,71 (m, 4H, Ar-H); 7,40 (m, 1H, Ar-H); 5,64 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>); 5,22 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>) 2,22 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3445,21; 3079,76; 2933,20; 1610,27; 1094,40; 771,39; 622,90. Számított összetétel: C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>11</sub>·0,5·CH<sub>3</sub>OH·1,5H<sub>2</sub>O·NaCl: C, 43,82, H, 3,94, N, 11,52 %. Mért: C, 43,76, H, 3,80, N, 11,36 %. MS (ESI, pozitív ion): m/z: 671,192 (C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>: 671,190; [Co(tpa)(phenha)-H]<sup>+</sup>), 771,148 (C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>: 771,163; [Co(tpa)(phenha)(ClO<sub>4</sub>)]<sup>+</sup>).

[(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tren)]Cl(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (3)

0,100 g (0,163 mmol) [(η<sup>6</sup>-p-cym)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-t és 0,106 g (0,327 mmol) phenhaH-t feloldottunk 5 mL MeOH-ban, majd 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az elegyhez 0,108 g (0,327 mmol) [Co(tren)Cl<sub>2</sub>]Cl 1 mL-es vizes oldatát, majd 0,018 g (0,327 mmol) KOH 5 mL-es MeOH-os oldatát adtuk hozzá. Az elegyet 60 °C-on 4 órán át kevertettük. A szobahőmérsékletűre hűtött reakcióelegyhez 0,160 g (0,981 mmol) NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 5 mL-es MeOH-os oldatát adtuk. Az elegy lassú bepárlásának hatására zöld színű szilárd anyag vált ki, melyet kiszűrtünk, vízzel mostunk, majd MeOH:acetonitril 1:1 arányú elegyből átkristályosítottuk. A kiváló anyagot szűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,220 g (55 %) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 11,96 (d, 1H, NH); 10,60 (m, 1H, NH); 9,96 (d, 1H, Ar-H); 9,83 (d, 1H, Ar-H); 9,11 (m, 1H, Ar-H); 8,86 (d, 1H, Ar-H); 8,51 (d, 1H, Ar-H); 8,21 (t, 1H, Ar-H); 8,11 (t, 1H, Ar-H); 6,34 (d, 2H, Ar-H); 6,11 (d, 2H, Ar-H); 5,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 4,88 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>); 3,62 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>); 3,16 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>); 2,99 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>); 2,68 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>); 2,32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,17 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,94 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>); 0,91 (m, 7H, -CH, -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3407,6; 3233,07; 1631,48; 1533,13; 1159,01; 842,74; 558,29. Számított összetétel: C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuCl<sub>2</sub>P<sub>2</sub>F<sub>12</sub>·4H<sub>2</sub>O: C, 33,12, H, 4,63, N, 9,36 %. Mért: C, 33,16, H, 4,22, N, 9,37 %. MS (ESI, pozitív ion): m/z: 399,087 (C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuCl: 399,088; [(η<sup>6</sup>-p-

cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tren)-H]<sup>2+</sup>), 943,130 (C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuClPF<sub>6</sub>: 943,140; [(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tren)(PF<sub>6</sub>)-H]<sup>+</sup>), 1089,111 (C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuClP<sub>2</sub>F<sub>12</sub>: 1089,112; [(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tren)(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

[(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tpa)](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub> (**4**)

0,129 g (0,211 mmol) [Ru(η<sup>6</sup>-p-cym)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-t és 0,137 g (0,422 mmol) phenhaH-t feloldottunk 10 mL MeOH-ban, majd 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az elegyhez 0,208 g (0,422 mmol) [Co(tpa)Cl<sub>2</sub>]Cl-ot, majd 0,024 g (0,422 mmol) KOH 5 mL-es MeOH-os oldatát adtuk hozzá. Az elegyet 60 °C-on 4 órán át kevertettük. A szobahőmérsékletre hűtött reakcióelegyhez 0,206 g (1,27 mmol) NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 5 mL-es MeOH-os oldatát adtuk. Az elegy lassú bepárlásának hatására zöld színű szilárd anyag vált ki, melyet szűrtünk, majd MeOH:acetonitril 1:1 arányú elegyből átkristályosítottuk. A kiváló anyagot szűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,305 g (52 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 12,86 (s, 1H, NH); 10,55-10,31 (m, 1H, NH); 9,96 (m, 1H, Ar-H); 9,83 (m, 1H, Ar-H); 9,17 (m, 1H, Ar-H); 8,90-8,61 (m, 2H, Ar-H); 8,61-8,40 (m, 2H, Ar-H); 8,33 (s, 1H, Ar-H); 8,12 (m, 4H, Ar-H); 7,98 (q, 1H, Ar-H); 7,78 (t, 2H, Ar-H); 7,69 (m, 2H, Ar-H); 7,61 (m, 1H, Ar-H); 7,40 (m, 1H, Ar-H); 6,34 (m, 2H, Ar-H); 6,10 (m, 2H, Ar-H); 5,59-4,75 (m, 6H, Ar-H); 2,70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 2,61 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>); 2,33 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>); 2,17 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,94 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>); 1,55 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>); 0,91 (m, 7H, -CH, -CH<sub>3</sub>). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3444,24, 1639,20, 1464,67, 1315,21, 846,60, 558,29. Számított összetétel: C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>ClCoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuP<sub>3</sub>F<sub>18</sub>·2H<sub>2</sub>O: C, 38,22, H, 3,63, N, 7,92 %. Mért: C, 38,40, H, 3,70, N, 7,97 %. MS (ESI, pozitív ion): m/z: 471,090 (C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>ClCoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Ru: 471,088; [(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tpa)-H]<sup>2+</sup>), 1087,140 (C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>ClCoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuPF<sub>6</sub>: 1087,140; [(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tpa)(PF<sub>6</sub>)-H]<sup>+</sup>), 1233,112 (C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>ClCoN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>RuP<sub>2</sub>F<sub>12</sub>: 1233,112; [(η<sup>6</sup>-p-cym)Ru(Cl)(phenha)Co(tpa)(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

### 4.3.3 A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> és gyűrűn szubsztituált származékai valamint fémkomplexeik

3,5-bisz(2-hidroxi-5-szulfofenil)-1-fenil-1,2,4-triazol (H<sub>4</sub>L<sub>C</sub>)

1,00 g (3,04 mmol) H<sub>2</sub>L<sub>A</sub>-ot 4 mL cc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-ba mértünk, aztán a reakcióelegyet 130 °C-on három óráig melegítettük. Az elegy lehülése után 3 mL vizet adtunk hozzá. Ennek hatására másnapra fehér krémes szilárd anyag vált ki, amit szűrtünk, majd vízből átkristályosítottunk. A kivált terméket kiszűrtük és vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 0,561 g (30 %). Az

egy kristályt a termék NaCl-ot tartalmazó vizes oldatának lassú bepárlása során nyertük.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 8,32 (d, 1H, Ar-H); 7,77 (d, 1H, Ar-H); 7,59 (m, 2H, Ar-H); 7,45 (m, 5H, Ar-H); 6,99 (d, 1H, Ar-H); 6,85 (d, 1H, Ar-H). IR (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3395,07; 1620,88; 1416,46; 1311,36; 1171,54; 1027,87; 834,06; 593,01. MS (ESI, negatív ion): m/z: 243,5081 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$ : 243,5078;  $[\text{H}_2\text{L}_\text{C}]^{2-}$ ).

#### 4-[3,5-Bisz(2-hidroxi-5-szulfofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]benzoesav ( $\text{H}_3\text{L}_\text{D}$ )

1,00 g (2,68 mmol)  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$ -t 4 mL cc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -ba mértünk, aztán a reakcióelegyet 130 °C-on három óráig melegítettük. Az elegy lehülése után 3 mL vizet adtunk hozzá. Ennek hatására másnapra fehér krémes szilárd anyag vált ki, amit szűrtünk, majd vízből átkristályosítottunk. A kivált terméket kiszűrtük és vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 0,472 g (27 %). Az egy kristályt a termék NaCl-ot tartalmazó vizes oldatának lassú bepárlása során nyertük.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 10,34 (s, 1H, OH); 8,34 (d, 1H, Ar-H); 8,01 (d, 2H, Ar-H); 7,84 (d, 1H, Ar-H); 7,60 (m, 4H, Ar-H); 6,99 (d, 1H, Ar-H); 6,83 (d, 1H, Ar-H). IR (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3420,14; 1720,19; 1616,06; 1294,97; 1226,5; 1166,72; 1031,73; 832,13; 674,96; 591,08. MS (ESI, negatív ion): m/z: 265,5024 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$ : 265,5027;  $[\text{H}_3\text{L}_\text{D}]^{2-}$ ).

#### $\text{K}_3[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2]$

0,60 g (1,61 mmol)  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$ -t és 0,167 g (0,801 mmol)  $\text{RuCl}_3$ -ot 180 mL MeOH-ban oldottunk fel, majd 3,36 g (24,15 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ot adtunk az elegyhez, melyet 24 órán át forraltunk. Az elegyet szárazra pároltuk, aztán 30 mL vízben feloldottuk. Szobahőmérsékleten történő állás során fekete krémszerű szilárd anyag vált ki, melyet kiszűrtünk aztán vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 0,298 g (42 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 8,01 (d, 2H, Ar-H); 7,82 (d, 4H, Ar-H); 7,42 (d, 4H, Ar-H); 7,32 (t, 2H, Ar-H); 7,11 (m, 2H, Ar-H); 7,05 (t, 2H, Ar-H); 6,98 (m, 4H, Ar-H); 6,37 (d, 4H, Ar-H). IR (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3397,96; 3197,4; 2310,3; 1601,59; 1455,99; 1377,89; 882,27; 704,86. MS (ESI, negatív ion): m/z: 421,5400 ( $\text{C}_{42}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_8\text{Ru}$ : 421,5400;  $[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2+\text{H}]^{2-}$ ), 844,0871 ( $\text{C}_{42}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_8\text{Ru}$ : 844,0873;  $[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2]^{3-}$ ). Számított összetétel  $\text{C}_{42}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_8\text{RuK}_3$ : C, 52,60, H, 2,52, N, 8,76 %. Mért: C, 52,31, H, 2,68, N, 8,67 %.

### K[Co(L<sub>A</sub>)<sub>2</sub>]

0,30 g (0,917 mmol) H<sub>2</sub>L<sub>A</sub>-t és 0,163 g (0,454 mmol) Co(acac)<sub>3</sub>-ot 20 mL MeOH-ban oldottunk fel, majd 3,76 g (27,51 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot adtunk az elegyhez és 6 órán át forraltuk. Az elegyet szárazra pároltuk, aztán vízmentes acetonban feloldottuk a szilárd anyagot. Az oldhatatlan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot kiszűrtük. Az oldószer lassú párolgásával barna mikrokristályos anyag vált ki, melyet szűrtünk és vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 0,154 g (45 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7,83 (d, 2H, Ar-H); 7,74 (m, 10H, Ar-H); 6,74 (d, 2H, Ar-H); 6,62 (t, 2H, Ar-H); 6,56 (t, 2H, Ar-H); 6,37 (t, 2H, Ar-H); 6,1 (m, 6H, Ar-H). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3397,96; 3052,76; 2570,65; 1895,68; 1560,13; 1475,28; 1266,04; 981,59; 755,96. MS (ESI, negatív ion): m/z: 713,1356 (C<sub>40</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Co: 713,1353; [Co(L<sub>A</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>). Számított összetétel C<sub>40</sub>H<sub>26</sub>CoN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>K: C, 63,83, H, 3,48 N, 11,17 % Mért: C, 63,48, H, 3,65, N, 11,02 %.

### K<sub>3</sub>[Co(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>]

0,30 g (0,804 mmol) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-t és 0,143 g (0,402 mmol) Co(acac)<sub>3</sub>-ot 20 mL MeOH-ban feloldottunk és 3,33 g (24,12 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot adtunk az elegyhez, melyet 6 órán át forraltunk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk és a szilárd anyagot 15 mL vízben feloldottuk. Szobahőmérsékleten történő állás során fekete szilárd anyag vált ki. A terméket szűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,119 g (37 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8,12 (d, 4H, Ar-H); 7,83 (d, 2H, Ar-H); 7,61 (d, 4H, Ar-H); 6,76 (d, 2H, Ar-H); 6,61 (t, 2H, Ar-H); 6,55 (t, 2H, Ar-H); 6,36 (t, 2H, Ar-H); 6,10 (m, 6H, Ar-H). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3384,46; 1601,59; 1561,09; 1381,75; 1146,47; 981,59; 847,56; 757,89. MS (ESI, negatív ion): m/z: 801,1158 (C<sub>42</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Co: 801,1150; [Co(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>+2H]<sup>-</sup>), 400,0545 (C<sub>42</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Co: 400,0538; [Co(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>2-</sup>). Számított összetétel C<sub>42</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>CoK<sub>3</sub>: C, 55,02, H, 2,64, N, 9,17 % Mért: C, 54,81, H, 2,90, N, 9,27 %.

### (guanidínium)Na<sub>2</sub>[Ga(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>]

0,50 g (1,34 mmol) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-t és 0,171 g (0,67 mmol) Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-ot oldottunk fel 30 mL H<sub>2</sub>O és 120 mL MeOH elegyében. Az opálos elegyhez 8 óra alatt összesen 0,30 g (2,83 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot adtunk 0,03 g-os adagokban a 8-as pH eléréséig. Miután a reakcióelegyet 16 órán át forraltuk, szárazra pároltuk, majd 20 mL vízben feloldottuk. Ehhez a vizes oldathoz adtuk hozzá a 0,082 g (0,67 mmol) guanidínium-nitrátot. Az elegyet ezután 5 mL térfogatra

pároltuk. 4 °C-on fehér kristályok jelentek meg. A szilárd anyagot szűrtük, majd 50 mL acetonnal mostuk. A terméket vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,336 g (58 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8,11 (d, 4H, Ar-H); 7,86 (s, 6H, NH); 7,81 (d, 2H, Ar-H); 7,58 (d, 4H, Ar-H); 6,85 (t, 2H, Ar-H); 6,78 (t, 2H, Ar-H); 6,71 (d, 2H, Ar-H); 6,42 (t, 2H, Ar-H); 6,15 (t, 2H, Ar-H); 6,04 (t, 4H, Ar-H). IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3420,14; 2371,05; 1604,48, 1461,78, 1261,22; 841,78; 759,82. MS (ESI, negatív ion): m/z: 405,0494 (C<sub>42</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Ga: 405,0500; [Ga(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>2-</sup>), 811,1078 (C<sub>42</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Ga: 811,1073; [Ga(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>+2H]<sup>-</sup>). Elméleti összetétel C<sub>43</sub>H<sub>30</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>GaNa<sub>2</sub>: C, 56,35, H, 3,30, N, 13,76 %. Mért: C, 55,98, H, 3,48, N, 13,54 %.

#### 4.3.4 Karbonil szénatomon szubsztituált H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-származékok és fémkomplexeik

##### 4-(3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-fenoxibenzamid (H<sub>2</sub>defHAOBz)

0,13 g (0,351 mmol) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-hez 2,6 mL SOCl<sub>2</sub>-t adtunk, majd az elegyet 2 órán keresztül 60 °C-on kevertettük CaCl<sub>2</sub>-os csővel felszerelt hűtő csatlakoztatásával. A kapott folyadékot szárazra pároltuk, aztán vákuumban szárítottuk. N<sub>2</sub> bevezetés közben 0,11 g (0,708 mmol) O-benzil-hidroxilamin-hidrokloridot (NH<sub>2</sub>OBz · HCl) 10 cm<sup>3</sup> vízmentes THF-ban oldottuk és 1 mL (0,910 mmol) N-metil-morfolint adtunk hozzá. A hidroxilamin oldatot Schlenk-szűrőn a 0 °C-ra hűtött szilárd savkloridhoz szűrtük. A reakcióelegyet 2 órán át kevertettük, majd szárazra pároltuk. A szilárd anyagot vízben eldörzsöltük, majd szűrtük, azután diklórmetánban feloldottuk és a fagyasztóban tartva dietil-éter hozzáadására fehér porszerű anyag vált ki. A terméket szűrtük és vákuumban szárítottuk. Kitermelés 0,05 g, 28 %

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 11,90 (s, 1H, OH<sub>2</sub>); 10,80 (d, 1H, NH-OH); 10,07 (s, 1H, OH); 8,04 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,55-7,51 (m, 3H); 7,48-7,44 (m, 2H); 7,42-7,34 (m, 3H); 7,05-6,95 (m, 3H); 6,87 (d, 1H, NH-OH); 4,92 ppm (s, 1H).

##### 4-(3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(naft-1-il)benzamid (H<sub>2</sub>defnaf)

0,20 g (0,536 mmol) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-hez 4 mL (55,2 mmol) SOCl<sub>2</sub>-ot adtunk, majd CaCl<sub>2</sub>-os csővel ellátva 2 órán keresztül 60 °C-on melegítettük az elegyet. Ezután az elegyet szárazra pároltuk és vákuumban szárítottuk. N<sub>2</sub> bevezetés közben 0,08 g (0,590 mmol) naftil-amint, majd 10 mL vízmentes diklórmetánt adtunk a 0 °C-ra hűtött savkloridhoz. A szilárd reagensek oldódása után 59 μl (0,536 mmol) N-metil-morfolint adtunk az elegyhez. A reakcióelegyet 2

órán át kevertettük, az elegyet szárazra pároltuk, 10 mL vizet adtunk hozzá és hűtés közben eldörzsöltük. A kivált bézs színű terméket szűrtük, vákuumban szárítottuk, végül metanolból kristályosítottuk át. Kitermelés: 0,09 g, 33%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  = 10,84 (s, 1H, OH); 10,53 (s, 1H, NH); 10,11 (s, 1H, OH); 8,14 (d, 2H); 8,07 (d, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,87 (1H, d); 7,57 (m, 7H); 7,39 (m, 2H); 7,03 (m, 3H); 6,92 ppm (1H, m).

4-(3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(1,10-fenantrolin-5-il)benzamid  
(H<sub>2</sub>defphen)

0,10 g (0,270 mmol) H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>-hez 2 mL (27,6 mmol) SOCl<sub>2</sub>-ot adtunk, majd CaCl<sub>2</sub>-os csővel ellátott hűtőt kapcsolva hozzá 2 órán keresztül 60 °C-on melegítettük az elegyet. Ezután az elegyet szárazra pároltuk és vákuumban szárítottuk. N<sub>2</sub> bevezetés mellett 0,05 g (0,270 mmol) 1,10-fenantrolin-5-amint Schlenk-edényben 10 mL vízmentes diklórmetánban feloldottunk, majd 2,00 mL (18,2 mmol) N-metil-morfolint adtunk hozzá. A fenantrolin-5-amin diklórmetános oldatát 0 °C-os vízben hűtött savkloridra szivornyáztuk, majd 12 órán át kevertettük. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, vákuumban szárítottuk, diklórmetánban történő oldást követően dietil-étert csepegtettünk hozzá. Az oldatból fagyasztás során vált ki a bézs színű termék, amit szűrtünk majd vákuumban szárítottunk. Kitermelés: 0,27 g, 62 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  = 10,80 (s, 1H, OH); 10,07 (s, 1H, OH); 9,04 (s, 1H); 8,69 (m, 2H); 8,05 (d, 2H); 7,98 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,54 (m, 4H); 7,38 (m, 2H); 7,00 (m, 3H); 6,86 (m, 2H); 6,15 ppm (s, 1H, NH).

K[Co(defnaf)<sub>2</sub>]

0,07 g (0,150 mmol) deferasirox-naftilamidot, 0,03 g (0,0761 mmol) Co(acac)<sub>3</sub>-ot és 0,31 g (2,24 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot 20 mL metanolban 2 órán át refluxoltattunk. Az elegyet szárazra pároltuk majd vákuumban szárítottuk. A szilárd anyagot vízben oldottuk, majd a hűtés hatására kivált barna színű terméket kiszűrtük és vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 0,01 g, 18 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  = 10,75 (s, 2H, NH); 8,38 (d, 4H); 8,12 (m, 4H); 7,98 (m, 2H); 7,89 (m, 7H); 7,69 (m, 2H); 7,58 (m, 7H); 6,86 (d, 2H); 6,64 (m, 5H); 6,40 (m, 2H); 6,23–6,08 (m, 7H); 5,70 ppm (s, 2H).

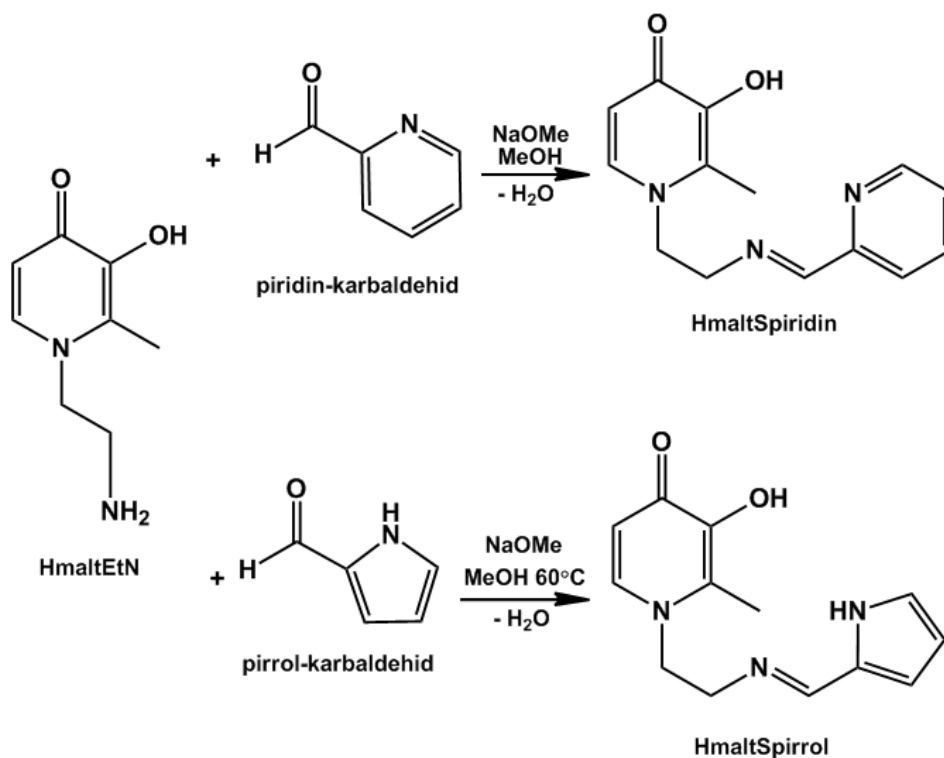
## Cs[Co(defphen)<sub>2</sub>]

0,12 g H<sub>2</sub>defphen-t (0,221 mmol), 0,04 g (0,111 mmol) Co(acac)<sub>3</sub>-t és 0,92 g (6,63 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot 30 mL metanolban 48 órán át szobahőmérsékleten kevertettünk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd vízmentes metanolt adtunk hozzá. A fel nem oldódott K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot redős szűrőn kiszűrtük. 0,04 g (0,221 mmol) CsCl 1mL vízben készített oldatát adtuk az előző oldathoz. A szűrletet szárazra pároltuk, azután 20 mL vizet adtunk hozzá. Az opálos oldatot centrifugacsőbe szivornyáztuk és 4000 fordulatszám/perccel 30 percig centrifugáltuk. A kapott szilárd anyagot metanolból átkristályosítottuk. A hűtés hatására kivált anyagot szűrtük, majd vákuumban szárítottuk. Kitermelés: 6,6 mg, 5%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ = 9,05 (d, 1H), 8,70 (m, 2H); 8,11 (d, 2H); 8,02 (d, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,50 (m, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,61–6,54 (m, 2H); 6,36 (m, 1H); 6,20 (s, 1H); 6,10 ppm (m, 2H).

## 5. Eredmények és értelmezésük

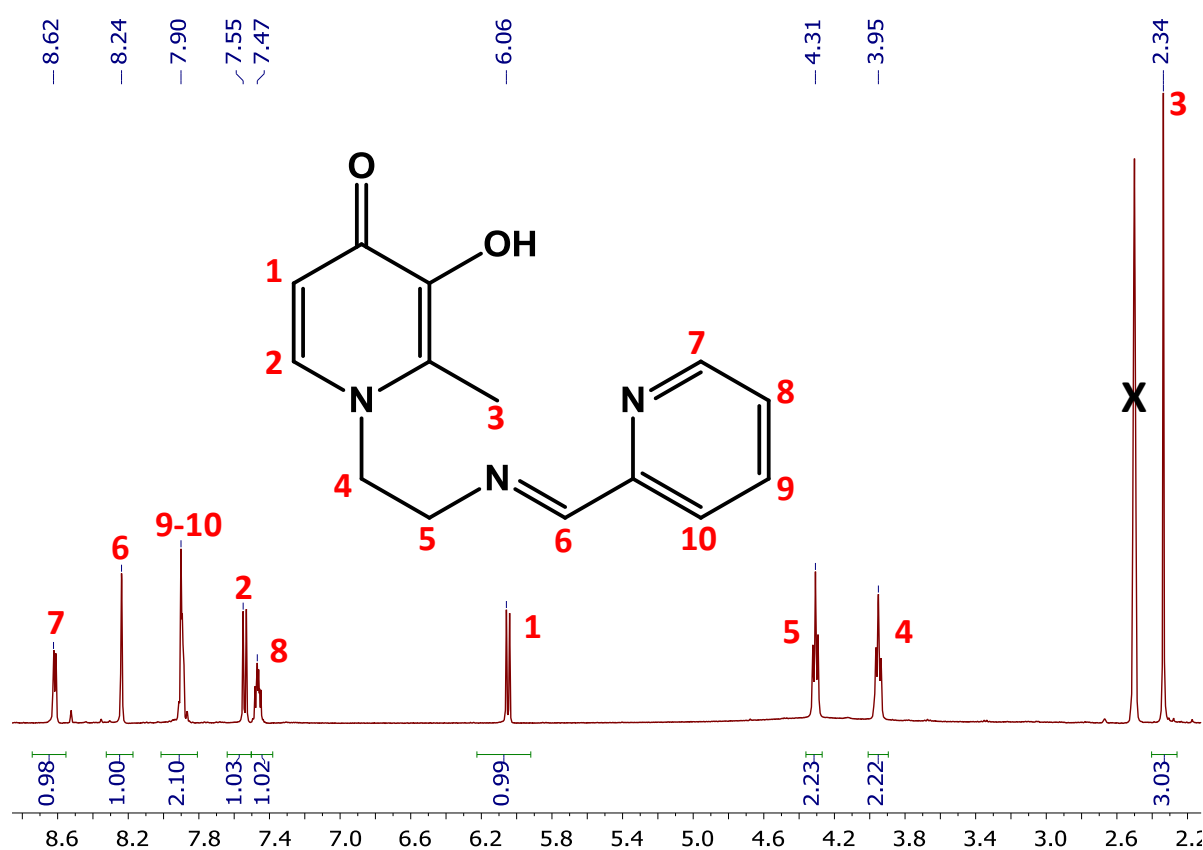
### 5.1 Az ambidentát maltolszármazékok előállítása és vizsgálata

A maltol számos esetben kiindulási vegyülete kelátképzők szintézisének, ahogyan ez a 2.2 fejezetben már bemutatásra került. Komplexkémiai szempontból O,O donoratomjaival stabilis kelát képzésére alkalmas, ez bővíthető más heteroatomokkal is származékképzés során, így kialakítva az ambidentát ligandumot. Az irodalomból ismert, hogy a maltol gyűrű O-je szubsztitúciós reakcióban N-alkil típusú vegyületekre cserélhető.<sup>138</sup> A miénket szorosan követve, kutatócsoportunkban is folytak vizsgálatok<sup>139</sup> ilyen típusú vegyületekkel, ahol közös pont, hogy a kialakított alkil-amin funkciós csoport további reakcióba vihető. A lehetőségek közül a Schiff-bázis kialakítását választottuk, mert képzése nem igényel olyan intenzív reakciókörülményeket, melyek a molekula többi funkciós csoportján, vagy telítetlen C-C kettőskötésen, nem kívánt változásokat okozhatna. Reaktánsként két aromás karbaldehidet választottunk, a piridin-karbaldehidet és a pirrol-karbaldehidet. A két nirtogéntartalmú aromás csoport elektroneleszlása nagyban eltér, a piridin esetén a N atom lokálisan negatívabb, míg a pirrol esetén a N atom lokálisan pozitívabb az aromás gyűrűben. Ez befolyásolja komplexképző sajátságait, ezért mindkét származék előállítását és vizsgálatát hasznosnak tartottuk. A fent leírtak alapján a 20. ábrán látható szintézisttervet dolgoztuk ki.



20. ábra A HmaltSpiridin és a HmaltSpirrol szintézise

A szintézis első lépésében, irodalomból ismert recept alapján állítottuk elő a HmaltEtN (20. ábra) maltolszármazékot.<sup>140</sup> A jó hozamú reakcióból nyert kettős hidroklorid sót azután reagáltattuk az aromás aldehidekkel, piridin-karbaldehiddel, és pirrol-karbaldehiddel. Az irodalomban található számos reaktáns és reakciókörülmény közül a NaOMe bázis alkalmazása vezetett eredményre, míg az oldószer MeOH volt. Habár a NaOMe alkalmazása megkívánja a vízmentes oldószer és N<sub>2</sub> atmoszféra használatát, azt tapasztaltuk, hogy a kitermelés szempontjából előnyös, ha nyílt reakcióedényben végezzük a szintézist. Egyedüli lényeges eltérés a két előállítási módszer között, hogy a HmaltSpirrol szintézise során a reakcióelegyet 60 °C-on melegítettük. Az átalakulást VRK-val követtük, majd mikor már nem képződött több termékünk, a reakcióelegyet szárazra pároltuk és a nyersterméket vízből átkristályosítottuk. <sup>1</sup>H-NMR és COSY mérések segítségével a ligandumok jelhozzárendelését elvégeztük. A HmaltSpiridin ligandum protonjainak hozzárendelése a 21. ábrán látható.

