



VEGYESLIGANDUMÚ PALLÁDIUM(II)KOMPLEXEK
TERMODINAMIKAI, SZERKEZETI ÉS KINETIKAI
VIZSGÁLATA

Doktori (PhD) értekezés

Nagy Zoltán

Debreceni Egyetem
Debrecen, 2002

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem TTK kémia doktori iskola koordinációs kémia programja keretében készítettem 1997-2000 között és ezúton benyújtom a Debreceni Egyetem TTK doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2002. június 15.

Nagy Zoltán

Tanúsítom, hogy Nagy Zoltán doktorjelölt 1997-2000 között a fent megnevezett doktori iskola koordinációs kémia programja keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglaltak a jelölt önálló munkáján alapulnak, az eredményekhez önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen, 2002. június 15.

Dr. Sóvágó Imre
egyetemi tanár

VEGYESLIGANDUMÚ PALLÁDIUM(II)KOMPLEXEK
TERMODINAMIKAI, SZERKEZETI ÉS KINETIKAI VIZSGÁLATA

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományban

Írta: Nagy Zoltán okleveles matematika-kémia szakos tanár

Készült a Debreceni Egyetem kémia doktori programja
(koordinációs kémia alprogramja) keretében

Témavezető: Dr. Sóvágó Imre

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 200...

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 200...

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1. A Pd(II) és Pt(II) koordinációs kémiájának összehasonlítása.....	3
2.2. Antitumor hatású platinakomplexek hatásmechanizmusa	4
2.3. A platina(II)komplexek transzportfolyamata.....	7
2.4. A platina(II) készítmények toxicitása, és a rezisztencia	9
2.5. Kötésviszonyok modellezése egy szabad koordinációs helyet tartalmazó fémkomplexekkel	9
2.5.1. Nukleinsavak koordinációs módjai	13
2.5.2. Koordinációs lehetőségek aminosavszármazékok nitrogén donoratomjaival	18
2.5.3. Kéntartalmú aminosavszármazékok koordinációs lehetőségei.....	21
2.6. Két szabad koordinációs helyel rendelkező platina(II)- és palládium(II)származékok komplexképző sajátosságai	23
2.6.1. Szolvólízis és egyéb hidrolitikus folyamatok	24
2.6.2. Komplexképződési folyamatok nukleinsavakkal és származékaikkal	25
2.6.3. Kéntartalmú ligandumok koordinációja	29
3. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK.....	31
3.1. Felhasznált vegyszerek	31
3.2. A mono- és bifunkciós palládium(II)komplexek előállítása és szerkezetük azonosítása	35
3.3. pH-potenciometriás mérések	42
3.4. ¹ H NMR spektroszkópia	45
3.5. Kalorimetriás mérések	46
3.6. Kinetikai mérések	46
3.7. Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat.....	47
4. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSŰK	48
4.1. A monofunkciós palládium(II)ionok komplexképződési folyamatai	48
4.1.1. Tioéterligandumú komplexek egyensúlyi vizsgálata	48
4.1.2. A palládium-dipikolilamin komplexképződési folyamatai	59
4.2. A bifunkciós palládium(II)-komplexek koordinációs sajátosságai	67
4.2.1. A [Pd(en)(H ₂ O) ₂] ²⁺ és a [Pd(pic) (H ₂ O) ₂] ²⁺ hidrolitikus folyamatai.....	67
4.2.2. Komplexképződés N(3) donor nukleobázisokkal	71
4.2.3. Oldalláncban nitrogén donoratomot tartalmazó aminosavszármazékok koordinációja.....	79
4.2.4. Tioétercsoportot tartalmazó aminosavszármazékok koordinációs módjai	84
4.3. Nitrogén- és kéndonor ligandumok koordinációjának kinetikai vizsgálata...	90
5. ÖSSZEFOGLALÁS	102
6. SUMMARY	106
7. IRODALMI HIVATKOZÁSOK	112
8. FÜGGELÉKEK	121

1. BEVEZETÉS

Fémionokat, illetve fémkomplexeket a gyógyászatban már régóta használnak. Az első alkalmazások természetesen – mint sok más egyéb területen – népi megfigyeléseken alapszanak, hogy csak az almába szúrt vasszőget említsük példaként. A biokémia és a bioszervetlen kémia fejlődése során egyre több fémionról mutatták ki, hogy létfontosságúak az élő szervezet számára, így hiányuk esetén betegségek lépnek fel.¹ Pótlásukkal a szervezet egészséges működése általában helyreállítható, így a fémtartalmú készítmények egyik gyógyászati alkalmazhatóságát ez a terület jelenti.^{2,3} A másik csoportba azon fémionok, illetve fémkomplexek sorolhatók, amelyek – bár nem létfontosságúak az élő szervezet számára – adott mennyiségben a szervezetbe kerülve jelentős biokémiai változásokat indukálnak a sejtekben, illetve szövetekben, amelyek később kiváltják a gyógyulási folyamatot, vagy megállítják a szervezet további leromlását.⁴⁻⁶ Ebbe a csoportba tartozik a *cisz*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] összetételű, a gyógyászatban ciszplatin néven számontartott fémkomplex is, amelyet 1964-ben Barnett Rosenberg állított elő és vizsgálta biokémiai hatását.⁷ Bár a vegyület már 1844-től Peyron kloridja néven ismert volt (Michel Peyron), és később Alfred Werner is felhasználta a komplexek geometriáját tisztázó munkája során, biológiai vizsgálatok azonban nem történtek.

Rosenberg és munkatársai a váltakozó elektromos erőter baktériumokra gyakorolt hatását tanulmányozták, melynek során a baktériumtenyészetben váltakozó erősségű elektromos áramot vezettek át. A kísérletek végén azt tapasztalták, hogy a növekedésre az időben változó elektromos erőter nem volt hatással, azonban a baktériumok osztódása megállt. Ezekre az eredményekre azonban kizárólag azokban az esetekben jutottak, amikor az elektromos erőteret platina elektródok segítségével állították elő, valamint „inert” elektrolitként ammónium-kloridot használtak. Mindezek alapján világossá vált, hogy a sejtosztódás megszűnését nem az elektromos erőter okozza. Hosszú kutatómunka során sikerült azonosítani a sejtosztódás gátlásáért felelős vegyületet, mely nem volt más, mint a fent említett ciszplatin és a +4-es oxidációs állapotú központi iont tartalmazó *cisz*-[Pt(NH₃)₂Cl₄] semleges komplex.^{8,9}

A ciszplatin felfedezése után számos kutatócsoport figyelme fordult a fémkomplex felé. Munkájuk során kiderült, hogy a ciszplatin alkalmas lehet daganatos megbetegedések kezelésénél mint kemoterápiás készítmény. 1972-ben meg is kezdődött a vegyület hatékonyságának és alkalmazhatóságának klinikai vizsgálata. Az eredmények azt mutatták, hogy elsősorban here, petefészek,

húgyhólyag valamint nyak és fejtájéki tumorok kezelése valósítható meg hatékonyan, így 1978-ban az Egyesült Államokban klinikai alkalmazásba került a fémtartalmú készítmény, és napjainkban is megtalálható a daganatellenes kemoterápiák között.^{10,11} A kezelések során azonban számos mellékhatás lépett fel, mint például émelygés, hányinger, hányás, valamint veseelégtelenség. Az is kiderült, hogy a gyógyszerek hosszas alkalmazása sem lehetséges, mivel rezisztencia lép fel, így a várt hatással ellentétben csak a káros mellékhatások jelentkeznek.^{12,13} Ezért napjainkban is intenzív kutatások folynak hasonló antitumor aktivitással, de kisebb toxicitással rendelkező komplexek előállítására. Ennek a munkának az eredményeként már számos új készítmény került klinikai alkalmazásba, valamint a tesztelés fázisában is jelentős számú úgynevezett másod- illetve harmadgenerációs platinatartalmú készítmény található.^{14,15}

Az utóbbi évtizedekben más fémionok komplexeinek kemoterápiai alkalmazhatóságát is intenzíven vizsgálták. Biztató eredményeket értek el ruténium, titán és ón bizonyos komplexeivel, melyek közül néhány (pl. a NAMI-A névvel jelölt ruténiumkomplex) már a klinikai teszfázisban van.¹⁶ Újabb komplexek előállításának azonban az a feltétele, hogy azok hatásmechanizmusát megismerjük, valamint feltárjuk azokat a folyamatokat, amelyek a toxikus hatást és a rezisztenciát okozzák. Ez nem jelent mást, mint a lehetséges komplexképződési folyamatok egyensúlyi és – a platina(II) illetve a platina(IV) inert karakterét figyelembe véve – kinetikai jellemzését. A termodinamikai vizsgálatokat azonban nagyon megnehezíti, hogy az egyensúly eléréséhez gyakran napokra vagy hetekre van szükség az inert karakterből adódóan. Emiatt a komplexképződési folyamatok megismeréséhez a platina(II)-t gyakran modellezzik a hozzá koordinációs kémiai szempontból igen hasonló, azonban jóval labilisabb palládium(II) megfelelő komplexeivel.^{17,18}

Munkánk során olyan vegyesligandumú palládium(II) komplexek termodinamikai, kinetikai és szerkezeti jellemzőit vizsgáltuk, amelyekben az egyik ligandum modellezi a fehérjék és nukleinsavak oldalláncaiban előforduló, a platina(II) és palládium(II) megkötésére alkalmas donorcsoportokat. Vizsgálatainkban megpróbáltuk megadni arra a kérdésre is a választ, hogy a fémion környezetében jelen lévő donoratomból minősége hogyan befolyásolja a komplexképződési folyamatok szelektivitását és időbeli lefolyását.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A Pd(II) és Pt(II) koordinációs kémiájának összehasonlítása

Mindkét fém a periódusos rendszer 10. oszlopában található, vegyértékhéj szerkezetük $4d^{10} 5s^0$, valamint $5d^9 6s^1$ formában írható fel. Jellemző oxidációs számuk a 0 mellett a +2 és a +4. Palládium esetében a +4-es oxidációs formát tartalmazó vegyületek erős oxidálószerként viselkednek, vizes oldatban komplexei azonnal hidrolizálnak és oldhatatlan $PdO_2 \cdot xH_2O$ keletkezik.

+2-es oxidációs állapotukban d^8 -as vegyértékhéjjal rendelkeznek, a két kation mérete közel azonos (Pd^{2+} : 86pm, Pt^{2+} : 85pm). A közel telített d alhéjból és a nagy ionméretből adódóan mindkét fémion könnyen polarizálható, így a Pearson-féle elmélet szerint a szoft* Lewis-savak közé sorolhatók. A sav-bázis elmélet alapján ezen fémionok az ugyancsak szoft karakterű bázisokkal képeznek stabilis vegyületeket. A bioligandumokat tekintve elsősorban a kén, nitrogén és foszfor donoratomokat tartalmazó molekulák, míg a szervetlen ligandumok közül a nagyobb rendszámú halogenidionok (Cl^- , Br^- , I^-), a szulfidion, valamint az erős π -akceptor sajátságú CN^- és SCN^- -ionok jó komplexképzői a két fémionnak. A palládium(II) esetén fontos azonban megjegyeznünk, hogy vizes oldatban rendkívül könnyen hidrolizál, melynek eredményeként többmagvú, oldhatatlan hidroxokomplexek keletkeznek.¹⁹⁻²¹ Még kloridionok jelenlétében is csak erősen savas közeg alkalmazásával kerülhető el a hidrolitikus folyamat.²²

Komplexképződés során a d-pályák jelentős mértékben felhasadnak, és a 4d valamint az 5d fémionokra általában érvényes szabályok szerint a felhasadás mértéke jóval nagyobb a Ni(II)-höz viszonyítva. Ez azt eredményezi, hogy komplexeikben a koordinációs szám szigorúan 4, melyhez síknégyszetes geometria tartozik. Egyéb, pl. 5-ös koordinációs számú komplexeket is leírtak már, azonban ezek minden esetben átmeneti, nem stabilis formák voltak.²³

A síknégyszetes elrendeződésből adódóan geometriai *cisz-transz* izoméria lép fel, melynek igen nagy jelentősége van a rendkívül inert platina(II) komplexek esetén. Ezenkívül még egy fontos jelenséget kell megemlítenünk a komplexekkel kapcsolatban: a *transz*-hatást, amely a lassú ligandumcserével jellemezhető platina(II) komplexek esetén jól tanulmányozható jelenség. Megfigyelték azt, hogy a

* A hard/szoft (soft) elnevezés helyett a kemény/lágy vagy merev/laza jelző is használatos a magyar kémiai szaknyelvben

koordinációs szférába belépő ligandum helyét elsősorban a cserélhető ligandumokkal *transz* helyzetben található ligandumok minősége szabja meg. Erős π -akceptor sajátságú ligandum jelenléte a koordinációs szférában jelentősen lecsökkenti az elektronsűrűséget a fémion ellentétes oldalán, így a belépő nukleofil ligandum támadása kedvezőbbé válik, és a ligandumcsere egy átmeneti pentakoordinált komplexen keresztül gyorsabban végbemehet. Ez tehát elsősorban a kinetikai paramétereken érezteti hatását, de a jelenség teljes értelmezéséhez, így a termodinamikai adatokban ($\lg\beta$, ΔH) és a szerkezeti paraméterekben (NMR paraméterek, kötэшossz értékek, rezgési frekvenciák) mutatkozó különbségek magyarázatához figyelembe kell venni a ligandumok eltérő σ -donor jellegét is. Minél erősebb a koordinációs szférában jelenlévő ligandum σ -donor sajátsága, annál nagyobb mértékben polarizálódik a fémion, melynek eredményeként az elektronsűrűség megnő a ligandumhoz viszonyított *transz* pozícióban, így gyengül a koordinatív kötés. Természetesen ez utóbbi jelenség szintén hozzájárul a kinetikai paraméterek változásához.²⁴⁻²⁶

A két fémion koordinációs kémiai tulajdonságai tehát nagymértékben hasonlítanak. A komplexek stabilitását tekintve a platina(II) esetén lehet nagyobb stabilitási állandókat meghatározni, az eltérés azonban 1-2 nagyságrenden belül van.²⁷ Jóval nagyobb különbség mutatkozik a komplexképződési reakciók időbeli lefolyásában, nevezetesen a palládium(II) ligandumszubsztitúciós folyamatai 4-5 nagyságrenddel gyorsabban mennek végbe a platina(II) megfelelő reakcióihoz képest. Ezen adatok arra mutatnak rá, hogy bár a palládium(II) komplexei biológiai aktivitást – a toxikus sajátságon kívül – nem mutatnak, az antitumor hatással rendelkező platinatartalmú készítmények hatásmechanizmusának és transzportfolyamatainak értelmezéséhez kiváló modellvegyületek lehetnek.^{17,18}

2.2. Antitumor hatású platinakomplexek hatásmechanizmusa

Az első vizsgálatok a hatásmechanizmus felderítése érdekében arra irányultak, hogy a koordinációs szférában jelenlévő ligandumok minősége milyen mértékben befolyásolja a komplex aktivitását. A vizsgálatok korai szakaszában kiderült, hogy csak azok a komplexek mutatnak bármiféle daganatellenes hatást, melyeknél két olyan ligandum található a koordinációs szférában, amelyek viszonylag könnyen lecserélhetők más ligandumokra, míg a másik két koordinációs helyen a donorcsoportok végig koordinált formában maradnak.^{28,29} Így a vizsgálatok

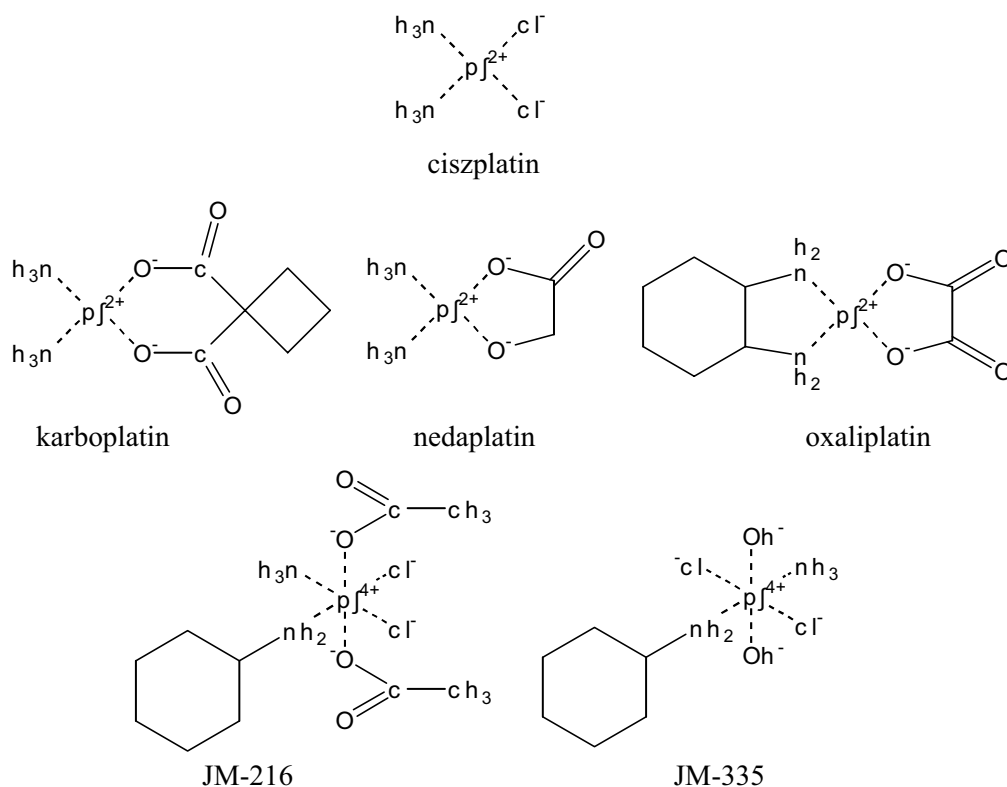
bizonyos fokig leegyszerűsödtek, mivel azok a PtA_2X_2 összetételű, +2-es oxidációs állapotú központi fémiont tartalmazó komplexekre korlátozódtak. Bár a platina +4-es oxidációs formája is stabilis, és hasonló biológiai aktivitást is kimutattak oktaéderes geometriájú komplexeinél, azonban további vizsgálatokat jóideig nem végeztek velük. Jelenlegi ismereteink szerint az oktaéderes geometriájú Pt(IV) komplexek a szervezetbe jutva redoxi folyamatok során síknégyszetes Pt(II)-vé alakulnak, így elsődleges cél a platina(II) komplexek mechanizmusának tisztázása.^{30,31}

A PtA_2X_2 vegyület könnyen cserélődő „X” ligandumainak változtatásával arra derült fény, hogy az antitumor aktivitást elsősorban ezen ligandumok cseresebessége határozza meg: gyorsan cserélődő ligandumok esetén a komplex toxikussá válik, túl lassan cserélődő donorcsoportok esetén pedig nem tapasztalható biológiai hatás.^{28,32} Ez azonban csak akkor igaz, ha az „X” ligandum monodentát módon koordinálódik a fémionhoz, kelátképző ligandumok esetén más mechanizmusú reakciók játszódnak le.^{33,34} A következő lépésként az „A”, azaz a koordinációs szférában maradó ligandum hatását tanulmányozták. Fontos feltétel volt az, hogy a cserélhető ligandumnál nagyobb *transz*-hatással kell rendelkeznie ezen molekuláknak. Erre a legmegfelelőbb az ammónia, valamint az alifás és aromás aminok. A vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a koordinációs szférában maradó ligandumnak fontos szerepe van a komplexképződés során, amely a másodrendű kölcsönhatások, elsősorban a hidrogén kötések kialakulásán alapszik.³² A komplexvegyületek geometriáját tekintve csak a *cisz* geometriájú formák bizonyultak hatékonyak, a *transz* szerkezetűek nem mutattak biológiai aktivitást.^{7,8}

A vizsgálatok során sikerült a kiindulási vegyület töltésének a szerepét is tisztázni. Az eredményekből arra lehet következtetni, hogy a semleges komplexek gátolják legnagyobb mértékben a sejtsztódást, amely valószínűleg arra vezethető vissza, hogy a töltés nélküli komplexek sokkal könnyebben átjutnak a sejtmembránon, valamint kisebb oldhatóságuk miatt a kiürülésük is hosszabb időt vesz igénybe.³⁵

A napjainkban is tartó kutatások rávilágítottak arra, hogy az itt felsorolt követelmények nem mindegyike szükségszerű egy komplex antitumor aktivitásához. Nagyon jó példa erre, hogy néhány *transz* geometriájú komplex esetén is sikerült hasonló eredményeket elérni, ráadásul előnyük a korábbi *cisz* szerkezetű vegyületekhez képest, hogy orálisan is alkalmazhatóak, valamint jóval kisebb a

rezisztencia ezen készítmények alkalmazásakor.^{36,37} Az 1. ábrán néhány már forgalomban lévő vagy klinikai tesztelések alatt álló komplex szerkezete látható.



1. ábra

Alkalmazásban vagy klinikai tesztfázisban lévő antitumor platínakomplexek

A hatásmechanizmus felderítésének következő fontos lépése azt megállapítani, hogy a daganatellenes hatás melyik biomolekula koordinációjával valósul meg. Koordinációs kémiai ismeretek alapján a kén, illetve nitrogén donoratomokat tartalmazó molekulák jöhetnek szóba, így a nukleinsavak nitrogén-donor bázisai, valamint a peptidek és fehérjék közül a metionin, cisztein vagy hisztidin aminosavat tartalmazók.³⁸ A nukleobázisok esetén azonban nem mindegy, hogy azok az RNS vagy a DNS kettős spiráljának a részei. Ez utóbbiban ugyanis a citozin és a timin koordinációra alkalmas 3-as számú nitrogén-donoratomjai hidrogénkötésben vesznek részt, így csak a guanin és adenin bázisok 7-essel jelölt nitrogénjei alkalmasak koordinációra a hidrogénkötések felszakadása nélkül. A biológiai

kísérletek eredményei – mint pl. a sejtek megnyúlása; a lizogén baktériumok lebomlása; a DNS szintézis gátlása úgy, hogy az RNS és a fehérjeszintézisre nincs hatással; stb. – mind azt igazolják, hogy a platinakomplexek legnagyobb mennyisége a DNS kettős spiráljához kapcsolódik.³⁹⁻⁴¹ A ciszplatinnal kezelt sejt kultúrából kivont DNS enzimatis és egyéb biokémiai lebontása során sikerült megállapítani a legfontosabb koordinációs helyeket a kettős spirálon belül.⁴²⁻⁴⁶ Mind az in vivo, mind az in vitro kísérletek azt mutatták, hogy a bejuttatott ciszplatinnal legnagyobb mennyisége (~70%) két szomszédos guanin N(7)-atomja által van kötve. A kialakuló 17-tagú makrokelátot hidrogénkötések stabilizálják, amelyek a koordinált ammónia és a guanin oxocsoportjai között jönnek létre.⁴⁷ A koordinált ciszplatin ~20%-a egy szomszédos guanin – adenin pár N(7) nitrogénjeihez koordinálódik, illetve ~10%-a a két láncot köti össze guaninok N(7) donoratomjainak koordinációjával.^{42,47}

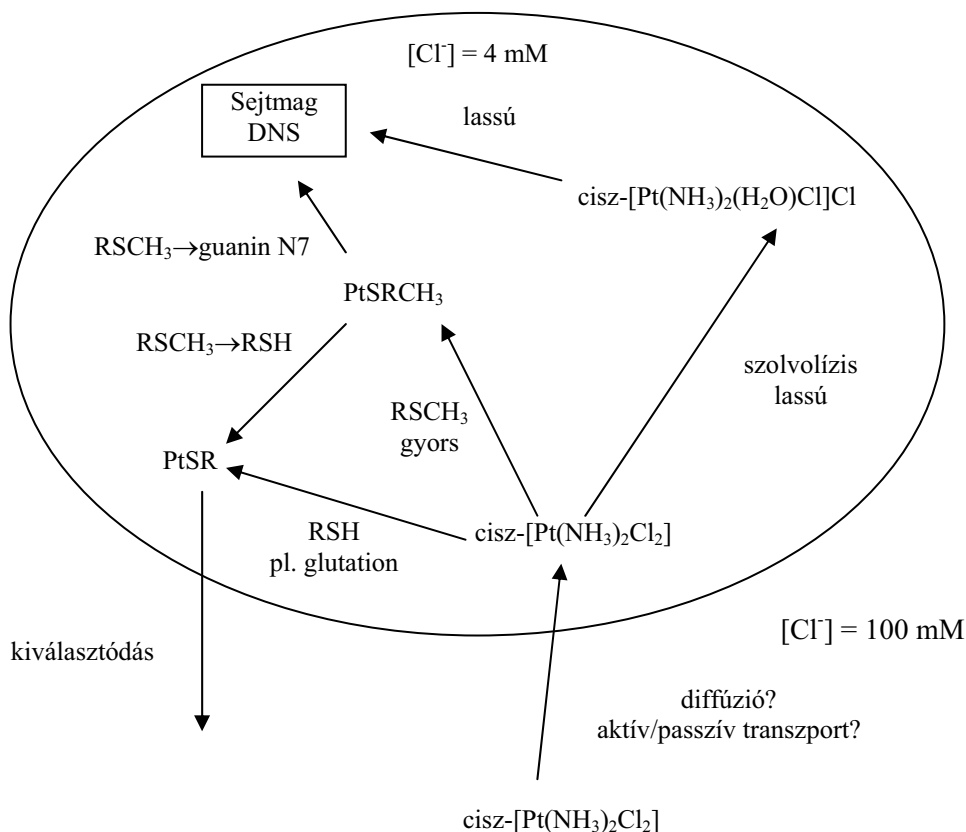
A ciszplatin koordinációja miatt a DNS háromdimenziós szerkezete megváltozik, a hélix szerkezet megtörik.⁴⁸ Kétdimenziós NMR, valamint XRD és röntgendiffrakciós mérések alapján a kettős spirál ~40-50°-kal törik meg, azonban ez az érték függ a környező bázisszekvenciától is.⁴⁹ A törés miatt a DNS-t javító proteinek nem tudnak a kettős spirálhoz kapcsolódni, és működésüket tovább gátolják a hibás szakaszt felismerő, úgynevezett HMG (High Mobility Group) proteinek, amelyek a kettős spirál törését tovább növelik. A hibajavítás nélkül mind a DNS replikáció, mind a DNS transzkripció blokkolódik, melynek eredményeként a sejtosztódás is megáll.^{50,51}

2.3. A platina(II)komplexek transzportfolyamata

Sarkalatos pontja a kemoterápiás kezeléseknek, hogy a fémkomplex eljusson a kívánt helyre, azaz a sejtmagban található DNS kettős spirálhoz. Ehhez olyan donoratomok szükségesek, amelyek viszonylag gyorsan, kellően stabilis komplexet képeznek a fémionnal, hogy az a szállítás során végig ezen csoportokhoz legyen kötve. Emellett az is szükséges, hogy a stabilitási viszonyok megfelelőek legyenek ahhoz, hogy később a fémkomplex a guaninhoz is képes legyen koordinálódni.

A szervezetbe injekció formájában, vagy szájon keresztül bekerülő ciszplatin, illetve más platinatartalmú készítmények a véráramba jutnak. Itt elég nagy a kloridion koncentráció ahhoz, hogy meggátolja más ligandumok koordinációját a fémcentrumhoz.^{52,53} Abban az esetben ha a platina(II) két szabad

koordinációs helyen egy dikarboxiláto-ligandum található, a kelátképző molekula disszociációja rendkívül lassú, így szintén nem játszódik le ligandumcsere folyamat.^{34, 54} A sejtfalhoz érve a komplexnek át kell jutnia a sejtmembránra. Az még a mai napig sem teljesen tisztázott, hogy az átjutás egyszerű diffúzió, aktív vagy passzív transzport útján valósul meg.³⁵ A sejten belüli térben a kloridion koncentráció kisebb (4 mM) mint a sejten kívül, így akár egy kéntartalmú ligandum (pl. a glutation) gyors koordinációja, akár a fémion szolvólízise lejátszódhat.^{55,56} Az így keletkező komplexek már képesek eljutni a DNS-lánchoz, ahol ki tudják fejteni hatásukat. A következő sematikus ábra a lehetséges folyamatokat mutatja be (2. ábra).^{56,57}



2. ábra

A szervezetbe kerülő ciszplatint legvalószínűbb átalakulási folyamatainak lépései

2.4. A platina(II) készítmények toxicitása, és a rezisztencia

A kéntartalmú ligandumokat már említettük a transzportfolyamatok kapcsán, a vizsgálatok azonban arra mutattak rá, hogy a mérgező sajátság és a rezisztencia is ilyen donorcsoportok koordinációjával magyarázható.^{12,13,49,58} Mind a ciszplatin, mind a karboplatin alkalmazása esetén sikerült kimutatni metionin tartalmú fehérjék által koordinált fémkomplexeket a kezelt betegek vizeletéből.^{59,60} Ez azt támasztja alá, hogy a fémkomplex kiválasztódásánál nagy szerepet játszanak a tioétercsoportot tartalmazó ligandumok. Az is valószínűsíthető, hogy ez a fajta koordináció megakadályozza a platina(II) koordinációját a DNS-szállhoz, ezáltal az mindvégig a protein oldallánchoz marad kötve. Ilyenkor a fémkomplex nem tudja daganatellenes hatását kifejteni, kizárólag a káros mellékhatások jelentkeznek.

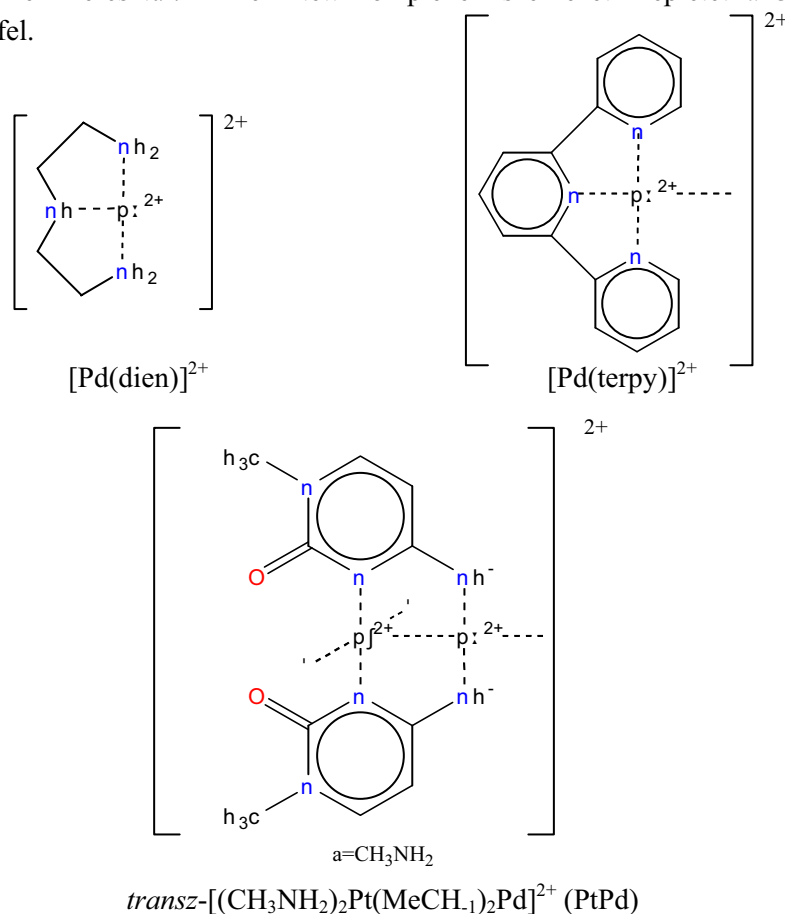
A mérgező sajátság elkerülése érdekében a komplex szerkezetét próbálják olyan módon változtatni, hogy a tioétercsoport koordinációja egyrészt lassabban menjen végbe (a karboplatin esetén a ligandumcsere jóval lassabb az inert (O⁻,O⁻) kelátgyűrű miatt, ezáltal kisebb toxicitás jellemzi); másrészt a keletkező komplex stabilitása kisebb legyen, hogy a guanin nitrogénje képes legyen kiszorítani a tioéter csoportot a koordinációs szférából.^{10,14,61} Másik lehetőség a káros mellékhatások kiküszöbölésére kéntartalmú ligandumok (pl. nátrium-ditiokarbamát) bevitele a kezeléssel egyidőben (a daganatellenes készítmények bejuttatása után 4-5 órával). Ez a gyors koordinációnak köszönhetően megakadályozza a protein oldalláncokhoz való kötődést, így csökkenthető a mérgező karakter.⁶² Mind a két módszer alkalmazásához feltétlenül fel kell tárnunk az egyes kölcsönhatások természetét, jellemezni a komplexek stabilitását (azaz a donoratomokhoz való affinitását), illetve a ligandumcsere folyamatok kinetikáját.

2.5. Kötésviszonyok modellezése egy szabad koordinációs helyet tartalmazó fémkomplexekkel

Már a kísérletek korai szakaszában világossá vált, hogy antitumor aktivitás egy szabad koordinációs helyet tartalmazó fémkomplexek^{**} esetén nem remélhető, azonban ezek a komplexek kiválóan alkalmasak arra, hogy a kialakuló kölcsönhatásokat modellezzük. Természetesen fontos követelmény ezen komplexekkel szemben, hogy a vizsgálati körülmények között csak a szabad

^{**} A rövidebb szóhasználat érdekében ezen vegyületeket a későbbiekben monofunkciós fémkomplexeknek, illetve fémionoknak nevezzük.

koordinációs helyen történjen ligandumcsere folyamat. A koordinációs szférában jelen lévő donoratomok minősége azonban hatással lehet a ligandumcsere egyensúlyi viszonyaira és kinetikai jellemzőire egyaránt, ezért a vizsgálatokat gyakran többféle környezettel rendelkező fémkomplexekre is kibővítik. Ennek megfelelően a továbbiakban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ triamin, valamint a PtPd-ként jelölt *transz*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(\text{MeCH}_1)_2\text{Pd}]^{2+}$ (MeC=1-metil-citozin) vegyesfémkomplex koordinációs kémiai sajátosságát hasonlítjuk össze N-alkil-nukleobázisokkal és N-acetil-aminosavakkal alkotott vegyesligandumú komplexeiken keresztül. Az említett komplexek szerkezeti képletét a 3. ábrán tüntettük fel.



3. ábra

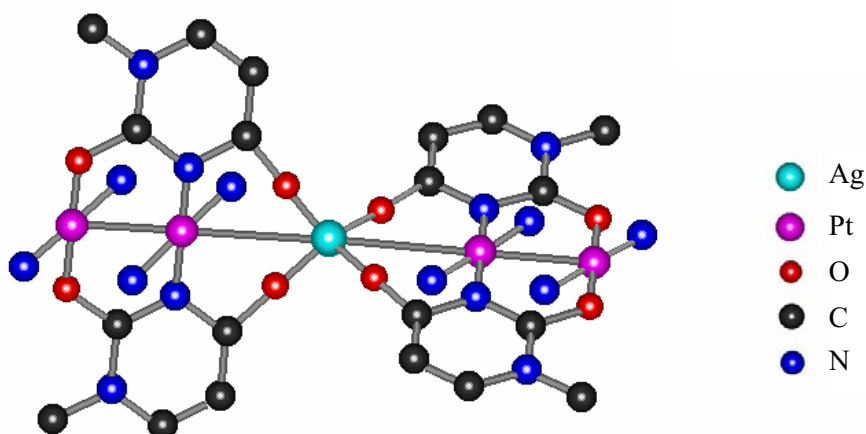
A palládium(II) háromfogú ligandumokkal alkotott komplexeinek szerkezete

Mindegyik fémkörnyezetre jellemző, hogy a vizsgálati körülmények között monofunkciós fémionoknak tekinthetők.