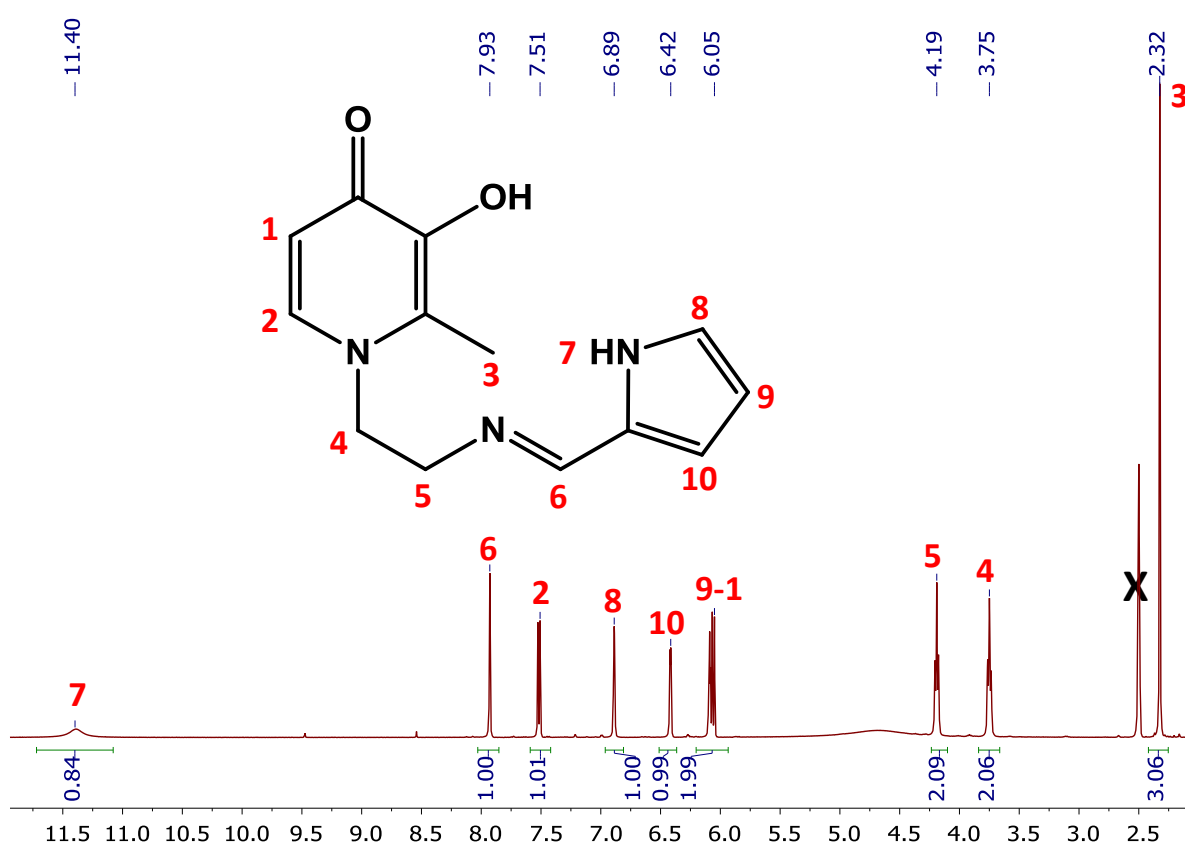


21. ábra A HmaltSpiridin <sup>1</sup>H-NMR spektruma és szerkezeti képlete, számokkal jelölve a jelek hozzárendelését a protonokhoz

Az aromás tartományban jelennek meg a maltol egység gyűrűhidrogénjei, az 1-es és 2-es H-ek dublettjei, a piridin részhez tartozó protonok 7-10 sorszámig, valamint 6-os számmal

jelölve az imin-funkciós csoport H-je. Az alifás tartományban az etilén H-ek 4-es és 5-ös, valamint a maltol rész metilcsoportja látható 3-as számmal jelölve. Az integrál értékek jó egyezést mutatnak a feltételezett szerkezettel.

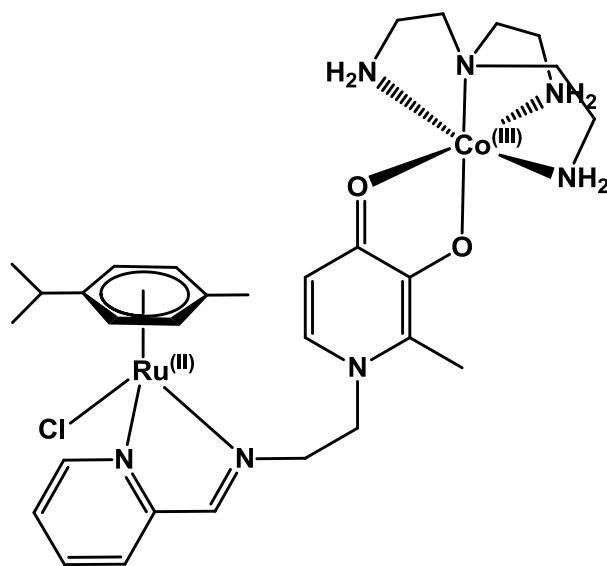
A HmaltSpirrol ligandum NMR spektrumában (22. ábra) a funkcióscsoport tartományban látható a pirrol-N-hez tartozó hidrogénje, 7-es és az imincsoport H-je 6-os számmal jelölve. Az aromás tartományban jelennek meg a maltol rész 1-es és 2-es hidrogénjei, valamint a pirrolgyűrű 8-10-es hidrogénjei. Az alifás tartományban az etilén H-ek 4-es és 5-ös, valamint a maltol rész metilcsoportja látható 3-as számmal jelölve. Az integrál értékek ugyancsak jó egyezést mutatnak a feltételezett szerkezettel.



22. ábra A HmaltSpirrol <sup>1</sup>H-NMR spektruma a különböző protonok jelölésével

A ligandumok szintézise és jellemzése után azok Co(III)-at és félszendvics-típusú Ru(II)-kationt egyaránt tartalmazó komplexeinek előállítását tűztük ki célul. Az előállítani kívánt kétfémes komplex szerkezete a 23. ábrán látható. Irodalmi előzmények alapján vélelmezhető volt,<sup>55,69</sup> hogy egy ilyen szerkezetű komplex kellő kinetikai inertséggel, ami a célbajuttatás szempontjából fontos momentum, akkor rendelkezhet, ha a ligandumok a félszendvics-Ru(II) kationhoz N,N-kelát révén koordinálódnak. Co(III)-komplexek kapcsán minden esetben, így az O,O-donorokkal is, egyértelmű a kinetikai inertség.

A termék kialakítását elvileg két irányból lehetséges megvalósítani, azonban szem előtt kellett tartanunk, hogy a fémionok nem feltétlenül szelektíven csak az O,O vagy N,N donoratomokhoz koordinálódnak, ezért olyan körülményeket kellett alkalmaznunk, melyek meggátolják a fémionoknak nem a tervezett heteroatomokhoz történő koordinálódását. A kutatócsoportunkban végzett kísérletek alapján a  $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ -hoz mindig a O,O-donoratomok koordinálódnak, így ez alapján érdemes a szintetikus munkát ezen komplex kialakításával kezdeni.<sup>139</sup> Mivel fordított kísérletre nem volt előzmény, mi a ligandum N,N donoratomjainak  $\text{Co}(\text{tren})$ -hez történő koordinálódásának lehetőségét előkísérletben vizsgáltuk, ahol próbaképpen phen-t reagáltattunk a  $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$  egységgel. A vártnak megfelelően ebben az esetben sem tapasztaltuk termék képződését. Az előzmények ismeretében a két fémiont külön-külön vittük reakcióba a ligandummal. Az egyik szintézisút során lúgos közegben reagáltattuk a ligandumot és a  $[\text{Co}(\text{tren})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ -ot, mivel a lúgos pH elősegíti a  $\text{Co}(\text{III})$  (O,O) kelátos komplex képződését. A reakcióelegy pH-ját legalább 11-re kívántuk beállítani, azért, hogy a lúgos közeg létrehozásával a proton mérhető kompetitív hatását a fémion-ligandum komplexképződési folyamatnál meg tudjuk szüntetni, ami segíti az öttagú kelát jött létre.

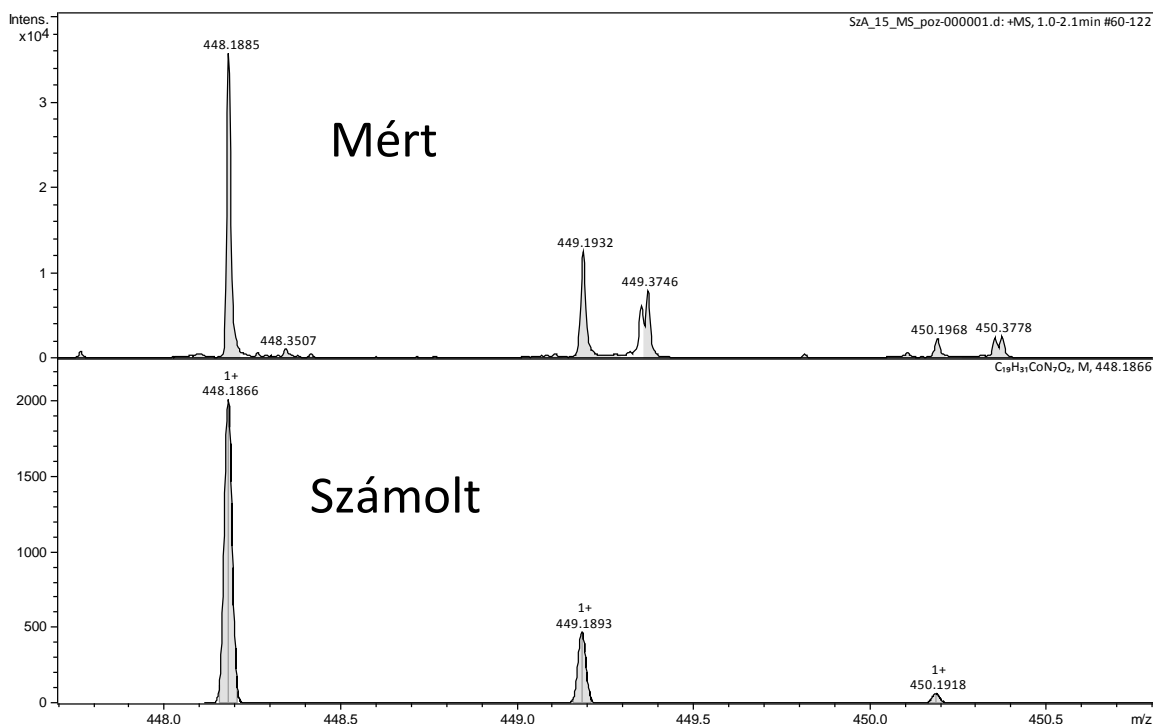


23. ábra A tervezett kétfémes ambidentát komplex szerkezete

A reakciót irodalmi recept alapján végeztük, ahol ekvimoláris  $[\text{Co}(\text{tren})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ -ot és HmaltSpiridint reagáltattunk egymással  $\text{NaOH}$  jelenlétében.<sup>132</sup> A reakcióelegyet bepároltuk, majd  $\text{NaClO}_4$ -ot adtunk hozzá. A perklorácion hatására barna színű szilárd anyaghoz jutottunk. A termék  $^1\text{H-NMR}$  spektruma azonban kiszélesedett és kis intenzitású jeleket mutatott. Ennek lehetséges oka a ligandum és a  $\text{Co}(\text{III})$ -ion között lejátszódó redoxireakció, melyben paramágneses  $\text{Co}(\text{II})$ -ionok képződtek. A reakciót megismételtük HmaltSpirirrollal is,

ebben az esetben is kiszélesedett és kis intenzitású jeleket kaptunk. A terméket ESI-MS módszerrel is vizsgáltuk. A 24. ábrán a  $[\text{Co}(\text{tren})(\text{maltSpiridin})+\text{H}]^+$  ion mért és számolt izotópeloszlása látható. A detektált részecske a komplex ESI-MS körülmények között képződött, protonálódott komplexionja, mely esetén a mért és számolt izotópeloszlások egyezése jó, tehát a mellékreakció ellenére képződött a termékünk.

Mivel a Co(III) Co(II)-vé történő lehetséges redukciója nehezíti a tiszta termék kinyerését, ezért a következő lehetséges szintézisút során a  $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$  helyett elsőként a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$  és a ligandumot reagáltattuk. A Ru(II) soft karakterű N,N donoratomokhoz történő affinitása nagyobb, mint az O,O donoratomokhoz. A 3,4-HP-EtN-PrC-ot és  $[\text{Ru}(p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$  elegyét vizes közegben szobahőmérsékleten keverttem egy napig. Az elegy színe a kezdeti bordóról sötétzöldre változott. A reakcióelegyet feldolgozva jutottunk szilárd anyaghoz, melynek NMR vizsgálata szintén a fentebb már ismertetett bomlást mutatta.



24. ábra A  $[\text{Co}(\text{tren})(\text{maltSpirrol})+\text{H}]^+$  ion mért és számolt izotópeloszlása

A két szintézisút során egyaránt, vélhetően nem kívánt redoxi folyamatok megjelenését tapasztaltuk, ami így meggátolta a tervezett komplexek képzését és izolálását. A redoxi aktivitásban lényeges szerepet játszhat az ambidentát ligandum, melynek imincsoportja részt vehet ilyen reakciókban.<sup>141</sup> Kézenfekvő volt tehát a C=N kettős kötés redukálása, az imincsoport aminná történő alakítása, melyre az irodalomban számos esetben  $\text{NaBH}_4$ -et használnak.<sup>142</sup> A mindkét ligandummal elvégzett redukciós kísérletek azonban az NMR vizsgálatok alapján sikertelenek voltak, mivel komplex reakcióelegyet kaptuk. Ezek a

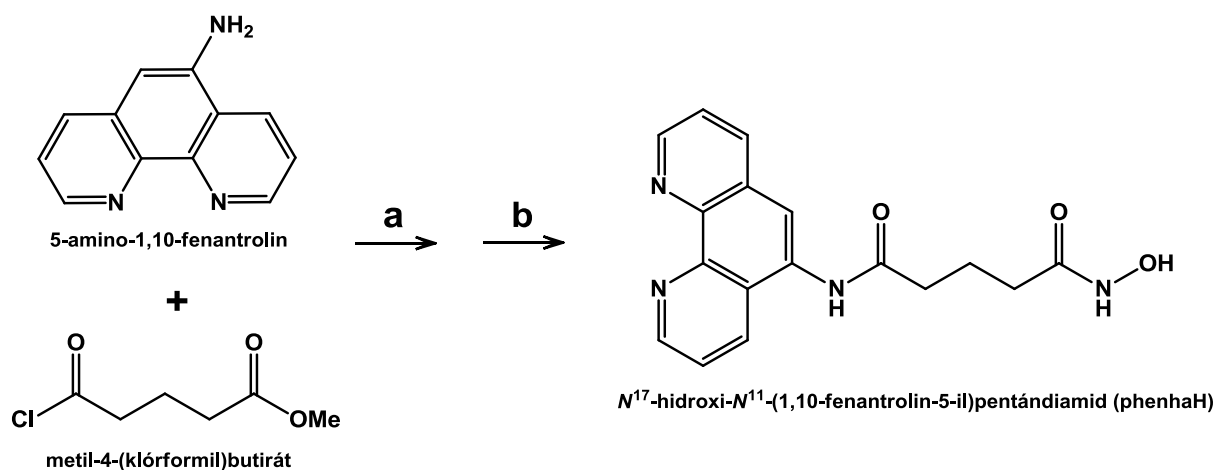
tapasztalatok azért is érdekesek, mert kísérleti munkám lezárása után kutatócsoportunkban sikeresen előállítottak és vizsgáltak olyan analóg szerkezetű ambidentát ligandumokat,<sup>139</sup> amelyek csak az összekötő láncukban tartalmaztak egy CH<sub>2</sub> egységgel többet. Noha az összekötő lánc hossza szerepet játszhat a ligandumok eltérő stabilitásában a kérdés megnyugtató tisztázására további kísérletek szükségesek.

Habár sikeres előállítottunk és jellemeztünk két új ambidentát imin típusú ligandumot a HmaltSpiridint és a HmaltSpirrolt, velük és redukált származékaikkal a számos kísérlet ellenére a tervezett komplexeket tisztán előállítani nem sikerült. A felmerült nehézségek miatt érdeklődésünk a robusztusabb, redoxireakciókban inertebb ligandumok felé fordult.

## 5.2 A phenhaH és fémkomplexei

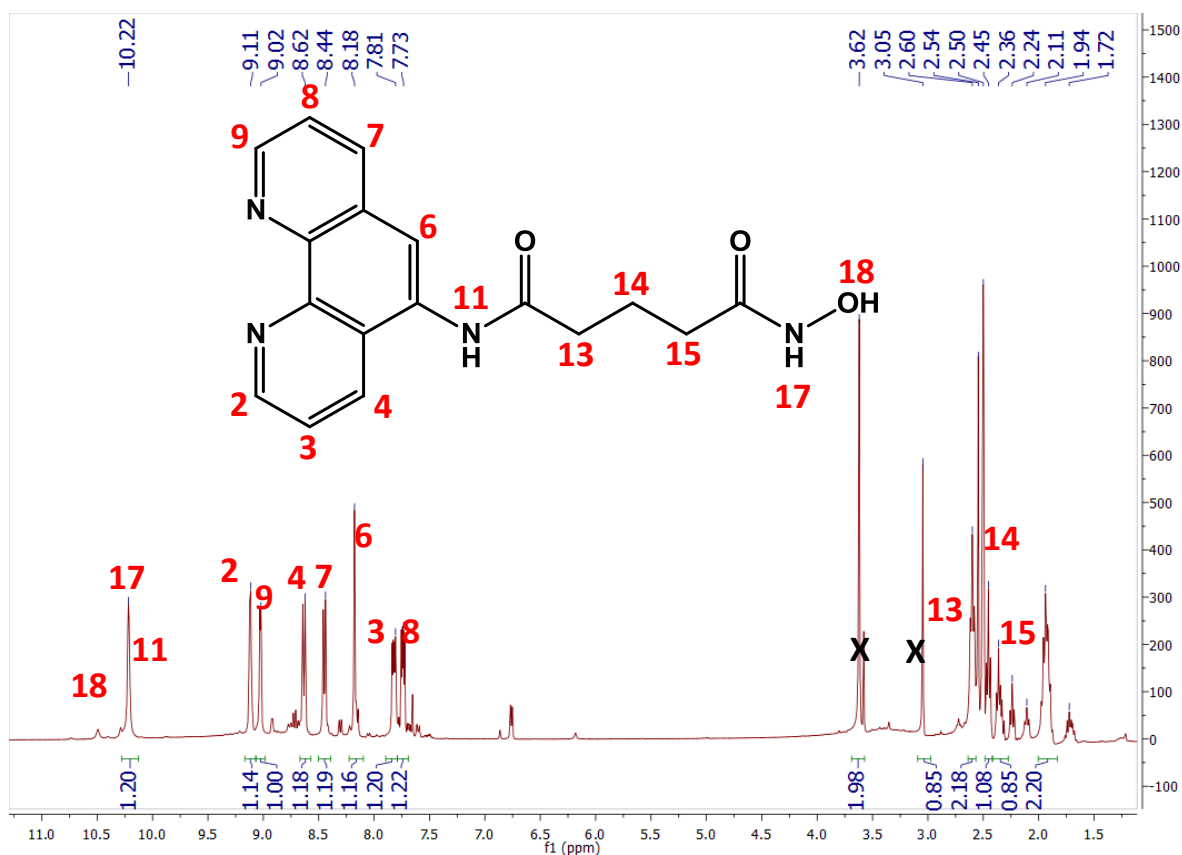
### 5.2.1 A phenhaH szintézise és jellemzése

Amint azt már az irodalmi előzmény is tartalmazza, ambidentát kelátképző ligandumok kialakítására jó kiindulási pontot jelenthet a SAHA származékok szintézise. Ehhez a lehetőséghez kapcsolódva a kutatásban olyan SAHA-analóg új konjugátumot kívántunk előállítani, melyben ugyancsak szerepel a két kelátképző csoport (N,N, valamint O,O), de a SAHA konjugátumhoz képest rövidebb az ezen csoportokat összekötő lánc hossza. Továbbá, az irodalomban leírtakhoz képest a hidroxámsavcsoport kialakításának a szintézisét is módosítottuk.<sup>103,137</sup>



25. ábra A phenhaH előállítása, **a** vízm. DMF/DMAP **b** MeOH/NH<sub>2</sub>OH·HCl/KOH

A szintézis során először 5-amino-1,10-fenantrolint és metil-4-(klórformil)butirátot reagáltattunk egymással vízmentes DMF-ben és az így nyert észterből állítottuk elő a hidroxámsavat, hidroxil-amin hidroklorid felhasználásával és MeOH-os közegben (25. ábra).



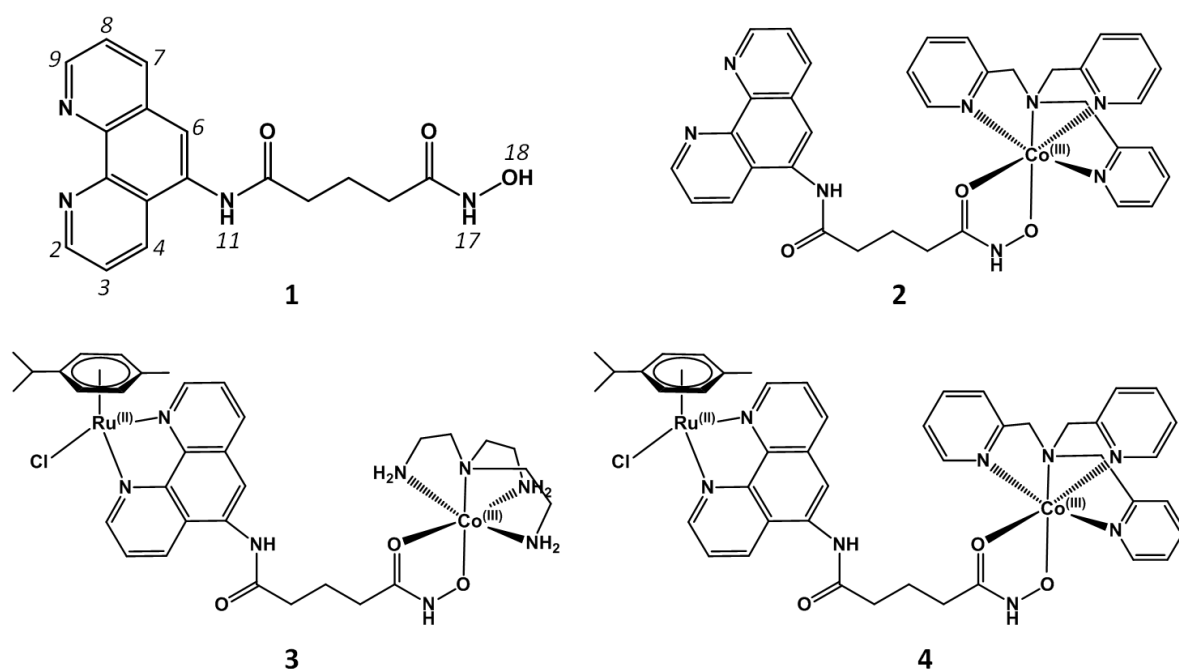
26. ábra A phenhaH  $^1\text{H}$ -NMR spektruma a különböző protonok jelölésével

A 26. ábrán a phenhaH ligandum NMR spektruma látható, melyen a megfelelő protonokat a szerkezeti képleten és a spektrumban azonos szám jelöl. Az OH és NH csoportok a cserefolyamatok miatt kis intenzitással jelennek meg 10,75-10,0 között. A phen egységhez tartozó protonok 9,11-7,33 ppm között adnak jelet, míg az alifás metilén csoportok 2,6-1,94 ppm tartományon jelennek meg. Az NMR vizsgálatokat MS mérésekkel egészítettük ki, ami alapján a kívánt terméket állítottuk elő.

### 5.2.2 A phenhaH komplexeinek szintézise

A célkitűzésekben megfogalmazottaknak és a 5.1. pontban is leírtaknak megfelelően Co(III)-t és Ru(II)-t is tartalmazó komplexek előállításával folytattuk a szintetikus munkát. Az új ambidentát kelátképző ligandum (1) elvileg képes két különböző fémionhoz egyidejűleg koordinálódni, ezért tehát elengedhetetlen megismerni, hogy melyik fémion, mely donoratomokat részesíti előnyben. Amint azt az 5.1 fejezetben már ismertettem, amikor phen-t kíséreltünk meg reagáltatni [Co(tren)]-nel, reakció nem ment végbe,<sup>139</sup> továbbá a [Co(4N)]<sup>3+</sup> O,O-preferenciája is valószínűvé tette hogy a Co(III) inkább az O-donorokat, míg a Ru(II) inkább az N-donorokat részesíti előnyben. A kérdés egyértelmű eldöntésére azonban

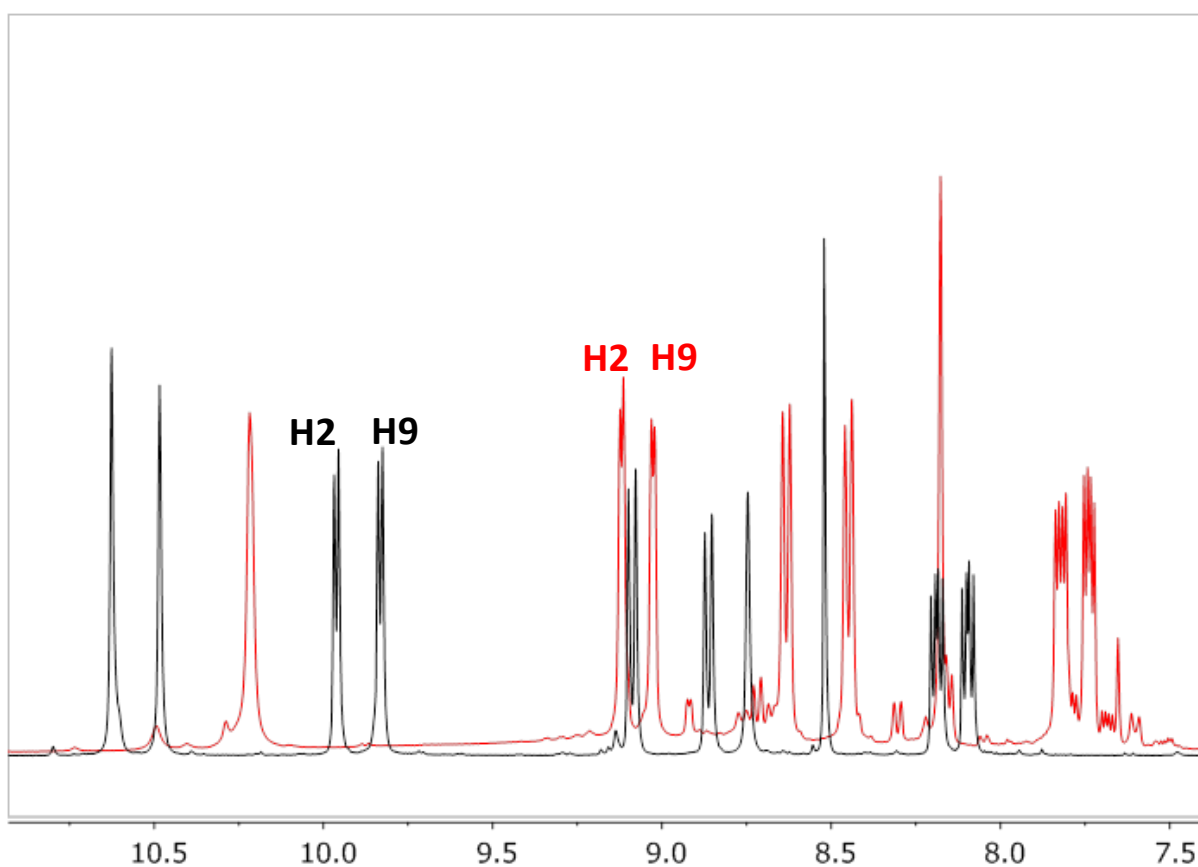
az (1) ligandummal mi is végeztünk ellenőrző kísérleteket. A vizsgálat során a  $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$  és  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$  komplexionokat reagáltattuk 1-gyel külön-külön reakciókban, ahol a fémion ligandum arány 1:1 volt. Amikor a  $[\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ -t reagáltattuk a ligandummal (1), bázist nem adva a reakcióelegyhez, termék képződését nem tapasztaltuk. A reakciót megismételve, ebben az esetben bázist adva az elegyhez lila színű szilárd termék (2) képződött, melyet hűtés hatására  $\text{ClO}_4^-$  sóként tudtunk izolálni. Habár a phen és tpa rész jeleinek átfedése miatt a Co komplex (2) NMR vizsgálata nem bizonyította egyértelműen a Co-ion O,O-donoratomokhoz történő koordinációját, az ESI-MS és CHN elemanalízis eredmények egyaránt a  $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{phenha})](\text{ClO}_4)_2$  összetételt valószínűsítik a (2) komplex esetén. (N,N) koordináció esetén ugyanis a komplex kation +3 töltésű lenne, ami eltérő elemösszetételt eredményezne. Tovább erősíti a hidroxamát rész Co(III)-ionhoz történő koordinációját a számos irodalomból ismert  $[\text{Co}(4\text{N})(\text{monohidroxamát}/\text{monohidroximát})]^{2+/+}$  összetételű vegyes ligandumú komplex létezése.<sup>69,70,132,139</sup>



27. ábra Az előállított új phen-alapú hidroxámsav konjugátum a phenhaH (1),  $[\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ -val képzett egymagvú komplexe (2), Ru(II)/Co(III) kétmagvú komplexe, melyben a 4N-donoratomokat tartalmazó ligandum tren (3) vagy tpa (4)

A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$  koordinációs tulajdonságait vizsgálva, az irodalmi eredmények alapján mind a hidroxamát vagy hidroximát,<sup>143</sup> mind a phen rész koordinációja megvalósulhat.<sup>103</sup> Munkánk során így a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ -t reagáltattunk 1-gyel MeOH-os közegben 1:2 arányban, ahol azt tapasztaltuk, hogy állás során kevés, burgundi vörös szilárd termék vált ki. A komplex és a szabad ligandum NMR spektrumát összehasonlítva (28. ábra)

látható, hogy a phen részhez rendelhető jelek esetén változás történt, azonban az alifás H-ek jelei változatlanok. Ez azt valószínűsíti, hogy az **1** ligandum az N,N donoratomjain keresztül koordinálódik a Ru(II)-ionhoz. A 27. ábrán látható, hogy a szabad és a koordinált ligandumok spektrumát összehasonlítva a H2-es és H9-es hidrogének eltolódás változás a legnagyobb, közel 0,8 ppm. Mivel ezek a hidrogének találhatóak legközelebb a koordinálódó N,N donoratomokhoz, így a félszendvics kation elektronszívó hatása a phenhaH aromás részén érvényesül leginkább. A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$  N,N donoratomokhoz történő koordinációja összhangban van az irodalomból ismert N<sup>20</sup>-hidroxi-N<sup>11</sup>-(1,10-fenantrolin-5-il)octándiamid vizsgálata során kapott eredményekkel.<sup>103</sup>



28. ábra A phenhaH (piros) és  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  (fekete) <sup>1</sup>H NMR spektrumának összehasonlítása a 11,5-7,0 ppm tartományban. A H2 és H9 a phen-gyűrű N donoratomjai melletti szenekeken található H-ek rezonanciáit jelöli.