A $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ esetén három alifás nitrogén található a koordinációs szférában, így az sp^3 szerkezetű N donoratomb hatása modellezhető ezzel a fémkomplexszel. A csatolt öttagú kelátgyűrűnek köszönhetően a komplexképződés már kis pH-értékeken ($\text{pH} < 2$) is teljesnek tekinthető, a dietilén-triamin (továbbiakban dien) ligandum kiszorulását a koordinációs szférából csak igen erős kelátképző ligandumok tudják elősegíteni.⁶³

A 2,2':6',2''-terpiridin (a továbbiakban terpy) ligandum a legtöbb fémionnal stabilis mono-, illetve biszkomplexet képez. A komplexek geometriáját tekintve leggyakoribb a síknégyszetes és az oktaéderes elrendeződés, de kimutattak 5-ös és 7-es koordinációs számmal jellemezhető vegyületeket is.⁶⁴ A palládium(II) és platina(II) kizárólag síknégyszetes, diamágneses komplexek képződése közben reagál a háromfogú ligandummal.⁶⁴ A terpy nitrogénjeinek jóval kisebbek a pK értékei, mint a dietilén-triamin donoratombjainak,⁶⁵ így várhatóan a komplexképződés is a kisebb pH-tartományok felé tolódik el. A csatolt kelátgyűrűk ebben az esetben is kellő stabilitást biztosítanak a fémkomplexnek, így hasonló komplexképződési folyamatok mehetnek végbe, mint az alifás dien komplex esetén.⁶⁶ Az aromás nitrogén donoratombok jelenléte a koordinációs szférában jelentős mértékben megváltoztatja a fémion körüli elektroneloszlást. A viszontkoordináció jelensége miatt – ami a háromfogú ligandum üres π^* molekulapályáinak, illetve a fémcentrum d_{xz} , valamint d_{yz} pályáinak átfedése során valósulhat meg – jelentős mértékben megnő a fémion elektrofil jellege, így várhatóan a ligandumszubsztitúciós folyamatok is gyorsabban játszódhatnak le.⁶⁷ A kiterjedt aromás rendszer jelenléte miatt mind oldat, mind szilárd fázisban számolnunk kell a gyűrűk között kialakuló hidrofób, úgynevezett stacking kölcsönhatásokkal, amelyek a további komplexképződési folyamatokban keletkező vegyesligandumú asszociátumok szerkezetére, és azok oldhatóságára is hatással lehetnek.⁶⁴

Az antitumor hatású fémtartalmú készítmények újabb generációját képezik a szakirodalomban platina-pirimidin-kék néven emlegetett, kék színű komplexvegyületek.⁶⁸ A ciszplatina 1-metil-uracil, illetve 1-metil-timin nukleobázisokkal reagálva ezüstionot tartalmazó közegben egy többmagvú, heteronukleáris fémkomplexet képez, melynek szerkezete a 4. ábrán látható.⁶⁹



4. ábra

A heteronukleáris 1-metil-uraciláto hídligandumú komplex szerkezete

A nukleobázisok hídligandumként kötik össze a fémcentrumokat, melyek között erős fém-fém kötés is kialakul. Ennek nyomán kerültek az érdeklődés középpontjába a többmagvú, fém-fém kötést valamint hídligandumot tartalmazó fémkomplexek. Ezen belül is a PtA_2X_2 egységet tartalmazó vegyületek iránt nagy az érdeklődés. A többmagvú vegyületek inert karaktere csökkenthető, ha az egyik fémcentrumot palládium(II)-re cseréljük. A csere megkönnyíti a komplexek termodinamikai sajátságainak tanulmányozását, nehézséget jelent azonban d^8 - d^8 elektronszerkezetű fémionokból a fent említett struktúrát felépítése.^{70,71} Ennek oka abban keresendő, hogy a fémcentrumok d_{z^2} atompályáinak átfedésével csak gyenge datív kötés tud kialakulni, amelyet a nagy fém-fém kötéstávolság is jelez ($\sim 3\text{\AA}$)^{***}.^{72,73} Ha azonban a kiindulási fémkomplexek közül legalább az egyik *transz* geometriával rendelkezik, a szterikus gátlás miatt a két fémcentrum koordinációs síkja egymásra közel merőlegesen helyezkedik el. Ekkor a $d_{x^2-y^2}$ és d_{z^2} pályák átfedésével erősebb datív kötés jöhet létre, amely esetén a kötéshossz is rövidebb ($\sim 2,5\text{\AA}$).^{74,75} Ilyen szerkezettel írható le a B. Lippert laboratóriumában előállított PtPd-ként rövidített vegyesfémkomplex is (ld. 3. ábra), ahol a palládium(II) az előzőektől $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$,

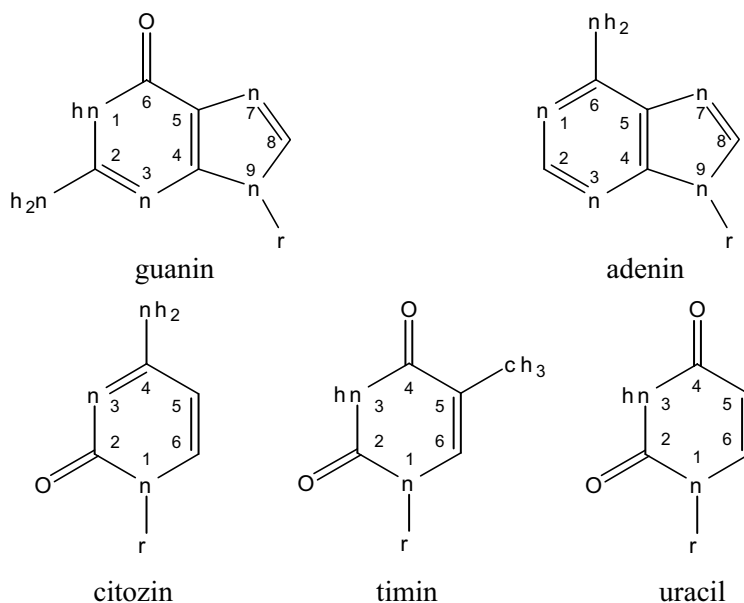
*** A szakirodalomban található röntgendiffrakciós adatok nagy része $\text{\AA}$ egységben van megadva ($1\text{\AA} = 100\text{ pm}$), így a továbbiakban én is ezt a jelölésmódot alkalmazom

[Pd(terpy)]²⁺) eltérő, szokatlan koordinációs móddal jellemezhető. Az erős datív kötéssel kapcsolódó platina(II) a palládium egyik ligandumának tekinthető, míg a palládium(II) másik két koordinációs helyét a két 1-metil-citozin ligandum deprotonálódott exociklikus aminocsoportjai foglalják el. A platina(II) és a palládium(II) koordinációs síkjai egymásra közel merőlegesek (81,6°-89,4° a negyedik koordinációs helyen lévő donoratom minőségétől, és térkitöltésétől függően).⁷⁶

2.5.1. Nukleinsavak koordinációs módjai

A nukleinsavakban a nukleinbázisok nitrogén donoratomjai, a ribóz és dezoxiribóz egységekben lévő alkoholos hidroxilcsoportok, valamint a láncépítésben részt vevő foszfátcsoportok oxigénjei alkalmasak fémionok megkötésére.^{77,78} A szoft karakterű fémionok esetén elsősorban a nitrogéndonor csoportok koordinációjával kell számolnunk, azonban a komplexképződést az egyéb csoportok is elősegíthetik másodrendű kölcsönhatások kialakításával.⁷⁹

Az öt leggyakrabban előforduló nukleinbázis (5. ábra, R=H) mindegyike tartalmaz koordinációra alkalmas donoratomot.



5. ábra

A nukleinsavakat felépítő leggyakoribb nukleinbázisok és azok számozása

A purinvázis guanin nukleobázis öt nitrogénatomot tartalmaz. Ezek közül a 9-es számmal jelölt atom vesz részt a láncépítésben, így a nukleinsavak roncsolódása nélkül nem kapcsolódhat fémionhoz. Ugyancsak nem lehetséges koordináció a 3-as számot viselő nitrogénatomon sem, melynek oka az igen kicsi bázicitás, valamint a jelentős szterikus gátlás. Az exociklikus aminocsoport N-atomjának nemkötő elektronpárja delokalizálódik, koordinációjára kizárólag deprotonálódása után nyílik lehetőség. Így potenciálisan az N(7) és N(1) nitrogénatomokon keresztül valósulhat meg szoft karakterű fémionokkal komplexképződés.^{80,81} Az ugyancsak purinvázis adeninben – hasonló megfontolások alapján – szintén az 1-es és 7-es számmal jelölt donortatomok vehetnek részt fémionok megkötésében. Abban az esetben, ha nincs lehetőség másik donortatomon való koordinációra (N-szubsztituált származékok esetén) az N(3) nitrogének fémmegkötő sajátsága is kimutatható⁸².

A pirimidinvázis timin és uracil nukleinsavak esetén az 1-essel jelölt nitrogénatomok vesznek részt a DNS-, illetve az RNS-láncok felépítésében, így ezek kizárólag az N(3) donortatomokon keresztül alkalmasak komplex vegyületek kialakítására. A citozin esetén ugyancsak lehetőség nyílik a 3-as számú nitrogénen keresztüli komplexképzésre, valamint az exociklikus aminocsoport – a guanin és adenin nukleobázisokhoz hasonlóan – deprotonálódás után szintén fémmegkötő helyé válhat.⁸¹ A három pirimidinvázis ligandum szerkezeti képletét összehasonlítva (5. ábra) azt figyelhetjük meg, hogy a semleges molekulákban az N(3) donortatom csak a timin és uracil nukleobázisok esetén van protonált formában. Az eltérő szerkezetből adódóan a citozin bázicitása kb. 5 nagyságrenddel kisebb, amelyből arra következtethetünk, hogy komplexképződési folyamatok már savasabb tartományban elkezdődhetnek a másik két ligandumhoz viszonyítva. Ugyanakkor figyelembe kell venni azt is, hogy a komplexekben található ligandum negatív töltésű a timin és uracil nukleobázisok esetén, míg semleges a citozint tekintve.

Az egyes alkotóelemek komplexképző sajátságainak megállapításához figyelembe kell vennünk azt a tényt is, hogy a DNS-ben a fent említett donortatomok egy része közvetlenül nem állnak rendelkezésre, hiszen hidrogénhidas kölcsönhatás kialakításában vesznek részt a kettős spirál másik láncában található nukleobázisok megfelelő csoportjaival. Ezek a guanin és az adenin esetén az N(1), citozin és timin esetén az N(3) nitrogénatomok. A DNS esetén természetesen ezek koordinációja is

megvalósulhat, de a képződő komplex stabilitásának elegendően nagynek kell lennie ahhoz, hogy a hidrogénkötés felbomlását ellensúlyozni tudja.

A fémmegkötő tulajdonság feltárásának fontos momentuma, hogy megismerjük az egyes csoportok bázicitását, hiszen gyakran igen szoros összefüggés adható meg egy komplex stabilitási állandója és az adott csoport protonálódási állandója között. A különböző nukleinbázisok, illetve nukleozidok és nukleotidok protonálódási folyamatait már igen sokan vizsgálták korábban, és a különböző oldategyensúlyi folyamatoknál használatos módszerek (pH-potenciometria, ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR spektroszkópia) alapján az 1. táblázatban feltüntetett protonálódási állandókat (pK) állapították meg.⁸³ (A táblázatban nem szerepelnek a purinbázisok N(9) és a pirimidinbázisok N(1) nitrogénjeinek protonálódási állandói, hiszen ezek csak a nukleinbázisokban alkalmasak proton, illetve fémion megkötésére. Ugyancsak nem szerepelnek az 5'-nukleozid-foszfátcsoportok protonálódási állandói sem, mivel a szoft karakterű fémionok megkötésében a foszfát oxigének nem vesznek részt.)

1. táblázat

A nukleinbázisok, nukleozidok és 5'-nukleozid-monofoszfátok pK értékei 25°C-on 0,2 M KCl ionerősség mellett

nukleinbázis	donoratom	pK		
		bázis	nukleozid	nukleotid
guanin (G)	N(1)	9,4	9,2	9,5
	N(7)	3,2	2,1	2,5
adenin (A)	N(1)	4,2	3,6	3,9
	N(7)	-0,4	-1,5	
citozin (C)	N(3)	4,7	4,2	4,4
timin (T)	N(3)	9,8	9,6	9,9
uracil (U)	N(3)	9,4	9,2	9,5

A táblázatban található adatok alapján az egyes nukleinbázisok, illetve azok származékai bázicitásuk alapján a következő sorrendbe rendezhetők:

$$\text{T}(3) > \text{U}(3) > \text{G}(1) > \text{C}(3) > \text{A}(1) > \text{G}(7) > \text{A}(7)$$

A nukleozid-monofoszfátok esetén a szoft karakterű palládium(II)ionokhoz történő koordináció erősségét a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ monofunkciós fémionnal képzett

vegyesligandumú komplexek stabilitási állandóin keresztül tanulmányozhatjuk, mely értékeket a 2. táblázatban tüntettünk fel.⁸⁴⁻⁸⁶

2. táblázat

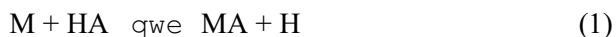
A vegyesligandumú komplexek stabilitási állandói az egyes donorcsoportok közreműködésével

donorcsoport	G(1)	G(7)	A(1)	A(7)	C(3)	T(3)	U(3)
$\lg \beta_{MA}$	7,86	8,09	5,00	5,04	5,37	8,67	8,60
$\lg \beta_{MA} - pK$	-1,64	5,59	1,10	-	0,97	-1,23	-0,90

Meg kell jegyeznünk azt, hogy a GMP, AMP és CMP nukleozid-monofoszfátok esetén többmagvú komplexek képződésére is lehetőség nyílik fémfőlösleg esetén. A táblázatban kizárólag az 1:1 $[Pd(dien)]^{2+}$: nukleozid-monofoszfát összetétellel leírható részecskék adatai szerepelnek. A stabilitási mikroállandók értékei alapján ismét sorbarendezhetők a nukleotidok a fémionmegkötés erőssége szerint:

$$T(3) > U(3) > G(7) > G(1) > C(3) > A(7) \geq A(1)$$

A különböző nukleobázis származékok protonhoz, illetve fémionhoz való affinitása hasonló tendenciát mutat, azonban még pontosabb képet kapunk az egyes donatoratomok fémmegkötő képességéről, ha a $\lg \beta_{MA} - pK$ származtatott egyensúlyi állandókat kiszámítjuk. Ez az érték az 1. egyenletben felírt



kompetíciós folyamatra vonatkozik, és azt mutatja meg, hogy a ligandum bázikus formáját tekintve a fémionhoz való koordináció vagy a protonálódás a kedvezőbb folyamat. Ez a guanozin-monofoszfát esetén a legnagyobb érték, amely azt mutatja, hogy ezzel a nukleotiddal a legkedvezőbb a komplexképződés abban az esetben, ha mindegyik nukleotid bázikus formában van jelen. A fiziológiás pH-tartományt tekintve, a $[Pd(dien)]^{2+}$ -hez való koordináció erősségét a következő sorrend fejezi ki:⁸⁵

$$G(7) > G(1) > U(3) > T(3) > C(3) > A(1) > A(7)$$

Hasonlóan kedvező a GMP N(7) nitrogénjének a koordinációja Pb(II), Cu(II) és a fémorganikus CH_3Hg^+ ionokat esetén is.⁸⁷ A fémion – guanin N(7) koordináció

kialakulását ^1H NMR spektroszkópiás mérések, valamint röntgendiffrakciós szerkezetek is egyértelműen bizonyítják.⁸⁵

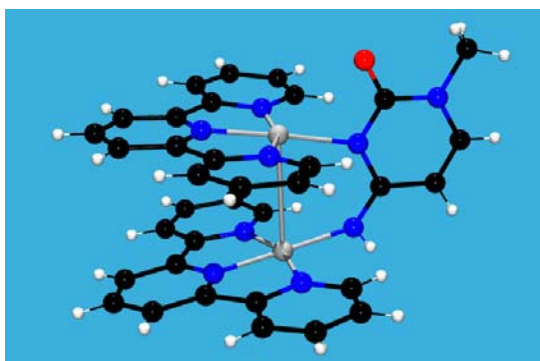
A fémion környezetében található donoratomok minősége hatással lehet a komplexképződés termodinamikai paramétereire. A különböző monofunkciós palládium(II)ionok N-alkil-nukleobázisokkal alkotott komplexeinek stabilitási állandóit összehasonlítva (3. táblázat) arra lehet következtetni, hogy a fémion környezetétől függetlenül hasonló sorrendbe rendezhetők, azonban az állandók értékei kismértékben ugyan, de eltérnek egymástól.^{88,89}

3. táblázat

A monofunkciós palládium(II)-ionok N-alkil-nukleobázisokkal alkotott komplexeinek stabilitási állandója 25°C-on, 0,2 M KNO₃ ionerősség mellett

Ligandum (L)	Részecske	Kiindulási fémkomplex (M)		
		[Pd(dien)] ²⁺	[Pd(terpy)] ²⁺	[PtPd] ²⁺
9EtGH	MLH	15,74	13,39	15,37
	ML	8,20	6,84	8,44
	ML ₂	14,68	11,41	14,56
9MeA	ML	5,62	3,13	5,07
	M ₂ LH ₁	-	2,37	-
1MeC	ML	5,66	4,60	5,70
	M ₂ LH ₁	-	3,38	-
1MeTH	ML	8,76	8,65	8,85
1MeUH	ML	8,56	8,42	8,72

Meg kell azt is említeni, hogy aromás ligandum jelenléte a fémion koordinációs szférájában ([Pd(terpy)]²⁺) néhány esetben megnöveli a többmagvú komplexek stabilitási állandóját, amely lúgos közegben megváltoztatja a fémioneloszlást. A jelenséget az okozza, hogy az aromás gyűrűk között – megfelelő elrendeződés esetén – kialakulhat stacking kölcsönhatás, amely stabilizálja a kialakuló komplexet. Ezt bizonyítja a [Pd(terpy)]²⁺ – 1-metil-citozin rendszerből nyert egykristály röntgendiffrakciós szerkezete is (6. ábra).⁹⁰



6. ábra

A $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ (M) – 1-metil-citozin (C) M_2CH_1 sztöchiometriájú komplexének kristályszerkezete

Az inert fémionok esetén azonban nem csak a keletkező komplexek termodinamikai stabilitási állandóját kell figyelembe venni egy rendszer fémioneloszlása során, hanem azok képződésének sebességét is. A különböző $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ – nukleinbázis, – nukleozid és – nukleozid-monofoszfát komplexek képződésének kinetikáját korábban részletesen tanulmányozták.⁹¹⁻⁹⁴ A mérések adatai egyértelműen alátámasztják, hogy a guanin koordinációja nem csak termodinamikai, hanem kinetikai szempontból is kedvezményezett. Foszfátcsoport jelenléte a ligandumokban megnöveli a komplexek képződésének sebességét, amely két fontos okra vezethető vissza:

- A nukleozidok és azok monofoszfátjai eltérő töltést hordoznak. A pozitív töltésű fémcentrumhoz kedvezőbb egy negatívabb töltésű ligandum koordinációja.
- Bár a szoft karakterű fémionok nem képeznek stabilis komplexeket foszfát-oxigéneken keresztül, azonban Pd-O kötést tartalmazó részecskék fontos intermedierek lehetnek a komplexképződési folyamatokban.^{93,95}

2.5.2. Koordinációs lehetőségek aminosavszármazékok nitrogén donoratomjaival

A szervezetbe bekerülő antitumor hatással rendelkező fémkomplexek nem csak a nukleinsavakkal kerülhetnek kölcsönhatásba. Az aminosavak, peptidek és fehérjék a legtöbb fémion számára igen fontos kötőhelyeket tartalmaznak.⁹⁶ A szoft karakterű fémionok esetén a nitrogén és kén donoratomokat tartalmazó csoportok a legalkalmasabbak koordinatív kötések kialakítására. Ezek közül is az oldalláncban

található donorcsoportok a legfontosabbak, mivel az aminos csoportok bázicitása jelentősen lecsökken a peptidkötés kialakulása miatt, így koordinációja csak annak deprotonálódása után mehet végbe. Ez néhány fémion esetén már a fiziológias pH-tartományban megtörténhet, azonban fontos feltétel, hogy kelátképző helyzetben lennie kell egy másik, a fémion megkötésére alkalmas donorcsoportnak. Oldalláncban nitrogén donoratomokat a hisztidin és a lizin aminosavak tartalmaznak imidazol, illetve alifás nitrogén formájában.⁹⁷

A hisztidin oldalláncában található imidazol nitrogén a legtöbb fémion számára ideális kötőhely, számos metalloenzimben kimutatható a koordinációban való részvétele. Szabad, nem protonált formája már a fiziológias pH-tartományban is létezik, amely különösen kedvezővé teszi fémionokhoz történő koordinációját. Ezzel szemben a lizin oldalláncában jelen lévő alifás aminos csoport nagy pK-jának köszönhetően csak a lúgos tartományban deprotonálódik, így a komplexképződés is a nagyobb pH-értékeknél válik számottevővé. Emellett az ϵ pozíciót elfoglaló donorcsoport túl messze van a terminális aminosoporthoz (vagy amidnitrogénhez) illetve karboxilcsoport (vagy karboniloxigénhez) viszonyítva, így kelátképzésre nincs lehetőség. Ez a tendencia érvényesül a három N-acetil-aminosav monofunkciós palládium(II)ionokkal alkotott komplexeinek stabilitási állandóiban, amelyeket a 4. táblázat tartalmaz.⁸⁸

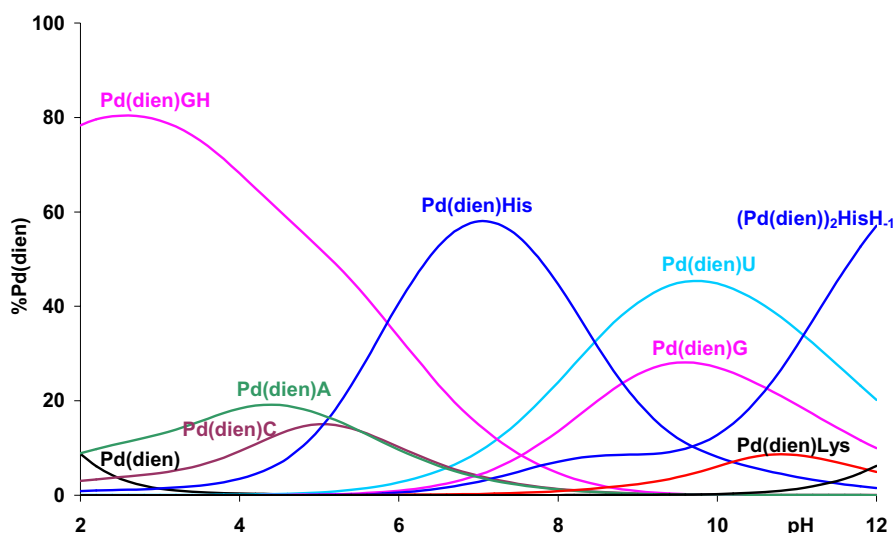
4. Táblázat

N-acetil-aminosavakkal alkotott vegyesligandumú komplexek stabilitási állandói

Ligandum (L)	log β (HL, H ₂ L)	Részecske	Kiindulási fémkomplex (M)		
			[Pd(dien)] ²⁺	[Pd(terpy)] ²⁺	[PtPd] ²⁺
AcHis	7,04 9,92	MLH	10,38	-	10,95
		ML	9,65	7,06	7,94
		M ₂ LH ₁	6,86	5,03	6,18
		lg β_{ML} -pK ₁	2,61	0,02	0,90
AcHm	7,03	ML	7,50	6,68	7,62
		M ₂ LH ₁	4,80	3,69	5,93
		lg β_{ML} -pK	0,46	-0,35	0,59
AcLys	10,40 13,70	ML	7,88	-	8,21
		lg β_{ML} -pK ₁	-2,52	-	-2,19

A $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ – N-acetil-lizin rendszerben sem a pH-metria, sem az ^1H NMR spektroszkópia nem mutatott ki komplexképződést, a rendszer tökéletesen leírható a vegyes hidroxokomplex képződésével, valamint az N-acetil-lizin ligandum karboxil és aminocsoportjának deprotonálódásával. Glicint illetve glicilglicint használva monodentát aminligandumként ugyancsak nem mutatható ki a nitrogén donoratom koordinációja. Ez arra utal, hogy más fémionokhoz hasonlóan a palládium(II) esetén sem kedvező aromás és alifás nitrogéndonor ligandumok egyidejű koordinációja ugyanazon fémionhoz.⁹⁸ Ez az eredmény is jól tükrözi azt, hogy egyes ligandumok koordinációját a fémion környezetében található donoratomok jelentős mértékben képesek befolyásolni (mint pl. az 1-metil-citozin esetén is láthattuk). Ettől a rendszertől eltekintve minden esetben stabilis komplexek képződnek, amelyek gyakran a vegyes hidroxokomplexek keletkezését is meggátolják, vagy a nagyobb pH-k irányába tolják el. Az N-acetil-hisztidin, illetve N-acetil-hisztamin esetén lúgos közegben az oldalláncban található pirrol típusú NH-csoport deprotonálódása és koordinációja is lejátszódik, melynek eredményeként kétmagvú komplexek keletkeznek. A folyamat átfed a hidrolízissel, mely során inert $[\text{PdL}(\text{OH})]^+$ keletkezik, így a komplexképződés rendkívül lassúvá válik, ezért az egyensúlyi állapotok is csak nagy hibával adhatók meg. Az egyensúlyi adatokból számolható koncentrációeloszlást, valamint a kialakuló komplexek szerkezetét ^1H NMR spektroszkópiával is alátámasztották.⁸⁸

Az eddigi eredmények alapján elmondható, hogy a szervezetben megtalálható legtöbb N-donor ligandum alkalmas a palládium(II), és így a hozzá koordinációs kémiai szempontból igen hasonló platina(II) megkötésére. A kialakuló komplexek egymáshoz viszonyított stabilitását nagyon jól szemlélteti a következő modellszámítás eredményeként kapott eloszlásgörbe, amely egy olyan multikomponensű rendszer egyensúlyi állapotát mutatja, amelyben a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ és valamennyi nukleobázis, illetve N-donor aminosav jelen van (7. ábra). Az eloszlásgörbe alapján azt mondhatjuk, hogy fiziológiás pH-tartományban a hisztidin aminosav imidazol nitrogénje a legfontosabb kötőhely a palládium számára. A rendszer teljes leírása érdekében azonban kéntartalmú ligandumokat is be kell vonnunk a vizsgálatokba, valamint – különösen a platina(II) inert karakterét figyelembe véve – a koncentrációeloszlás időfüggését is meg kell adnunk.



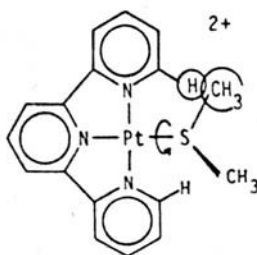
7. ábra

A $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ megoszlása különböző nitrogéndonor ligandumok mellett
 (A=9-metil-adenin, G=9-etil-guanin, C=1-metil-citozin, His=N-acetil-hisztidin,
 U=uridin, Lys=N-acetil-lizin)
 ($c_{[\text{Pd}(\text{dien})]} = c_{\text{ligandum}} = 4 \cdot 10^{-3}$)

2.5.3. Kéntartalmú aminosavszármazékok koordinációs lehetőségei

A fehérjék oldalláncában található kén donoratomok – ahogy azt már korábban megemlítettük – fontos szerepet játszanak az antitumor hatású fémtartalmú készítmények szállításában, valamint a toxikus sajátság és a rezisztencia kialakulását is ezen csoportok koordinálódásával magyarázzák. A tiol-, diszulfid- és tioétercsoportok eltérő nukleofilitású, töltésű és térkitöltésű fémmegkötőhelyek. Ellentétben a N-donor ligandumokkal, a kénatomok nem csak egy fémion megkötésére alkalmasak, gyakran hídligandumként viselkednek, így többmagvú komplexek képződésére is lehetőség nyílik ugyanazon donoratomokon keresztül.^{99,100} Számos laboratóriumban vizsgálták a monofunkciós palládium(II)ionok és a kéndonor ligandumok közötti kölcsönhatásokat, azonban szinte kizárólag szerkezeti és kinetikai szempontból írták le a rendszereket.⁵⁶ Általánosan megállapítható, hogy a három ligandumtípus közül a tiolok a legreaktívabbak,⁹⁹ tioéter- és diszulfidcsoportot tartalmazó ligandumokkal néhány

esetben koordináció sem mutatható ki. Ez azzal magyarázható, hogy a tiolok esetén legkisebb a szterikus gátlás, illetve a legnagyobb nukleofilitással is ez a ligandumcsoport rendelkezik. Minthogy a tiolcsoport esetén a fémion és a proton között kompetíciós folyamat megy végbe, a koordináció sebessége pH-függést mutat.^{56,100} A reaktivásban mutatkozó különbségek további értelmezéséhez a $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ és $[\text{Pt}(\text{terpy})]^{2+}$ ligandumszubsztitúciós reakcióinak és a komplexek szerkezetének alapos összehasonlítása vezetett. Az eredmények alapján általánosan megállapítható, hogy az aromás ligandum jelenléte a koordinációs szférában jelentős mértékben képes labilizálni a negyedik koordinációs helyen lévő donoratomot, így a ligandumszubsztitúciós folyamatok 3-5 nagyságrenddel gyorsabban játszódnak le, mint az alifás nitrogéneket tartalmazó $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ esetén. Ez az aromás ligandumok esetén kialakuló viszontkoordinációval magyarázható, amely meggyorsítja az $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmusú ligandumcsere folyamatokat (*transz*-hatás).⁹⁹ A tioéter és diszulfid ligandumokkal szemben mutatott csökkent affinitás pedig szterikus okokkal magyarázható. Ezt a tényt bizonyítja, hogy tioéterek esetén az alkilcsoportok hosszának a növekedése jelentősen gátolja a szoft fémionokhoz történő koordinációt, amely fokozottan jelentkezik a nagyobb térkitöltésű terpy ligandumok esetén. A $[\text{Pt}(\text{terpy})]^{2+}$ – dimetil-tioéter (CH_3SCH_3) rendszeren végzett molekulamechanikai számítások azt mutatták, hogy a piridin *orto* helyzetben levő hidrogénje és a tioéter metilcsoportjai közötti távolság kisebb, mint az egyes csoportok van der Waals sugarainak összege tetszőleges Pt-S torziós szög esetén, így nem csak a rotáció gátolt a koordinatív kötés mentén, hanem magának a kötésnek a kialakulása is, melyet jól szemléltet a 8. ábra.¹⁰¹



8. ábra

A tioétercsoport szterikusan gátolt koordinációja

A diszulfidok esetén a tioéterszerű koordináció után redoxifolyamatok is lejátszódhatnak, melynek eredményeként a diszulfidkötés felhasad, tiol és

szulfonsav keletkezik. A reakció végterméke egy tioláthidas, kétmagvú fémkomplex.⁹⁹

A nitrogén- és kéndonor ligandumok koordinációjának kinetikai paramétereit összehasonlítva minden esetben azt kapjuk, hogy az utóbbiak legalább egy nagyságrenddel gyorsabb folyamatban képeznek komplexvegyületeket a fémionnal, még abban az esetben is, ahol termodinamikailag a nitrogéndonor ligandum koordinációja lenne kedvezőbb.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Munkánk során a különböző monofunkciós palládium(II)származékok tioétercsoportot tartalmazó ligandumokkal alkotott komplexeinek termodinamikai vizsgálatát tűztük ki célul. Igyekeztünk feltárni azokat a tényezőket, amelyek hatással vannak a keletkező komplexek stabilitási viszonyaira. Figyelembe véve a platina(II) inert karakterét, a termodinamikai méréseket kinetikai vizsgálatokkal egészítettük ki, melynek során a kén- és nitrogéndonor ligandumok koordinációjának mechanizmusát tártuk fel, és vizsgáltuk a fémion környezetének hatását a kinetikai paraméterekre.

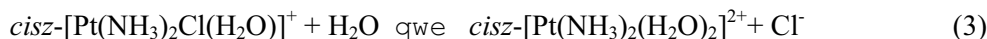
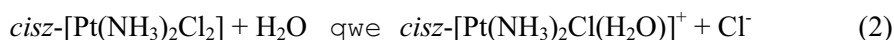
2.6. Két szabad koordinációs hellyel rendelkező platina(II)- és palládium(II)származékok^{****} komplexképző sajátosságai

A daganatellenes fémtartalmú készítmények hatásmechanizmusát a ciszplatin „újrafelfedezése” óta számos laboratóriumban intenzíven vizsgálják. A két könnyen cserélődő ligandumot tartalmazó aktív és modellvegyületek koordinációs kémiai vizsgálatainak eredményeiről napjainkig nagyszámú közlemény született. A két szabad koordinációs helynek köszönhetően lehetőség nyílik kelátképző ligandumokkal való komplexképzésre, sőt nagyszámú vegyesligandumú vagy vegyes hidroxokomplexek képződését sem lehet kizárni, amely jelentősen megnehezíti a rendszerek termodinamikai leírását. Ennek megfelelően a közlemények jelentős része nem a termodinamikai elemzést célozza meg, hanem a komplexképződési folyamatok kinetikáját tanulmányozza, illetve a keletkező komplexek szerkezeti jellemzőinek feltárásával foglalkozik. Az eredmények kiértékelésében és elemzésében nagy segítséget nyújtanak a monofunkciós fémionok komplexképződési folyamatainak tapasztalatai. Az eredmények rendkívül nagy száma miatt a következőkben csak a legfontosabbakat tekintjük át.

^{****} A korábbi rövidítésnek megfelelően a bifunkciós jelzőt használjuk ezen vegyületek megjelölésére a későbbiekben

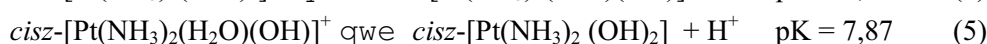
2.6.1. Szolvolízis és egyéb hidrolitikus folyamatok

A legtöbb antitumor hatással rendelkező platina(II) komplex könnyen cserélődő helyén kloridion vagy egy kelátképző ligandum, pl. dikarbonsavak dianionjai található. Bár a kloridion viszonylag gyorsan lecserélődhet más ligandumra, a vérben a meglehetősen nagy (100 mM) koncentrációja azonban megakadályozza ezeket a folyamatokat.^{55,81} A kelátképző ligandumok esetén a komplex jóval inertebb, így amíg a komplexek a véráramban tartózkodnak, nem történik meg a donoratomok cserélődése.^{105,106} A ligandumok jelenléte biztosítja a fémkomplex semleges töltését is, így az könnyebben átjuthat a sejtmembránon. Ennek elősegítése érdekében az újabb komplexek tervezésénél lipofil sajátosságú ligandumokat kapcsolnak a fémionhoz.¹⁰⁷ A sejten belül a kloridion-koncentráció jóval kisebb (4 mM) mint az extracelluláris térben, így mind a ligandumok közvetlen támadása, mind a fémkomplexek szolvolízise, azaz a kloridion – vízmolekula csere is lejátszódhat akár mindkét koordinációs helyen az alábbi folyamatoknak megfelelően:¹⁰⁸⁻¹¹³



Ez utóbbi folyamatok eredményeként jóval reaktívabb akvakomplexek képződnek, ezáltal kén és nitrogéndonor ligandumok koordinációja is gyorsabban megy végbe.¹¹⁴ A kinetikai paraméterek az mutatják, hogy e folyamatoknak jelentős szerepe van a ligandumcsere reakciókban,¹⁰⁸ különösen nagy kloridion-koncentráció mellett, ahol a direkt ligandumszubsztitúció rendkívül lassúvá válhat.¹¹⁵

A fémionokhoz koordinált vízmolekulák azonban savasabb karakterűek, mint az oldószertömegben lévőek, így már fiziológiás pH-tartományban végbemegy a deprotonálódási folyamat, és rendkívül inert vegyes hidroxokomplexek keletkeznek:¹¹⁶⁻¹¹⁸



A monohidroxo-komplexek esetén plusz folyamatként meg kell említeni dimer, esetleg trimer és tetramer hidroxohidas részecskék képződését, amely tovább növelheti a gyógyszerek inaktívvá válását.¹¹⁶⁻¹¹⁸ A hidroxohidas polimer részecskék

szerkezetét NMR és röntgendiffrakciós vizsgálatokkal is alátámasztották.^{116,117} Az egyes komponensek koncentrációja a pH, valamint a fémkomplex és a kloridion-koncentráció függvénye. Egyéb ligandumok jelenléte (pl. foszfát vagy acetát) újabb vegyesligandumú komplexek keletkezése révén szintén befolyásolja a kialakuló rendszer összetételét.¹¹⁹ Bár a hidroxohidas részecskék a preferáltak mondható G(7), A(1), A(7), C(3) donoratomokkal rendkívül lassan reagálnak ha a donoratomok deprotonált formában vannak, ugyanakkor a kevésbé savas T(3), U(3), G(1) donoratomok koordinációja kedvezőbbé válhat. Ugyancsak kimutatták a citidin exociklikus aminocsoportjának koordinációját pH 6-os értéken a monohidroxo részecske dimer formájából kiindulva.⁸¹

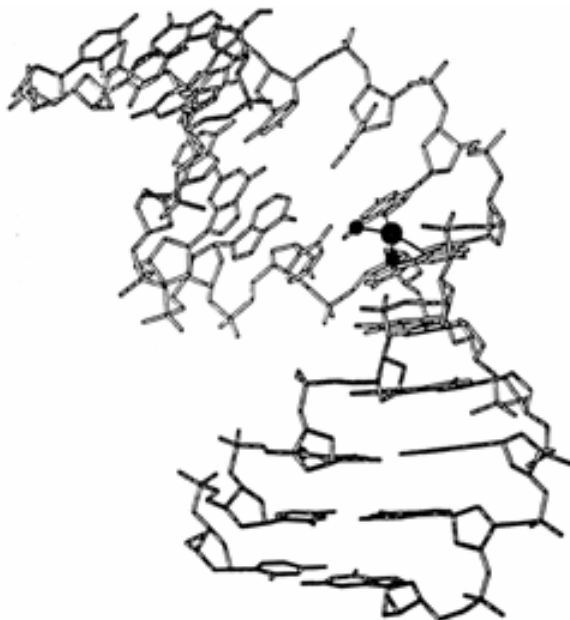
A dikarboxilátok komplexek esetén – a jelenlegi elképzelések alapján – az (O⁻,O⁻) kelát kellően nagy stabilitású ahhoz, hogy megakadályozza a szolvolitikus és hidrolitikus folyamatokat, másrészt a kelátgyűrű felnyílása rendkívül lassú folyamat.³³ [Pd(en)cbdca] (en=1,2-diamino-etán, etilén-diamin; cbdca=ciklobután-1,1-dikarboxilát) esetén megfigyelték a dikarboxilátok ligandum szolvolízisét, azonban a folyamat csak savas közegben (pH<3,5) megy végbe.¹⁰⁶ Ezekben az esetekben a kén- és nitrogéndonor ligandumok közvetlen módon, S_N2 mechanizmusú folyamatokon keresztül kerülnek a koordinációs szférába, melynek során a dikarboxilátok ligandum fokozatosan szorul ki, átmeneti állapotban a dikarbonsav monodentát módon koordinálódik.