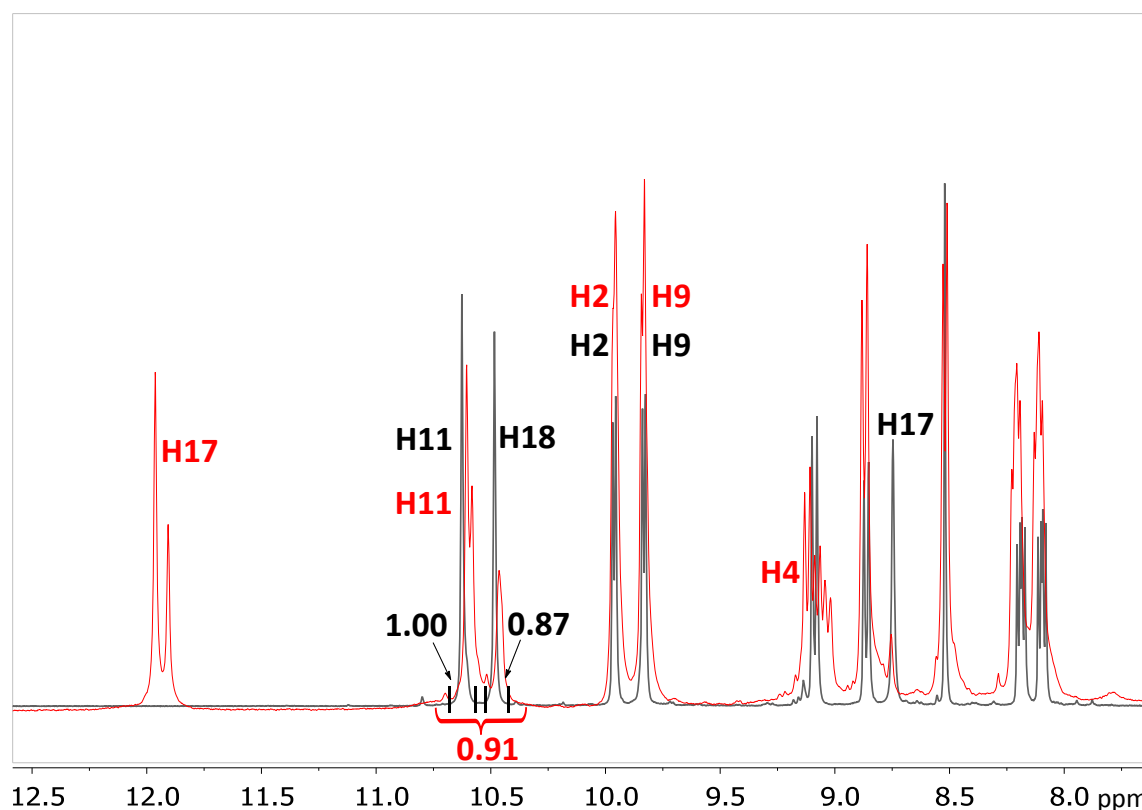
### 5.2.3 A Ru(II) és Co(III) fémionokat egyaránt tartalmazó kétmagvú komplexek analitikai jellemzése

A **3**-as és **4**-es komplex esetén egyaránt egy reakcióedényben végzett (un. one-pot) szintézist alkalmaztunk, mely során először a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ -t és a **1**-es ligandumot reagáltattuk, majd a Ru-komplex kinyerése nélkül adtuk hozzá a reakcióelegyhez a  $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ -t és a bázist. Az így képzett trent (**3**) vagy tpat (**4**) tartalmazó Co/Ru kétmagvú komplexek izolálása érdekében  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  sót adtunk a reakcióelegyhez, ahogyan ez a 4.2.2 fejezetben szerepel. Az előállított termékeket analitikai vizsgálatoknak vetettük alá. Az elemanalízis és a pozitív módon rögzített MS spektrumok egyaránt alátámasztották a várt összetételt, valamint igazolták a komplexek tisztaságát. A tömegspektrumokban megtalálhatóak a megfelelő két fémiont egyaránt tartalmazó fragmensionok, valamint egyéb töredék fragmensek is. Figyelemre méltó, hogy a korábbi  $[\text{Co}(4\text{N})(\text{hidroxamát})]^{2+}$  vegyes ligandumú rendszerekkel végzett vizsgálatainkkal összhangban,<sup>69,70,132,139</sup> MS körülmények között további deprotonálódás figyelhető meg, mely az **1** ligandum koordinálódó hidroxamátcsoportjának protonvesztési folyamatához, hidroximát kelátot tartalmazó komplex képződéséhez köthető.<sup>132</sup>

Az NMR spektrumokban található jel átfedések miatt az összes jel hozzárendelése nem lehetséges. A spektrumok jelgazdagságának oka az izomerek léte a **3**-as és a **4**-es komplex esetén. Az izomerek képződését magyarázza, hogy a tripodális aminok (tren, tpa) oktaéderes Co(III)-hoz történő koordinációja során létrejön egy szimmetriasík. A tripodális amin középső karja a szimmetriasíkban van, a kétoldalt lévő karok pedig ennek a síknak a két oldalán helyezkednek el. A különböző helyzetű karok eltérő kémiai környezetben vannak így H-jeik kémiai eltolódása is eltér, ami a jelek kettőződését eredményezi. Továbbá, az izomerek számának duplázódását okozhatja az aszimmetrikus hidroxamátcsoport kötődése, mely koordinálódhat oxocsoportjával közelebb, vagy távolabb is a Co(III)-ionhoz. Ez azt jelenti, hogy egy H-hez akár négy különböző jel is tartozhat. A spektrumok jelgazdagságát tovább növeli a félszendvics Ru(II) egység koordinációja az aszimmetrikus phen csoporthoz, mivel így a Ru(II)ion kiralitáscentrummá válik, ami egy enantiomerpár képződését okozza.

Azért, hogy a két fémion koordinációját részletesebben elemezhesük a **3**-as és **4**-es kétmagvú komplex esetén, a 29. ábrán mutatjuk be a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  és **3**-as komplex NMR spektrumának aromás tartományát. A **3**-as komplex esetén ugyanis a 4N ligandum a tren, ami ellentétben a tpa-val, alifás vegyület lévén nem ad jeleket az aromás tartományban, így levetővé teszi annak pontosabb értelmezését. A 29. ábrán látható, hogy a **3**-

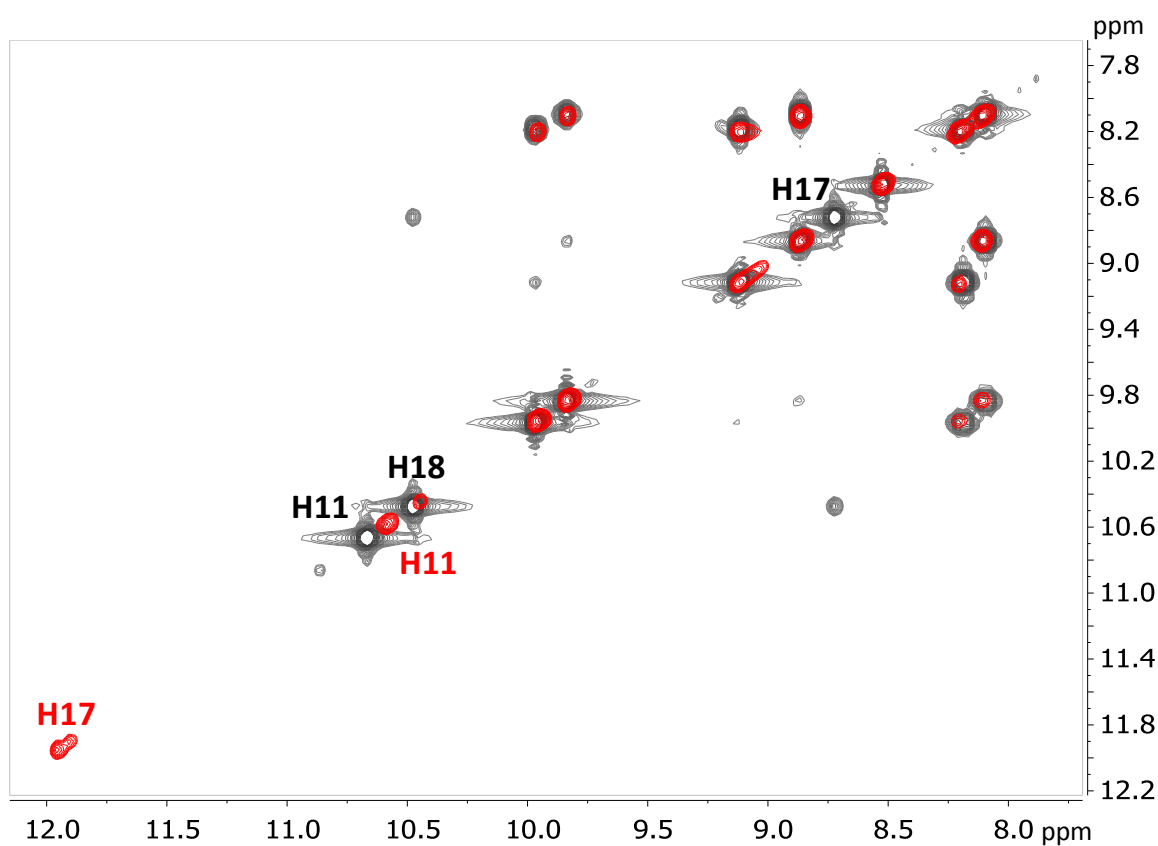
as komplex esetén, az N,N koordinációjú fémionhoz legközelebb lévő phen H2 és H9 protonok kémiai eltolódása azonos a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  komplex H2 és H9 protonjainak kémiai eltolódásával, ez a Ru(II) azonos kötésmódját feltételezi a két komplexet illetően. Továbbá, a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  spektrumában a 10,7-10,4 ppm tartományban 2 jel található 1-1 integrálértékkel, melyeket a H11-es és H18-as protonokként azonosítottunk. A **3**-as komplex esetén ugyanebben a ppm tartományban található jelek összintegrál értéke közel 1, ez alapján arra következtettünk, hogy a H18-as hidroxámsav hidrogén jele a  $[\text{Co}(\text{4N})]^{3+}$  egység koordinációja miatt tűnt el a spektrumból. A H11-es hidrogén jelének kettőződését pedig az izomerek létrejötte okozta. Megváltozott a H11-es hidrogén közelében elhelyezkedő H4-es hidrogén multiplicitása is, mely a **3**-as komplexben már multiplett-ként jelenik meg.



29. ábra A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  (szürke) és **3**-as (piros) Co/Ru komplexek  $^1\text{H}$  NMR spektrumának összehasonlítása a 7,5-12,5 ppm tartományban.

A Co(III)ion hidroxamáthoz történő koordinációjának alátámasztására a 30. ábrán hasonlítottuk össze a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  és a **3**-as Co/Ru kétfémes komplex COSY spektrumának aromás tartományát. A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  (szürke) spektrumában a H17 és H18 hidrogének között keresztcsúcs figyelhető meg, ami a hidroxámsav protonált formáját jelzi, ugyanakkor a H11-es hidrogén csatoló partner

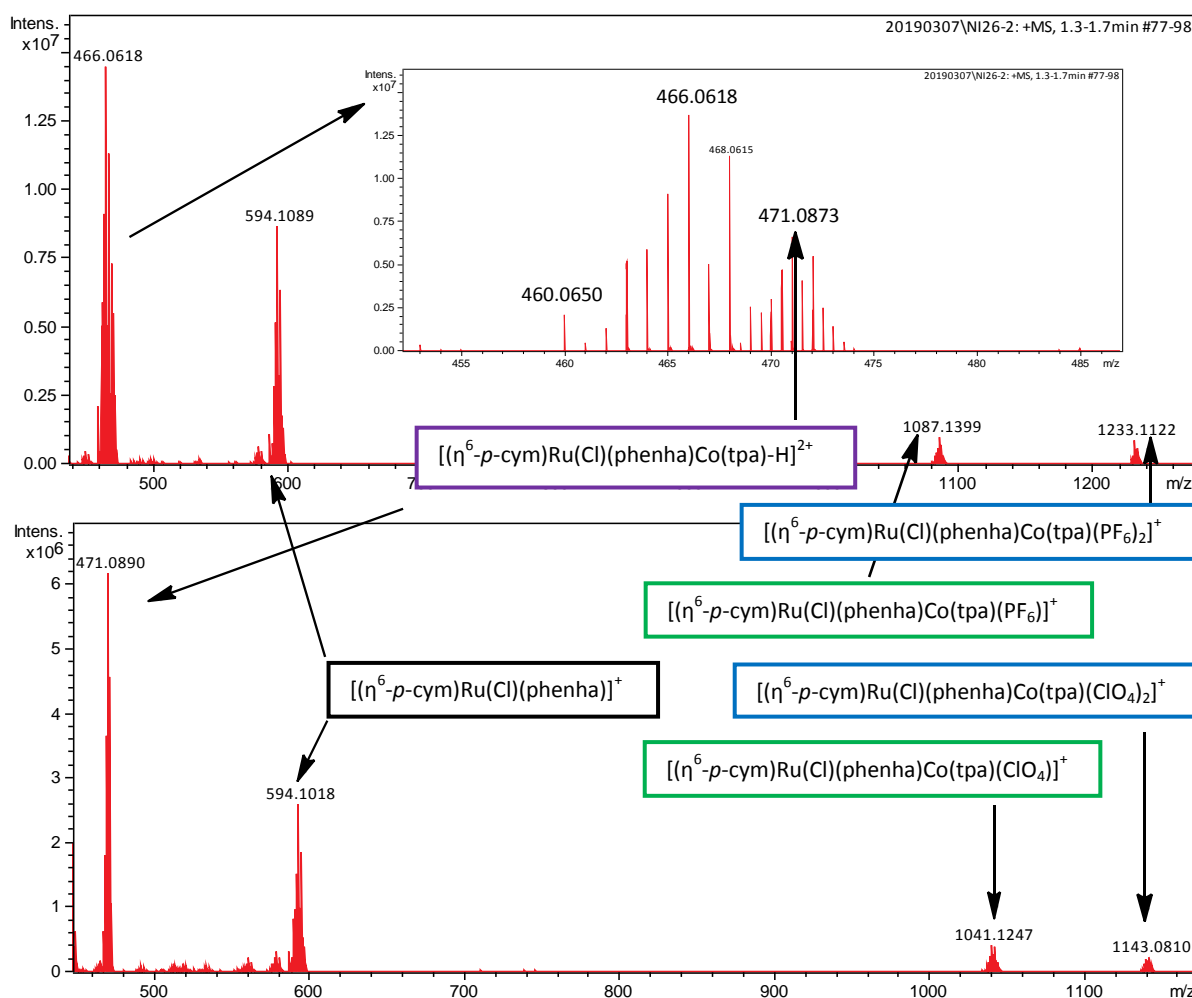
hiányában nem ad keresztcsúcsot. Ezzel szemben a **3**-as komplex spektrumában a keresztcsúcs nem látható, ami a hidroxámsavcsoport deprotonálódásával értelmezhető. Ezt az is alátámasztja, hogy egy új, a H17-es hidrogénhez rendelhető jel mutatkozik 11,91 ppm-nél, melyhez nem tartozik keresztcsúcs a spektrumban, ami a mostmár csatolásban részt nem vevő hidroxamátcsoport NH hidrogénjét jelöli. A H11-es proton, mely a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  komplex esetén 10,63 ppm-nél jelentkezik csatoló partner nélkül, a **3**-as komplexben 10,61 és 10,46 ppm-nél található meg (30. ábra, piros spektrum). A két jel integrál értéke összesen 0,91, ami a fent leírt izomerek jelenlétére utal a kétfémes komplexben.



30. ábra A  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  (szürke) és a **3**-as (piros) Co/Ru kétfémes komplexek  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spektrumának összehasonlítása az aromás tartományban.

A **3**-as és **4**-es komplexben azonos koordinációs módot feltételezünk, azonban a **4**-es komplex esetén ennek bizonyítását nehezíti, hogy a tpa aromás jelei átfednek a komplex egyéb aromás hidrogénjeinek jeleivel, ezért a **4**-es komplex összetételének pontosítására ESI-TOF-MS vizsgálatokat végeztünk (31. ábra). A vizsgálathoz a **2**-es komplexet a  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$  dimerrel reagáltattuk, mely során 2 óráig kevertettük metanolban a reaktánsokat, majd az így kapott oldatot hasonlítottuk össze a **4**-es komplexxel. Azonos MS viselkedés a

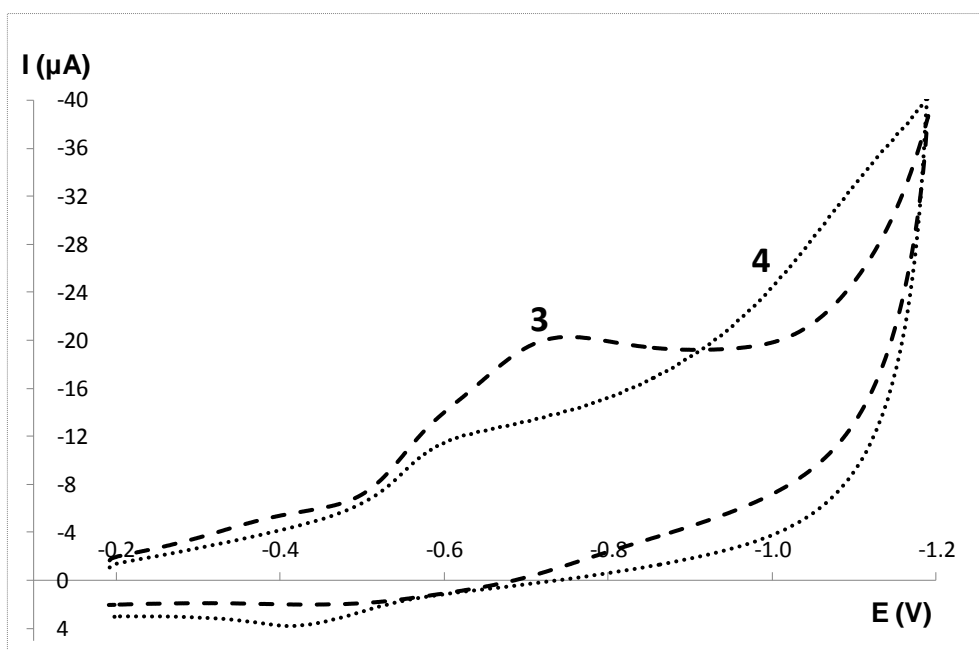
reakcióban képződött komplex és a **4**-es komplex azonos szerkezetét támaszthatja alá. A 31. ábrán összesített MS eredmények azt mutatják, hogy a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenha})\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$  ion mindkét mintában egyaránt megtalálható egy vagy két ellenionnal, ami a **4**-es komplex esetén  $\text{PF}_6^-$ , míg a kísérleti reakcióelegy esetén  $\text{ClO}_4^-$  volt. Ezen eredmények alapján megállapítottuk, hogy a fémionok hozzáadásának sorrendje nem befolyásolja a Co/Ru kétmagvú komplex szerkezetét.



31. ábra A **4**-es komplex (felső) valamint a **2**-es komplex és egy ekvivalens  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$  reakciójával előállított oldat (alsó) ESI-MS spektrumainak az összehasonlítása.

A ligandum és az új komplexek redoxi tulajdonságainak felderítésére CV vizsgálatokat végeztünk (32. ábra). Az **1**-es ligandum fenantrolin és hidroxámsavcsoportjainak redoxi sajátságaira vonatkozó irodalom azt mutatta, hogy a vizsgált feszültség tartományban, mely azonos az általunk is alkalmazott 200 – -1400 mV-tal, nem mutat redox aktivitást a monohidroxámsav funkciós csoport.<sup>132</sup> Az elmúlt években phen származékokkal végzett elektrokémiai vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy azok redoxi szempontból rendkívül bonyolult rendszereknek tekinthetők, pl. szén (glassy carbon) munkaelektrodon adszorpciót követő redoxi aktivitást írtak le.<sup>144,145</sup> A vizsgálatok során elsőként az **1**-es ligandum

voltammogramját rögzítettük, a 4.1.2 fejezetben leírt paramétereket alkalmazva. Frissen készített minta esetén nem tapasztaltunk redoxi aktivitást a vizsgált feszültség tartományon belül. A mérést azonos mintával többször ismételve azonban egy irreverzibilis katódos csúcst jelent meg a voltammogramon. Mivel munkánk célja nem a felületen adszorbeálódott termék kialakulásának vagy összetételének vizsgálata volt, ezért a méréseket minden esetben frissen készített mintákkal végeztük. A 2-es komplex esetén egy irreverzibilis katódos folyamat volt regisztrálható, mely  $-200$  mV körüli csúcspotenciállal jellemezhető. Ez a folyamat a Co(III) irreverzibilis redukciójához rendelhető, egyezésben azokkal az eredményeinkkel, amiket számos Co(III)-tripodális tetraamin-hidroxámsav vegyes ligandumú komplexet vizsgálva kaptunk és egy korábbi közleményünkben részletesen elemeztünk.<sup>132</sup>



32. ábra A 3-as (szaggatott vonal) és 4-es komplex (pontozott vonal) CV görbéi víz:MeOH 1:1 oldószemben, Ag/AgCl elektródot alkalmazva, pásztázási sebesség 50 mV/s (3 esetén), 100 mV/s (4 esetén),  $c_M = 1$  mM.

A 32. ábrán a 3-as és 4-es komplex CV görbéi láthatóak, közülük mindkettő mutat redukciós csúcst. Korábbi eredmények alapján<sup>132</sup> valószínűsíthető, hogy ezek Co(III)/Co(II) átalakuláshoz rendelhetőek. A katódos csúcspotenciál értékek azonban jelentős eltérést mutatnak, a 3-as tren-t tartalmazó vegyes ligandumú komplex esetén  $-736$  mV, a 4-es tpa-t tartalmazó esetén pedig  $-593$  mV. A különbség oka a tren és tpa tripodális tetraaminok eltérő szerkezetében keresendő. A tpa nem csupán  $\sigma$ -donorként vesz részt a kölcsönhatásban, hanem három piridil-csoportja révén  $\pi$ -akceptor is. Ez az utóbbi kölcsönhatás a 4-es komplex kobalt-ionján csökkenti az elektron sűrűséget, mely így könnyebben redukálhatóvá válik. A  $\pi$ -

akceptálás továbbá növeli a  $[\text{Co(II)(tpa)}]^{2+}$  komplex stabilitását ami csökkenti a különbséget a Co(III)- és Co(II)-komplex stabilitása között, ez szintén hozzájárul a kevésbé negatív katódos csúcspotenciál értékhez. A tren-t tartalmazó **3**-as komplexben ezen hatások nem jelentkeznek, ezért negatívabb a katódos csúcspotenciál érték. A **4**-es komplex CV görbéjén anódos csúc is megfigyelhető -413 mV feszültségnél, ami a Co(II)/Co(III) visszaalakuláshoz köthető, míg a **3**-as komplex nem mutat reverzibilitást. Ez az eltérés a tpa-val és tren-nel képezett számos vegyes ligandumú komplexnél is megfigyelhető volt<sup>132</sup> és vélhetően szintén a tpa fentebb említett tulajdonságához köthető.

## 5.2.4 A komplexek sejtosztódásgátló hatása

Nemzetközi együttműködés keretében lehetőségünk nyílt a **2**-es, **3**-as és **4**-es komplexek tesztelésére humán rákos sejtvonalakon az MTT módszer felhasználásával. A vizsgált sejtvonalak a HeLa humán méhnyakrák sejt, MCF-7 humán mell adenokarcinóma, MDA-MB-231 mellrák sejt és a HCT116 vastagbélrák sejt voltak. Az új komplexek citotoxicitását a ráksejtek életképességének meghatározásával a 4.1.3 fejezetben leírtak alapján értékelték ki. A 72 órás kezelés során meghatározott  $\text{IC}_{50}$  értékeket az 1. táblázatban tüntettük fel, mely tartalmazza a ciszplatinhoz tartozó összehasonlító értékeket is. A vizsgált komplexek mérsékelt aktivitást mutattak a rákos sejtekkel szemben, az  $\text{IC}_{50}$  értékek a 10-100  $\mu\text{M}$ -os koncentrációtartományban szóródnak. Megbízhatóbb értékeléshez az adatszám még ugyan kevés, az alábbi néhány sejtés a hatásokra, illetőleg azok különbségére azonban talán már most is megtehető: (1) A **4**-es Ru(II)- és Co(III)-iont tartalmazó komplex mutatta a legnagyobb citotoxikus aktivitást a vizsgált termékek közül, összemérhető vagy jobb eredményeket kaptunk, mint a ciszplatin esetén. (2) A **2**-es és **3**-as komplexek mérhető aktivitás-növekedést mutattak az MDA-MB-231 esetén a ciszplatinhoz viszonyítva. Azonban a többi sejtvonal vizsgálata során esetükben nagyobb  $\text{IC}_{50}$  értékek adódtak, mint a ciszplatinnál. (3) A HCT116 sejtvonalon a ciszplatin egyértelműen jobban teljesített mindhárom új komplexhez képest. (4) Talán valamelyest nagyobb aktivitást mutatnak a **2** és **4** komplexek, a **3**-hoz képest. Az előbbieken a 4N ligandum tpa, az utóbbiban tren. (5) Figyelemreméltó, hogy az agresszív, háromszoros negatív mellrák MDA-MB-231 sejtvonalon valamennyi tesztelt komplexünk aktívabbnak bizonyult a ciszplatinnál.

1. táblázat A **2-es**, **3-as**, **4-es** komplex és a ciszplatin MTT módszerrel meghatározott IC<sub>50</sub><sup>a</sup> értékei (inkubációs idő 72 óra).

IC <sub>50</sub> (μM)	HeLa	MCF-7	MDA-MB-231	HCT116
<b>2</b>	29 ± 4	26 ± 3	24 ± 4	51 ± 7
<b>3</b>	61 ± 7	40 ± 5	30 ± 5	109 ± 9
<b>4</b>	30 ± 5	16 ± 3	18 ± 2	30 ± 3
<b>ciszplatin</b>	14,8 ± 0,1	17 ± 1	42 ± 5	6,7 ± 0,1

<sup>a</sup>Az értékeket három független mérésből határozták meg és minden mérést háromszor ismételték.

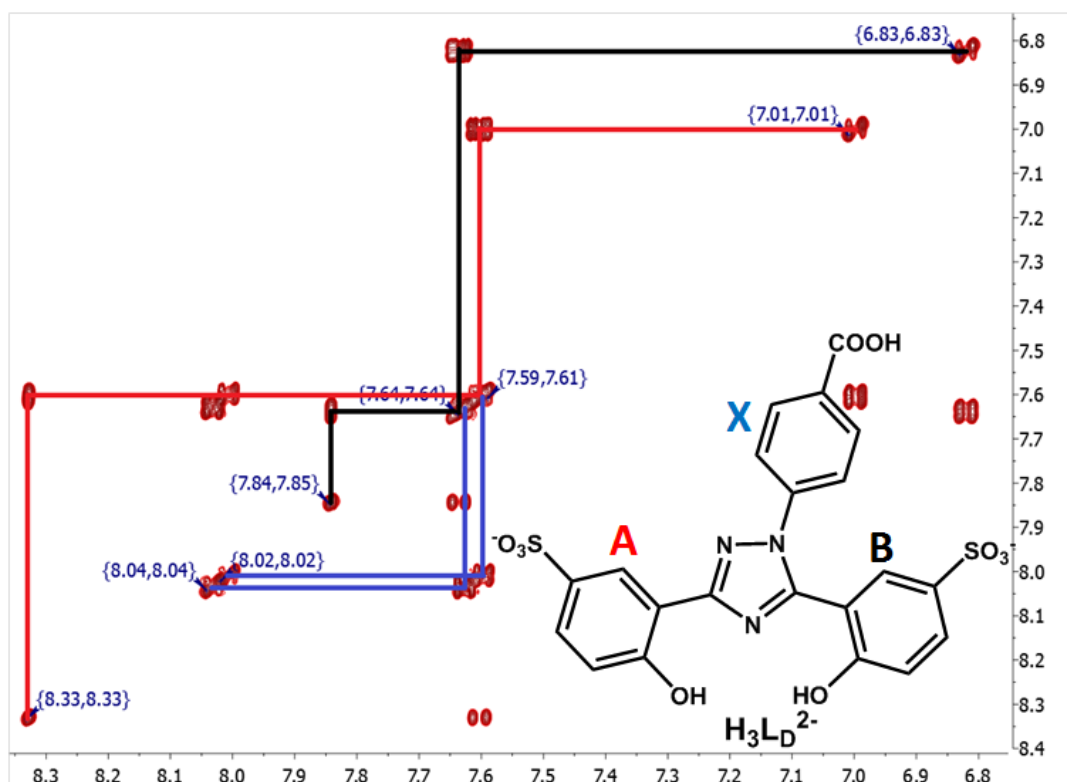
A kiválasztott komplexekkel nyert előzetes, de biztató biológiai aktivitás eredmények azt igazolják, hogy az ezen a területen a kétfémes komplexekkel megkezdett munka mindenképpen folytatásra érdemes és értékes hozzájárulást jelenthet több támadási célpontú, új, hatékony, rákellenes hatású fémkomplexek kifejlesztéséhez.

## 5.3 Deferasirox származékok és fémkomplexeik

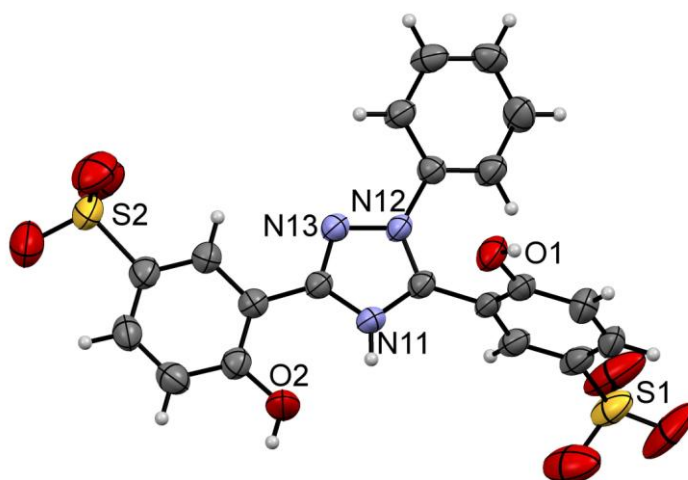
Ebben a fejezetben az alábbi eredmények kerülnek bemutatásra: (i) Egyrészt az 2. fejezetben már bemutatott és ebben a kutatásban irodalmi recept<sup>125</sup> alapján előállított gyógyszermolekula, (deferasirox, H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>), valamint dekarboxilezett származéka (H<sub>2</sub>L<sub>A</sub>), illetőleg a vízben való oldékonyságuk növelése érdekében új molekulákként szintetizált diszulfonált származékaik (H<sub>4</sub>L<sub>C</sub> és H<sub>5</sub>L<sub>D</sub>) néhány fémkomplexének előállítása, karakterizálása. Valamennyi választott központi fémion (Ru(III), Os(IV), Co(III), vagy Ga(III)) is bizonyítottan rendelkezik citotoxikus hatással. (ii) Másrészt, a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> naftil-, illetőleg fenantrolil-egységet magában foglaló új ambidentát kelátképző konjugátumainak (H<sub>2</sub>defnaf és H<sub>2</sub>defphen), valamint azok Co(III) komplexeiknek előállítása, karakterizálása. Továbbá, a H<sub>2</sub>defphen-nel többmagvú fémkomplex előállítására irányuló előkísérletek eredménye, mely egy Co(III)/(η<sup>6</sup>-*p*-cym)Ru(II) kationokat tartalmazó hárommagvú komplex képződését igazolja.

### 5.3.1 Deferasiroxszármazékok és fémkomplexeik előállítása és karakterizálása

A dekarboxi-deferasirox (H<sub>2</sub>L<sub>A</sub>) és deferasirox (H<sub>3</sub>L<sub>B</sub>) előállítása során a megfelelő irodalmi receptet használtuk.<sup>126</sup> A fent említett háromfogú kelátképzők oldategyensúlyi vizsgálatát csekély vízoldhatóságuk nehezíti, melyre segítséget jelenthet azok szulfonálása. Ezen probléma megoldására irányuló korábbi kutatásban előállították a 2-[3,5-bisz(2-hidroxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-benzol-1,4-diszulfonsavat, amely az X gyűrűjén (33. ábra) tartalmazta a két szulfonsavcsoportot.<sup>146</sup> A szulfonáláshoz általunk tervezett szintézismód eltért a 143. hivatkozásbeli vegyület előállítási módjától, mivel nem az egyik kiindulási anyagot szulfonáltuk, hanem a H<sub>2</sub>L<sub>A</sub> és H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> termékeket melegítettük tömény H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-ban 130 °C-on 3 órán keresztül. A termékeket vízből kristályosítottuk, majd különböző analitikai módszerekkel jellemeztük. A H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> és H<sub>5</sub>L<sub>D</sub> <sup>1</sup>H NMR spektrumát összehasonlítva kiderült, hogy a H<sub>5</sub>L<sub>D</sub> aromás hidrogénjeinek száma tíz, mely alátámasztja a két szulfonátcsoport jelenlétét ebben a molekulában. A H<sub>5</sub>L<sub>D</sub> COSY spektrumát (33. ábra) elemezve három csoportra oszthatóak a keresztcsúcsok, melyek a három gyűrűhöz tartoznak. Az ábrán az egy spinrendszerhez rendelhető keresztcsúcsokat azonos színnel jelöltük. Az A és B gyűrűk esetén három, míg az X gyűrű esetén a hidrogének száma négy. Ez igazolja azon feltevésünket, hogy az általunk használt kísérleti körülmények között a szubsztitúció nem az X, hanem az A és a B gyűrűn valósult meg.



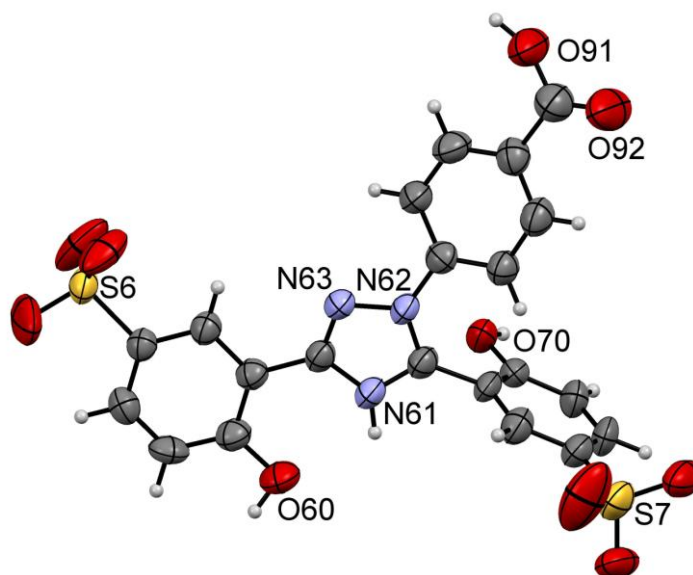
33. ábra A  $\text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  COSY spektrumának aromás tartománya,  $\text{d}^6$ -DMSO-ban rögzítve. A három spinrendszert különböző színnel jelöltük.



34. ábra A  $\text{H}_3\text{L}_\text{C}^-$  molekulaszervezetének ORTEP ábrázolása. A termikus ellipszoidokat 50 %-os valószínűséggel jelenítettük meg. Az elleniont és a vízmolekulákat az átláthatóság érdekében nem tüntettük fel.

Az új ligandumok NaCl-tartalmú vizes oldatának lassú bepárlása során nyertük az  $\text{NaH}_3\text{L}_\text{C} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  és  $\text{NaH}_4\text{L}_\text{D} \cdot 3.25\text{H}_2\text{O}$  összetételű egykristályokat, melyek alkalmasnak bizonyultak a molekulák szerkezetének direkt bizonyítására. A röntgendiffrakciós vizsgálatok megerősítették a szulfonátcsoportok jelenlétét 5 és 5' pozícióban az A és B gyűrűn egyaránt, valamint az is látható a 34. és 35. ábrán, hogy a molekulák többi részén nem történt nem

kívánt átalakulás. A kristályban polimer szerkezet jön létre, melyet a nátrium ionok és a szulfonátcsoport oxigén atomjai között létrejövő ionos kölcsönhatás stabilizál, a kristályvizek pedig erős hidrogénkötést képeznek.

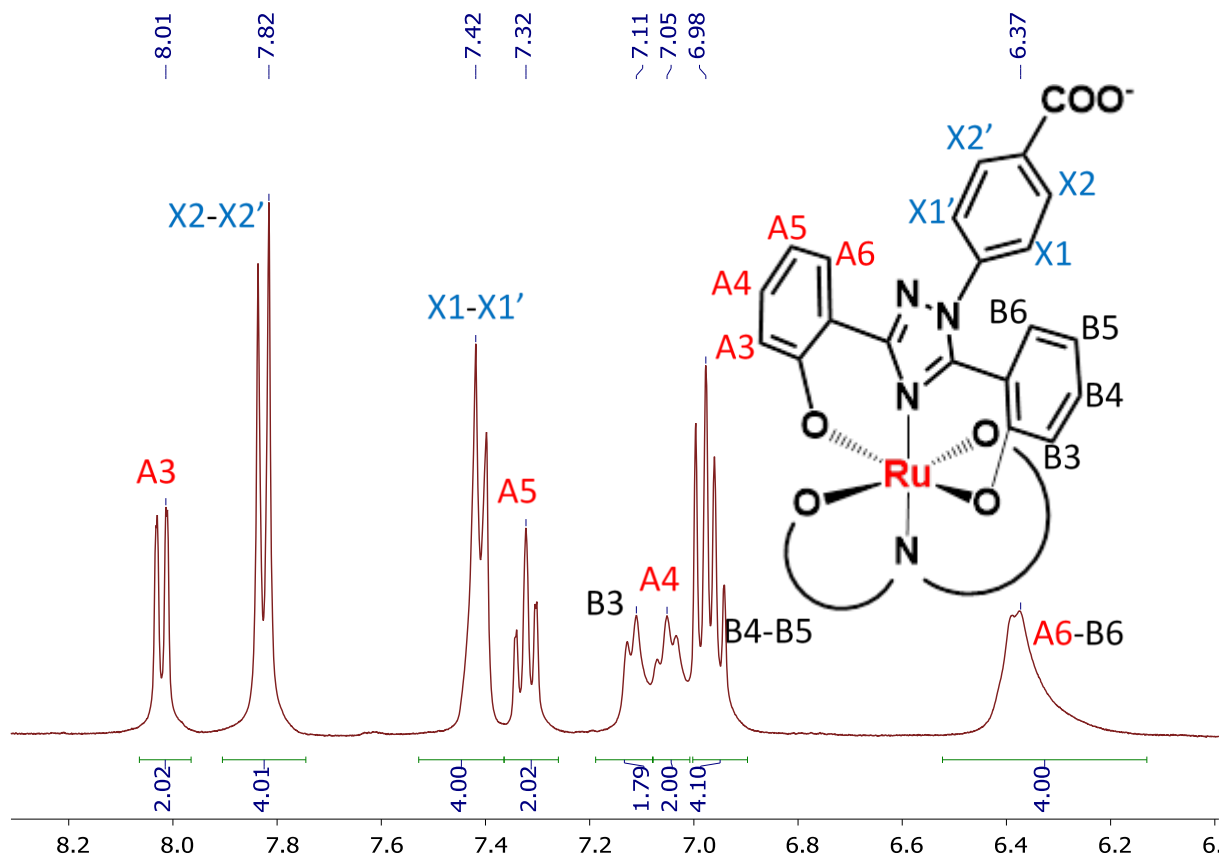


35. ábra A  $\text{H}_3\text{L}_\text{D}^-$  molekulaszervezetének ORTEP ábrázolása. A termikus ellipszoidokat 50 %-os valószínűséggel jelenítettük meg. Az elleniont és a vízmolekulákat az átláthatóság érdekében nem tüntettük fel.

A fémkomplexek szintézise során vizsgált fémionok közös tulajdonsága, hogy oktaéderes komplexeik képződése kedvezményezett, így az (O,N,O) donoratomokat tartalmazó tridentát ligandumokkal várhatóan 1:2 arányú komplexek képződnek. A négy ligandum esetén egyaránt megkíséreltük fémkomplexeik előállítását, azonban a szulfonált származékok ( $\text{H}_4\text{L}_\text{C}$  és  $\text{H}_5\text{L}_\text{D}$ ) esetén nem jutottunk megfelelő szilárd anyaghoz. Ennek valószínű oka a ligandumok nagy negatív töltése, mely nehezíti az esetlegesen kialakult komplex kristályosítását. A ligandumok megnövekedett polaritásának ugyanakkor előnye, hogy így velük lehetőségünk nyílt a vizes közegű oldategyensúlyi vizsgálatokra, miközben a kelátképző donoratomok helyzete és tulajdonságaik nem változtak számottevően.

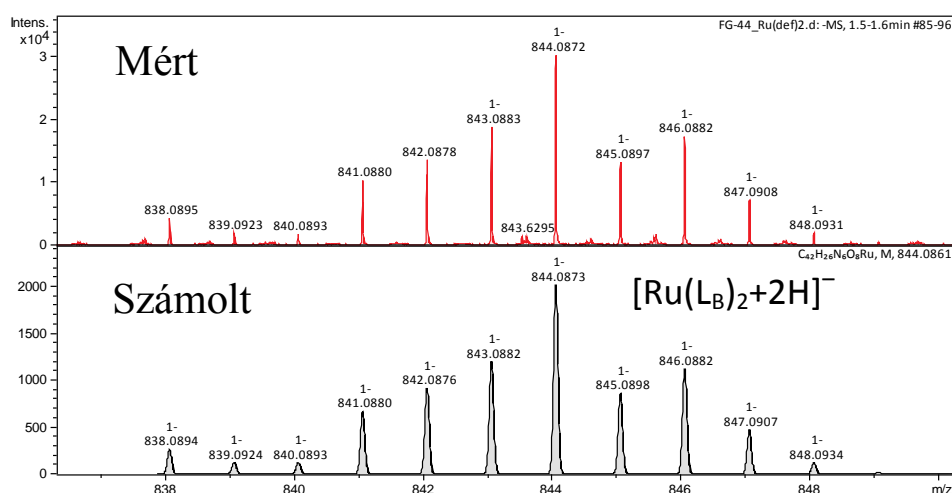
A  $\text{H}_2\text{L}_\text{A}$  és a  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  ligandumok csekély vízdoldhatósága miatt a fémkomplexek szintézisét MeOH-ban végeztük. A vizsgált fémionok hidrolízise bázis jelenlétében jelentős, így ezt szem előtt tartva választottuk a  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ot és a  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -ot. Ezen karbonátok oldékonysága vízmentes MeOH-ban csekély, így nem történik meg a fémionok hidrolízise, azonban elegendő ahhoz, hogy a ligandumok fémionokhoz történő koordinálódása során felszabaduló protonokat megkössék. A karbonát feleslege több, mint tízszeres volt a ligandumra nézve, azért, hogy a MeOH-ban oldott bázis koncentrációja állandó legyen.

A  $K_3[Ru(L_B)_2]$  előállítása során  $RuCl_3$ -ot és kétszeres mennyiségben  $H_3L_B$ -t oldottunk fel MeOH-ban.  $K_2CO_3$  bázis jelenlétében a reakcióelegy színe barna lett, ami a komplex képződését jelezte. A kinyert fekete szilárd anyagot különböző analitikai módszerekkel jellemeztük. A komplex  $^1H$  NMR spektrumának (36. ábra) elemzése alapján a várt 1:2 arányú sztöchiometriájú termékhez jutottunk.



36. ábra A  $K_3[Ru(L_B)_2]$   $^1H$  NMR spektruma DMSO-ban rögzítve, a protonok hozzárendelésével kiegészítve. A második koordinálódó ligandum estén, annak kötőmódját ábrázoltuk sematikus a szerkezeti képleten.

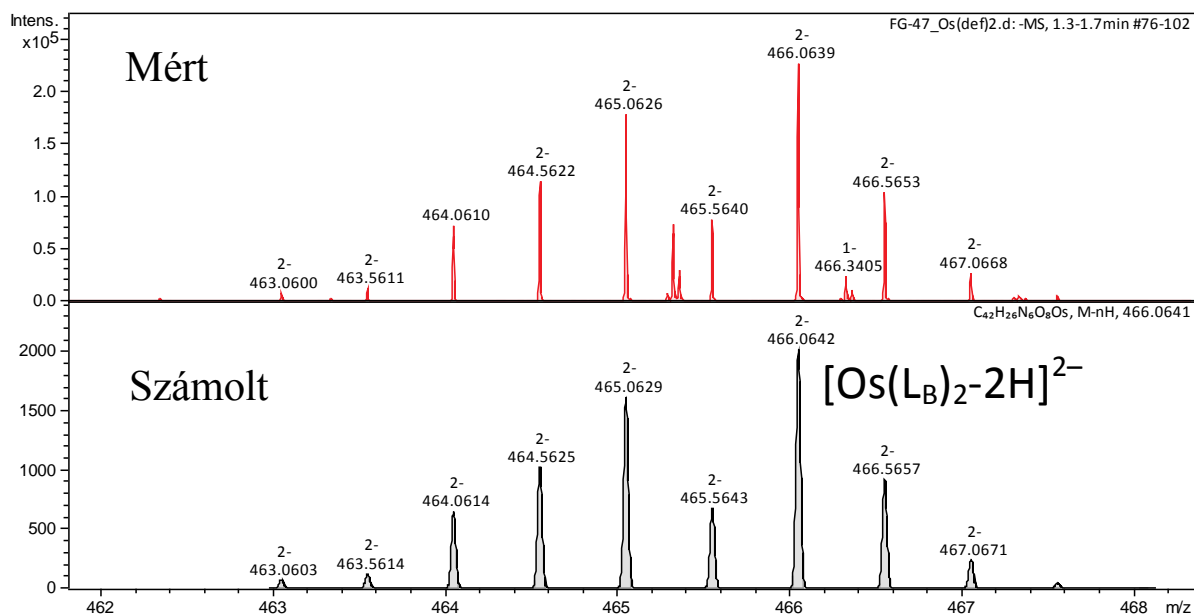
A két háromfogú ligandum szimmetrikusan koordinálódik, így a protonok száma 12 a komplexben. A 36. ábrán, a 7.82 és 7.42 ppm-nél található hidrogének az X gyűrűhöz tartoznak, melyet a szimmetrikus spinrendszerekre jellemző háztető effektus is megerősít. Az A3 és B3 protonok dublettként jelennek meg a spektrumban, melyek közül a B kémiai eltolódása kisebb az X gyűrű árnyékoló hatása miatt. Az A4 és az A5 valamint a B4 és a B5 protonok tripllett jelet adnak a spektrumban; a megfelelő keresztcsúcsok azonosítását a COSY spektrum elemzésével végeztük. A ligandum koordinálódó heteroatomjaihoz közel elhelyezkedő A6 és B6 protonok kémiai eltolódása a legkisebb, a jelek teljesen átfednek.



37. ábra A  $[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2+2\text{H}]^-$  mért és számolt ESI-MS spektruma MeOH-ban felvéve.

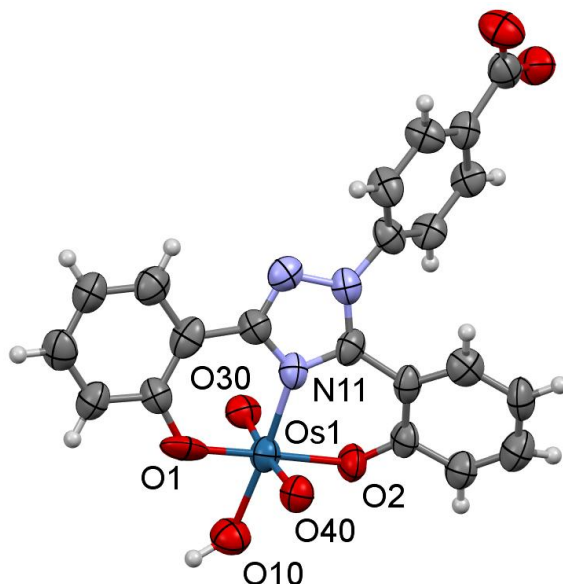
A ruténium komplex tisztaságát és összetételét HR ESI-MS-sel is vizsgáltuk. Ahogyan a 37. ábrán látható a  $[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2+2\text{H}]^-$  ion esetén a mért és számolt izotópeloszlások jó egyezést mutatnak.

A fentebb leírthoz hasonló Os(VI) komplex szintéziséhez a stabil, oktaéderez  $(\text{NH}_4)_2[\text{OsCl}_6]$ -ot használtuk, melyben az ozmium oxidációs száma +4. Az  $(\text{NH}_4)_2[\text{OsCl}_6]$  megfelelő kiindulási anyagnak bizonyult, mivel az ozmium só az oldószerek többségében csak kissé oldódik, ami megelőzi az esetleges hidrolízist, a kloridionok pedig gyorsan kicserélődnek a ligandumok donoratómjaira. A  $(\text{NH}_4)_2[\text{OsCl}_6]$  mérsékelt aktivitását és kinetikai inertségét megnövelt reakcióidővel próbáltuk meg ellensúlyozni, hogy előállítsuk a  $[\text{Os}(\text{L}_\text{B})_2]^{2-}$  komplexet, míg a többi reakciókörülmény esetén a  $\text{K}_3[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2]$  szintézisét vettük alapul. A szilárd termék ESI-MS vizsgálata alapján a minta fő komponense az  $[\text{Os}(\text{L}_\text{B})_2-2\text{H}]^{2-}$  ion (38. ábra), azonban a spektrumban találhatóak más ozmiumot tartalmazó ionok is. Az NMR vizsgálatok alapján a különböző reakciókból nyert termékek nem egységesek, minden esetben keverékterméket kaptunk. Ennek lehetséges magyarázata a fémion redoxi stabilitásában keresendő, ugyanis az ozmium esetén a nagyobb oxidációs számú ionok stabilabbak, mint a ruténium esetén, ez nagyban befolyásolja komplexeik stabilitását is. Ezt az oxidációs állapot változást bizonyította az Os(VI) komplex egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata.



38. ábra Az  $[\text{Os}(\text{L}_\text{B})_2\text{-}2\text{H}]^{2-}$  ion mért és számított ESI-MS spektruma MeOH-ban felvéve.

A nyerstermék átkristályosítása során, aerob körülmények között, vizes oldatból lassú bepárlás során képződött az Os(VI) komplex egykristálya. A barna színű kristály SXRD vizsgálata során megállapított molekula szerkezete a 39. ábrán látható. A számolt kötéshosszak és kötésszögek a 39. ábra képaláírásában található. A komplexben az Os(VI) komplex a várt oktaéderes geometriát mutatja. Az  $\text{L}_\text{B}^{3-}$  ligandum tridentát módon koordinálódik az O,N,O donoratomokon keresztül, míg a további koordinációs helyeket két transz helyzetű oxocsoport és egy hidroxidion foglalja el. Azt, hogy oxocsoportok koordinálnak a fémionhoz, a rövid Os–O(30) 1,719(10) és Os–O(40) 1,716(11) Å kötéshosszak támasztják alá, melyek az 1,71-1,74 Å Os=O kettőskötés tartományban helyezkednek el. A harmadik kötés hosszabb, Os–O(10) (2.103(11) Å, mely a Cambridge Structural Database (Version 5.41, Update May, 2020) alapján Os-O egyszeres kötés.<sup>147</sup> Az O(10) hidroxidion protonja megosztott, az oxigén atom két oldalán azonos arányban lehet jelen. Ez az oxigén atom axiálisan koordinálódik az ozmiumhoz, valamint hídliganduma két káliumionnak is. A karboxilát oxigének is kölcsönhatnak a káliumionokkal és vízmolekulákkal. Az így kialakult polimer szerkezetet ionos és hidrogénkötések stabilizálják. Az Os +6-os oxidációs állapotát az ESI MS mérések eredményei is alátámasztják (38. ábra). Az eredményeket összegezve, a kristályosítás során az ozmium a kiindulási +4-es oxidációs állapotához képest oxidálódott +6-tá, ezért a komplex valószínű összetétele  $\text{K}_2[(\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_2)\text{L}_\text{B}\text{OH}]$ .



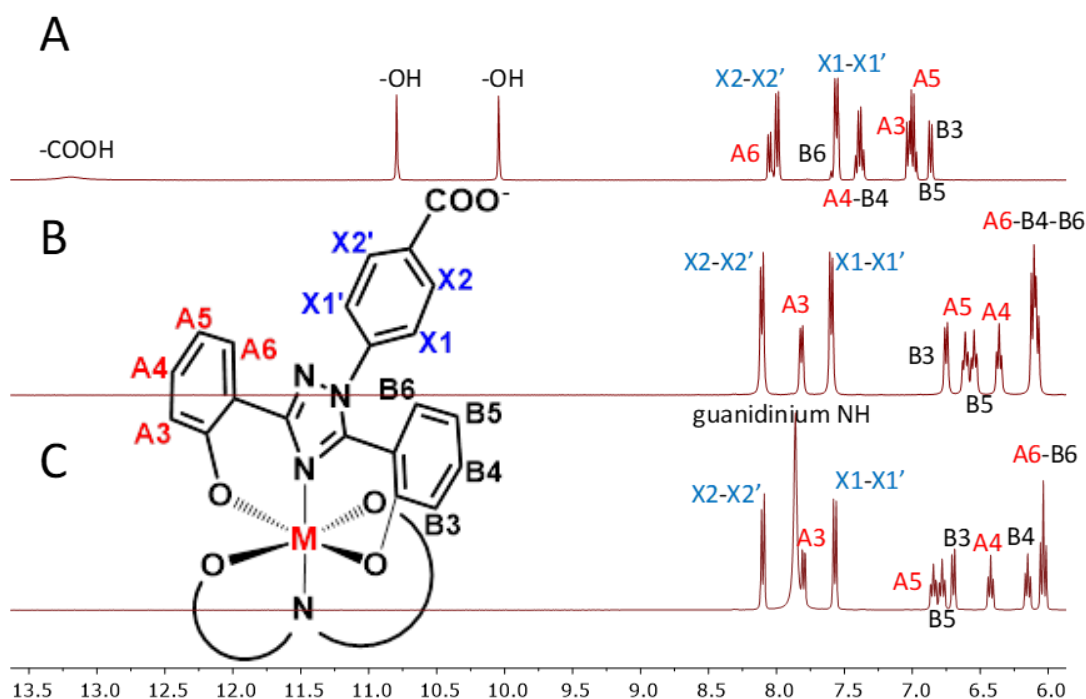
39. ábra Az  $[(\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_2)\text{L}_\text{B}\text{OH}]^{2-}$  anion molekulaszervezetének ORTEP ábrája. A termikus ellipszoidokat 50 %-os valószínűséggel jelenítettük meg. Az elleniont és a vízmolekulákat az átláthatóság érdekében nem ábrázoltuk. A kiválasztott kötéshosszak (Å) és kötésszögek ( $^\circ$ ):

Os(1)–O(1) 1,917(15), Os(1)–O(2) 2,057(11), Os(1)–N(11) 2,063(13), Os(1)–O(10) 2,103(11), Os(1)–O(30) 1,719(10), Os(1)–O(40) 1,716(11), O(30)–Os(1)–O(40) 172,4(5), O(1)–Os(1)–O(2) 178,8(4), N(11)–Os(1)–O(10) 176,2(5).

A Co(III) komplexek előállítása különböző módon kivitelezhető. A megfelelő oxidálószer alkalmazásával egy labilis Co(II)-komplex oxidálásával, ahol a ligandum jelenlétében képződik a komplex, vagy Co(III)-at tartalmazó prekursorokból ( $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]$  vagy  $[\text{Co}(\text{acac})_3]$ ) kiindulva, ligandumcsere reakcióban. Meglepő módon, az első esetben a komplex szintézise órákkal több időt vett igénybe, mint a másodikban. Ezt a kérdéskört ugyan részletesen nem vizsgáltuk, de ennek egy lehetséges oka lehet az is, hogy mivel a Co(II) oxidációjával, amit állandó oxigén gáz bevezetéssel kivitelezünk, képződő Co(III)-akva nem stabilis, visszaredukálódik és mindig csak annyi fémion marad 3+ oxidációs állapotban, amennyit a koordinálódó ligandum stabilizál.

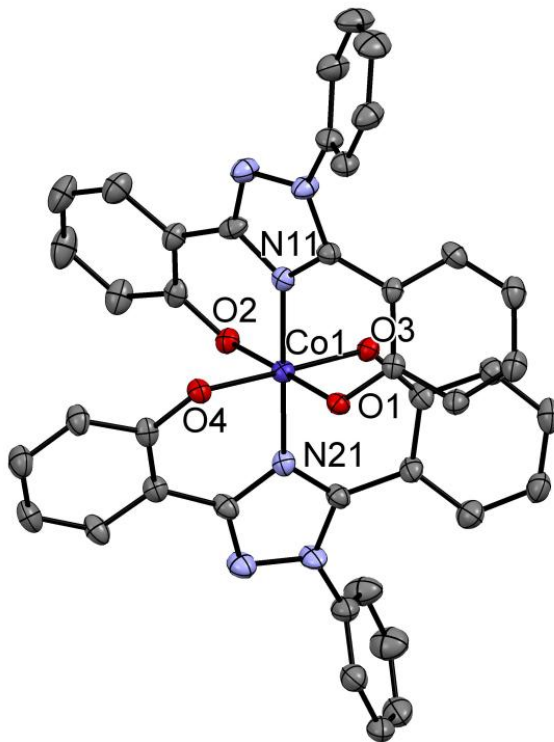
Az  $\text{L}_\text{A}^{2-}$  és  $\text{L}_\text{B}^{3-}$  komplexek szintézisére a  $[\text{Co}(\text{acac})_3]$ -ot használtuk  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bázis jelenlétében. Az elemanalízis mellett NMR és ESI-MS vizsgálatok is bizonyították a  $\text{K}[\text{Co}(\text{L}_\text{A})_2]$  és  $\text{K}_3[\text{Co}(\text{L}_\text{B})_2]$  komplexek létrejöttét és a termékek tisztaságát. A 40. ábrán a szabad  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  ligandum (A) és a  $\text{K}_3[\text{Co}(\text{L}_\text{B})_2]$  (B) komplex  $^1\text{H}$  NMR spektrumát hasonlítottuk össze. A protonok asszignációját COSY spektrum segítségével végeztük, a spektrumokat

DMSO-ban vettük fel. A  $H_3L_B$  spektrumában (40. ábra/A) láthatóak a karbonsavhoz és a két fenolos OH-hoz tartozó disszociálható H-ek is. A 8,0–6,5 ppm tartományban pedig a  $H_3L_B$  aromás protonjai jelennek meg. A  $K_3[Co(L_B)_2]$  (B) spektrumában jelentős eltérések láthatóak a ligandum (40. ábra/A) spektrumához képest, melynek oka a koordináció létrejötte. A fémkomplexben két azonos, tridentát módon koordinálódó ligandumot feltételezünk. (A 40. ábrán látható szerkezeti képleten a második koordinálódó ligandumot csak sematikusabban ábrázoltuk.) Ezt a szerkezetet támasztja alá a 40/B ábra, mivel a spektrumban a jelek nem duplázódnak, tehát a két ligandum koordinációja során szimmetrikus komplex jön létre. A fenolos OH-csoportok protonjai nem jelennek meg a spektrumban, ami szintén a tridentát koordinációt bizonyítja. Az A és B spektrumot elemezve látható, hogy az X2-X2' és X1-X1' protonok kémiai eltolódása csak kismértékben változik, ennek oka, hogy az X gyűrű távolabb helyezkedik el a koordináció helyétől. Az A és B gyűrűk protonjai azonban a kisebb kémiai eltolódás irányába mozdultak el, mivel ezeken a fenilgyűrűkön megnövekedett az elektronsűrűség. Az A3 proton kémiai eltolódása azonban növekszik, ennek lehetséges oka, hogy ez a proton található legközelebb a koordinációhoz és legtávolabb a ligandum X gyűrűjétől.



40. ábra A  $H_3L_B$  (A),  $K_3[Co(L_B)_2]$  (B) és (guanidinium) $Na_2[Ga(L_B)_2]$  (C)  $^1H$  NMR spektruma. A második koordinálódó ligandum esetén, annak kötési módját ábrázoltuk sematikusabban a szerkezeti képleten.

A Co(III) komplexek pontos szerkezetének meghatározásának érdekében a  $K[Co(L_A)_2]$  izopropanolos vizes oldatának lassú bepárlásával egykristályt nyertünk. Ahogyan a 41. ábrán látható, az elemi cellában megtalálható a komplex, melyben a Co(III)-ionhoz két ligandum koordinálódik tridentát módon. A számolt kötэшosszak és kötэшögek (41. ábra) alapján a komplex kissé torzult oktaédes geometriájú. Az elemi cellában egy  $K^+$  ion és két izopropanol molekula is található.



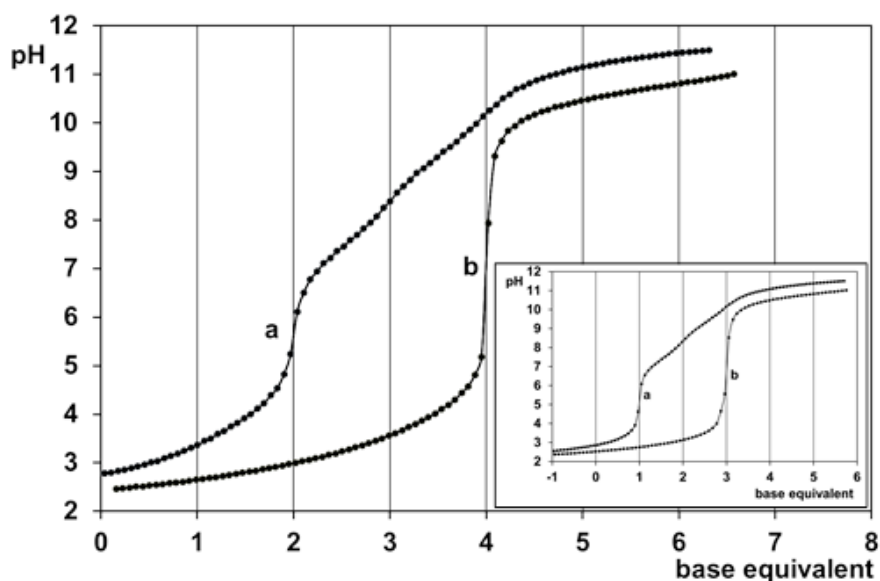
41. ábra A  $K[Co(L_A)_2] \cdot 2 Pr^iOH$  komplex molekulászerkezetének ORTEP ábrája. A termikus ellipszoidokat 50 %-os valószínűséggel jelenítettük meg. Az elleniont és az izopropanol molekulákat az átláthatóság érdekében nem ábrázoltuk. A kiválasztott kötэшosszak (Å) és kötэшögek ( $^\circ$ ): Co(1)–O(1) 1,917(3), Co(1)–O(2) 1,885(3), Co(1)–N(11) 1,881(4), Co(1)–N(21) 1,877(4), Co(1)–O(3) 1,919(3), Co(1)–O(4) 1,890(3), O(1)–Co(1)–O(2) 179,00(14), N(11)–Co(1)–N(21) 179,40(17), O(3)–Co(1)–O(4) 178,89(15).