2.6.2. Komplexképződési folyamatok nukleinsavakkal és származékaikkal

A monofunkciós palládium(II)- és platina(II)ionok esetén már láttuk, hogy a legtöbb nukleobázis széles pH-tartományban képes stabilis komplexek létrehozására. Bár a stabilitási állandókban kismértékű eltérések felfedezhetők, a különböző környezetű fémkomplexekre a legtöbb esetben mégis hasonló stabilitási sorrend írható fel. Jóval nagyobb hatása van a koordinációs szférában található donoratomok minőségének a reakciók kinetikai paramétereire. Ennek megfelelően a vizsgálatokat gyakran egészítik ki eltérő környezetű fémkomplexek tanulmányozásával.

2.6.2.1. Guanin és származékai

A két szabad koordinációs hely, valamint a két potenciális donortom (N(1), N(7)) megléte miatt több lehetőség nyílik vegyesligandumú komplexek képződésére. NMR és röntgenkristallográfiai adatok azonban egyértelműen mutatják, hogy – amint azt a 2.5.1. fejezetben láttuk – a koordináció elsősorban az N(7) donortom részvételével történik meg fiziológiai körülmények mellett.¹²⁰⁻¹²² Az így kialakuló struktúrát ugyanis a ligandum 6-oxocsoportja és az aminligandumok hidrogénjei között kialakuló hidrogénkötések stabilizálják.^{123,124} Ha a guaninok különálló molekulákként koordinálnak a fémionhoz, az előforduló többféle orientáció közül a fej-láb elrendeződés a legkedvezőbb, különösen nagyobb térkitöltésű aminligandumok jelenléte esetén.^{125,126} Ha a guaninok egy molekula részeként koordinálnak a fémcentrumhoz (pl. polinukleotidok esetén), a fent említett orientáció nem alakulhat ki, így ekkor a fémkomplexet a kialakuló makrokelát stabilizálja. Polinukleotidok esetén a koordináció hatására a bázisok síkjai már nem lesznek egymással párhuzamosak, amely végül a DNS-lánc megtörését eredményezi (9. ábra).⁵⁷



9. ábra
DNS-lánc törése a ciszplatín koordinációja során

Más nukleinsavak jelenléte a polinukleotid-láncban (pl. timin a d(TpGpG), citozin a d(CpGpG) láncok esetén) nem befolyásolja a koordinációs módot: G(7)(2)-G(7)(3) makrokelát képződését mutatták ki NMR és röntgendiffrakciós mérésekkel.^{123,127} Abban az esetben, ha a polinukleotid-lánc nem tartalmaz GG vagy GA szekvenciát, úgy a fémion monofunkciós módon koordinálódik. A koordináció azonban nem a termodinamikailag stabil G(7) donoratomon indul, hanem egy szomszédos citozin N(3) atomján. A koordináció még abban az esetben sem teljes, ha a polinukleotid-lánc, illetve annak kettős hélice több szeparált guanin bázist tartalmaz.⁸¹

A különböző donoratomok szterikus feltételeit tekintve azt mondhatjuk, hogy a G(7) donoratom koordinációja a legkedvezőbb a DNS láncon belül, hiszen az a B-DNS hélix nagy árkaiban (major groove) található.¹²⁸

A kinetikai paraméterek is egyértelműen a guanin N(7) donoratomjának preferáltságát mutatják fiziológiás körülmények mellett.¹²⁹ A foszfátcsoport jelenléte a kialakuló komplexek szerkezetét nem befolyásolja, azonban a folyamatok sebességében megmutatkozik a hatása. Hasonlóan a monofunkciós fémionoknál tapasztaltakhoz átmeneti foszfátkoordinációval gyorsítja meg a nitrogéndonor ligandum koordinációját.¹³⁰

2.6.2.2. Adenin és származékai

A guaninhoz hasonlóan itt is lehetőség van mind az N(1), mind az N(7) donoratomokon keresztüli koordinációra.¹³¹ A koordinált ciszplatín mennyiségi eloszlása azt mutatta, hogy a fémkomplex 20-30%-a szomszédos guanin-adenin nukleobázisok által van kötve.⁴⁷ A kölcsönhatás kialakulása abból fakad, hogy a B-DNS láncban a G(7)–A(7) donoratomok távolsága az 5' irányban mindössze 3Å, amely ideális a fémionkoordinációra, míg a 3' irányban található szomszédos purinbázisok N(7) nitrogénjei esetén 5Å.¹³² A kinetikai és NMR vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a koordináció a preferáltabb guaninon kezdődik, és ezután alakulhat ki a kölcsönhatás a geometriailag kedvező helyen lévő adeninnel.^{47,132}

2.6.2.3. Citozin és származékai

Számos nagy stabilitású, 1-metil-citozinnal és citidinnel alkotott komplexet sikerült már korábban előállítani *cisz* és *transz* geometriájú kétfunkciós fémionokkal egyaránt.¹³³ A koordináció minden esetben az N(3) donoratomon keresztül történik,

és a *cisz* geometriájú komplexek esetén a két ligandum egymáshoz képest fej-láb orientációban helyezkedik el. A *cisz* elrendeződés olyannyira kedvező, hogy a *transz*- $[(\text{NH}_3)_2\text{Pd}(\text{1-MeC})_2]^{2+}$ biszkomplex esetén átrendeződés történik, melynek eredményeként *cisz* geometriájú komplex keletkezik, az előbbihez hasonló orientációval.^{126,134} Hasonlóan néhány monofunkciós fémkomplexhez, semleges pH tartományban itt is lejátszódik az exociklikus aminocsoport deprotonálódása és koordinációja, melynek során többmagvú komplexek keletkeznek.¹³⁵

A nagy stabilitás és a kedvező geometria ellenére eddig még nem sikerült kimutatni Pt-cizotin kölcsönhatást a DNS-láncban egyik antitumor komplex esetén sem. Ennek oka, hogy a koordinációra alkalmas N(3) donoratom hidrogénkötés kialakításában vesz részt, másrésztől a szomszédos citozinok koordinációja jóval nagyobb torzulást okozna a kettős spirálban, mint az a guaninok esetén megvalósul.⁸¹

2.6.2.4. Timin és uracil

Mivel a nukleozidokban, nukleotidokban és nukleinsavakban az N(1) donoratomok nem tekinthetők fémmegkötő helyeknek, így koordinációra kizárólag az N(3) nitrogénjeiken keresztül képesek. Mindkét ligandummal stabilis mono-, bisz- és vegyes hidroxokomplexek képződnek a kétfunkciós palládium(II) és platina(II) fémionokkal,¹³⁵⁻¹³⁷ azonban figyelembe kell venni, hogy mindkét esetben – a donoratomok nagy pK_a-ja miatt – a fiziológiás pH tartományban a ligandumok protonált formában találhatók, szemben a többi nukleobázis preferáltabb donoratomjaival. Hasonlóan a citozinhoz, a timin N(3) nitrogénje is hidrogénkötés-akceptorként viselkedik a makromolekulában, valamint a donoratom koordinációja szterikusan gátolt, így fiziológiás körülmények mellett más ligandumokkal (guanin, adenin, citozin) nem tud versengeni a fémmegkötésben. Koordinációs kémiai tanulmányozásukat azonban indokolja, hogy a ciszplatinnal alkotott kék színű vegyületeik potenciális daganatellenes készítmények lehetnek.

A legtöbb esetben a síknégyzetes fémion koordinálódása által a polinukleotid-láncok és nukleinsavak háromdimenziós szerkezete jelentősen megváltozik, az egymással addig párhuzamosan elhelyezkedő bázisok közötti stacking kölcsönhatás megszűnik. A megváltozott geometriának köszönhetően azonban újabb hidrogénkötések kialakítására van lehetőség. In vitro kísérletek bizonyították, hogy szinte minden nukleobázis esetén létrejöhetnek ezek a stabilizáló másodrendű kölcsönhatások, mind *cisz*, mind *transz* geometriájú

fémkomplexek esetén. Bázispárokra végzett vizsgálatok eredményei arra engednek következtetni, hogy a fémionok koordinációja stabilizáló tényezőt jelenthet a duplex, sőt a triplex és kvadrupter szerkezetekre egyaránt.¹³⁸⁻¹⁴¹

2.6.3. Kéntartalmú ligandumok koordinációja

Hasonlóan a monofunkciós platina(II)- és palládium(II)ionokhoz, a két szabad koordinációs hellyel rendelkező fémkomplexek is nagy affinitást mutatnak a kén donoratomot tartalmazó ligandumok felé. A kelátképződés lehetősége miatt azonban a kéntartalmú ligandumok erősebb koordinációjára számíthatunk, gyakran irreverzibilis módon blokkolják az aktív fémkomplexeket. Erre utal, hogy a fehérjék metionin oldallánca (S,N⁻) kelátgyűrű formájában képes a fémionhoz koordinálódni,¹⁴² amely terméket a kezelt betegek vizeletéből sikerült kimutatni.^{59,60} A gyorsan kialakuló erős kölcsönhatás további bizonyítéka, hogy mind a tiol-, mind a tioétercsoportot tartalmazó ligandumokkal jelentős mértékben lecsökkent az antitumor komplexek aktivitása.¹⁴³

A nagyszámú kinetikai vizsgálat azt mutatja, hogy a potenciális ligandumok közül a tioéter és tiol donorcsoportot tartalmazó molekulák koordinációja a leggyorsabb folyamat.⁵⁵ Összehasonlítva a nitrogéndonor ligandumok koordinációjának sebességével, a kéntartalmú vegyületek számottevően gyorsabban képeznek komplexet.¹⁴⁴ A folyamat elején a ligandum monodentát módon kapcsolódik a fémionhoz, majd az idő előrehaladtával lehetőség nyílik az aminosavak, peptidek további donorcsoportjainak koordinációjára is. Így pl. HisMet szekvenciát tartalmazó peptidek esetén lehetőség nyílik az imidazolnitrogén koordinációjára, nagy tagszámú makrokelát képződése közben.¹⁴⁵ XMetX szekvencia esetén – ahol az X nemkoordinálódó oldalláncú aminosavat jelent – az amidnitrogének deprotonálódását és koordinációját figyelték meg.¹⁴⁶ Ez utóbbi két koordinációs mód – a hidrolízishez hasonlóan – a komplex inertté válását eredményezi, azonban a folyamat fiziológiai körülmények között rendkívül lassú. Másrészt a vegyesligandumú komplexek kinetikai tanulmányozása rávilágított arra a tényre, hogy a tioéterként jelenléte a koordinációs szférában megnöveli a nukleinsavak koordinációjának a sebességét.¹⁴⁴ Met-d(TpG) nukleopeptid esetén a koordináció a kinetikai szempontból preferáltabb tioéter kénatomon kezdődik, monodentát Pt-S koordináció mutatható ki. A folyamat előrehaladtával a guanin N(7) nitrogénje is koordinálódik a központi fémionhoz, nagy tagszámú makrokelát képződése közben. Termodinamikai szempontból ez utóbbi donoratommal történő

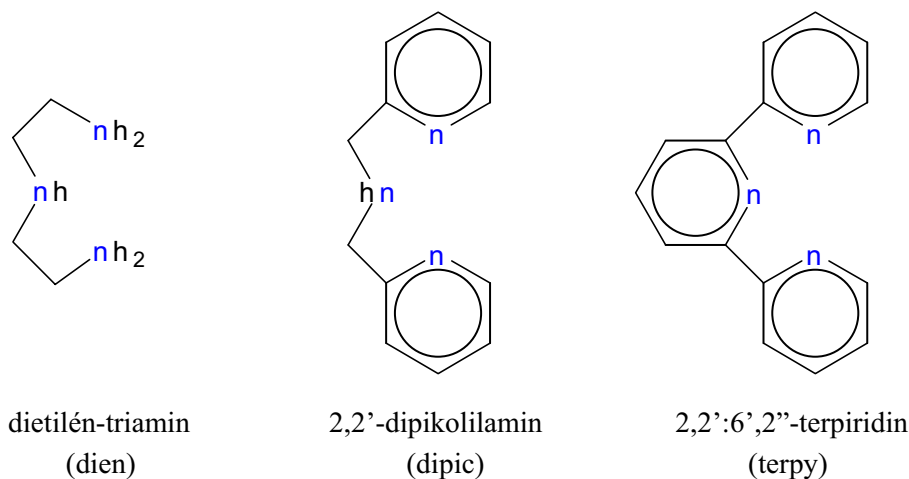
komplexxépződés a kedvezőbb fiziológiás körülmények mellett, amit bizonyít a monofunkciós $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ -nel végzett kísérletek eredménye. Ebben az esetben makrokelát képződésére nincs lehetőség, a kezdetben koordinálódó tioéter kénatom fokozatosan kiszorul a koordinációs szférából, és a végállapotban $\text{Pt} - \text{G}(7)$ kölcsönhatás mutatható ki.¹⁴⁷

Munkánk második felében két bifunkciós palládium(II)származék, a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ komplexképződési folyamatának vizsgálatát tűztük ki célul. Különös figyelmet fordítottunk a hidrolitikus folyamatok tisztázására, melynek szakirodalma – a komplexek sokrétűségének következtében – számos ellentmondást tartalmaz. A monofunkciós palládium(II)vegyületekhez hasonlóan itt is megpróbáltuk feltárni a fémion környezetének hatását a kialakuló komplexek szerkezetére és azok termodinamikai stabilitására.

3. KÍSÉRLETI KÖRÜLMÉNYEK

3.1. Felhasznált vegyszerek

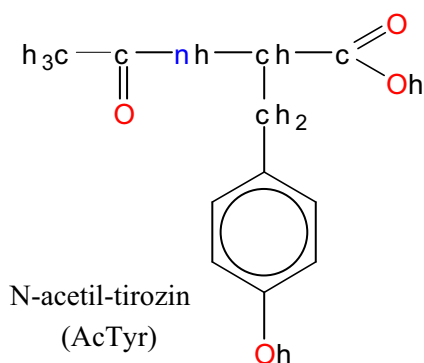
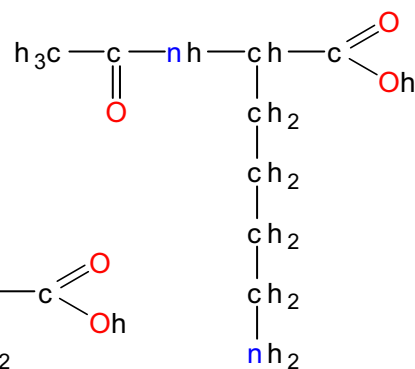
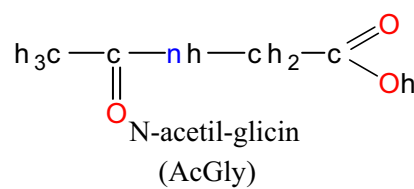
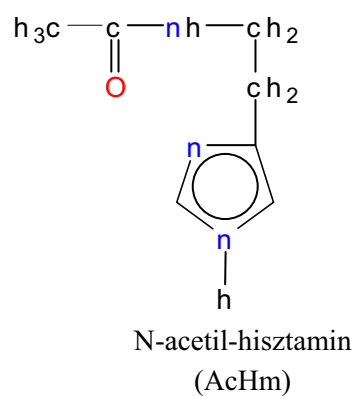
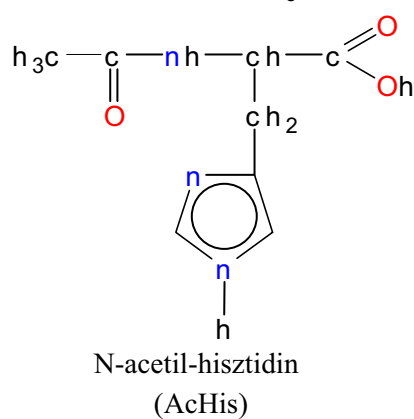
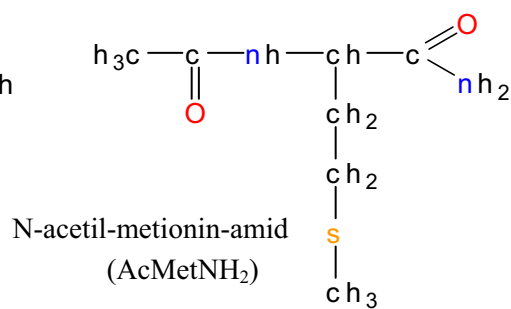
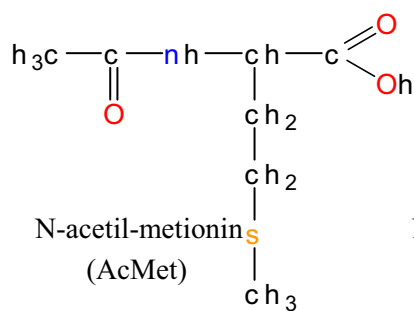
E fejezetet elsőként a munkánk során felhasznált anyagok bemutatásával kezdeném, melyek szerkezeti képletét csoportosítva a 10.-13. ábrákon tüntettük fel. A kiindulási palládium(II)komplexek előállítása során minden esetben a Fluka cégtől vásárolt PdCl_2 -ből indultunk ki. A monofunkciós triaminkomplexek szintéziséhez használt ligandumok (10. ábra) közül a 2,2'-iminodietilamint (dietilén-triamin, dien) az Aldrich, míg a 2,2'-dipikolilamint (dipic) és a 2,2':6',2''-terpiridint (terpy) a Sigma cég szállította.