A (guanidinium) $Na_2[Ga(L_B)_2]$  előállítására kissé különbözik a korábban ismertektől. A Ga(III) hidrolízise már pH ~ 3 körül is jelentős, ezért a szintézis közben a pH növelését kis mennyiségekben folyamatosan hozzáadott  $Na_2CO_3$ -tal végeztük. Az oldószer megválasztásánál több kívánalmat is szem előtt kellett tartanunk, hiszen a kiindulási  $Ga(NO_3)_3$ -nak és a ligandumnak oldódnia kell benne, viszont a Ga(III)-ionok vizes közegben könnyebben hidrolizálnak. A szintéziskörülmények optimalizálása után megfelelő oldószerkeletnek a víz-MeOH 1:4 bizonyult. A  $Na^+$  ion, mint ellenion egy szennyező

kristályosodását is segítette a termék mellett, ezért guanidínium-nitrátot használtunk szelektív kristályosító reagensként.<sup>147</sup> Az ESI-MS és <sup>1</sup>H NMR vizsgálatok megerősítették a mikrokristályos termék tisztaságát, melyben a fémion, ligandum sztöchiometriai aránya 1:2. A guanidínium kation is azonosítható a spektrumban (40. ábra/C), ahol a 7,6 ppmnél megjelenő 6-os integrálú szingulett tartozik az ellenionhoz. A (guanidínium)Na<sub>2</sub>[Ga(L<sub>B</sub>)<sub>2</sub>] spektruma nagyban hasonlít az analóg Co(III) komplex spektrumára; előbbi szerkezetét a K[Co(L<sub>A</sub>)<sub>2</sub>]·2 Pr<sup>i</sup>OH egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata is megerősítette.

### 5.3.2 A Ga(III)–H<sub>4</sub>L<sub>C</sub> és –H<sub>5</sub>L<sub>D</sub> rendszer oldategyensúlyi vizsgálata

Az előállított komplexek oldatfázisban mutatott viselkedésének megértésére oldategyensúlyi vizsgálatokat is terveztünk. A H<sub>2</sub>L<sub>A</sub> és H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> vízoldhatósága azonban nagyon csekély, ezért, ahogyan ez már a 5.3.1 alfejeztben tárgyalásra került, olyan új diszulfonált származékokat állítottunk elő (H<sub>4</sub>L<sub>C</sub> és H<sub>5</sub>L<sub>D</sub>), melyek vízben kiválóan oldódnak. Az új ligandumok esetén az O,N,O donoratomok helyzete és környezete változatlan maradt, így a megállapított oldategyensúlyi tulajdonságok modellként alkalmazhatóak a vízben nem oldódó ligandumok esetén is. Mivel a [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup>, [Os(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3/4+</sup> és [Co(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> akvakomplexek hidrolitikus tulajdonságai felderítetlenek, továbbá utóbbi redoxi instabilitása is jól ismert, az oldategyensúlyi vizsgálatokhoz a Ga(III)–H<sub>4</sub>L<sub>C</sub> és a Ga(III)–H<sub>5</sub>L<sub>D</sub> rendszereket használtuk. Ezt az is indokolta, hogy a Ga(III) egyes rákellenes hatású komplexei ismeretesek a szakirodalomban, továbbá a fémion számos hasonlóságot mutat a Fe(III)-mal is.



42. ábra A H<sup>+</sup> – L<sub>C</sub><sup>4-</sup> (beszúrt ábra), és a H – L<sub>D</sub><sup>5-</sup> (a) pH-potenciometriás titrálási görbéi valamint a Ga(III) – ligandum 1:2 arányú rendszerek titrálási görbéi (b). (c<sub>L</sub> = 1,79-2,02 mM, t = 25,0 °C, I = 0,20 M KCl).

A  $\text{H}_3\text{L}_\text{C}^-$  és  $\text{H}_4\text{L}_\text{D}^-$  ligandumok, valamint a Ga(III)-ligandum rendszerek reprezentatív titrálási görbéi a 42. ábrán láthatók. A szulfonsavcsoport erős sav, már kis pH-n deprotonálódik, ezért a titrálás kezdetén már mindkét szulfonsavcsoport deprotonált. A három ( $\text{H}_3\text{L}_\text{C}^-$ ) vagy négy ( $\text{H}_4\text{L}_\text{D}^-$ ) mérhető deprotonálódási folyamat a triazol gyűrű deprotonálódásával indul és kb. pH 2,5-3-ra már be is fejeződik ez a folyamat. A  $\text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  karboxilcsoportja pH 5 alatt, míg a két fenolos hidroxilcsoportja jelentősen elkülönülő folyamatokban deprotonálódott a lúgos tartományban. A számolt protonálódási állandók a 2. táblázatban láthatóak. A  $\text{L}_\text{C}^{4-}$  és  $\text{L}_\text{D}^{5-}$  logK értékeit (2. táblázat) összehasonlítva az  $\text{L}_\text{B}^{3-}$ , irodalomban közölt, megfelelő állandóival ( $\log K_{\text{COOH}} = 3,7$ ;  $\log K_{\text{OH}(1)} = 9,0$ ;  $\log K_{\text{OH}(2)} = 10,6$  DMSO:víz 1:1 arányú elegyében mérve, a számolás során vizes közegre extrapolálva)<sup>126</sup>, az eltérés jól mutatja, hogy a szulfonátcsoport elektronszívó hatása érvényesül a fenilcsoportok közelében, amelyek így a  $\text{H}_2\text{L}_\text{C}^{2-}$  és  $\text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  esetén jelentősen savasabbak.

A Ga(III) –  $\text{H}_2\text{L}_\text{C}^{2-}$  és –  $\text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  1:1 és 1:2 arányú rendszer titrálási görbéi alapján a fémion és a ligandum között már a titrálás kezdetétől komplexképződés játszódik le. Az 1:1 arányú rendszerekben már pH ~ 4,5-nél csapadék képződött, ami nagy valószínűséggel a fémion hidrolíziséhez és  $\text{Ga}(\text{OH})_3$  képződéséhez rendelhető, ezért a titrálásokat csak 4-es pH alatt értékeltük ki. Az 1:2 arányú rendszereket, amint a 42. ábra mutatja a kb.  $2,0 < \text{pH} < 11,0$  tartományban titráltuk. Az 1:2 arányú rendszerek titrálási görbéit összevetve a szabad ligandum titrálási görbéivel, mindkét rendszert vizsgálva megállapítható, hogy a ligandum teljes mennyisége tekintetében a fenolos hidroxilcsoportokról a Ga(III) fémion a protont már kb. pH 5-re leszorítja, ami nagy stabilitású 1:2 komplexek képződését jelenti. pH 9 felett hidrolízis figyelhető meg, ami a vízoldható  $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$  képződésére és jelenlétére utal. A titrálási görbék kiértékelését a PSEQUAD<sup>134</sup> programmal végeztük, a számolt modellek és stabilitási állandók a 2. táblázatban láthatóak.

2. táblázat A ligandumok lépcsőzetes protonálódási állandói (logK) és a Ga(III) komplexek bruttó stabilitási állandói (logβ) 25,0 °C-on és I = 0.20 M KCl ionerősség mellett.\*

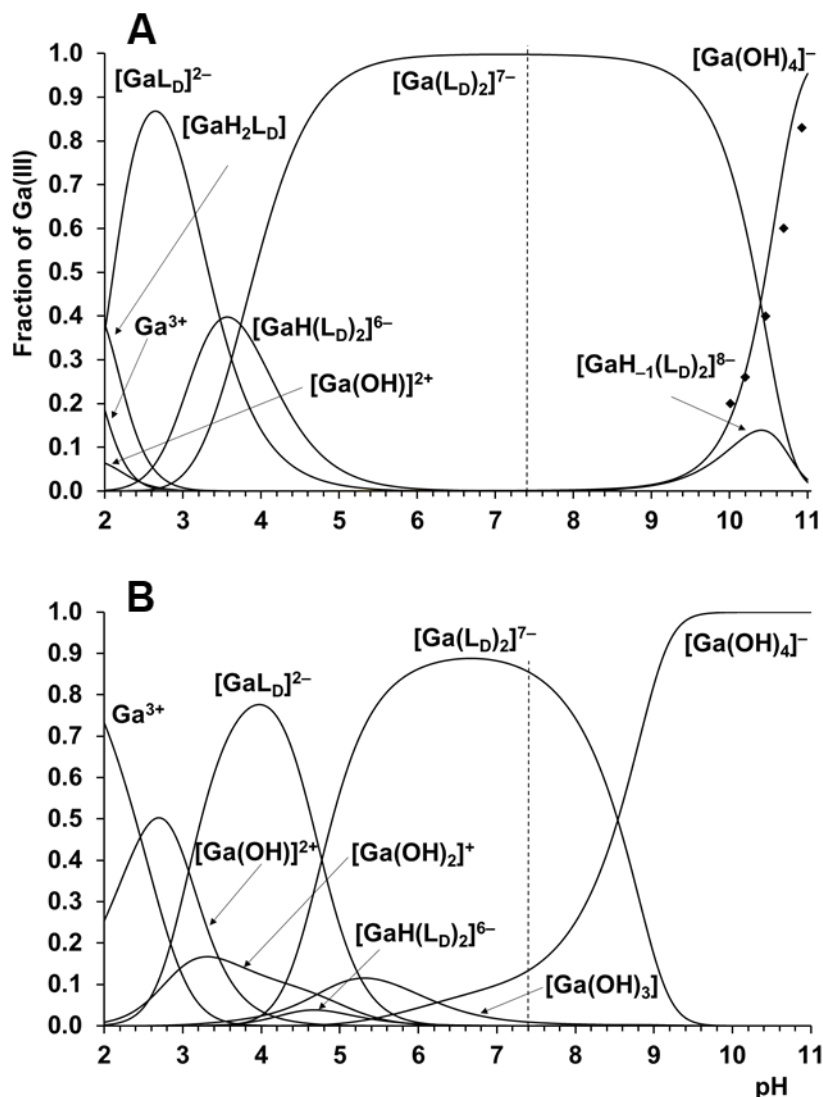
	$L_C^{4-}$	$L_D^{5-}$
log $K_{HL}$	9,23 (2)	9,25 (1)
log $K_{H_2L}$	7,31 (3)	7,38 (2)
log $K_{H_3L}$	1,36 (3)	3,74 (2)
log $K_{H_4L}$	<1	1,24 (8)
log $K_{H_5L}$	<1	<1
log $K_{H_6L}$	–	<1
log $\beta_{[GaH_2L]}$	–	21,66 (8)
log $\beta_{[GaHL]}$	20,03 (3)	–
log $\beta_{[GaL]}$	17,56 (5)	17,64 (4)
log $\beta_{[GaHL_2]}$	34,99 (5)	34,65 (5)
log $\beta_{[GaL_2]}$	31,70 (1)	30,91 (2)
log $\beta_{[GaH_1L_2]}$	20,39 (10)	20,02 (8)
Illesztési paraméter (mL) <sup>a</sup>	0,00327	0,00543
Illesztett kísérleti pontok	120	94

\* A  $3\sigma$  standard deviáció értékek zárójelben szerepelnek, a részecskék töltését nem tüntettük fel. <sup>a</sup> Az illesztési paraméter az illesztés jóságát kifejező  $\sum|V_{\text{mért}} - V_{\text{számított}}|^2$  érték mérőoldat térfogatban kifejezve.

Mivel a két ligandummal a meghatározott egyensúlyi modellek lényegesen nem különböznek, eltérés csak a pH 3 alatti tartományban számolható protonált komplexeknél van, ezért csak az egyik, a Ga(III)–  $H_3L_D^{2-}$  rendszerre mutat be a jelen dolgozat koncentrációeloszlás ábrákat (43. ábra).

A Ga(III)- $H_4L_C$  rendszer számolt koncentráció eloszlási görbéi alapján (melyeket nem mutatunk be), a komplexképződési folyamat pH 2-n, a  $[GaHL_C]$  protonált komplex kialakulásával indul, ahol feltételezhetően a triazolgyűrű N atomja és az egyik fenolát O-atomja koordinálódik a Ga(III)-hoz, míg a másik fenolos OH még protonált. A koordinált ligandum második fenolos OH-jának deprotonálódása kis  $pK_{GaHL_C} = 20,03 - 17,56 = 2,47$  (2. táblázat) értékkel jellemezhető, ami azt mutatja, hogy a  $[GaL_C]^-$ -ben, a ligandum tridentát módon koordinálódik. Ezzel párhuzamosan a második ligandum koordinációja is megkezdődik a  $[GaL_C]^-$ -hoz. Ez elsőként a  $[GaH(L_C)_2]^{4-}$  majd a fő részecske, a  $[Ga(L_C)_2]^{5-}$  képződéséhez vezet. A komplexben a ligandumok 2 x (O,N,O) módon koordinálnak, a részecske széles pH tartományban döntő arányban, gyakorlatilag 100%-ban létezik. A titrálási görbe pH ~ 9 fölötti tartományában (42. ábra) további lúgfogyasztó folyamatok jelennek meg,

ami a  $[\text{Ga}(\text{L}_\text{C})_2]^{5-}$  hidrolízisére utal, és a  $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$  mellett egy vegyes hidroxido komplex, a  $[\text{GaH}_{-1}(\text{L}_\text{C})_2]^{6-}$  képződését valószínűsíti.



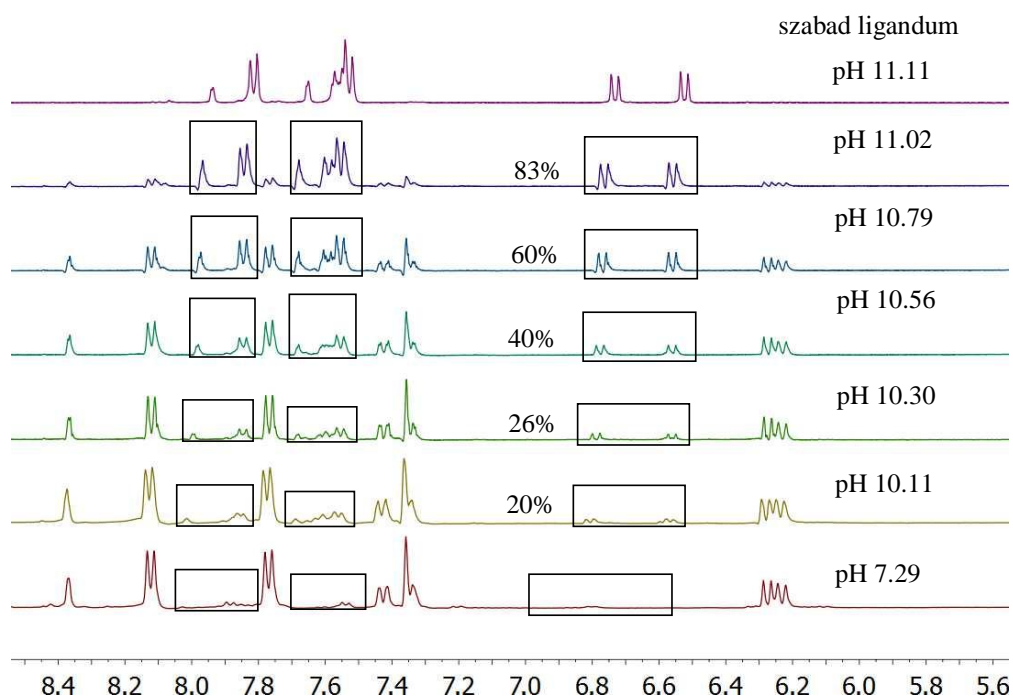
43. ábra A  $\text{Ga}(\text{III}) - \text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  1:2 rendszer koncentráció eloszlási görbéi  $c_\text{L} = 2,00 \text{ mM}$  (A) és  $c_\text{L} = 1,00 \mu\text{M}$  (B)  $25,0^\circ \text{C}$ -on,  $I = 0,20 \text{ M}$  KCl ionerősség mellett. A szabad  $\text{L}_\text{D}^{5-}$  ligandum NMR-rel meghatározott móltörtjének pH-függését (ami közvetve a nem komplexált, hidrolizált fémion mennyiségét mutatja) fekete négyzetek ugyancsak jelölik az A ábrán.

A  $\text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  ligandum ugyan egy további karboxilcsoportot tartalmaz, a komplexképződés (egyensúlyi modell) azonban csak kis különbséget mutat a fentebb leírtakkal. A  $\text{Ga}(\text{III}) - \text{H}_3\text{L}_\text{D}^{2-}$  1:2 arányú rendszer számolt koncentráció eloszlási görbéje (43/A ábra) alapján a komplexképződés pH 2 körül indul a  $[\text{GaH}_2\text{L}_\text{D}]$  képződésével, melyben a triazolgyűrű N atomja és egy fenolát O koordinálódik a  $\text{Ga}(\text{III})$ -hoz, miközben a ligandum másik fenolos hidroxil- és karboxilcsoportja továbbra is protonált, továbbá ezen csoportok egymással intermolekuláris hidrogénkötést is kialakíthatnak. Mérhető koncentrációban a  $[\text{Ga}(\text{HL}_\text{D})]^-$

elhatárolt képződése nem detektálható, mivel a második fenolos OH-csoport fémion indukált deprotonálódása és koordinálódása, valamint a nem koordinálódó karboxilcsoport deprotonálódása párhuzamosan történik és a  $[\text{GaL}_D]^{2-}$  képződéséhez vezet. Hasonlóan a  $\text{H}_2\text{L}_C^{2-}$  esetén megállapítottakhoz, a fémionhoz, a 43/A ábrán bemutatott körülmények között már pH ~3 fölött, második ligandum is koordinálódik, a pH növelésével a  $[\text{GaH}(\text{L}_D)_2]^{6-}$ ,  $[\text{Ga}(\text{L}_D)_2]^{7-}$  és  $[\text{GaH}_{-1}(\text{L}_D)_2]^{8-}$  részecskéket képezve.

Az értékelések során elemzést végeztünk arra vonatkozóan is, hogy a kísérletek során alkalmazott 2 mM-os ligandum koncentrációhoz képest lényegesen kisebb koncentrációnál ( $c_L = 1 \mu\text{M}$ ) hogyan módosul a részecskék koncentrációeloszlása. A 43/A és 43/B ábrákon szereplő megfelelő koncentrációeloszlási görbéket összehasonlítva kitűnik, hogy amíg a fiziológiás pH környezetében a töményebb oldatban a fémion teljes mérhető mennyisége komplexben (bisz-komplexben) van, addig a hígabb oldatban a hidrolízis már számottevő mértékű. Ez fontos tényező, ha az élő szervezetben történő alkalmazásra gondolunk.

A vizsgált rendszerek átfogóbb megértéséhez és a pH-potenciometriás eredmények alapján számolt egyensúlyi modellek, valamint a kötésmódokra tett feltételezések bizonyítására  $^1\text{H}$  NMR vizsgálatokat végeztünk, ahol WATERGATE vízelnyomásos mérési technikát alkalmaztunk. Példaképpen, az  $\text{L}_D^{5-}$  teljesen deprotonált ligandum és a Ga(III)- $\text{H}_3\text{L}_D^{2-}$  1:2 arányú rendszer különböző pH-kon rögzített NMR spektrumai a 44. ábrán láthatóak.



44. ábra A teljesen deprotonált szabad  $L_D^{5-}$  ligandum (felső) és a  $Ga(III) - H_3L_D^{2-}$  1:2 rendszer  $^1H$  NMR spektrumai különböző pH értékeken. Az ábrán lévő százalékos értékek a szabad ligandum arányát, a keretek pedig a hozzá tartozó jeleket adják meg.

Az egyértelműbb szemléltetés érdekében a 44. ábrán, a  $Ga(III)$ -tartalmú mintákban az 1:2 komplexek hidrolízisével párhuzamosan megjelenő, a nem koordinált ligandumhoz tartozó jeleket bekereteztük. Az így jelen levő szabad ligandumokhoz tartozó jelek integrálértékéből és az összintegrálból kiszámítottuk az előbbi arányát. A 43/A ábrán a pH-potenciometriával meghatározott koncentráció eloszlási görbéket együtt ábrázoltuk a szabad  $L_D^{5-}$  ligandum NMR mérésekből számolt mennyiségével, amit fekete négyzetekkel jelöltük. Látható, hogy a  $7,0 < pH < 11,0$  tartományban ezek a móltört értékek jól korrelálnak a “szabad” (ligandum által nem koordinált) fémion, az ebben a pH-tartományban jellemző  $[Ga(OH)_4]^-$  mennyiségével. A különböző analitikai vizsgálati módszerekkel meghatározott értékek jó egyezése így alátámasztja a titrált rendszer esetén a pH-potenciometriás módszerrel meghatározott modell helyességét.

### 5.3.3 Kísérletek a karbonil szénatomon szubsztituált deferasirox származék konjugátumok és fémkomplexeik előállítására

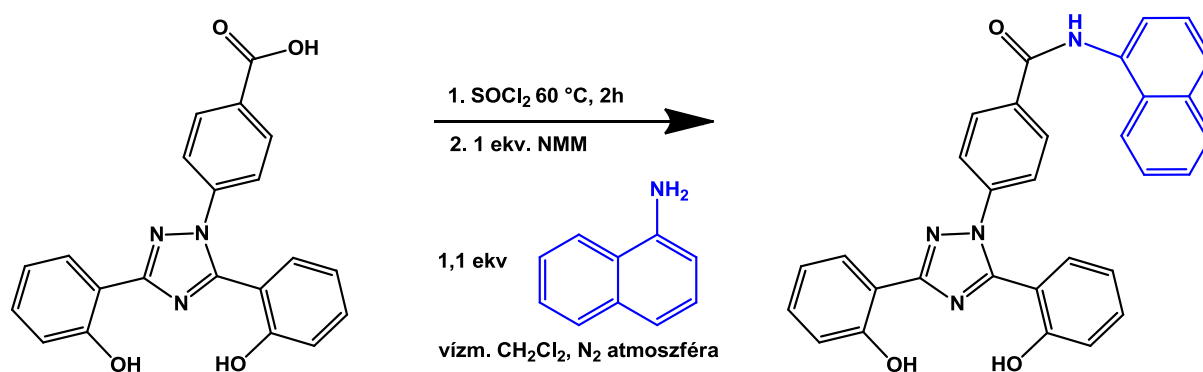
A  $H_3L_B$  molekula alkalmas arra, hogy új funkciós csoportokkal lássuk el, úgy, hogy közben előnyös komplexképző tulajdonságait is megtartjuk. A komplexképző továbbfejlesztésének egyik lehetséges módja, hogy a molekula karboxilcsoportjának karbonil-szénatomját szubsztituáljuk. A PhD munka utolsó fázisában elsőként a  $H_3L_B$  hidroxámsav származékát terveztük előállítani, mivel a hidroxámsavcsoport kialakításával még egy öttagú kelát kialakítására képes csoportot képeztünk volna, ami megteremti a több támadási pontú komplexek kialakításának lehetőségét. A hidroxilaminnal való reakcióhoz az első lépés a karboxilcsoport aktiválása volt, melyre számos lehetőség van.<sup>148</sup> A kapcsolóreagensek közül a DCC-t és az EDC-t is kipróbáltuk, megfelelő körülmények mellett, azonban nem jártunk sikerrel. Ennek lehetséges oka, hogy a karboxilcsoportot a molekula többi része olyan mértékben dezaktiválja, ami nem teszi lehetővé termék kialakulását.

A továbbiakban a reakcióra leginkább hajlamos savklorid képzésén dolgoztunk, mely kialakításához tionil-kloridot használtunk. A legjobb eredményt a tionil-klorid oldószerként történő használatával érték el, mely során 100 mg  $H_3L_B$  -hez 2 cm<sup>3</sup> tionil-kloridot adtunk és 2 órán keresztül 60 °C-on reagáltattuk. A szilárd  $H_3L_B$  a reakció előrehaladtával folyamatosan oldódott fel, eközben az elegy színe a szalmasárgáról narancssárgára változott. A reakcióelegyet ezután szárazra pároltuk, ezáltal megszabadultunk a nagy főlegben alkalmazott tionil-kloridtól. A kapott sárga olajat vákuumban szárítva törtfehér habhoz jutottunk. Megkíséreltük az előállított savklorid származék analitikai jellemzését, azonban az <sup>1</sup>H-NMR vizsgálat a  $H_3L_B$  spektrumát mutatta, vagyis a termékünk a levegő vagy a d<sup>6</sup>-DMSO víztartalmával találkozáva visszaalakult a kiindulási karbonsavvá. A savklorid származékot a továbbiakban analitikai módszerekkel nem vizsgáltuk, a vákuumban történő szárítás után fagyasztóban tároltuk és a lehető leghamarabb felhasználtuk, ezzel kívántuk elkerülni termékünk visszaalakulását.

A hidroxámsavcsoport kialakításához a savklorid származékot és  $NH_2OBz \cdot HCl$ -ot reagáltattunk inert körülmények között, THF-ban, bázisként feleslegben lévő NMM-t használtunk. A mellékreakciók elkerülése érdekében, O-benzil hidroxilamin hidrokloridot használtunk, amelynek védőcsoportját kívántuk eltávolítani. Így új anyagként sikeresen állítottuk elő a  $H_2defHAOBz$ -t, melyet főképp NMR módszerekkel jellemeztünk. A katalitikus hasításhoz kísérleteket végeztünk Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Pt/C és Rh/C katalizátorokkal, a H<sub>2</sub> gáz nyomását 45 barra állítottuk be. A benzil védőcsoportot azonban ilyen intenzív

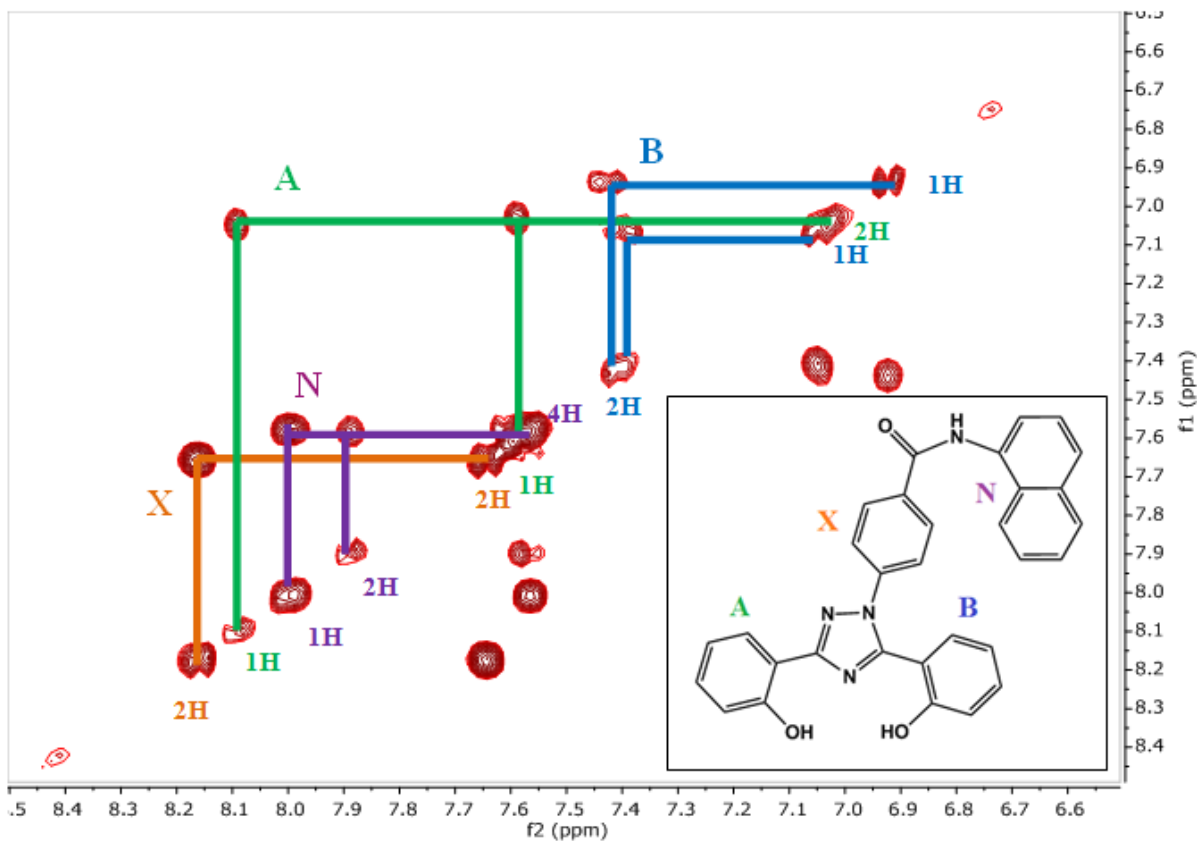
reakciókörülmények között sem sikerült eltávolítani. Lehetséges, hogy ennek oka ebben az esetben is a szerkezetéből adódóan dezaktivált ligandum volt. Összeségében tehát az állapítható meg, hogy a hidroxámsavcsoportot tartalmazó deferasirox származék konjugátumok előállítása a végzett kísérletekben nem járt sikerrel.

A másik kísérletsorozatban a deferasirox ligandumot fluorofór csoporttal terveztük konjugálni. A fluorofórt tartalmazó ligandumok és azok komplexeinek hatalmas előnye, hogy a ligandum fluoreszcens tulajdonságát kihasználva a komplexek útja követhető az élő szervezetekben a transzportutakon, valamint detektálhatóvá válnak a komplexek sejten belüli dúsulási pontjai, ami hozzájárul a jelzett komplexek hatásmechanizmusának felderítéséhez.<sup>149</sup> A kutatásunk során elsőként a naftilcsoportra esett a választás, mely széles körben alkalmazott fluorofór.<sup>150</sup>



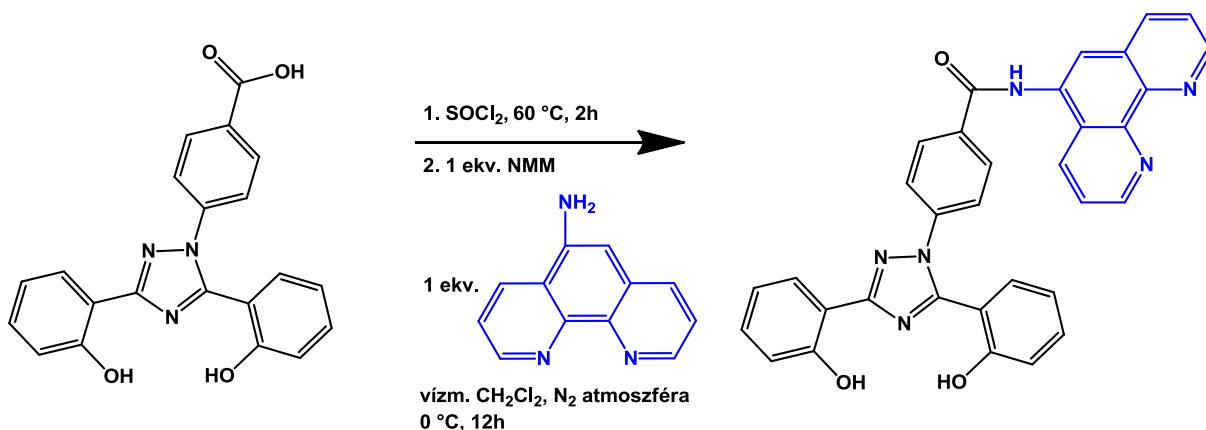
45. ábra A  $\text{H}_2\text{defnaf}$  előállítási sémája és a kísérleti körülmények.