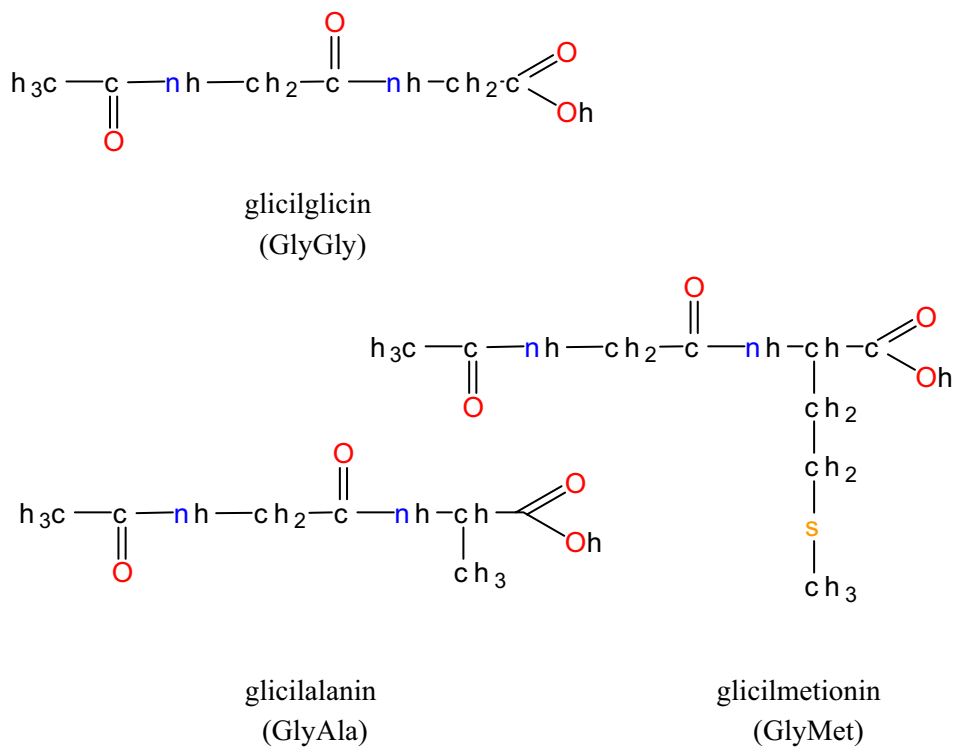


10. ábra

A komplexek előállításához felhasznált triamin ligandumok

A Nutritional-Biochemicals Corp. által előállított glicilalanin (GlyAla) és a Bachem-től beszerzett glicilglicin (GlyGly) valamint glicilmetionin (GlyMet) vegyszereket használtuk fel a dipeptidkomplexek előállításához. Az egyfogú N-acetil-metionin (AcMet), N-acetil-metionin-amid (AcMetNH_2) szintén a Bachem termékei voltak, míg a többi N-acetil-aminosavat (N-acetil-glicin – AcGly, N-acetil-lizin – AcLys, N-acetil-hisztidin – AcHis, N-acetil-hisztamin – AcHm és N-acetil-tirozin – AcTyr) a Sigma cégtől vásároltuk. Az aminosavszármazékok és a dipeptidek szerkezeti képlete a 11. ábrán látható.

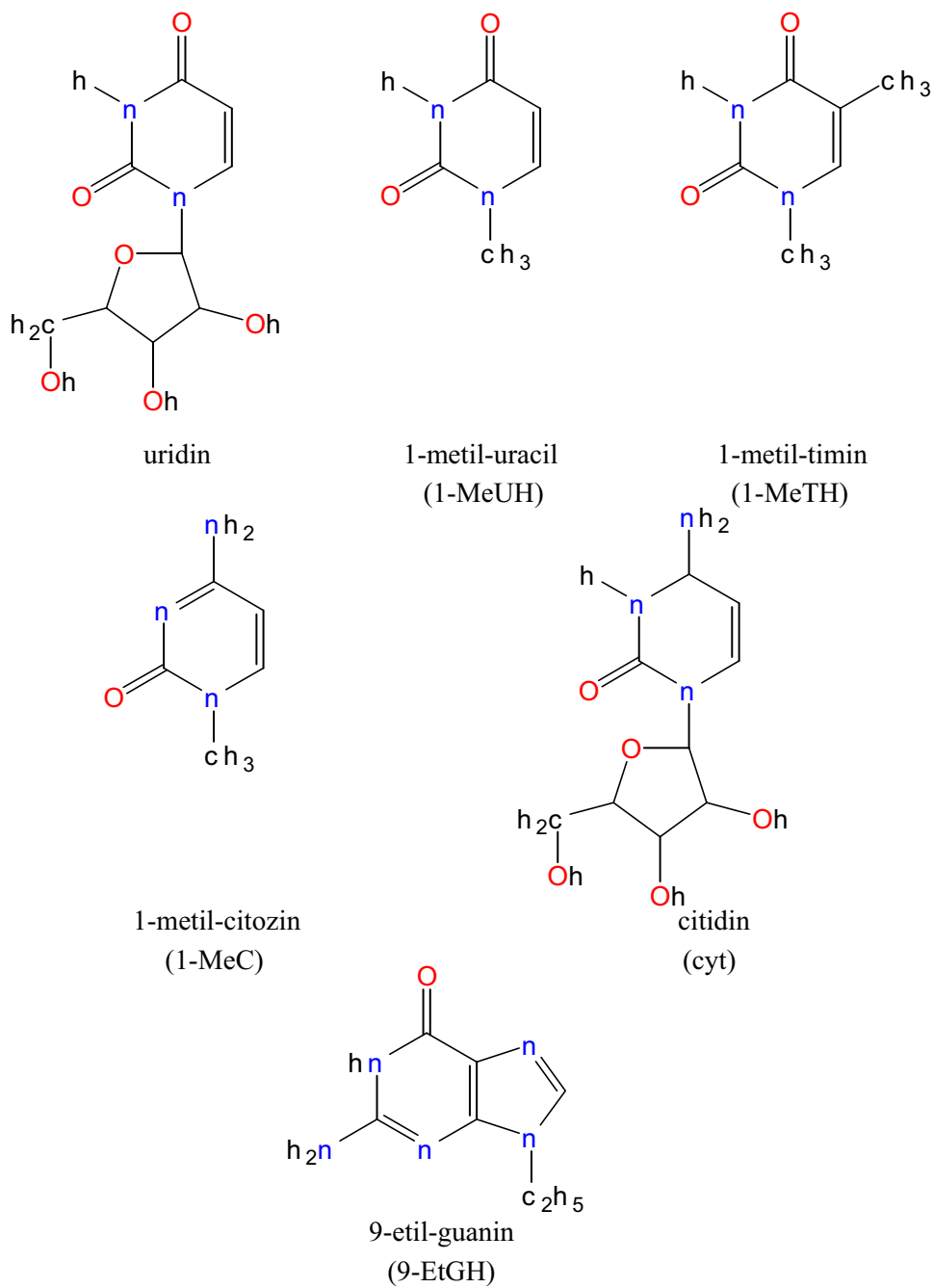




11. ábra

A mérések során vizsgált aminosavszármazékok és a komplexek szintéziséhez használt peptidek szerkezeti képlete

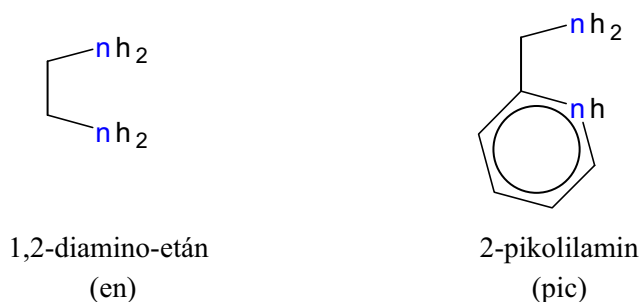
Vizsgálatainkhoz néhány, a 12. ábrán feltüntetett nukleinbázis-származékot (N-alkil-nukleinbázisokat illetve nukleotidokat) is felhasználtunk, melyek közül az uridin, a citidin és 1-metil-citozin ligandumokat a Sigma cégtől vásároltuk, míg a 9-etil-guanint a konstanzi Chemogen biztosította számunkra. Az 1-metil-uracil és 1-metil-timin pirimidinbázis ligandumokat B. Lippert laboratóriumában szintetizálták az irodalomban közölt eljárás szerint.¹⁴⁸



12. ábra

Az alkalmazott nukleobázis-származékok szerkezeti képlete

Munkánk második felében két bifunkciós palládium(II)vegyület koordinációs sajátosságait vizsgáltuk. A komplexek előállításához szükséges etilén-diamin (1,2-diamino-etán, en) és 2-pikolilamin (pic) ligandumokat a Sigma illetve Fluka cégek szállították. A kétfogú aminligandumok szerkezeti képletét a 13. ábrán tüntettük fel.



13. ábra

A vizsgált kétfogú aminligandumok szerkezeti képlete

3.2. A mono- és bifunkciós palládium(II)komplexek előállítása és szerkezetük azonosítása

- K_2PdCl_4 ¹⁴⁹

Mivel a PdCl_2 nem vízoldható anyag, ezért szükséges volt olyan formává történő átalakítása, melyből a komplexek oldatfázisban előállíthatók. A vörös színű anyagot két ekvivalens KCl jelenlétében sósavval melegítve oldható tetrakloro-palládát komplex keletkezik. A savas közeg, illetve a nagy kloridion koncentráció meggátolja a palládium(II) könnyen végbemenő hidrolízisét. A sötétbarna oldat lehűtésével apró kristályos anyag vált ki, melyet szűrés után kis mennyiségű 0°C-os híg sósavval mostunk. Szárítás után további szintézisekhez használtuk.

Oldatkészítés során, minden esetben savas közeget biztosítottunk, a hidrolitikus folyamatok elkerülése végett.

- $[\text{Pd}(\text{dien})](\text{NO}_3)_2$ ¹⁵⁰

Az előállított K_2PdCl_4 sósavas oldatához enyhe melegítés közben ekvivalens mennyiségű dietilén-triamin vizes oldatát adva, a kezdetben kiváló, olajos állagú anyag további melegítés hatására citromsárga színnel feloldódott. Az oldatból sárga színű $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$ kristályosodott ki, melyet kevés hideg vízzel mostunk, majd szárítottunk. Száradás után a szilárd anyagot vízben oldottuk, majd két ekvivalens AgNO_3 hozzáadásával, állandó keverés mellett, fénytől védve a megfelelő

nitrátszármazékká alakítottuk át. Az oldatot az AgCl csapadék kiszűrését követően telítésig pároltuk, majd hűtöttük. A kristályként kiváló $[\text{Pd}(\text{dien})](\text{NO}_3)_2$ szűrés és szárítás után szobahőmérsékleten tárolható.

Méréseinkhez a szilárd anyagból $0,02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú törzsoldatot készítettünk, ekvivalens mennyiségű salétromsav hozzáadásával a hidrolízis visszaszorítása miatt.

- $[\text{Pd}(\text{terpy})](\text{NO}_3)_2$ ¹⁵¹

A 2,2':6'2"-terpiridin származék előállítása az előbbivel teljesen analóg módon történt, azonban a keletkező komplex rosszabb oldhatósága miatt a szintézis kb. egy nagyságrenddel hígabb (kb. $0,02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú) oldatokban zajlott.

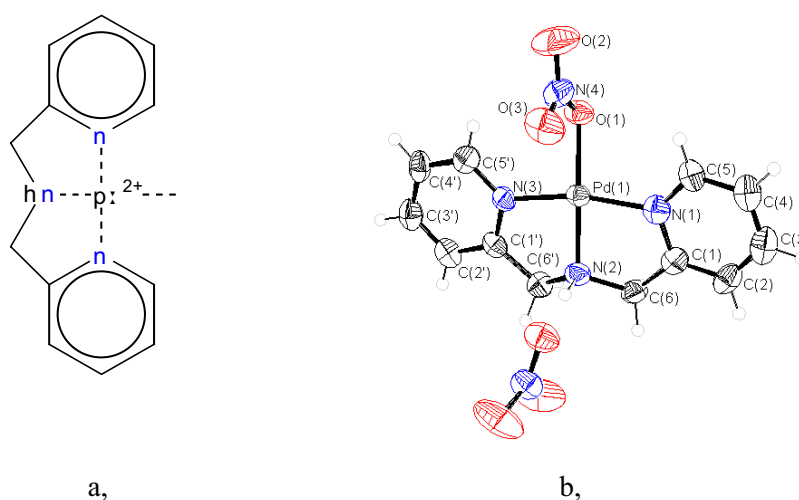
A törzsoldat készítésében sem tértünk el az előbb megadottól.

- $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$ ($\text{PdC}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$)

Munkánk első fázisában kiderült, hogy a fent említett két monofunkciós fémion komplexképző sajátosságai néhány ligandum esetén jelentős mértékben eltérnek, így a jelenség elemzéséhez vizsgálatainkat kiegészítettük a 2,2'-dipikolilamin palládium(II) komplexeinek (14. a, ábra) tanulmányozásával. Az előállításhoz $1,4794 \text{ g}$ ($4,532 \text{ mmol}$) K_2PdCl_4 -ből két ekvivalens sósavval $\sim 0,05 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú oldatot készítettünk ($\sim 100 \text{ cm}^3$ oldattérfogat). A folyékony halmazállapotú ligandum $1,00 \text{ cm}^3$ -ét ($4,533 \text{ mmol}$) 70 cm^3 $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú sósavoldathoz öntöttük (~ 3 ekvivalensnyi mennyiség, mely a ligandumot teljes mértékben protonálja), majd állandó kevergetés mellett kis részletekben a tetrakloro-komplexhez adagoltuk. A kezdetben leváló sötétsárga csapadék enyhe melegítés hatására és további 200 cm^3 víz hozzáadására citromsárga színnel feloldódott. A kapott oldatot szűrés után hűlni hagytuk, melyből apró tűs kristályok ($[\text{Pd}(\text{dipic})\text{Cl}]\text{Cl}$) váltak ki. A kapott szilárd anyagot szűrtük, és híg sósavval mostuk. 60°C -on történő szárítás után a szilárd anyag $1,0265 \text{ g}$ -jához ($2,726 \text{ mmol}$) $\sim 40 \text{ cm}^3$ vizet és pár csepp $\sim 0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú salétromsavat adtunk (a hidrolitikus folyamatok visszaszorítása érdekében), majd hozzámértünk $0,90762 \text{ g}$ ($5,343 \text{ mmol}$) AgNO_3 -ot. 2 órás sötétben történő keverés után az oldatból G4-es üvegszűrő segítségével eltávolítottuk a kivált ezüst-klorid csapadékot, majd a tiszta, citromsárga színű oldatot kétfelé osztottuk. A kisebbik részletet ($\sim 2\text{-}3 \text{ ml}$) lassan hagytuk kristályosodni, míg a többi 40-45 $^\circ\text{C}$ hőmérsékleten kezdődő kristálykiválásig pároltuk, majd hűlni hagytuk. A kapott

szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtük, és kis mennyiségű vízzel mostuk. A komplex szárítása szobahőmérsékleten történt.

A lassan párlódó mintából sikerült röntgendiffrakcióra alkalmas egykristályt növesztetni, így lehetőség nyílt a komplex pontos szerkezetének megállapítására is. A szerkezetvizsgálat eredményét a 14. ábrán mutatjuk be. (Részletes kötéstávolság és kötésszög értékek az 1. Függelékben találhatóak.)



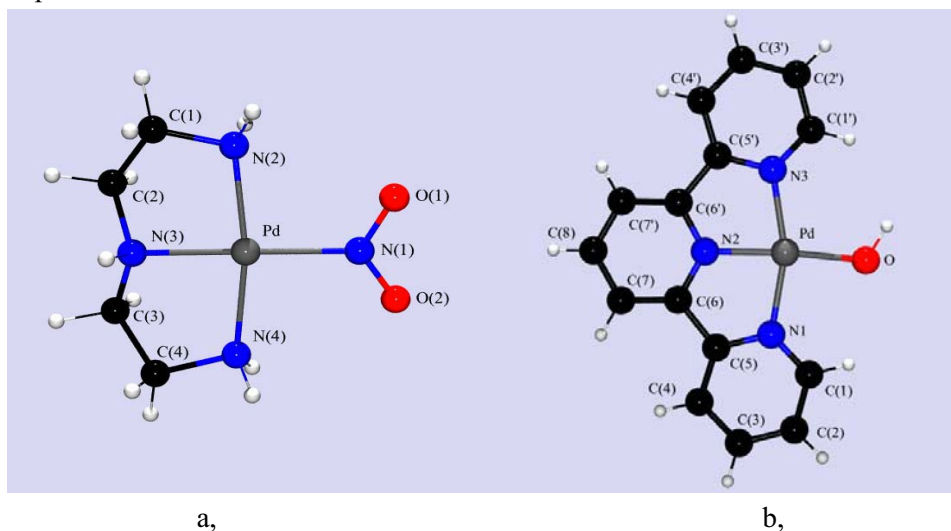
14. ábra

A $[Pd(dipic)(NO_3)](NO_3)$ kötismódja és röntgendiffrakciós szerkezete

A komplex kristályszerkezete azt mutatta, hogy a fémion negyedik koordinációs helyét az oldatban kétszeres mennyiségben jelenlévő nitrátion foglalja el. Ez meglepő eredmény, ha figyelembe vesszük a nitrátion igen gyenge koordinációs képességét, azonban az irodalomban – ha nem is túl nagy számban – találhatunk néhány nitrát-komplexet.¹⁵² Ez a kölcsönhatás természetesen nem túl erős, így vizes oldatban a negyedik koordinációs helyet egy oldószermolekula foglalja el.