A szintézis során, ahogyan az a 45. ábrán látható, az első reakciólépésben előállított savkloridhoz  $\text{N}_2$  bevezetése közben, 0 °C-on adtuk hozzá a diklórmetánban oldott naftilamint. A szilárd kiindulási anyagok oldódása után a NMM-t adtuk az elegyhez, mely bázisként a reakció során keletkező HCl-at kötötte meg. A reakciót VRK-val követtük, majd szárazra pároltuk a reakcióelegyet. A szilárd keverékhez 10  $\text{cm}^3$  vizet adtunk, ezután a ragacsos anyagot hűtés közben eldörzsöltük. A kivált bézs színű terméket szűrtük, majd metanolból átkristályosítottuk.



46. ábra A H<sub>2</sub>defnaf COSY spektrumának aromás tartománya.

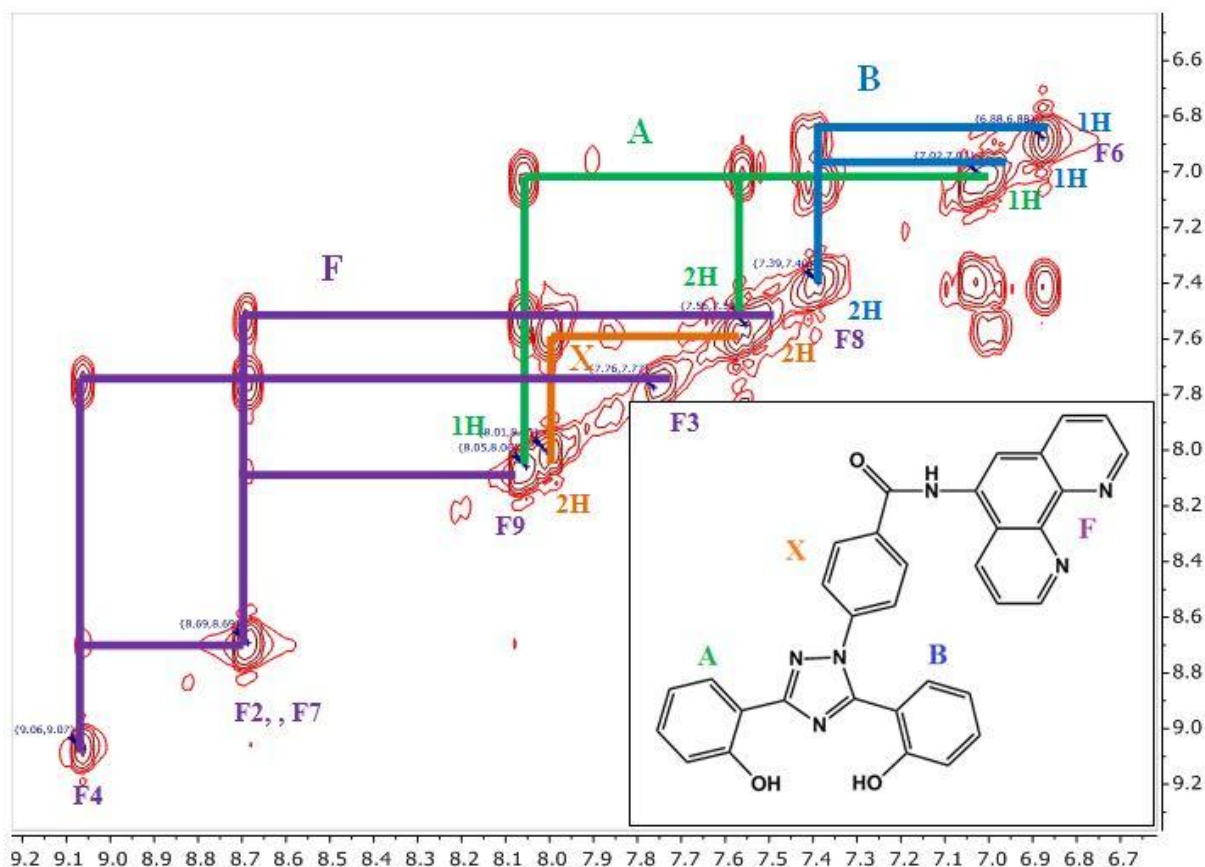
Az előállított H<sub>2</sub>defnaf jellemzésére 2D COSY spektrumot rögzítettünk (46. ábra), melyben négy elkülönülő spinrendszert azonosítottunk. Az X spinrendszer protonjainak jelei 8,2 és 7,7 ppm között jelennek meg, az A spinrendszerhez 8,1–7,1 ppm, az N spinrendszerhez 8,0–7,5 ppm míg a B spinrendszerhez 7,4–6,8 ppm tartományban rendelhető hidrogének. A vizsgálatok alapján a szintézis sikeres volt.



47. ábra A H<sub>2</sub>defphen előállításának sematikus reakcióegyenlete.

A másik előállított új ligandum, a H<sub>2</sub>defphen, melynek tervezése során a fluorofór tulajdonságot kívántuk megtartani, és ezt bővíteni új kelátképzésre alkalmas heteroatomok

beépítésével. Ezeknek a kívánalmaknak megfelel a fenantrolin egység, hiszen ismert fluorofór valamint 1-es és 10-es helyzetben lévő N atomjai képesek öttagú kelátot képezni például ( $\eta^6$ -*p*-cym)Ru(II)-vel. A ligandum szintézise a 47. ábrán látható, a szintéziskörülmények megegyeztek a H<sub>2</sub>defnaf előállításánál alkalmazottal.

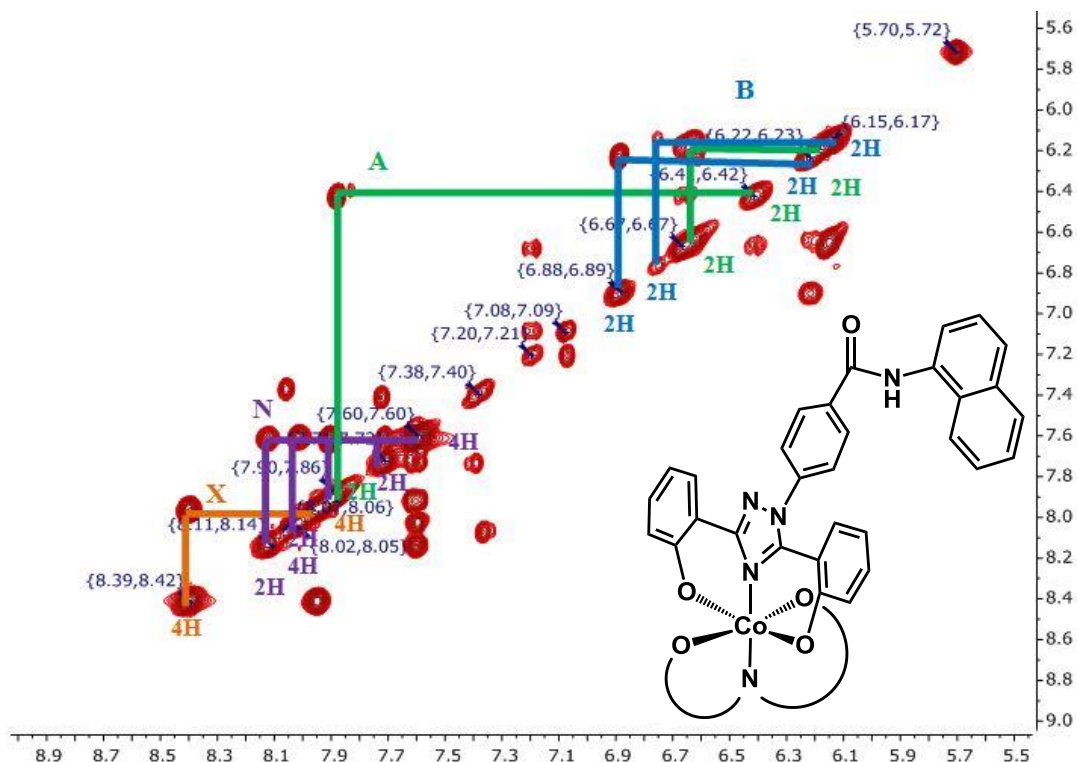


48. ábra A H<sub>2</sub>defphen COSY spektrumának aromás tartománya.

A H<sub>2</sub>defphen jellemzésére ugyancsak 2D COSY spektrumot rögzítettünk (48. ábra), melyben négy elkülönülő spinrendszert azonosítottunk. A keresztcsúcsok segítségével a fenantrolincsoport hidrogénjei azonosíthatóak a H<sub>3</sub>L<sub>B</sub> egység mellett. A fenantrolin egység hidrogénjei alkotják az F-fel jelölt spinrendszert, mely a 9,1 és 6,8 ppm közötti tartományban látható. Az A spinrendszer esetén 8,1 és 7,0 ppm között rendelhetőek hidrogének. Az X spinrendszer hidrogénjei páronként jelennek meg 8,0–7,5 ppm tartományon. A B spinrendszert alkotó hidrogének kémiai eltolódása a legkisebb, 7,5 és 6,8 ppm között.

Mindkét előállított új ligandummal kidolgoztunk módszert és előállítottuk a Co(III) komplexüket. A H<sub>2</sub>defnaf Co(III)komplexének szintézisét a fémion és a ligandum külön-külön is figyelemre méltó potenciális rákellenes hatásai indokolták. Mivel a Co(III)ionra oktaéderes komplexek képzése jellemző, ezért a háromfogú H<sub>2</sub>defnaf ligandummal biszkomplex képződését vártuk. Az előállítás során egy ekvivalens Co(acac)<sub>3</sub> komplexet reagáltattunk két ekvivalens H<sub>2</sub>defnaf-dal, MeOH-os közegben. Bázisként 60 ekvivalens

$K_2CO_3$ -ot adtunk a rendszerhez, mely a MeOH-ban rosszul oldódik, ezáltal kis koncentrációban, pufferként biztosítja az enyhén lúgos közeget. A kezdetben zöld reakcióelegy színe barnára változott, mely jelezte az új komplex kialakulását. A reakciót VRK-val követtük, mivel a szabad ligandum jól detektálható volt a rétegen, majd a reakció lejátszódása után az elegyet szárazra pároltuk. A szilárd anyagot vízben feloldottuk, melyből hűtés hatására vált ki a termékünk.

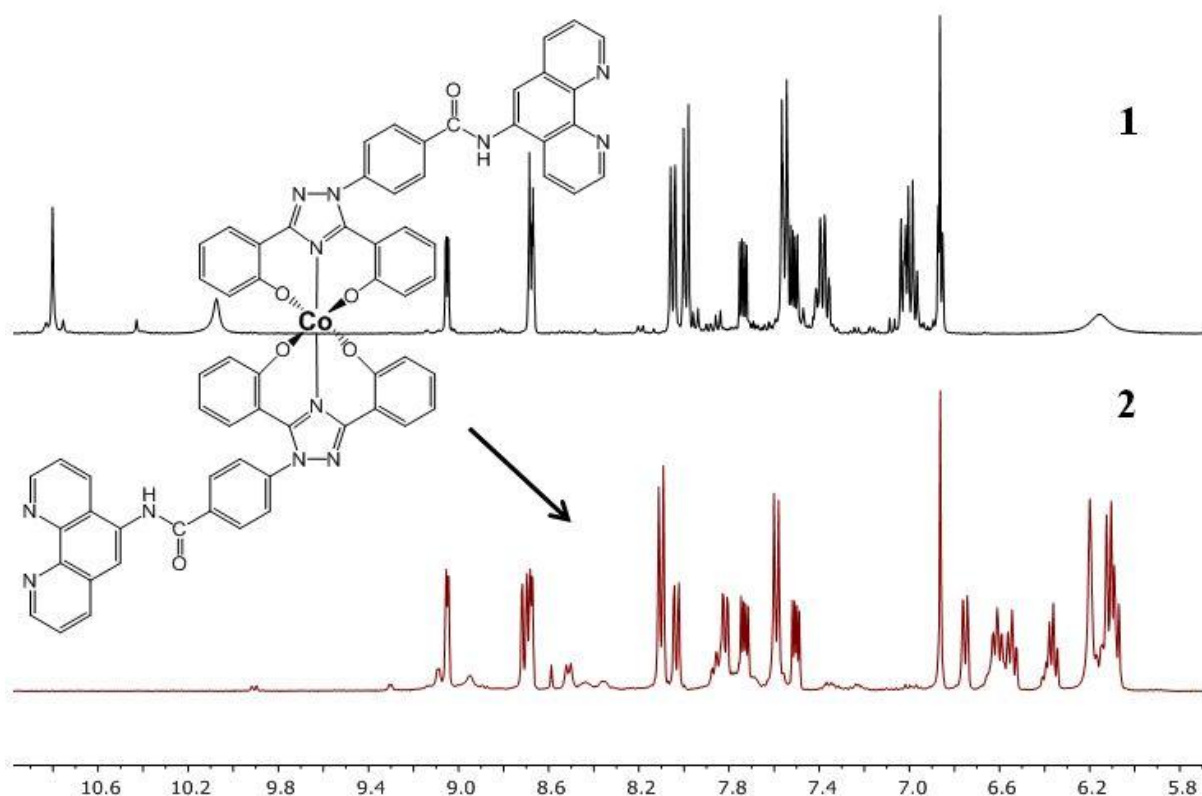


49. ábra A  $K[Co(defnaf)_2]$  komplex 2D COSY spektrumának aromás tartománya.

A  $K[Co(defnaf)_2]$  komplex 2D COSY spektrumának aromás tartományát (49. ábra) és a szabad ligandum aromás tartományát összehasonlítva (46. ábra), jelentős eltérések láthatóak. Az X spinrendszert alkotó H-ek kémiai eltolódása 8,4–8,0 ppm-re növekszik, az N spinrendszer H-jeinek kémiai eltolódása is növekszik, a jelek a 8,1–7,6 ppm tartományban jelennek meg. A koordináció közelsége erősen befolyásolja az A és B spinrendszerek árnyékoltságát, vagyis az A gyűrű esetén 8,1–7,1-ről 7,9–6,2 ppm-re, a B esetén 7,4–6,8-ről 6,8–6,1 ppm-re módosulnak a jelek kémiai eltolódásai. Az NH-csoporthoz tartozó jel 10,75 ppm-nél látható, az OH-csoportok jelei a deprotonálódás és koordináció miatt pedig eltűntek a spektrumból. A hidrogének kémiai eltolódásának kisebb ppm-ek irányába történő eltolódása a komplex képződését jelzi.

Előállítottuk a  $Cs[Co(defphen)_2]$  komplexet is a  $K[Co(defnaf)_2]$  komplexnél ebben a fejezetben ismertetett módszerrel, azaz 1 ekvivalens  $Co(acac)_3$ -hoz 2 ekvivalens  $H_2defphen$ -t

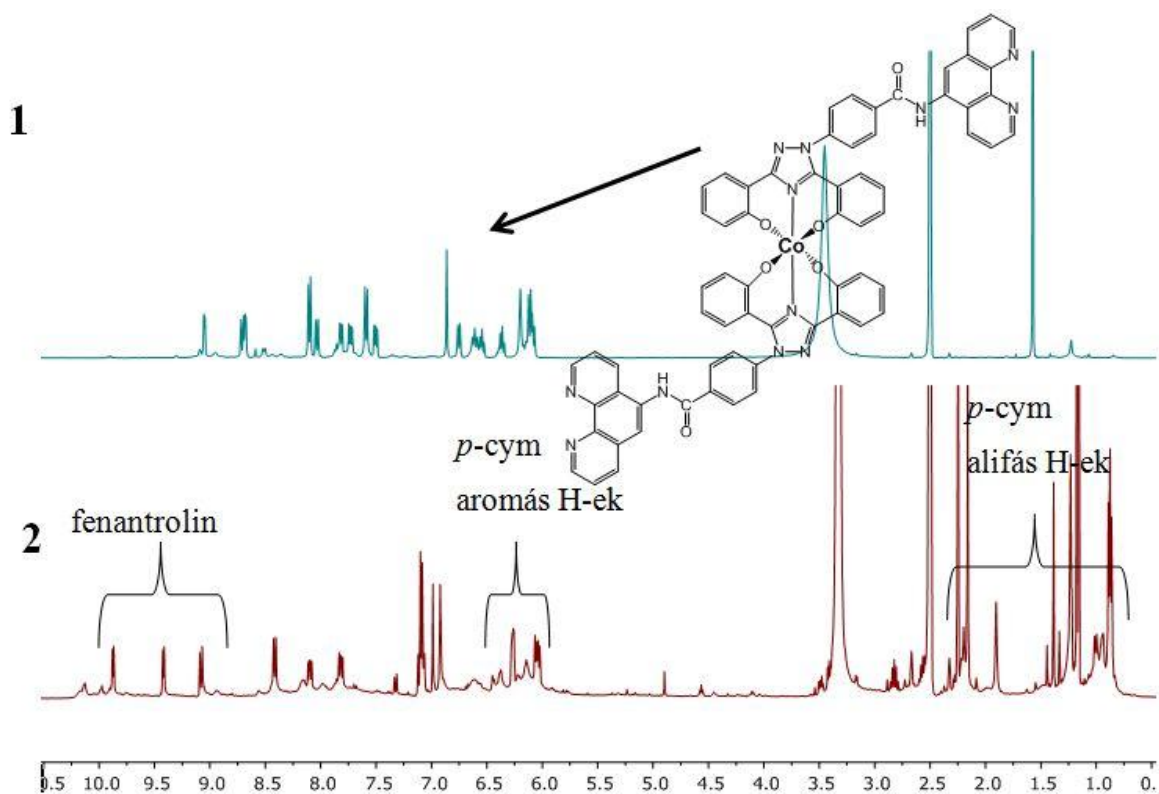
mértünk, melyhez bázisként 60 ekvivalens  $K_2CO_3$ -ot adtunk. A bepárolt reakcióelegyet vízmentes etanolban oldottuk vissza, ami a termékünket feloldotta, a feleslegben lévő  $K_2CO_3$ -ot viszont nem, amit így ki tudtunk szűrni. A már  $K_2CO_3$ -mentes etanolos oldathoz CsCl vizes oldatát adtuk, és mivel termék kiválását nem tapasztaltuk, ezért az etanolt bepároltuk és vízben oldottuk fel a szilárd anyagot. A termékünk nem, csak a reakcióelegyben lévő szervesetlen sók oldódtak fel. A heterogén elegyet centrifugáltuk, ezután a szilárd anyagot metanoltól kristályosítottuk át, melyből hűtés hatására vált ki a termékünk a  $Cs[Co(defphen)_2]$ . A  $Cs[Co(defphen)_2]$  komplex és a  $H_2defphen$  ligandum spektrumát az 50. ábrán hasonlítottuk össze. A ligandum hidroxilcsoportjainak jelei a komplex spektrumában eltűntek a 10,8–10,0 ppm tartományból, valamint jelentős változások láthatóak a 6,86–6,10 ppm tartományban is, ami ismét a kelát kialakulásához köthető. Emellett a phen egység protonjainak kémiai eltolódása alig változik, tehát a molekula ezen részével nem történt változás, vagyis nem koordinálódtak a N-ek a fémionhoz.



50. ábra A  $H_2defphen$  (**1**) és a  $Cs[Co(defphen)_2]$  (**2**)  $^1H$  NMR spektruma az 5,8 – 11,0 ppm tartományban, a  $[Co(defphen)_2]^-$  ion szerkezeti képletével.

A  $Cs[Co(defphen)_2]$  biszkomplexben a phen egység N,N donortomjai továbbra is képesek a koordinációra, ezért ebben az esetben kísérletet tettünk kétfémes komplex előállítására is. Ehhez 1 ekvivalens  $[(\eta^6-p-cym)RuCl_2]_2$ -t reagáltattunk MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1

arányú elegyében a ligandummal. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, azért, hogy kisebb legyen a mellékreakciók létrejöttének valószínűsége. A kinyert kismennyiségű termékkel NMR és MS vizsgálatokat végeztünk. Az 51. ábra egyszerre mutatja be a kiindulási Cs[Co(defphen)<sub>2</sub>] komplex és a kétfémes [[(η<sup>6</sup>-*p*-cym)RuCl(defphen)]<sub>2</sub>Co]Cl komplex NMR spektrumát. A legmarkánsabb különbség, hogy a kétfémes komplex spektrumában megjelennek a *p*-cimolhoz rendelhető aromás és alifás jelek is, melyeket az ábrán jelöltünk.

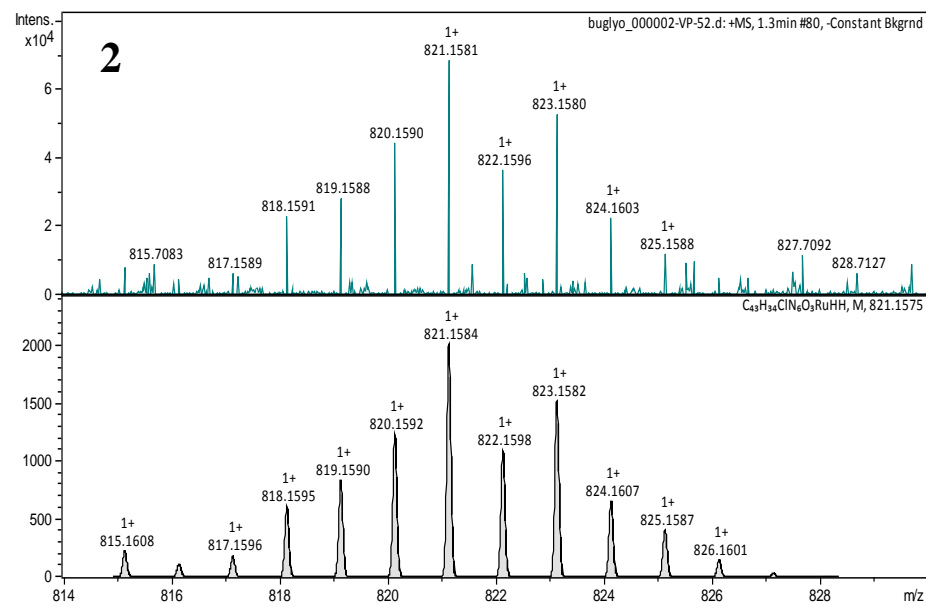
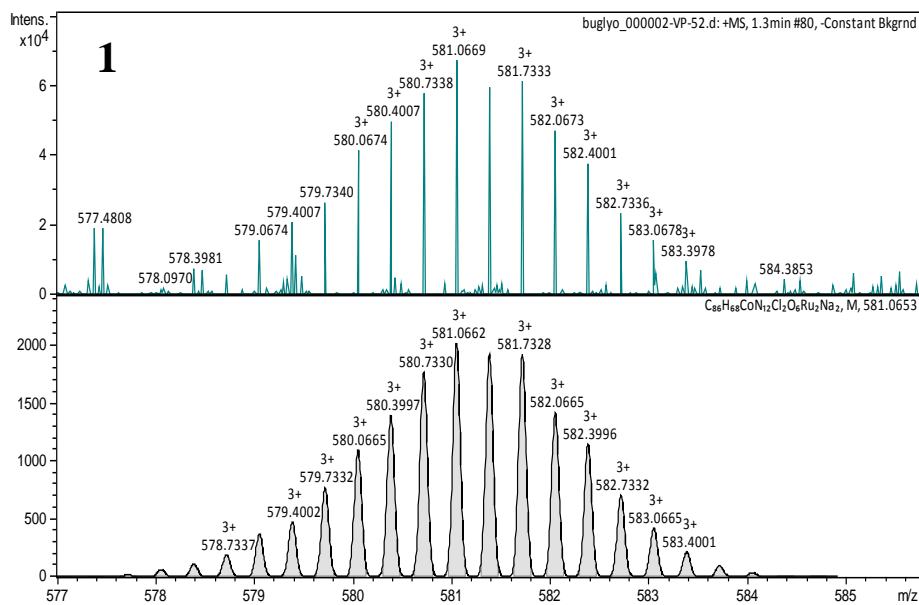


51. ábra A Cs[Co(defphen)<sub>2</sub>] (**1**) és a [[(η<sup>6</sup>-*p*-cym)RuCl(defphen)]<sub>2</sub>Co]Cl (**2**) komplex NMR spektrumai (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz), a [Co(defphen)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> ion szerkezeti képletével.

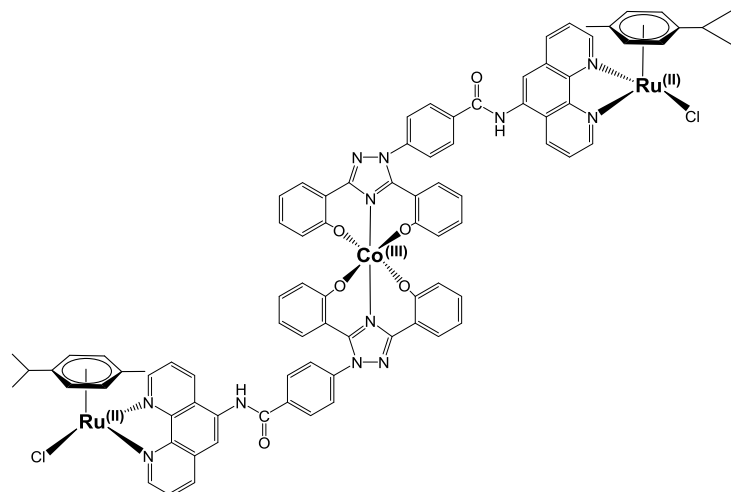
A fenantrolin egység Ru(II)-höz történő koordinálódása miatt a hozzá tartozó H-ek kémiai eltolódása a kisebb térerősség irányába mozdult el.

A kétfémes komplexek ESI-MS vizsgálata (52. ábra) igazolta a várt [[(η<sup>6</sup>-*p*-cym)RuCl(defphen)]<sub>2</sub>Co]Cl komplex képződését, mivel nagy intenzitású [[[(η<sup>6</sup>-*p*-cym)RuCl(defphen)]<sub>2</sub>Co]+2Na]<sup>3+</sup> összetételű komplexiont azonosítottunk, emellett fontos, hogy [(η<sup>6</sup>-*p*-cym)RuCl(H<sub>2</sub>defphen)]<sup>+</sup> komplexiont is sikerült detektálnunk, mely megerősíti a (η<sup>6</sup>-*p*-cym)Ru(II) egység phen egységhez és nem a deferasirox molekularészlet tridentát kötőhelyéhez történő koordinációját. A kétfémes komplex vizsgálata kapcsán megállapítható, hogy habár ez a munka még nem befejezett, a termékünk esetleg tartalmazhat szennyezőket,

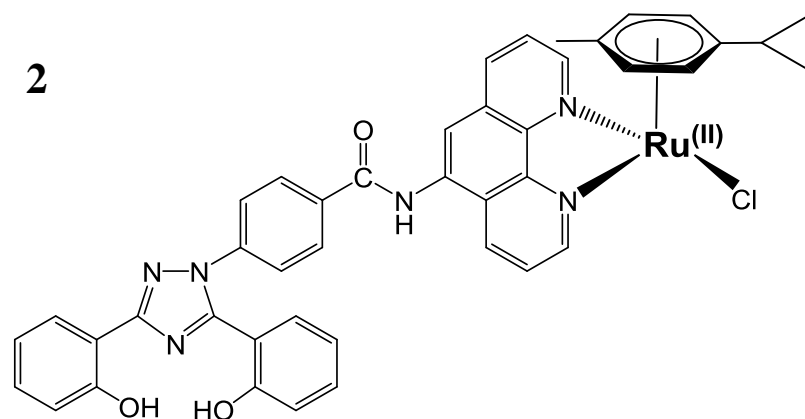
de bizonyítottan képződött, és a munka folytatása elvezethet egy potenciálisan több támadási pontú komplex sikeres előállításához.



1



2



52. ábra. A  $[[[(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}(\text{defphen})]_2\text{Co}]+2\text{Na}]^{3+}$  ion (1) és a  $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}(\text{H}_2\text{defphen})]^+$  fragmension (2) mért és szimulált ESI-MS spektrumai

## 6. Összefoglalás

A rákos megbetegedések hatékony kezelése, gyógyítása a tudomány megoldásra váró kérdései közé tartozik. A klinikumban jelenleg használt fémkomplexek szelektivitásának növelése meglehetősen indokolt. A rákellenes hatású fémkomplexek egyik ígéretes fejlesztési iránya a több támadási pontú vegyületek létrehozása. Az erre irányuló kutatások közös pontja, hogy minél több rákellenes, vagy potenciálisan rákellenes tulajdonságú egységet kísérelnek meg egy vegyületbe beépíteni. Ezek lehetnek rákellenes hatást kifejtő fémionok, szerves molekula egységek, melyek együttesen komplexet képeznek.

A PhD kutatásom során ilyen kétmagvú komplexek kialakítási lehetőségét vizsgáltam Co(III), Ru(II), Ga(III) és Os(VI) fémionok és kelátképzésre alkalmas szerves molekulák, maltolszármazékok, SAHA-származék valamint a deferasirox ( $H_3L_B$ ), és származékai felhasználásával. Az új ligandumok szintézisét, továbbá ezen ligandumok, a felsorolt fémionokkal képzett komplexeinek analitikai jellemzését valamint egyéb analitikai és biológiai vizsgálatokat végeztük el.

A kiválasztott fémionok közös tulajdonsága, hogy ismert olyan vegyületük, melynek van rákellenes hatása. A ligandumok esetén ez a közös tulajdonság, hogy a kiindulási vegyület vagy annak származéka ismert a gyógyászatban.

Az O,O donoratomokat tartalmazó maltol gyűrű oxigénjét szubsztitúciós reakcióban N-etil-amin csoportra cseréltük. Az így nyert molekula szabad aminocsoportját reagáltattuk piridin-aldehiddel valamint pirrol-aldehiddel és így két új Schiff-bázis típusú ligandumot állítottunk el, a HmaltSpiridint és a HmaltSpirrolt (19. ábra). A termékek analitikai jellemzését NMR és ESI-MS technikákkal végeztük. A két ambidentát ligandum O,O és N,N donoratom párokat tartalmaz, amivel elvben képesek egyszerre két fémionhoz, esetünkben az O,O donoratomjaikkal a  $[Co(4N)]^{3+}$ -hoz, az N,N donoratomjaikkal pedig  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -hoz koordinálódni. A komplexképzési kísérletek azonban összetett reakcióelegyhez vezettek, melynek lehetséges oka nem kívánt redoxi reakció lejátszódása volt.

A phenhaH (19. ábra) tervezése során meghatározó szempont volt, hogy olyan SAHA-szerű ligandumot hozzunk létre, mely két különböző fémionhoz képes koordinálódni, a fenantrolin egység N,N donoratomjai egy  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -hoz, a hidroxámsavcsoport O,O donoratomjai pedig egy  $[Co(4N)]^{3+}$ -hoz. A ligandumot részben irodalmi recept felhasználásával egy kétlépéses reakcióban állítottuk elő. A szintetizált új phenhaH ligandum analitikai jellemzésére NMR és ESI-MS vizsgálatokat végeztünk, melyek alapján az előállítás sikeres volt. A kétfémes komplexek szintéziséhez kapcsolódóan előzetesen meghatároztuk a

két kation ( $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$  komplex és a félszendvics típusú  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$  kation) donoratom preferenciáját. Ezen kísérletekben elsőként előállítottuk a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  komplexet, ahol megállapítást nyert, hogy a Ru(II)ion előnyben részesíti az N,N donoratomokat a hidroxámsavcsoport O,O donoratomjaival szemben. A következő kísérletben a  $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$  egység és a phenhaH kölcsönhatását vizsgáltuk. A reakció-partnerek között semleges közegben nem volt reakció, a lúgos közegben előállított komplex **2** analízis eredményei alapján a Co(III)ionhoz a phenhaH ligandum O,O donoratomjai koordinálódnak. A kétfémes, Co(III)- és Ru(II)ionokat egyaránt tartalmazó komplexek szintézisét a fent leírt eredmények felhasználásával végeztük és sikeresen állítottuk elő az új **3** és **4** komplexeket. A **3** komplex esetén a 4N egység egy tren, míg a **4** komplexben egy tpa egység volt. A komplexek szerkezetét  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR módszerrel is vizsgáltuk, mivel a spektrumban talált jelek nagy száma miatt ez a technika tette lehetővé az egyértelmű szerkezet hozzárendelést. Az ESI-MS vizsgálatok pedig a fragmensionok elemzésével segítették a vegyületek karakterizálását. Ciklikus voltammetriával vizsgáltuk a termékeink elektrokémiai sajátosságait. A **3** és **4** komplexek CV vizsgálata alapján mindkét komplex CV görbéje mutat redukciós csúcsot, mely valószínűleg a Co(III)/Co(II) átalakuláshoz rendelhető. Ezek az értékek a **3** tren-t tartalmazó vegyes ligandumú komplex esetén  $-736$  mV, míg a **4**-es tpa-t tartalmazó esetén pedig  $-593$  mV-nak adódtak. A mért különbség oka a tren és tpa tripodális tetraminok eltérő szerkezete lehet, mivel a tpa ligandum egyszerre  $\sigma$ -donor és  $\pi$ -akceptor tulajdonságú, stabilizálni képes a képződő Co(II)iont, ezáltal a Co(III) könnyebben redukálható a **4** komplexben, mint a **3**-ban. Partner kutatócsoportunk 4 sejtvonalon vizsgálta a komplexek sejtosztódásgátló hatását. A HeLa, MCF-7, MDA-MB-231 és HCT116 rákos sejtvonalak vizsgálata során a **3** és **4** komplexek egyaránt mutattak aktivitást. A mért  $\text{IC}_{50}$  értékeket a ciszplatinra kapott eredménnyel összehasonlítva megállapítottuk, hogy az új komplexek aktivitása a ciszplatinéval összemérhető, az MDA-MB-231 rákos sejtvonal esetén még aktívabbnak is bizonyultak a **3** és **4** komplexek a ciszplatinnál.

A  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  (deferasirox, 19. ábra) egy ismert vaskelátor, melyet a vasfelhalmozódásos betegek kezelésére használnak. Számos kutatásban vizsgálták potenciális rákellenes hatását is. A  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$ -t és a  $\text{H}_2\text{L}_\text{A}$ -t (a deferasirox dekarboxilezett származékát) irodalmi recept alapján állítottuk elő. A ligandumok vízdoldhatóságának növelése érdekében új vegyületeként állítottuk elő a két korábban felsorolt ligandum szulfonált származékát a  $\text{H}_4\text{L}_\text{C}$ -t és a  $\text{H}_5\text{L}_\text{D}$ -t. A tömény kénsavas szulfonálás eredményeként két-két, a kelát kialakításában résztvevő hidroxilcsoporthoz képest para helyzetben szulfonsavcsoportot tartalmazó vegyületek képződtek. Az új vegyületek vízdoldhatósága kiváló, míg előnyös komplexképző

tulajdonságaik nem változtak. A vegyületeket  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR, ESI-MS és pH potenciometriás mérésekkel jellemeztük, szerkezetüket egykristály röntgendiffrakciós eredményekkel igazoltuk. Új vegyületként állítottuk elő a  $\text{K}[\text{Co}(\text{L}_\text{A})_2]$ ,  $\text{K}_3[\text{Co}(\text{L}_\text{B})_2]$ ,  $\text{K}_3[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2]$  és (guanidínium) $\text{Na}_2[\text{Ga}(\text{L}_\text{B})_2]$  komplexeket. A  $\text{K}[\text{Co}(\text{L}_\text{A})_2]$  esetén a biszkomplexek szerkezetét NMR és ESI-MS vizsgálatok mellett egykristály röntgendiffrakciós eredményekkel igazoltuk. Az Os-mal végzett vizsgálataink nem eredményeztek egységes terméket, azonban a keletkezett  $\text{K}_2[\text{OsL}_\text{B}(\text{O})_2(\text{OH})]$  egykristály elemzése egy  $\text{Os}=\text{O}$  kettőskötést tartalmazó monokomplex szerkezetét fedte fel. Elvégeztük a Ga(III), valamint a két szulfonált termék, a  $\text{H}_4\text{L}_\text{C}$  és  $\text{H}_5\text{L}_\text{D}$  ligandumokat tartalmazó rendszerek oldategyensúlyi vizsgálatát 1:1 és 1:2 arányú mintákat vizsgálva. Mindkét ligandummal pH 7,4-en a nagy stabilitású biszkomplexek gyakorlatilag kizárólagosan (100 %) képződnek, a Ga(III)ion mérhető hidrolízise nem következik be.

Annak érdekében, hogy tovább bővítsük a biológiai rendszerbeli lehetséges támadási pontokat, a  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  gyógyszermolekulának a karbonil szénatomom szubsztituált új konjugátumait állítottuk elő. A  $\text{H}_2\text{defHAOBz}$  vegyülettel a kiindulási  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  ligandum O-benzil hidroxámsav származékát, mint új vegyületet szintetizáltuk, azonban az O-benzil védőcsoport eltávolítása további vizsgálatokat igényel. Új vegyületként állítottuk elő a  $\text{H}_2\text{defnaf}$  és  $\text{H}_2\text{defphen}$  ligandumokat, melyeket  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR módszerrel jellemeztünk. Ugyancsak szintetizáltuk és jellemeztük a  $\text{K}[\text{Co}(\text{defnaf})_2]$  és  $\text{Cs}[\text{Co}(\text{defphen})_2]$  komplexeket. A  $\text{H}_2\text{defphen}$  ambidentát ligandum, a származékképzés során kialakított fenantrolin egység N,N donoratomjai képesek másik fémionhoz koordinálódni, ezért vizsgáltuk a  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]^+$ , Co(III) és  $\text{H}_2\text{defphen}$  egységek között kialakuló potenciális komplexképzési folyamatokat. Az ESI-MS mérések alapján képződött a kívánt három fémion tartamú  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{defphen})_2\text{Co}]$  komplex, és remélhetően a komplex szilárd formában történő kinyerése is megvalósul a jelen munka folytatásában.

A dolgozatban összefoglalt, főként preparatív kémiai eredmények, a kiválasztott komplexekkel nyert előzetes, de biztató biológiai aktivitás értékek azt igazolják, hogy az ezen a területen megkezdett munka mindenképpen folytatásra érdemes és értékes hozzájárulást jelenthet több támadási célpontú, új, hatékony, rákellenes hatású fémkomplexek kifejlesztéséhez.

## 7. Summary

The efficient treatment and cure of various cancers is still a permanent challenge to be addressed by the science. There is an urgent need too to increase the selectivity of anticancer metal drugs currently used as therapeutics. Among the numerous developing directions to obtain anticancer metal complexes with higher selectivity is the synthesis of multi-targeted compounds. The common feature of these directions is to integrate more than one entities with proven anticancer potential into the same complex hoping for enhanced biological effects. These entities, metal ions known to form compounds with anticancer activity and organic molecules with their own anticancer potential, can be building block of novel promising complexes.

My PhD research focussed on the exploration of various synthetic ways to obtain complexes incorporating two different metal ions by the use of Co(III), Ru(II), Ga(III) and Os(VI) metal ions and chelate forming organic compounds like maltol and SAHA derivatives as well as deferasirox ( $H_3L_B$ ) and related chelators. We have carried out the design, synthesis of the novel ambidentate ligands and their various metal complexes together with the analytical characterization of them by various techniques in the solid state and in solution. Selected complexes were also subjected of biological assays.

The general feature of the chosen metal ions is the proven anticancer effect of their compounds while the general feature of ligands is that they or some derivative of them are used as therapeutic agents.

The ring oxygen atom of the O,O donor maltol was replaced by an N-ethyl amine group in a substitution reaction. The free terminal amino group of the synthesized molecule was reacted with pyridine-aldehyde or pyrrole-aldehyde to form the appropriate Schiff base ligands HmaltSpiridin and HmaltSpirrol (Fig. 19). The products were characterized by NMR and ESI-MS. The two ambidentate ligands have separated O,O and N,N donor atom pairs thus these are capable of coordinating two metal ions like a  $[Co(4N)]^{3+}$  unit via the O,O donors and  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  via the N,N chelate. The complexation experiments, however, resulted in the formation of a complex reaction mixture. The reason behind this is most likely some undesired redox reaction.

During the design of phenhaH the main aspect was to construct a SAHA derivative ligand capable of coordinating to two different metal ions, to  $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$  with N,N donors of the phenanthroline part and to  $[Co(4N)]^{3+}$  with O,O donors of hydroxamic acid part. The ligand was synthesized in two steps partly according to a literature procedure. The

obtained novel phenhaH was characterized using NMR and ESI-MS techniques proving its identity and purity. On the way to the synthesis of the heterobimetallic complexes first the donor atom preference of two cations ( $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$  unit and  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$  half-sandwich cation) was explored. Via the successful synthesis of  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{Cl})(\text{phenhaH})]\text{Cl}$  the preference of Ru(II) toward the N,N chelate of the ligand over O,O donor atoms of hydroxamate unit was confirmed. The next step was to examine the interaction between  $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$  core and the phenhaH ligand. At neutral pH there was no reaction, on the contrary, under basic conditions complex **2** was synthesized. During the characterization the coordination of the O,O donors of phenhaH to Co(III) ion was proven. The two metal ion (Co(III) and Ru(II) ion) containing novel complexes, **3** and **4**, were successfully synthesized taking into consideration our above mentioned results. The 4N part was a tren ligand in **3** while a tpa ligand in **4**. The structure of the complexes was explored analyzing the  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR data due to the large number of signals present in the spectra. The products were also characterized by ESI-TOF-MS via identifying the various fragment ions. The electrochemical behavior was analysed by cyclic voltammetry. The CV curves of both **3** and **4** show reduction peaks that most likely belong to the Co(III)/Co(II) conversation processes. The cathodic peak potential values are  $-736$  mV for tren containing **3** complex and  $-593$  mV for tpa containing **4** complex. The most plausible reason for the difference is the different structure of tripodal tetramins, because the tpa ligand is a  $\sigma$ -donor and  $\pi$ -acceptor hence it is capable of stabilizing the formation of Co(II) thereby the Co(III) is easier to reduce in complex **4** than in **3**. The antiproliferative activity of the complexes were tested against four cell lines by our partner research group. HeLa, MCF-7, MDA-MB-231 and HCT116 carcinoma cells were involved in the assays and both **3** and **4** displayed anticancer activity. The  $\text{IC}_{50}$  values were compared with those obtained for cisplatin and showed similar activity for **3** and **4** as for the benchmark Pt(II) drug. In fact, complex **3** and **4** turned to be more active against MDA-MB-231 carcinoma cells than cisplatin.

The  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  (deferasirox, Scheme 19) is a well-known iron chelator used in the treatment of iron overload diseases. It has also been tested as a potent anticancer agent in several studies.  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$  and  $\text{H}_2\text{L}_\text{A}$  (decarboxylated derivative of deferasirox) were synthesized according to the literature procedures. To increase the water solubility of these ligands novel sulfonated derivatives ( $\text{H}_4\text{L}_\text{C}$  and  $\text{H}_5\text{L}_\text{D}$ ) of previously mentioned ligands were also synthesized and characterized. The sulfonation carried out in concentrated  $\text{H}_2\text{SO}_4$  resulted in the formation of novel, bis-sulfonated ligands in which the sulfonic acid groups are located in para position to the chelate forming hydroxyl groups. The water solubility of these novel

products is excellent without affecting their good complex formation behavior of them. The compounds were characterized by  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR, ESI-MS and pH potentiometric titrations, the structure of the ligands was also confirmed by single crystal X-ray diffraction. With the above deferasirox derivatives the following new complexes were synthesized and characterized:  $\text{K}[\text{Co}(\text{L}_\text{A})_2]$ ,  $\text{K}_3[\text{Co}(\text{L}_\text{B})_2]$ ,  $\text{K}_3[\text{Ru}(\text{L}_\text{B})_2]$  and  $(\text{guanidine})\text{Na}_2[\text{Ga}(\text{L}_\text{B})_2]$ . The identity, purity and structure of the bis complex,  $\text{K}[\text{Co}(\text{L}_\text{A})_2]$ , was analysed by NMR and ESI-MS and proven unambiguously by single crystal X-ray diffraction method. Although the experiments with Os did not result in the formation of a uniform compound, single crystals obtained upon slow evaporation of a reaction mixture turned to have a  $\text{K}_2[\text{OsL}_\text{B}(\text{O})_2(\text{OH})]$  stoichiometry containing an Os(VI) center and two Os=O double bonds in a mono complex. Solution equilibrium studies were carried out in the Ga(III)- $\text{H}_4\text{L}_\text{C}$  and  $-\text{H}_5\text{L}_\text{D}$  (sulfonated ligands) systems at 1:1 and 1:2 metal ion to ligand ratios. At pH 7.4 bis complexes as major species with high stability were detected in both cases and no measurable hydrolysis of Ga(III) was found at  $c_\text{M} = 1 \text{ mM}$  and 1:2 ratio.

In order to widen the likely targets in biological systems we have also undertaken the synthesis and characterization of novel carbonyl substituted conjugates of the FDA approved drug molecule,  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$ . The O-benzyl protected hydroxamic acid derivative of  $\text{H}_3\text{L}_\text{B}$ ,  $\text{H}_2\text{defHAOBz}$  was prepared as a novel compound, although the cleavage of O-benzyl protecting group requires further optimization of the reaction conditions.  $\text{H}_2\text{defnaf}$  and  $\text{H}_2\text{defphen}$ , as novel ligands were also synthesized and characterized by  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR together with the  $\text{K}[\text{Co}(\text{defnaf})_2]$  and  $\text{Cs}[\text{Co}(\text{defphen})_2]$  complexes. Since  $\text{H}_2\text{defphen}$  is an ambidentate ligand it is capable of coordinating to another metal ion via the N,N donor atoms of phenanthroline part. Thus the various complex forming possibilities were studied in the  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]^+$ , Co(III) and  $\text{H}_2\text{defphen}$  containing system. According to the ESI-MS analysis the successful formation of the corresponding three metal ion containing  $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{defphen})_2\text{Co}]$  complex was proven in solution and hopefully this work will be continued with the preparation of a solid product.

The mostly preparative chemical achievements summarized in this Thesis and the anticancer activity shown against various human derived cancer cell lines during the biological screening of some selected compounds prove that the ongoing work in this research field is worth continuing and can provide valuable contribution to the development of novel, multi-targeted, effective metal complexes with promising anticancer potential.

## 8. Melléklet

### Tudományos publikációk

#### Az értekezés alapját képző közlemények:

1. I. Nagy, E. Farkas, J. Kasparikova, H. Kostrunova, V. Brabec, P. Buglyó  
**Synthesis and characterization of (Ru(II), Co(III)) heterobimetallic complexes formed with a 1,10-phenanthroline based hydroxamic acid conjugate**  
*Journal of Organometallic Chemistry*, **2020**, 916, 121265  
IF: 2,369
2. I. Nagy, G. Fereczik, L. Bíró, E. Farkas, A. Cs. Bényei, P. Buglyó  
**Metal complexes of deferasirox derivatives: A solid state and equilibrium study**  
*Polyhedron*, **2020**, 190, 114780  
IF: 3,052

#### Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó közlemények:

1. P. Buglyó, L. Bíró, I. Nagy, B. Szócs, E. Farkas  
**Hydroxypyronate, Thiohydroxypyronate and Hydroxypyridinonate derivatives as potential Pb<sup>2+</sup> sequestering agents**  
*Polyhedron*, **2015**, 92, 7-11.  
IF: 2,108
2. P. Buglyó, I. Kacsir, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A. C. Bényei, É. Kovács, E. Farkas  
**Tuning of the redox potentials of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates**  
*Inorganica Chimica Acta*, **2018**, 472, 234-242.  
IF: 2,433

#### Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások:

1. Nagy I., Nyujtó N., Bényei A. Cs., Farkas E., Buglyó P.  
**Co(III)-deferasirox komplexek szintézise és szerkezetvizsgálata**  
II. Debreceni Röntgendiffrakciós Kerekasztal, Debrecen, 2018.01.18.

2. *Nagy I., Nyujtó N., Ferenczik G., Bényei A., Farkas E., Buglyó P.*  
**Deferasirox-tartalmú komplexek előállítása és vizsgálata**  
 52. Komplexkémi Kollokvium, Balatonvilágos, 2018.05.24.
3. *Nagy I., Nyujtó N., Ferenczik G., Bényei A. Cs., Farkas E., Buglyó P.*  
**Deferasirox-tartalmú komplexek előállítása és vizsgálata**  
 III. Debreceni Röntgendiffrakciós Kerekasztal, Debrecen, 2019.01.24.
4. *Nagy I., Nyujtó N., Ferenczik G., Bényei A. Cs., Farkas E., Buglyó P.*  
**Deferasirox-származékok és komplexeik előállítása és vizsgálata**  
 I. FKF Szimpózium, Debrecen, 2019.04.03-05.
5. *Nagy I., Vas P. M., Farkas E., Buglyó P.*  
**Fluorofórt tartalmazó deferasirox-származékok és komplexeik előállítása és vizsgálata**  
 53. Komplexkémi Kollokvium, Velence, 2019.05.23.

**Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó előadások:**

1. *Farkas E., Buglyó P., Kacsír I., Kozsup M., Nagy I., Nagy S*  
**Cobalt(III) ternary complexes of hydroxamate based compounds**  
 ISMEC Volume 8, Firenze, Olaszország, 2018. június 3-7.
2. *Buglyó P., Farkas E., Kozsup M., Nagy I., Nagy S., Ozsváth A.,*  
**Pd(II) peptydehydroxamate interactions to develop potentially hypoxia-activated bimetallic complexes**  
 14. European Biological Inorganic Chemistry Conference, Birmingham, Egyesült Királyság, 2018. augusztus 26-30.
3. *Buglyó P., Kozsup M., Nagy I., Nagy S., Ozsváth A., Bényei A. Cs., Farkas E.*  
**Cobalt(III) Complexes with Likely Hypoxia-Activation to Carry Biomolecules**  
 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Nara, Japán, 2019. június 2-5.

**Az értekezés anyagához kapcsolódó poszterek:**

1. *Nagy I.*, Kasparkova J., Kostrunova H., Farkas E., Buglyó P.  
**Synthesis, characterization and biological studies of heterobimetallic complexes as candidates for hypoxia-activation**  
International Symposium on Metal Complexes Hajdúszoboszló/Debrecen, June 11-14, 2019

**Az értekezés anyagához szorosan nem kapcsolódó poszterek:**

1. *Nagy I.*, Buglyó P., Kacsir I., Kozsup M., Nagy S., Kováts É., Bényei A. Cs., Farkas E.  
**Tuning the redox potential of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates**  
European Biological Inorganic Chemistry Conference 14, Birmingham, Egyesült Királyság 2018. augsztus 26-30.

**F1. táblázat.** Az előállított kristályok krisztallográfiai adatai.

	$\text{NaH}_3\text{L}_C \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$\text{NaH}_4\text{L}_D \cdot 3.25\text{H}_2\text{O}$	$\text{K}_2[(\text{Os}^{\text{VI}}\text{O}_2)\text{L}_B\text{OH}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$\text{K}[\text{Co}(\text{L}_A)_2] \cdot 2 \text{Pr}^{\text{I}}\text{OH}$
Összegképlet	$2(\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{O}_{19.5}\text{N}_6\text{N}_{a_2}\text{S}_4) \cdot 8(\text{H}_2\text{O})$	$\text{C}_{42}\text{H}_{40.50}\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_{26.50}\text{S}_4$	$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{K}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{Os} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{CoKN}_6\text{O}_6$
Molekulatömeg	2316,04	1227,52	759,81	872,88
Kristályrendszer, Térctsoport	Orthorhombic, <i>Ccca</i>	Monoclinic, <i>C2/c</i>	Monoclinic, <i>P2<sub>1</sub>/c</i>	Triclinic, <i>P<sup>-</sup>1</i>
Hőmérséklet (K)	293	298	298	100
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11,9268 (5), 32,7194 (15), 26,4120 (11)	28,539 (4), 13,6312 (15), 30,464 (4)	14,284 (2), 11,3048 (14), 16,958 (2)	13,4918 (9), 13,6315 (10), 14,584 (1)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ (°)	90, 90, 90	90, 115,411 (11), 90	90, 113,638 (9), 90	63,496 (2), 76,297 (2), 63,198 (2)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	10307,0 (8)	10705 (2)	2508,6 (6)	2140,3 (3)
<i>Z</i>	4	8	4	2
Sugárzás típusa	Mo <i>K</i> $\alpha$	Cu <i>K</i> $\alpha$	Mo <i>K</i> $\alpha$	Mo <i>K</i> $\alpha$
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,29	2,62	5,48	0,55
Kristály méretei (mm)	0,47 × 0,25 × 0,06	0,50 × 0,10 × 0,05	0,57 × 0,17 × 0,06	0,44 × 0,12 × 0,10
Adatgyűjtés				
Diffraktométer	Bruker D8 VENTURE			
Abszorpciós korrekció	Multi-scan <i>SADABS2016/2</i> - Bruker AXS			
<i>T</i> <sub>min</sub> , <i>T</i> <sub>max</sub>	0,83, 0,98	0,72, 0,88	0,48, 0,73	0,77, 0,95
Gyűjtött reflexiók, Független reflexiók Reflexiók, ahol: [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	80420, 4902, 3455	37439, 10079, 6970	36656, 5133, 3154	81631, 7991, 5672
<i>R</i> <sub>int</sub>	0,088	0,052	0,148	0,134
(sin $\theta/\lambda$ ) <sub>max</sub> (Å <sup>-1</sup> )	0,611	0,610	0,626	0,607
<i>R</i> [ <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>F</i> <sup>2</sup> )], <i>wR</i> ( <i>F</i> <sup>2</sup> ), <i>S</i>	0,099, 0,302, 1,13	0,124, 0,248, 4,01	0,073, 0,234, 1,06	0,068, 0,214, 1,11
Reflexiók száma	4902	10079	5133	7991
Paraméterek száma	376	796	374	555
	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,1597P)^2 + 31,7114P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0012P)^2 + 1,3012P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,1066P)^2 + 28,2391P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0773P)^2 + 10,1866P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
( $\Delta/\sigma$ ) <sub>max</sub>	7,500	8,113	2,089	< 0,001
$\Delta$ ) <sub>max</sub> , $\Delta$ ) <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	1,13, -0,53	1,46, -0,86	2,48, -1,65	2,10, -0,64

## Irodalmi hivatkozások

- <sup>1</sup> Tay, M. Z.; Poh, C. M.; Rénia, L., The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **2020**, *20* (6), 363-374.
- <sup>2</sup> Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; Niu, P.; Zhan, F.; Ma, X.; Wang, D.; Xu, W.; Wu, G.; Gao, G. F.; Tan, W., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine* **2020**, *382* (8), 727-733
- <sup>3</sup> Sanders, J. M.; Monogue, M. L.; Jodlowski, T. Z.; Cutrell, J. B., Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama* **2020**, *323* (18), 1824-1836.
- <sup>4</sup> Lake, M. A., What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clinical medicine (London, England)* **2020**, *20* (2), 124-127
- <sup>5</sup> Nussbaumer-Streit, B.; Mayr, V.; Dobrescu, A. I.; Chapman, A.; Persad, E.; Klerings, I.; Wagner, G.; Siebert, U.; Christof, C.; Zachariah, C.; Gartlehner, G., Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews* **2020**, *4* (4), Cd013574.
- <sup>6</sup> Kozsup, M.; Keogan, D. M.; Fitzgerald-Hughes, D., Synthesis and characterisation of Co(iii) complexes of N-formyl hydroxylamines and antibacterial activity of a Co(iii) peptide deformylase inhibitor complex. **2020**, *49* (21), 6980-6988.
- <sup>7</sup> Ozsváth, A.; Diószegi, R.; Bényei, A. C.; Buglyó, P., Pd(ii)-Complexes of a novel pyridinone based tripeptide conjugate: solution and solid state studies. **2020**, *49* (27), 9254-9267.
- <sup>8</sup> Ryan, A. L.; Fitzgerald, M. C.; Ozsváth, A.; Twamley, B.; Buglyó, P.; Murphy, B. M.; Griffith, D. M., Ni(II), Pd(II), and Pt(II) Complexes of the Hedgehog Pathway Inhibitor GANT61-D. **2019**, *58* (23), 16075-16086.
- <sup>9</sup> Claudel, M.; Schwarte, J. V.; Fromm, K. M., New Antimicrobial Strategies Based on Metal Complexes. *Chemistry* **2020**, *2* (4), 849-899.
- <sup>10</sup> Anthony, E. J.; Bolitho, E. M., Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **2020**, *11* (48), 12888-12917.
- <sup>11</sup> Pivarcsik, T.; Dömötör, O.; Mészáros, J. P.; May, N. V., 8-Hydroxyquinoline-Amino Acid Hybrids and Their Half-Sandwich Rh and Ru Complexes: Synthesis, Anticancer Activities, Solution Chemistry and Interaction with Biomolecules. **2021**, *22* (20).
- <sup>12</sup> Polgár Csaba, „Onkológia és sugárterápia”, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, **2019**
- <sup>13</sup> Kye, S. Y.; Park, E. Y.; Oh, K.; Park, K., Perceptions of cancer risk and cause of cancer risk in Korean adults. *Cancer research and treatment* **2015**, *47* (2), 158-65.
- <sup>14</sup> Lortet-Tieulent, J.; Renteria, E.; Sharp, L.; Weiderpass, E.; Comber, H.; Baas, P.; Bray, F.; Coebergh, J. W.; Soerjomataram, I., Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **2015**, *51* (9), 1144-63.
- <sup>15</sup> Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* **2018**, *68* (6), 394-424.
- <sup>16</sup> Torre, L. A.; Bray, F.; Siegel, R. L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* **2015**, *65* (2), 87-108.
- <sup>17</sup> Matolcsy András, Tulassay Zsolt, „Az onkológia tankönyve”, Semmelweis Kiadó, 2011
- <sup>18</sup> Mjos, K. D.; Orvig, C., Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical reviews* **2014**, *114* (8), 4540-63.
- <sup>19</sup> Emura, T.; Murakami, Y.; Nakagawa, F.; Fukushima, M.; Kitazato, K., A novel antimetabolite, TAS-102 retains its effect on FU-related resistant cancer cells. *International journal of molecular medicine* **2004**, *13* (4), 545-9.
- <sup>20</sup> Zander, J.; Besier, S.; Ackermann, H.; Wichelhaus, T. A., Synergistic antimicrobial activities of folic acid antagonists and nucleoside analogs. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2010**, *54* (3), 1226-31.

- <sup>21</sup> Shinohara, K.; Bando, T.; Sugiyama, H., Anticancer activities of alkylating pyrrole-imidazole polyamides with specific sequence recognition. *Anti-cancer drugs* **2010**, *21* (3), 228-42.
- <sup>22</sup> Lazarević, T.; Rilak, A.; Bugarčić, Ž, D., Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *Eur J Med Chem* **2017**, *142*, 8-31.
- <sup>23</sup> Wang, D.; Lippard, S. J., Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature reviews. Drug discovery* **2005**, *4* (4), 307-20.
- <sup>24</sup> Jamieson, E. R.; Lippard, S. J., Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chemical reviews* **1999**, *99* (9), 2467-98.
- <sup>25</sup> Schirmacher, V., From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International journal of oncology* **2019**, *54* (2), 407-419.
- <sup>26</sup> Kenny, R. G.; Marmion, C. J., Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs-A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? **2019**, *119* (2), 1058-1137.
- <sup>27</sup> Regan, M. M.; O'Donnell, E. K.; Kelly, W. K.; Halabi, S.; Berry, W.; Urakami, S.; Kikuno, N.; Oh, W. K., Efficacy of carboplatin-taxane combinations in the management of castration-resistant prostate cancer: a pooled analysis of seven prospective clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **2010**, *21* (2), 312-318.
- <sup>28</sup> Lévi, F.; Metzger, G.; Massari, C.; Milano, G., Oxaliplatin: pharmacokinetics and chronopharmacological aspects. *Clinical pharmacokinetics* **2000**, *38* (1), 1-21.
- <sup>29</sup> Heffeter, P.; Jungwirth, U.; Jakupec, M.; Hartinger, C.; Galanski, M.; Elbling, L.; Micksche, M.; Keppler, B.; Berger, W., Resistance against novel anticancer metal compounds: differences and similarities. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **2008**, *11* (1-2), 1-16.
- <sup>30</sup> Housman, G.; Byler, S.; Heerboth, S.; Lapinska, K.; Longacre, M.; Snyder, N.; Sarkar, S., Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers* **2014**, *6* (3), 1769-92.
- <sup>31</sup> Wang, H.; Yin, Y.; Wang, P.; Xiong, C.; Huang, L.; Li, S.; Li, X.; Fu, L., Current situation and future usage of anticancer drug databases. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death* **2016**, *21* (7), 778-94.
- <sup>32</sup> Nixon, N. A.; Khan, O. F., Drug development for breast, colorectal, and non-small cell lung cancers from 1979 to 2014. **2017**, *123* (23), 4672-4679.
- <sup>33</sup> McDermott, U.; Settleman, J., Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: an emerging paradigm in medical oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2009**, *27* (33), 5650-9.
- <sup>34</sup> Garnett, M. J.; Edelman, E. J.; Heidorn, S. J.; Greenman, C. D.; Dastur, A.; Lau, K. W.; Greninger, P.; Thompson, I. R.; Luo, X.; Soares, J.; Liu, Q.; Iorio, F.; Surdez, D.; Chen, L.; Milano, R. J.; Bignell, G. R.; Tam, A. T.; Davies, H.; Stevenson, J. A.; Barthorpe, S.; Lutz, S. R.; Kogera, F.; Lawrence, K.; McLaren-Douglas, A.; Mitropoulos, X.; Mironenko, T.; Thi, H.; Richardson, L.; Zhou, W.; Jewitt, F.; Zhang, T.; O'Brien, P.; Boisvert, J. L.; Price, S.; Hur, W.; Yang, W.; Deng, X.; Butler, A.; Choi, H. G.; Chang, J. W.; Baselga, J.; Stamenkovic, I.; Engelman, J. A.; Sharma, S. V.; Delattre, O.; Saez-Rodriguez, J.; Gray, N. S.; Settleman, J.; Futreal, P. A.; Haber, D. A.; Stratton, M. R.; Ramaswamy, S.; McDermott, U.; Benes, C. H., Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* **2012**, *483* (7391), 570-5.
- <sup>35</sup> Storr, T.; Thompson, K. H.; Orvig, C., Design of targeting ligands in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Society reviews* **2006**, *35* (6), 534-44.
- <sup>36</sup> Multifunctional Ligands in Medicinal Inorganic Chemistry- Current Trends and Future Directions
- <sup>37</sup> Lobaplatin: D 19466. *Drugs in R&D* **2003**, *4* (6), 369-72.
- <sup>38</sup> Chen, Z. F.; Orvig, C.; Liang, H., Multi-Target Metal-Based Anticancer Agents. *Current topics in medicinal chemistry* **2017**, *17* (28), 3131-3145.
- <sup>39</sup> Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature reviews. Cancer* **2007**, *7* (8), 573-84.
- <sup>40</sup> Liu, P.; Lu, Y.; Gao, X.; Liu, R.; Zhang-Negrerie, D.; Shi, Y.; Wang, Y.; Wang, S.; Gao, Q., Highly water-soluble platinum(II) complexes as GLUT substrates for targeted therapy: improved anticancer

efficacy and transporter-mediated cytotoxic properties. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2013**, 49 (24), 2421-3.