Összehasonlítva a három monofunkciós fémkomplexet, a fémion körüli elektroneloszlást tekintve a $[Pd(dipic)]^{2+}$ a $[Pd(terpy)]^{2+}$ -vel mutat hasonlóságot, míg a *transz*-hatás szempontjából a $[Pd(dien)]^{2+}$ komplexszel vonható párhuzam. A három triaminkomplex térbeli szerkezetét (15.a, és b, ábra) összehasonlítva megállapítható, hogy az egymással *transz* pozícióban levő nitrogének által bezárt szög mindhárom esetben közel azonos ($169,6^\circ$ $[Pd(dien)]^{2+}$,¹⁵³ $166,4^\circ$ $[Pd(dipic)]^{2+}$ és 161° $[Pd(terpy)]^{2+}$ ¹⁵⁴ esetén), azonban az aromás gyűrűk *orto*-hidrogénjeinek

elhelyezkedése sztérikusan gátolhatja további ligandumok koordinálódását a központi fémionhoz.



15. ábra

A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{NO}_2)]^+$ (a) és a $[\text{Pd}(\text{terpy})(\text{OH})]^+$ (b) röntgendiffrakciós szerkezete

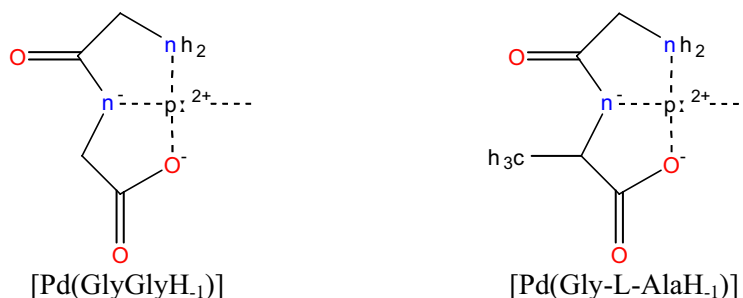
- *transz*- $[(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Pt}(\text{MeCH}_2)_2\text{Pd}]^{2+}$ (PtPd) ⁷⁶

A vegyület szintézisét a B. Lippert és munkatársai által közölt módszer alapján tanszékünkön végezték, K_2PtCl_4 , K_2PdCl_4 , 1-metil-citozin és metil-amin kiindulási anyagokból. Az első lépésben a *transz*- $[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2\text{Cl}_2]$ komplexet állították elő a kálium-(tetrakloro-platinát) és két ekvivalens mennyiségű metil-amin elegyítésével. A nitrátszármazékká alakítás után 2 ekvivalens 1-metil-citozinnal reagáltatták, melynek során *cis* és *transz* geometriájú $[\text{Pt}(\text{CH}_3\text{NH}_2)_2(1\text{-MeC})_2](\text{NO}_3)_2$ komplexek keletkeztek. Elválasztásuk oldhatóságkülönbség alapján történt: az utóbbi vízben nagyon rosszul oldódott. Az oldás után visszamaradó anyagot ezután a tetrakloro-palladát oldattal reagáltatták, valamint az oldat pH-ját 8,5-re állították KOH-dal, és végeredményként a kívánt terméket kapták. Mi ebből az anyagból készítettünk a fentiek alapján törzsoldatot.

- $[\text{Pd}(\text{GlyGlyH}_1)]$ és $[\text{Pd}(\text{Gly-L-AlaH}_1)]$ dipeptidkomplexek

A dipeptidekben a terminális aminocsoporton, a peptidkötésben található amidnitrogénen és karboniloxigénen, valamint a terminális karboxilcsoporton kívül az oldalláncban esetlegesen található egyéb donoratomok szolgálhatnak

fémmegekötőhelyként. A palládium(II)–peptid rendszerek vizsgálata során fény derült arra, hogy a palládium(II) egyike azon fémionoknak, amelyek képesek indukálni a peptidkötésben található amidcsoport deprotonálódását már erősen savas ($\text{pH} < 2$) közegben is. Így glicilglicin esetén a terminális aminocsoport mellett a deprotonálódott amidnitrogén és a karboxilcsoport vesz részt a fémion megkötésében, így egy nagyon stabil kettős kelátgyűrű alakul ki. Kloridionmentes közegben, illetve kis kloridion-koncentráció mellett a fémkomplex már $\text{pH} \sim 2$ -re teljes mértékben kialakul, az üres koordinációs helyet vízmolekula, vagy az utóbbi esetben kloridion foglalja el. A C-terminálison glicint tartalmazó dipeptidek esetén a karboxilátcsoport könnyen kiszorulhat a koordinációs szférából ligandumfölség vagy egyéb kelátképző ligandum hatására, így a $[\text{Pd}(\text{GlyGlyH}_1)]$ nem tekinthető minden körülmények között monofunkciós fémionnak. Ennek elkerülése végett a kísérleteket gyakran a $[\text{Pd}(\text{Gly-L-AlaH}_1)]$ származékkal végzik el, melynek kötésmódja analóg a GlyGly ligandumot tartalmazó vegyülettel (16. ábra).¹⁵⁵



16. ábra

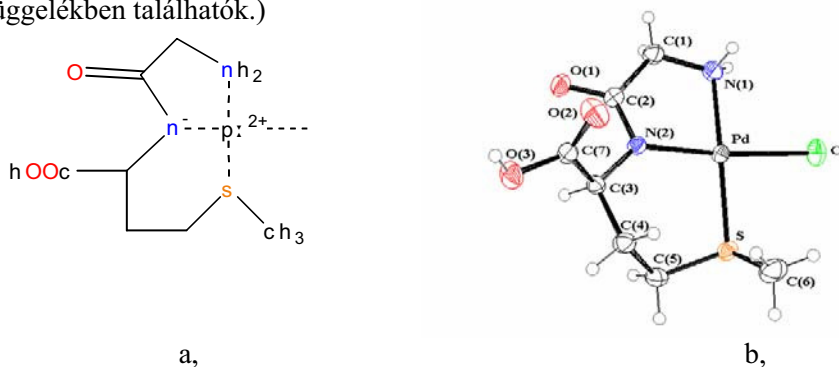
A $[\text{Pd}(\text{GlyGlyH}_1)]$ és $[\text{Pd}(\text{Gly-L-AlaH}_1)]$ dipeptidkomplexek szerkezeti képlete

A komplexek előállítása K_2PdCl_4 salétromsavas oldatából és a dipeptidek teljesen protonált formájából történt. Az oldatok összeöntése után az elegy pH -ját ~ 6 -ra állítottuk $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú KOH oldat segítségével. A kloridionokat 4 ekvivalens mennyiségű AgNO_3 hozzáadásával távolítottuk el a rendszerből. Szűrés után néhány nap alatt kivált a semleges komplex.

- A $[\text{Pd}(\text{Gly-L-MetH}_1)]$ dipeptidkomplex ($\text{PdC}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ és $\text{PdC}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCI}$)

A glicilmetionin dipeptid esetén a molekula tartalmaz egy szoft karakterű tioéterkén donoratomot, amely az ugyancsak szoft palládium(II) számára igen fontos kötőhely lehet. Mivel a tioétercsoport nem tekinthető Brönsted bázisnak, így a teljes pH -

tartományban koordinálódhat a fémionhoz. Ily módon a horgonydonor szerepét tölti be, és elősegíti az amidnitrogén deprotonálódását és koordinációját. Ezáltal egy hattagú kelátgyűrű alakul ki, és ezzel lehetővé válik a terminális aminocsoport (deprotonálódás utáni) koordinációja. A csatolt kelátgyűrűknek köszönhetően rendkívül stabilis komplexről beszélhetünk, amely még alacsonyabb pH-tartományban képződik, mint a korábbiakban említett $[\text{Pd}(\text{GlyGlyH}_{1.1})]$ és $[\text{Pd}(\text{Gly-L-AlaH}_{1.1})]$ dipeptidkomplexek. Még nagy kloridion-felesleg sem képes a komplexképződést a mérhető pH tartomány felé tolni, így stabilitási állandó közvetlenül nem határozható meg a $[\text{Pd}(\text{Gly-L-MetH}_{1.1})]$ képződésére vonatkozóan.¹⁵⁶ 0,65284 g (2,000 mmol) K_2PdCl_4 -ből két ekvivalens mennyiségű salétromsavoldat hozzáadásával $\sim 0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ koncentrációjú oldatot készítettünk, melyhez állandó kevergetés közben 0,4126 g (2,000 mmol) Gly-L-Met szintén $0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ vizes oldatát adtuk, melyet előzőleg 10 cm^3 $0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ koncentrációjú salétromsavval megsavanyítottunk. Ezt követően a sötétsárga oldathoz cseppenként $0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ töménységű KOH oldatot adva a minta pH-ját 6-ra állítottuk. A kapott világossárga oldathoz 1,35556 g (7,98 mmol) AgNO_3 -ot adva, sötétben 2 órán át kevertettük. Az AgCl csapadék kiszűrése után az világossárga oldatot kristályosodni hagytuk. Ha a savas, kloridionokat tartalmazó oldatot hagyjuk szobahőmérsékleten kristályosodni, sárga színű $[\text{Pd}(\text{Gly-L-MetH}_{1.1}\text{H})\text{Cl}]$ klorokomplex válik ki, melynek szerkezetét a 17.b ábra mutatja be. (A kötéstávolságok és kötésszögek értékei a 2. Függelékben találhatók.)

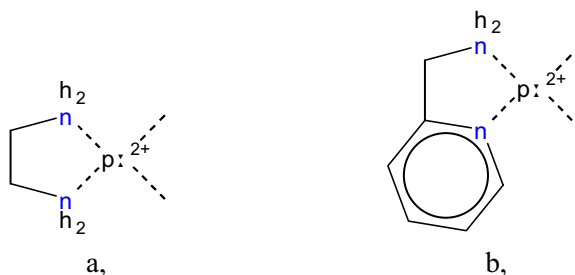


17. ábra

A $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_{1.1})]$ kötésmódja és a $[\text{Pd}(\text{Gly-L-MetH}_{1.1}\text{H})\text{Cl}]$ klorokomplex röntgendiffrakcióval megállapított szerkezete

A tioéter kénatom koordinálódásával egy új kiralitáscentrum alakul ki a molekulán belül, melynek eredményeként kétféle konfigurációjú komplex keletkezésére nyílik lehetőség. Az irodalomban korábban közölt kristályszerkezet a másik konfigurációjú komplex létezését támasztja alá.¹⁵⁷

Munkánk második felében két szabad koordinációs hellyel rendelkező palládium(II)komplexek koordinációs módjait tanulmányoztuk. A koordinációs szférában jelenlévő donoratombok minősége itt is hatással lehet a kialakuló komplexek termodinamikai és kinetikai jellemzőire egyaránt, így vizsgálatainkhoz a $[\text{Pd}(\text{en})](\text{NO}_3)_2$ (en=1,2-diamino-etán) és a $[\text{Pd}(\text{pic})](\text{NO}_3)_2$ (pic=2-pikolilamin) (18. a és b. ábra) modellvegyületeket használtuk fel.



18. ábra

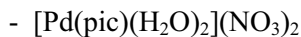
A $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ (a), és $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ (b) komplexek szerkezete

- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ ¹⁵⁰

A kelátképző ligandum igen stabilis komplex képződése közben reagál a fémion tetrakloro komplexével, még igen nagy kloridion koncentráció mellett is. Biszkomplexek képződése 1:1 fém-ligandum aránynál nem jellemző, amelyet mutat az igen nagy $\lg K_1/K_2$ érték is, amelyet korábban fotometriás módszerrel határoztak meg.⁶³

A korábbi szintézisekhez hasonlóan K_2PdCl_4 savas oldatából indultunk ki, melyet állandó kevergetés mellett ekvivalens mennyiségű etilén-diamin vizes oldatával elegyítettünk. A reakcióelegyből sárga színű $[\text{Pd}(\text{en})\text{Cl}_2]$ csapadék vált le, melyet szűrés után átkristályosítással tisztítottunk. A tiszta anyagból két ekvivalens salétromsav mellett a kloridionokat eltávolítottuk. Az AgCl csapadék szűrése után az oldatot $\sim 0,02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációra hígítottuk fel.

Az ^1H NMR mérésekhez ez utóbbi műveletet nehézvízes közegben hajtottuk végre.

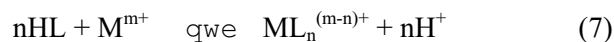


Az aromás nitrogén donoratomot tartalmazó 2-pikolilamin esetén hasonlóan nagy stabilitású komplexek képződésével kell számolnunk, azonban az aromás donoratom kisebb pK értéke miatt (2,14) a komplexképződés már az erősen savas pH-tartományban is elindulhat. A 2-pikolilamin palládium(II)komplexének előállításakor nem térünk el a korábban alkalmazott módszerektől.

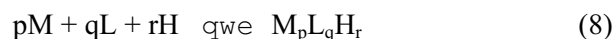
A palládium(II)komplexek tisztaságát, valamint törzsoldataik koncentrációját pH-metriás titrálással, míg palládiumtartalmát ICP-AES technikával határoztuk meg.

3.3. pH-potenciometriás mérések

Az oldatfázisban lejátszódó komplexképződési folyamatok egyensúlyi vizsgálatának egyik legáltalánosabb módszere a pH-potenciometria. Alkalmazhatóságának szükséges feltétele, hogy a fémion koordinációja hatással legyen a ligandum protonálódási egyensúlyára, azaz a komplexképződés az oldat pH-jának megváltozásával járjon. A kompetíciós folyamat az alábbi egyensúllyal jellemezhető:



Méréseink során az „M” fémiont (amely a teljes pH-tartományban állandó szerkezetű, stabilis komplex pl. $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ is lehet) és „L” ligandumot tartalmazó oldatot ismert koncentrációjú sav- vagy lúgoldattal titrálva rögzítjük a mérőoldat térfogatát (V), valamint a hozzá tartozó egyensúlyi pH-értéket, azaz titrálási görbét veszünk fel. A görbék kiértékelésével a



egyensúlyi folyamatban keletkező komplexek sztöchiometriájára, valamint a

$$\beta_{\text{pqr}} = \frac{[\text{M}_p\text{L}_q\text{H}_r]}{[\text{M}]^p [\text{L}]^q [\text{H}]^r} \quad (9)$$

összefüggéssel definiált stabilitási szorzat értékéről nyerhetünk információt. A kísérleti adatpontokból a stabilitási állandók kiszámításához a tanszéken kifejlesztett PSEQUAD elnevezésű számítógépes szoftvert használtuk.¹⁵⁸ A térfogat – pH adatpárok mellett, bemenő adatként meg kell adnunk a komponensek (M, L, H), valamint az asszociátumok (a ligandum különböző protonáltsági fokú részecskéi, a

különböző $M_pL_qH_r$ fémkomplexek, illetve hidroxokomplexek) számát, azok összetételét az M, L és H komponensekre nézve (p, q, r), és az egyes asszociátumok ismert, vagy ismeretlen közelítő protonálódási állandóit vagy stabilitási szorzatait. További kiindulási paraméter az egyes komponensek kiindulási teljes analitikai koncentrációja, a titráló oldat koncentrációja, a vízionszorzat és a mérőegységre jellemző Irving korrekciós tényező. A keresett stabilitási szorzatok értékét a kiindulási komponensekre felírható anyagmérleg-egyenletek megoldásai adják,

$$c_M = [M] + \sum_{i=1}^n p_i \beta_{pqr} [M]_i^p [A]_i^q [H]_i^r \quad (10)$$

$$c_A = [A] + \sum_{i=1}^n q_i \beta_{pqr} [M]_i^p [A]_i^q [H]_i^r \quad (11)$$

$$c_H = [H] + \sum_{i=1}^n r_i \beta_{pqr} [M]_i^p [A]_i^q [H]_i^r \quad (12)$$

ahol n a rendszerben levő asszociátumok száma, p, q és r pedig a fent említett sztöchiometriai együtthatók. A kiindulási adatok alapján a program Newton-Raphson iterációval közelíti az ismeretlen stabilitási állandók értékét mindaddig, amíg az ismert koncentrációjú titrálóoldatra megadható $\Sigma(V_{\text{mért}} - V_{\text{számított}})^2$ összefüggés értéke minimumot nem ér el. A számítási sorozat végén megkapjuk a keresett állandók finomított értékeit és azok hibáját (az adatok megadásakor az utolsó tizedesjegy hibáját zárójelben fogjuk feltüntetni), melyek alapján a program a titrálási görbe minden egyes pontjában kiszámítja az egyes részecskék egyensúlyi koncentrációját, valamint a hozzájuk tartozó standard deviáció értékét. A közelítés jóságát az $|V_{\text{mért}} - V_{\text{számított}}|$ átlagértéke fogja megadni, amit illesztési paraméternek nevezünk. Végül a program egy általunk kiválasztott komponens koncentrációeloszlás görbét is kirajzolja, amelyet különállóan a SED programmal is megszerkeszthetünk,¹⁵⁹ a kiindulási koncentrációk, valamint az asszociátumok stabilitási szorzatainak ismeretében.