<sup>41</sup> Fortin, S.; Basseur, K.; Morin, N.; Asselin, É.; Bérubé, G., New platinum(II) complexes conjugated at position 7 $\alpha$  of 17 $\beta$ -acetyl-testosterone as new combi-molecules against prostate cancer: design, synthesis, structure-activity relationships and biological evaluation. *Eur J Med Chem* **2013**, 68, 433-43

<sup>42</sup> Raza, M. K.; Mitra, K.; Shettar, A.; Basu, U.; Kondaiah, P.; Chakravarty, A. R., Photoactive platinum(ii)  $\beta$ -diketonates as dual action anticancer agents. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2016**, 45 (33), 13234-43.

<sup>43</sup> Griffith, D.; Morgan, M. P.; Marmion, C. J., A novel anti-cancer bifunctional platinum drug candidate with dual DNA binding and histone deacetylase inhibitory activity. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2009**, (44), 6735-7.

<sup>44</sup> Wang, Q.; Huang, Z.; Ma, J.; Lu, X.; Zhang, L.; Wang, X.; George Wang, P., Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of glycosylated platinum(iv) complexes as antitumor agents. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2016**, 45 (25), 10366-74.

<sup>45</sup> Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J., The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chemical reviews* **2016**, 116 (5), 3436-86.

<sup>46</sup> Kapdi, A. R.; Fairlamb, I. J., Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, palladacycles and related complexes. *Chemical Society reviews* **2014**, 43 (13), 4751-77.

<sup>47</sup> Tušek-Božić, L.; Matijašić, I.; Bocelli, G.; Calestani, G.; Furlani, A.; Scarcia, V.; Papaioannou, A., Preparation, characterization and activity of palladium(II) halide complexes with diethyl 2-quinolylmethylphosphonate (2-dqmp). X-Ray crystal structures of trans-[Pd(2-dqmp)<sub>2</sub>X<sub>2</sub>](X = Cl or Br). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1991**, (2), 195-201.

<sup>48</sup> Abu-Surrah, A. S.; Kettunen, M., Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin. *Current medicinal chemistry* **2006**, 13 (11), 1337-57.

<sup>49</sup> Clarke, M. J.; Bitler, S.; Rennert, D.; Buchbinder, M.; Kelman, A. D., Reduction and subsequent binding of ruthenium ions catalyzed by subcellular components. *Journal of inorganic biochemistry* **1980**, 12 (1), 79-87.

<sup>50</sup> Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Zorbas-Seifried, S.; Groessl, M.; Egger, A.; Berger, W.; Zorbas, H.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K., KP1019, a new redox-active anticancer agent--preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. *Chemistry & biodiversity* **2008**, 5 (10), 2140-55.

<sup>51</sup> Burris, H. A.; Bakewell, S.; Bendell, J. C.; Infante, J.; Jones, S. F.; Spigel, D. R.; Weiss, G. J.; Ramanathan, R. K.; Ogden, A.; Von Hoff, D., Safety and activity of IT-139, a ruthenium-based compound, in patients with advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, dose-escalation phase I study with expansion cohort. *ESMO open* **2016**, 1 (6), e000154.

<sup>52</sup> Blazevic, A.; Hummer, A. A.; Heffeter, P.; Berger, W.; Filipits, M.; Cibin, G.; Keppler, B. K.; Rompel, A., Electronic State of Sodium trans-[Tetrachloridobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (NKP-1339) in Tumor, Liver and Kidney Tissue of a SW480-bearing Mouse. *Scientific reports* **2017**, 7, 40966.

<sup>53</sup> Gifford, J. B.; Huang, W.; Zeleniak, A. E.; Hindoyan, A.; Wu, H.; Donahue, T. R.; Hill, R., Expression of GRP78, Master Regulator of the Unfolded Protein Response, Increases Chemoresistance in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Molecular cancer therapeutics* **2016**, 15 (5), 1043-52.

<sup>54</sup> Alessio, E., Thirty Years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2017**, 2017 (12), 1549-1560.

<sup>55</sup> Meier-Menches, S. M.; Gerner, C.; Berger, W.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., Structure-activity relationships for ruthenium and osmium anticancer agents - towards clinical development. *Chemical Society reviews* **2018**, 47 (3), 909-928.

<sup>56</sup> Morris, R. E.; Aird, R. E.; Murdoch Pdel, S.; Chen, H.; Cummings, J.; Hughes, N. D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J., Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *Journal of medicinal chemistry* **2001**, 44 (22), 3616-21.

- <sup>57</sup> Guichard, S. M.; Else, R.; Reid, E.; Zeitlin, B.; Aird, R.; Muir, M.; Dodds, M.; Fiebig, H.; Sadler, P. J.; Jodrell, D. I., Anti-tumour activity in non-small cell lung cancer models and toxicity profiles for novel ruthenium(II) based organo-metallic compounds. *Biochemical pharmacology* **2006**, *71* (4), 408-15.
- <sup>58</sup> Nowak-Sliwinska, P.; van Beijnum, J. R.; Casini, A.; Nazarov, A. A.; Wagnieres, G.; van den Bergh, H.; Dyson, P. J.; Griffioen, A. W., Organometallic ruthenium(II) arene compounds with antiangiogenic activity. *Journal of medicinal chemistry* **2011**, *54* (11), 3895-902.
- <sup>59</sup> Ballesta, A.; Billy, F.; Coverdale, J. P. C.; Song, J. I.; Sanchez-Cano, C.; Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J., Kinetic analysis of the accumulation of a half-sandwich organo-osmium pro-drug in cancer cells. *Metallomics : integrated biometal science* **2019**, *11* (10), 1648-1656.
- <sup>60</sup> Ballesta, A.; Billy, F.; Coverdale, J. P. C.; Song, J. I.; Sanchez-Cano, C.; Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J., Kinetic analysis of the accumulation of a half-sandwich organo-osmium pro-drug in cancer cells. *Metallomics : integrated biometal science* **2019**, *11* (10), 1648-1656.
- <sup>61</sup> Zamora, A.; Viguera, G.; Rodríguez, V.; Santana, M. D.; Ruiz, J., Cyclometalated iridium(III) luminescent complexes in therapy and phototherapy. *Coordination Chemistry Reviews* **2018**, *360*, 34-76.
- <sup>62</sup> Leung, C. H.; Zhong, H. J.; Yang, H.; Cheng, Z.; Chan, D. S.; Ma, V. P.; Abagyan, R.; Wong, C. Y.; Ma, D. L., A metal-based inhibitor of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2012**, *51* (36), 9010-4.
- <sup>63</sup> Wilbuer, A.; Vlecken, D. H.; Schmitz, D. J.; Kräling, K.; Harms, K.; Bagowski, C. P.; Meggers, E., Iridium complex with antiangiogenic properties. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, *49* (22), 3839-42.
- <sup>64</sup> Cao, R.; Jia, J.; Ma, X.; Zhou, M.; Fei, H., Membrane localized iridium(III) complex induces endoplasmic reticulum stress and mitochondria-mediated apoptosis in human cancer cells. *Journal of medicinal chemistry* **2013**, *56* (9), 3636-44.
- <sup>65</sup> Nasiri Sovari, S.; Zobi, F., Recent Studies on the Antimicrobial Activity of Transition Metal Complexes of Groups 6–12. *Chemistry* **2020**, *2* (2), 418-452.
- <sup>66</sup> Ma, D. L.; He, H. Z.; Leung, K. H.; Chan, D. S.; Leung, C. H., Bioactive luminescent transition-metal complexes for biomedical applications. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2013**, *52* (30), 7666-82.
- <sup>67</sup> Pelicano, H.; Carney, D.; Huang, P., ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* **2004**, *7* (2), 97-110.
- <sup>68</sup> Valko, M.; Rhodes, C. J.; Moncol, J.; Izakovic, M.; Mazur, M., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions* **2006**, *160* (1), 1-40.
- <sup>69</sup> Failes, T. W.; Hambley, T. W., Models of hypoxia activated prodrugs: Co(III) complexes of hydroxamic acids. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2006**, (15), 1895-901.
- <sup>70</sup> Bonnitcha, P. D.; Kim, B. J.; Hocking, R. K.; Clegg, J. K.; Turner, P.; Neville, S. M.; Hambley, T. W., Cobalt complexes with tripodal ligands: implications for the design of drug chaperones. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2012**, *41* (37), 11293-304.
- <sup>71</sup> Crlikova, H.; Kostrhunova, H.; Pracharova, J.; Kozsup, M.; Nagy, S.; Buglyó, P.; Brabec, V.; Kasparkova, J., Antiproliferative, DNA binding, and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand. *Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry* **2020**, *25* (2), 339-350.
- <sup>72</sup> Kozsup, M.; Farkas, E.; Bényei, A. C.; Kasparkova, J.; Crlikova, H.; Brabec, V.; Buglyó, P., Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(III) complexes with quinolone drugs. *Journal of inorganic biochemistry* **2019**, *193*, 94-105.
- <sup>73</sup> Kozsup, M.; Dömötör, O.; Nagy, S.; Farkas, E.; Enyedy É, A.; Buglyó, P., Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes. *Journal of inorganic biochemistry* **2020**, *204*, 110963.
- <sup>74</sup> Tshuva, E. Y.; Miller, M., Coordination Complexes of Titanium(IV) for Anticancer Therapy. *Metal ions in life sciences* **2018**, *18*.
- <sup>75</sup> <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/titanocene> 2021.03.13.

- <sup>76</sup> Christodoulou, C. V.; Eliopoulos, A. G.; Young, L. S.; Hodgkins, L.; Ferry, D. R.; Kerr, D. J., Anti-proliferative activity and mechanism of action of titanocene dichloride. *British journal of cancer* **1998**, *77* (12), 2088-97.
- <sup>77</sup> Schilling, T.; Keppler, K. B.; Heim, M. E.; Niebch, G.; Dietzfelbinger, H.; Rastetter, J.; Hanauske, A. R., Clinical phase I and pharmacokinetic trial of the new titanium complex budotitane. *Investigational new drugs* **1996**, *13* (4), 327-32.
- <sup>78</sup> Loza-Rosas, S. A.; Vázquez-Salgado, A. M.; Rivero, K. I.; Negrón, L. J.; Delgado, Y.; Benjamín-Rivera, J. A.; Vázquez-Maldonado, A. L.; Parks, T. B.; Munet-Colón, C.; Tinoco, A. D., Expanding the Therapeutic Potential of the Iron Chelator Deferasirox in the Development of Aqueous Stable Ti(IV) Anticancer Complexes. **2017**, *56* (14), 7788-7802.
- <sup>79</sup> Efrosini, K.; Savvas, P.; Catherine, G.; Athanasios, S., The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *301-302*, 87-105.
- <sup>80</sup> Mehtab, S.; Gonçalves, G.; Roy, S.; Tomaz, A. I.; Santos-Silva, T.; Santos, M. F.; Romão, M. J.; Jakusch, T.; Kiss, T.; Pessoa, J. C., Interaction of vanadium(IV) with human serum apo-transferrin. *Journal of inorganic biochemistry* **2013**, *121*, 187-95.
- <sup>81</sup> Waidmann, C. R.; DiPasquale, A. G.; Mayer, J. M., Synthesis and reactivity of oxo-peroxo-vanadium(V) bipyridine compounds. *Inorganic chemistry* **2010**, *49* (5), 2383-91.
- <sup>82</sup> Zhai, F.; Wang, X.; Li, D.; Zhang, H.; Li, R.; Song, L., Synthesis and biological evaluation of decavanadate Na<sub>4</sub>Co(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>V<sub>10</sub>O<sub>28</sub>·18H<sub>2</sub>O. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* **2009**, *63* (1), 51-5.
- <sup>83</sup> Gajda Tamás, Kiss Tamás, Gyurcsik Béla, „Bevezetés a Bioszervetlen Kémiába” Nemzeti Tankönyvkiadó, 2007
- <sup>84</sup> McGivern, T. J. P.; Slator, C.; Kellett, A., Innovative DNA-Targeted Metallo-prodrug Strategy Combining Histone Deacetylase Inhibition with Oxidative Stress. **2018**, *15* (11), 5058-5071.
- <sup>85</sup> Ude, Z.; Kavanagh, K.; Twamley, B.; Pour, M., A new class of prophylactic metallo-antibiotic possessing potent anti-cancer and anti-microbial properties. **2019**, *48* (24), 8578-8593.
- <sup>86</sup> Mulcahy, C.; Dolgushin, F. M.; Krot, K. A.; Griffith, D.; Marmion, C. J., Synthesis, characterisation and speciation studies of heterobimetallic pyridinehydroxamate-bridged Pt(II)/M(II) complexes (M = Cu, Ni, Zn). Crystal structure of a novel heterobimetallic 3-pyridinehydroxamate-bridged Pt(II)/Cu(II) wave-like coordination polymer. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2005**, (11), 1993-8.
- <sup>87</sup> Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2008**, (2), 183-94.
- <sup>88</sup> Chitambar, C. R., Gallium-containing anticancer compounds. *Future medicinal chemistry* **2012**, *4* (10), 1257-72.
- <sup>89</sup> Bernstein, L. R.; Tanner, T.; Godfrey, C.; Noll, B., Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltolate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Metal-based drugs* **2000**, *7* (1), 33-47.
- <sup>90</sup> Timerbaev, A. R., Advances in developing tris(8-quinolinolato)gallium(III) as an anticancer drug: critical appraisal and prospects. *Metallomics : integrated biometal science* **2009**, *1* (3), 193-8.
- <sup>91</sup> Litecká, M.; Hreusová, M.; Kašpárková, J.; Gyepes, R.; Smolková, R.; Obuch, J.; David, T.; Potočník, I., Low-dimensional compounds containing bioactive ligands. Part XIV: High selective antiproliferative activity of tris(5-chloro-8-quinolinolato)gallium(III) complex against human cancer cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2020**, *30* (13), 127206.
- <sup>92</sup> Loza-Rosas, S. A.; Vázquez-Salgado, A. M.; Rivero, K. I.; Negrón, L. J.; Delgado, Y.; Benjamín-Rivera, J. A.; Vázquez-Maldonado, A. L.; Parks, T. B.; Munet-Colón, C.; Tinoco, A. D., Expanding the Therapeutic Potential of the Iron Chelator Deferasirox in the Development of Aqueous Stable Ti(IV) Anticancer Complexes. **2017**, *56* (14), 7788-7802.
- <sup>93</sup> Adiguzel, E.; Yilmaz, F.; Emirik, M.; Ozil, M., Synthesis and characterization of two new hydroxamic acids derivatives and their metal complexes. An investigation on the keto/enol, E/Z and hydroxamate/hydroximate forms. *Journal of Molecular Structure* **2017**, *1127*, 403-412.
- <sup>94</sup> Farkas, E.; Enyedy, É. A.; Csóka, H., A comparison between the chelating properties of some dihydroxamic acids, desferrioxamine B and acetohydroxamic acid. *Polyhedron* **1999**, *18*, 2391-2398.

- <sup>95</sup> Kiss, T.; Farkas, E., Metal-binding Ability of Desferrioxamine B. *Journal of inclusion phenomena and molecular recognition in chemistry* **1998**, 32 (2), 385-403.
- <sup>96</sup> Santos, M. A.; Chaves, S., 3-Hydroxypyridinone derivatives as metal-sequestering agents for therapeutic use. *Future medicinal chemistry* **2015**, 7 (3), 383-410.
- <sup>97</sup> Rajak, H.; Singh, A.; Raghuvanshi, K.; Kumar, R.; Dewangan, P. K.; Veerasamy, R.; Sharma, P. C.; Dixit, A.; Mishra, P., A structural insight into hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors for the presence of anticancer activity. *Current medicinal chemistry* **2014**, 21 (23), 2642-64.
- <sup>98</sup> C.J. Marmion, J.P. Parker, K.B. Nolan, Hydroxamic acids: an important class of metalloenzyme inhibitors, in: *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, Elsevier, 2013, pp. 683e708 (chapter 3).23.
- <sup>99</sup> Avendaño, C.; Menéndez, J. C., Chapter 10 - Other Approaches to Targeted Therapy. In *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Avendaño, C.; Menéndez, J. C., Eds. Elsevier: Amsterdam, 2008; pp 307-349.
- <sup>100</sup> McGivern, T. J. P.; Slator, C.; Kellett, A., Innovative DNA-Targeted Metallo-prodrug Strategy Combining Histone Deacetylase Inhibition with Oxidative Stress. **2018**, 15 (11), 5058-5071.
- <sup>101</sup> Ware, D. C.; Brothers, P. J.; Clark, G. R.; Denny, W. A.; Palmer, B. D.; Wilson, W. R., Synthesis, structures and hypoxia-selective cytotoxicity of cobalt(III) complexes containing tridentate amine and nitrogen mustard ligands. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions* **2000**, (6), 925-932.
- <sup>102</sup> Griffith, D.; Morgan, M. P.; Marmion, C. J., A novel anti-cancer bifunctional platinum drug candidate with dual DNA binding and histone deacetylase inhibitory activity. *Chemical communications (Cambridge, England)* **2009**, (44), 6735-7.
- <sup>103</sup> Cross, J. M.; Blower, T. R., Anticancer Ru(II) and Rh(III) Piano-Stool Complexes that are Histone Deacetylase Inhibitors. **2016**, 81 (12), 1276-1280.
- <sup>104</sup> Olivieri, N. F.; Brittenham, G. M.; Matsui, D.; Berkovitch, M.; Blendis, L. M.; Cameron, R. G.; McClelland, R. A.; Liu, P. P.; Templeton, D. M.; Koren, G., Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *The New England journal of medicine* **1995**, 332 (14), 918-22.
- <sup>105</sup> Galanello, R., Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Therapeutics and clinical risk management* **2007**, 3 (5), 795-805.
- <sup>106</sup> Buglyó, P.; Bíró, L.; Nagy, I.; Szócs, B.; Farkas, E., Hydroxypyronate, thiohydroxypyronate and hydroxypyridinonate derivatives as potential Pb<sup>2+</sup> sequestering agents. *Polyhedron* **2015**, 92, 7-11.
- <sup>107</sup> Rai, B. L.; Dekhordi, L. S.; Khodr, H.; Jin, Y.; Liu, Z.; Hider, R. C., Synthesis, physicochemical properties, and evaluation of N-substituted-2-alkyl-3-hydroxy-4(1H)-pyridinones. *Journal of medicinal chemistry* **1998**, 41 (18), 3347-59.
- <sup>108</sup> Santos, M. A.; Gil, M.; Gano, L.; Chaves, S., Bifunctional 3-hydroxy-4-pyridinone derivatives as potential pharmaceuticals: synthesis, complexation with Fe(III), Al(III) and Ga(III) and in vivo evaluation with <sup>67</sup>Ga. *Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry* **2005**, 10 (5), 564-80.
- <sup>109</sup> Götz, M. E.; Double, K.; Gerlach, M.; Youdim, M. B.; Riederer, P., The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2004**, 1012, 193-208.
- <sup>110</sup> Molina-Holgado, F.; Gaeta, A.; Francis, P. T.; Williams, R. J.; Hider, R. C., Neuroprotective actions of deferiprone in cultured cortical neurones and SHSY-5Y cells. *Journal of neurochemistry* **2008**, 105 (6), 2466-76.
- <sup>111</sup> Kruck, T. P.; Burrow, T. E., Synthesis of feralex a novel aluminum/iron chelating compound. *Journal of inorganic biochemistry* **2002**, 88 (1), 19-24.
- <sup>112</sup> Green, D. E.; Bowen, M. L.; Scott, L. E.; Storr, T.; Merkel, M.; Böhmerle, K.; Thompson, K. H.; Patrick, B. O.; Schugar, H. J.; Orvig, C., In vitro studies of 3-hydroxy-4-pyridinones and their glycosylated derivatives as potential agents for Alzheimer's disease. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2010**, 39 (6), 1604-15.
- <sup>113</sup> Chaves, S.; Mendonça, A. C.; Marques, S. M.; Prata, M. I.; Santos, A. C.; Martins, A. F.; Geraldes, C. F.; Santos, M. A., A gallium complex with a new tripodal tris-hydroxypyridinone for potential nuclear diagnostic imaging: solution and in vivo studies of <sup>67</sup>Ga-labeled species. *Journal of inorganic biochemistry* **2011**, 105 (1), 31-8.

- <sup>114</sup> Thompson, K. H.; Lichter, J.; LeBel, C.; Scaife, M. C.; McNeill, J. H.; Orvig, C., Vanadium treatment of type 2 diabetes: a view to the future. *Journal of inorganic biochemistry* **2009**, *103* (4), 554-8.
- <sup>115</sup> Chaves, S.; Jelic, R.; Mendonça, C.; Carrasco, M.; Yoshikawa, Y.; Sakurai, H.; Santos, M. A., Complexes of hydroxy(thio)pyrone and hydroxy(thio)pyridinone with Zn(II) and Mo(VI). Thermodynamic stability and insulin-mimetic activity. *Metallomics : integrated biometal science* **2010**, *2* (3), 220-7.
- <sup>116</sup> Santos, M. A.; Sérgio, M. M.; Sílvia, C., Hydroxypyridinones as “privileged” chelating structures for the design of medicinal drugs. *Coordination Chemistry Reviews* **2012**, *256* (1), 240-259.
- <sup>117</sup> Moucheron, C., From cisplatin to photoreactive Ru complexes: targeting DNA for biomedical applications. *New Journal of Chemistry* **2009**, *33* (2), 235-245.
- <sup>118</sup> Chellan, P.; Avery, V. M.; Duffy, S.; Land, K. M.; Tam, C. C.; Kim, J. H.; Cheng, L. W.; Romero-Canelón, I.; Sadler, P. J., Bioactive half-sandwich Rh and Ir bipyridyl complexes containing artemisinin. *Journal of inorganic biochemistry* **2021**, *219*, 111408.
- <sup>119</sup> Sigman, D. S.; Landgraf, R.; Perrin, D. M.; Pearson, L., Nucleic acid chemistry of the cuprous complexes of 1,10-phenanthroline and derivatives. *Metal ions in biological systems* **1996**, *33*, 485-513.
- <sup>120</sup> Accorsi, G.; Listorti, A.; Yoosaf, K.; Armaroli, N., 1,10-phenanthrolines: versatile building blocks for luminescent molecules, materials and metal complexes. *Chemical Society reviews* **2009**, *38* (6), 1690-700.
- <sup>121</sup> Lameijer, L. N.; Ernst, D.; Hopkins, S. L., A Red-Light-Activated Ruthenium-Caged NAMPT Inhibitor Remains Phototoxic in Hypoxic Cancer Cells. **2017**, *56* (38), 11549-11553.
- <sup>122</sup> Piraux, G.; Bar, L.; Abraham, M.; Lavergne, T.; Jamet, H.; Dejeu, J., New Ruthenium-Based Probes for Selective G-Quadruplex Targeting. **2017**, *23* (49), 11872-11880.
- <sup>123</sup> Nick, H., Iron chelation, quo vadis? *Current opinion in chemical biology* **2007**, *11* (4), 419-23.
- <sup>124</sup> Stumpf, J. L., Deferasirox. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* **2007**, *64* (6), 606-16.
- <sup>125</sup> Heinz, U.; Hegetschweiler, K.; Acklin, P.; Faller, B.; Lattmann, R.; Schnebli, H. P., 4. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **1999**, *38* (17), 2568-2570.
- <sup>126</sup> Steinhauser, S.; Heinz, U.; Bartholomä, M.; Weyhermüller, T.; Nick, H.; Hegetschweiler, K., Complex Formation of ICL670 and Related Ligands with FeIII and FeII. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2004**, *2004* (21), 4177-4192.
- <sup>127</sup> Torti, S. V.; Torti, F. M., Iron and cancer: more ore to be mined. *Nature reviews. Cancer* **2013**, *13* (5), 342-55.
- <sup>128</sup> Yu, Y.; Gutierrez, E.; Kovacevic, Z.; Saletta, F.; Obeidy, P.; Suryo Rahmanto, Y.; Richardson, D. R., Iron chelators for the treatment of cancer. *Current medicinal chemistry* **2012**, *19* (17), 2689-702.
- <sup>129</sup> Lee, J. C.; Chiang, K. C.; Feng, T. H.; Chen, Y. J.; Chuang, S. T.; Tsui, K. H.; Chung, L. C.; Juang, H. H., The Iron Chelator, Dp44mT, Effectively Inhibits Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Growth in Vitro and in Vivo. *International journal of molecular sciences* **2016**, *17* (9).
- <sup>130</sup> Ford, S. J.; Obeidy, P.; Lovejoy, D. B.; Bedford, M.; Nichols, L.; Chadwick, C.; Tucker, O.; Lui, G. Y.; Kalinowski, D. S.; Jansson, P. J.; Iqbal, T. H.; Alderson, D.; Richardson, D. R.; Tselepis, C., Deferasirox (ICL670A) effectively inhibits oesophageal cancer growth in vitro and in vivo. *British journal of pharmacology* **2013**, *168* (6), 1316-28.
- <sup>131</sup> G.S. Girolami, T.B. Rauchfuss, R.J. Angelici, „Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry”, 3rd Ed., University Science Books, Sausalito, CA, **1999**.
- <sup>132</sup> P. Buglyó, I. Kacsir, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A.Cs Bényei, E. Kováts, E. Farkas, *Inorganica Chimica Acta* **2018**, *472*, 234-242.
- <sup>133</sup> P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, J. Chem. Soc., *Dalton Trans.*, 1195, **1985**
- <sup>134</sup> L. Zékány, I. Nagypál, in *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, ed. D. J. Leggett, Springer US, Boston, MA, **1985**
- <sup>135</sup> Brabec, V.; Griffith, D. M.; Kisova, A.; Kostrhunova, H.; Zerzankova, L.; Marmion, C. J.; Kasparkova, J., Valuable insight into the anticancer activity of the platinum-histone deacetylase inhibitor conjugate, cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>malSAHA-2H]. *Molecular pharmaceutics* **2012**, *9* (7), 1990-9.
- <sup>136</sup> G. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section C*, **2015**, *71*, 3-8

- <sup>137</sup> Ye, R. R.; Ke, Z. F.; Tan, C. P.; He, L.; Ji, L. N.; Mao, Z. W., Histone-deacetylase-targeted fluorescent ruthenium(II) polypyridyl complexes as potent anticancer agents. *Chemistry* **2013**, *19* (31), 10160-9.
- <sup>138</sup> Chaves, S.; Capelo, A.; Areias, L.; Marques, S. M.; Gano, L.; Esteves, M. A.; Santos, M. A., A novel tripodal tris-hydroxypyrimidinone sequestering agent for trivalent hard metal ions: synthesis, complexation and in vivo studies. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2013**, *42* (17), 6033-45.
- <sup>139</sup> Buglyó, P.; Farkas, E.; Nagy, S.; Ozsváth, A.; Bényei, A. C., Donor Atom Preference of Organoruthenium and Organorhodium Cations on the Interaction with Novel Ambidentate (N,N) and (O,O) Chelating Ligands in Aqueous Solution. **2021**, *26* (12).
- <sup>140</sup> Feng, M.; van der Does, L.; Bantjes, A., Iron(III) chelating resins II. 3-Hydroxy-4(1H)-pyridinones-sepharose gels. *Journal of biomaterials science. Polymer edition* **1992**, *4* (2), 145-54.
- <sup>141</sup> Hall, C. D.; Sachsinger, N.; Nyburg, S. C.; Steed, J. W., Redox-active Schiff base ligands. *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, *561* (1-2), 209-219.
- <sup>142</sup> Correia, I.; Pessoa, J. C.; Duarte, M. T.; da Piedade, M. F. M.; Jackush, T.; Kiss, T.; Castro, M. M. C. A.; Geraldés, C. F. G. C.; AVECILLA, F., Vanadium(IV and V) Complexes of Schiff Bases and Reduced Schiff Bases Derived from the Reaction of Aromatic o-Hydroxyaldehydes and Diamines: Synthesis, Characterisation and Solution Studies. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2005**, *2005* (4), 732-744.
- <sup>143</sup> Buglyó, P.; Farkas, E., Novel half-sandwich Ru(II)-hydroxamate complexes: synthesis, characterization and equilibrium study in aqueous solution. *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2009**, (38), 8063-70.
- <sup>144</sup> Gayathri, P.; Senthil Kumar, A., Electrochemical behavior of the 1,10-phenanthroline ligand on a multiwalled carbon nanotube surface and its relevant electrochemistry for selective recognition of copper ion and hydrogen peroxide sensing. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2014**, *30* (34), 10513-21.
- <sup>145</sup> Shul, G.; Weissmann, M.; Bélanger, D., Electrochemical formation of an ultrathin electroactive film from 1,10-phenanthroline on a glassy carbon electrode in acidic electrolyte. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids* **2014**, *30* (22), 6612-21.
- <sup>146</sup> N. J. Koch, Ph.D. Dolgozat, Saarland University, Saarbrücken, **2011**
- <sup>147</sup> Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C., The Cambridge Structural Database. *Acta crystallographica Section B, Structural science, crystal engineering and materials* **2016**, *72* (Pt 2), 171-9.
- <sup>148</sup> Anthony J. Pearson, William R. Roush, „Activating agents and protecting groups”, Wiley, **1999**  
Polgár Csaba, „Onkológia és sugárterápia”, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, **2019**
- <sup>149</sup> Renfrew, A. K.; Bryce, N. S.; Hambley, T., Cobalt(III) Chaperone Complexes of Curcumin: Photoreduction, Cellular Accumulation and Light-Selective Toxicity towards Tumour Cells. *Chemistry* **2015**, *21* (43), 15224-34.
- <sup>150</sup> Cui, F. L.; Wang, J. L.; Cui, Y. R.; Li, J. P., Fluorescent investigation of the interactions between N-(p-chlorophenyl)-N'-(1-naphthyl) thiourea and serum albumin: synchronous fluorescence determination of serum albumin. *Analytica chimica acta* **2006**, *571* (2), 175-83.