A finomított stabilitási állandók hibája, valamint az illesztési paraméter értéke gyakran hordoz információt a modellünk, azaz a feltételezett asszociátumok összességének helyességéről. Ha egy rendszer több modell segítségével is leírható, akkor azt a modellt tekintjük helyesnek, amely kisebb illesztési paraméterrel írható le, valamint kémiai megfontolások alapján értelmezhető tendenciákat mutat. Több reális modell esetén (pl. ha két részecske képződése azonos pH-effektussal jár) a pH-

potenciometria alapvető, de nem elegendő az oldatban keletkező részecskéknek és azok eloszlásának feltérképezéséhez. Az ilyen esetekben segítségül hívunk más, elsősorban szerkezeti információkat hordozó módszereket, pl.: UV-látható spektrofotometriát, NMR spektroszkópiát, amelyek kiegészítik a potenciometriás méréseket.

Méréseink során az a.lt. minőségű szilárd állapotú ligandumokból további tisztítás nélkül, bemérés alapján $0,02 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú oldatokat készítettünk. Ez a koncentráció elegendően kicsi ahhoz, hogy magában a törzsoldatban is elkerülhető legyen az aromás gyűrűk között kialakuló hidrofób stacking kölcsönhatás a nukleobázisok származékai esetén. A ligandumok tisztaságát és a törzsoldat koncentrációját titrálással határoztuk meg, a kiértékeléshez a SUPERQUAD számítógépes programot használva,¹⁶⁰ mely a stabilitási szorzatok mellett a kiindulási koncentrációk közelítésére is alkalmas.

A titrimetriás méréseket $25 \pm 0,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten végeztük, melyet ultratermosztát segítségével állítottunk be. A $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú karbonátmentes KOH titrálóoldatot METROHM 715 DOSIMAT típusú automata bürettával adagoltuk. A mérőoldat pontos koncentrációját $0,0500 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ -es kálium-hidrogén-ftalát (a.lt. Reanal) oldat titrálásával határoztuk meg. A minták elkészítésekor, illetve a komplexek szintéziséhez használt salétromsav-oldat ($\sim 0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) koncentrációját a már ismert töménységű lúgoldattal mértük. Mindkét koncentráció meghatározását a titrálási görbék Gran-féle linearizálásával végeztük.¹⁶¹ A minták keverését és a szén-dioxid távoltartását katalitikusan tisztított argongáz átbuborékolásával valósítottuk meg. A minták ionerősségét KNO_3 oldat segítségével $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ -re állítottuk be, és ettől az értéktől csak a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ fémkomplexszel végzett vizsgálatoknál térünk el, ahol csapadékkiválás miatt kénytelenek voltunk $I=0,015 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ értéket rögzíteni. (Ilyen körülmények mellett a meghatározott stabilitási állandók hibája is nagyobb volt, esetenként a 6%-ot is elérte.) Az oldatok pH-jának méréséhez METROHM 6.0219.100 double-junction típusú elektródát és RADIOMETER PHM93 pH-mérőt használtunk. A double-junction elektróda külső elektrolitja telített KNO_3 volt, így kiküszöbölhetővé vált a koordinálódó kloridionok zavaró hatása. A mérőrendszert $0,0500 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ kálium-hidrogén-ftalát oldatra ($t=25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=4,005$) és a vízionszorzat értékére ($t=25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $I=0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ KNO_3 , $\text{pK}_w=13,772$) kalibráltuk. A műszer által kijelzett pH-értékekből a hidrogénion-koncentrációt az Irving és munkatársai által kidolgozott módszer alapján számítottuk.¹⁶² A mérésekhez elkészített minták térfogata 5, illetve

10 cm³ volt, melyekben a kiindulási fémkomplex koncentrációja 0,004 mol·dm⁻³ volt. A két szabad koordinációs hellyel rendelkező fémkomplexek hidrolízisének vizsgálatakor az analitikai koncentrációk a 0,002-0,010 mol·dm⁻³ tartományba estek. A komplexképződési reakciók tanulmányozásához 2:1, 1:1, 1:2, 1:5 és 1:10 „fém” – ligandum arányt állítottunk be. A kompetíciós méréseket 1:1:1, 1:2:1 és 1:2:2 fém – „A” ligandum – „B” ligandum arányok mellett végeztük. A ligandumok protonálódási állandóit független mérésekből, a ligandumokat 0,004 mol·dm⁻³ koncentrációban tartalmazó oldatok titrlásával határoztuk meg.

3.4. ¹H NMR spektroszkópia

A síknégyzetes palládium(II)- és platina(II)komplexek – a d pályák nagymértékű felhasadásának következtében – minden esetben diamágnesesek, így a fémcentrumok koordinációs szférájáról, a keletkező komplexek oldatbeli szerkezetéről gyakran NMR spektroszkópiás módszerrel is nyerhető információ. Leggyakrabban ¹H, ¹⁹⁵Pt NMR méréseket, ritkábban ¹⁵N és ¹³C NMR spektroszkópiát használnak szerkezetfelfedezésre. Mindkét fémiont tekintve az esetek többségében a ligandum cseresebbsége az NMR időskálájához viszonyítva lassú, így a szabad és a koordinált ligandum mágneses rezonanciajelei más-más kémiai eltolódás értékeknél jelennek meg, ezáltal pontosabb mennyiségi meghatározás is lehetséges a spektrumok integrálásával. A szabad ligandum rezonanciajeleihez viszonyított eltolódások mértékéből, valamint az újonnan megjelenő jelek számából a komplexek kötésviszonyairól és asszociátumok számáról (és azok esetleges izomerjeiről) kapunk információkat.

¹H NMR méréseinkhez minden esetben 99,8%-os izotóptisztaságú nehézvizet (ISOTEC Inc.) használtunk oldószerként. A ligandumok pD-függő NMR spektrumát minden esetben felvettük összehasonlítás és jelazonosítás céljából. A spektrumok felvételéhez 0,01 mol·dm⁻³ koncentrációjú oldatokat készítettünk. A komplexképződési folyamatok tanulmányozásához a kiindulási egy- és kétfunkciós fémionokat szintén 0,01 mol·dm⁻³ koncentrációban alkalmaztuk, és 2:1, 1:1, 1:2, 1:8, valamint 1:10 fém-ligandum arányt állítottunk be. Vegyesligandumú rendszerek esetén 1:1:1, és 1:2:1 molarányú mintákat állítottunk össze.

A mintáink pD értékét – melyet Radiometer típusú pH-mérő és Russel CWR/320/757 típusú kombinált üvegelektrod segítségével mértünk, a leolvasott értékhez 0,4-et adva – NaOD és DNO₃ oldataival állítottuk be.

A kémiai eltolódások megállapításához nátrium-3-trimetilszillil-propánszulfonátot (TSP), illetve a palládiumtartalmú minták esetén tetrametil-ammonium-tetrafluoro-borátot (TSP-hez viszonyított kémiai eltolódása 3,18 ppm) használtunk belső standardként.

Az ^1H NMR spektrumokat BRUKER AM 360 MHz FT-NMR készüléken vettük fel, a kiértékeléshez pedig a WIN-NMR 960901 verziószámú Bruker szoftvert használtuk.

3.5. Kalorimetriás mérések

A monofunkciós fémionok 1-metil-citozinnal, illetve N-acetil-metioninnal alkotott vegyesligandumú komplexek képződését kísérő entalpiaváltozás meghatározására LKB 8700 típusú oldatkalorimétert használtunk. 25cm^3 , a törzskomplexet ($[\text{PdL}]$, $\text{L}=\text{dien}$ vagy Gly-L-MetH_1) $0.003\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ koncentrációban tartalmazó oldatot reagáltattunk az ampullában található, ismert mennyiségű tioéter- vagy nitrogéndonor ligandummal. Az egyéb mellékreakciók (hidrolízis, karboxilcsoport deprotonálódása illetve többmagvú komplexek képződése) elkerülése végett az oldatok pH-ját állandó értéken tartottuk (N-acetil-metionin esetén pH 3,0, míg 1-metil-citozin esetén pH 4,2).

3.6. Kinetikai mérések

A nitrogén és kéndonor ligandumok koordinációjának sebességét két kiindulási fémkomplex esetén hasonlítottuk össze. Vizsgálataink során pszeudo elsőrendű körülményeket teremtettünk, minden esetben a ligandum volt feleslegben, ezáltal a többmagvú fémkomplexek keletkezése és a hidrolízis is elkerülhető volt. A reakciókat fotometriás módszerrel követtük, így szükségünk volt a reaktánsok és a termékek UV-látható spektrumára. A spektrumok felvétele a Hewlett Packard 8453 típusú diódasoros készüléken történt, 200-800 nm hullámhossz-tartományban, a küvetta úthossza 1 cm volt. A fotometriás mérésekhez készített minták koncentrációja megegyezett a kinetikai méréseknél alkalmazottakkal.

A $[\text{Pd}(\text{dien})]$ -citidin, a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ -AcMet valamint a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ -AcMet-citidin rendszerek esetén az ionerősséget $0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ értékre állítottuk be NaClO_4 -ot használva a KNO_3 helyett, mivel a méréseink hullámhosszán a nitrátionoknak jelentős fényelnyelése van. A kéntartalmú ligandummal végzett mérések esetén a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ kiindulási koncentrációja $5\cdot 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, a többi

esetben pedig $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ volt. A ligandumokat 10-100 szoros fölöslegben alkalmaztuk. A vegyes rendszer vizsgálatakor a kiindulási fémkomplexet és az egyik ligandumot előre összekevertük, majd ezt az elegyet reagáltattuk a másik ligandummal.

$[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ -t tartalmazó minták esetén az ionerősséget KNO_3 segítségével állítottuk $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ -es értékre, mivel a fémkomplex a perklorát ionok hatására fehér csapadékként kivált az oldatból. A dipikolilamin aromás gyűrűinek ligandumsávjai miatt a méréseket egyébként is nagyobb hullámhossz értéken kellett követni (340 illetve 355 nm a kétkomponensű és a vegyesligandumú rendszerekben), ahol a nitrátionok elnyelése már elenyésző. A $[\text{Pd}(\text{dipic})]$ -citidin és $[\text{Pd}(\text{dipic})]$ -AcMet-citidin rendszerek esetén a kiindulási fémkomplex koncentrációja a korábbi mérésekhez hasonlóan $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ volt, a ligandumokat 10-40 szeres feleslegben alkalmaztuk.

Méréseinkhez az Applied Photophysics DX-17 MV szekvenciális stopped-flow készüléket használtuk, 10 mm-es optikai úthosszat beállítva. A kapott kinetikai görbéket a készülék beépített szoftverével elemezve kaptuk meg a mért sebességi állandókat (k_{obs}). A mechanizmus felállítása után az adatokat a Scientist programmal kiértékelve jutottunk el a folyamatokat jellemző sebességi egyenletekhez és azok paramétereikhez.

3.7. Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat

Munkánk során két komplexvegyületet sikerült röntgendiffrakcióra alkalmas egykristály formájában előállítani. A szerkezetmeghatározást a Debreceni Egyetem Kémiai tanszékcsoportjának röntgenkrisztallográfiai laboratóriumában Dr. Bényei Attila (Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék) végezte. A mérésekhez egy Enraf Nonius MACH3 négykörös egykristály diffraktométert használt, amely a $0,71073 \text{ \AA}$ hullámhosszúságú Mo K_{α} röntgensugár segítségével végezte az adatgyűjtést. A reflexiókból nyert adatok alapján a szerkezetet a SIR-92 software¹⁶³ segítségével oldotta meg, és az F^2 értékek felhasználásával a SHELX-97¹⁶⁴ programmal finomította. A számított kötéstávolság és kötésszög értékekből az ábrákat a WINGX-97 suite¹⁶⁵ programcsomag és az ORTEP program segítségével állítottuk elő.

4. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4.1. A monofunkciós palládium(II)ionok komplexképződési folyamatai

Ahogy azt a 2.3. illetve 2.4. fejezetekben már korábban leírtuk, a fehérjék metionin oldalláncában található tioétercsoportoknak nagy szerepe van a kemoterápiák szállításában, és a toxicitás kialakulásában. Nagyszámú közlemény foglalkozik a tioétercsoportot tartalmazó ligandumok koordinációjának kinetikájával, valamint a keletkező komplexek szerkezetével, azonban csak elvétve találkozunk egyensúlyi paraméterek meghatározásával. Munkánk első fázisában a komplexképződési folyamatok termodinamikai leírásával foglalkoztunk.

4.1.1. Tioéterligandumú komplexek egyensúlyi vizsgálata

Méréseinkhez az N-acetil-metionint és néhány esetben az N-acetil metionin-amidot használtuk tioéterligandumként. Mindkét molekula esetén a tioétercsoport mellett egyéb donoratombok is találhatók, amelyek bizonyos körülmények mellett alkalmasak lehetnek fémionok megkötésére. Ezek az amidnitrogének, karboniloxigének valamint N-acetil-metionin esetén a karboxilátcsoport. A palládium(II) szoft karakterét tekintve, valamint figyelembe véve, hogy a kiindulási komplexek bomlása nélkül kizárólag egyfogú koordináció valósulhat meg, ez utóbbi donorcsoportok a tioéterkén mellett nagy valószínűséggel nem vesznek részt koordinatív kötés kialakításában.

A tioéterligandumú komplexek stabilitási állandóinak meghatározásához figyelembe kell venni, hogy a donorcsoport nem Brönsted bázis, azaz a mérhető pH-tartományban protonálódási folyamat nem megy végbe. Ennek megfelelően a



komplexképződési folyamat – ahol L a háromfogú ligandumot, S pedig a tioétercsoportot tartalmazó molekulát jelöli – nem jár az oldat pH-jának megváltozásával, így a közvetlen pH-potenciometria nem alkalmazható a stabilitási állandó meghatározásához. Egyfogú nitrogéndonor ligandumokkal viszont már korábban vizsgálták a komplexképződési folyamatok egyensúlyi jellemzőit, és a keletkező komplexek szerkezetét is leírták,^{88,89} így lehetőségünk nyílt kompetitív nitrogéndonor ligandumok alkalmazásával közvetett potenciometriás vizsgálatokra. Igyekeztünk olyan ligandumokat kiválasztani, amelyeknél bizonyítottan monodentát

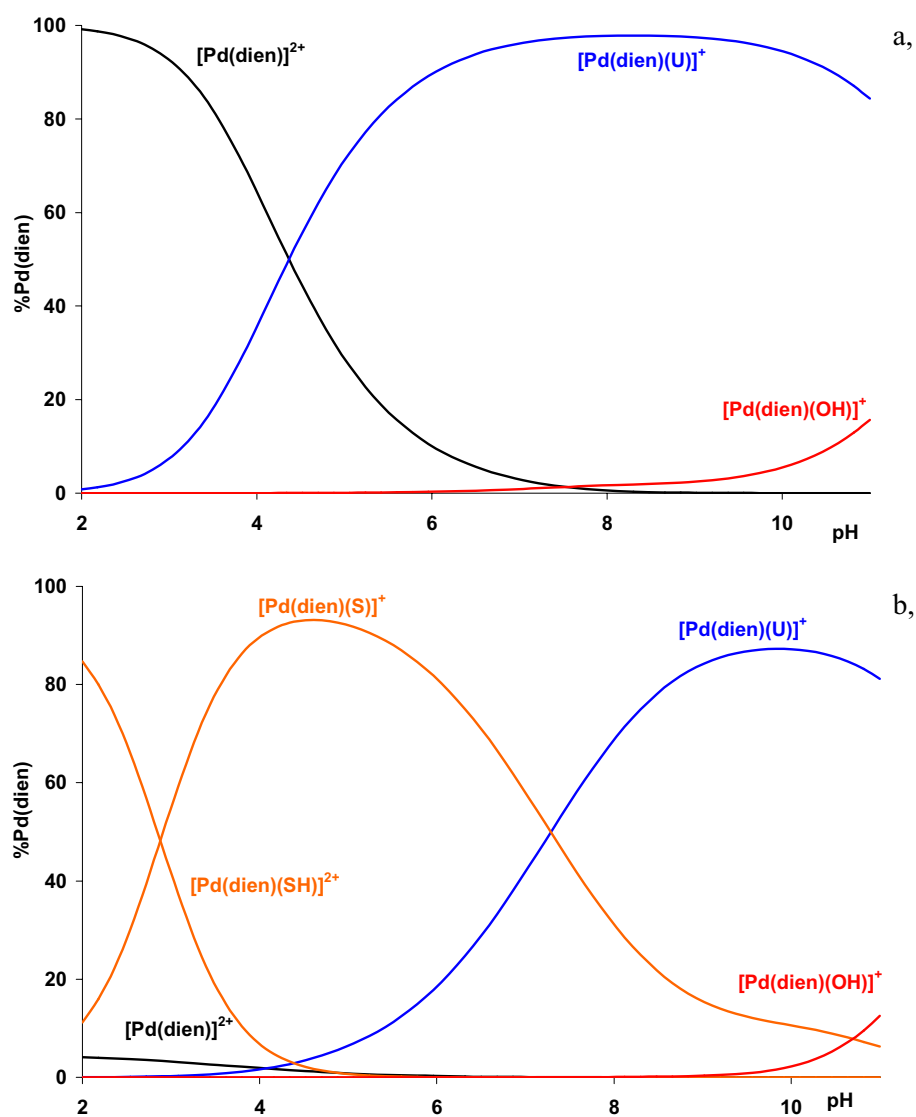
kötési mód alakulhat ki széles pH tartományban, illetve a keletkező komplexek kellően stabilisak. A már korábban említett nukleobázis és aminosavszármazékok közül az N(3) donor uridin, 1-metil-uracil és 1-metil-timin az erre legalkalmasabb. A vizsgált pH-tartományban mindegyik ligandum esetén 1:1 összetételű komplexek képződésével kell számolnunk. A kéndonor ligandum koordinációja várhatóan visszaszorítja, illetve a nagyobb pH-k irányába tolja el a nitrogéndonor ligandumokkal való komplexképződést, amely már pH-metriásan követhető. Természetesen ehhez szükségünk volt a nitrogéndonor segédligandumokkal alkotott PdLN „törzskomplexek” (a PdL egységet monofunkciós fémionnak tekintve) stabilitási állandóira valamint, az egyes ligandumok protonálódási állandóira az általunk alkalmazott vizsgálati körülmények mellett. Ezeket az adatokat az 5. táblázatban tüntettük fel.

5. táblázat

Az alkalmazott ligandumok pK-értékei 0,2 valamint 0,015 mol·dm³ KNO₃ ionerősség mellett 25 °C-on

	I=0,2 mol·dm ³	I=0,015 mol·dm ³
Uridin	9,09(3)	9,15(2)
1-metil-uracil	9,53(3)	9,52(3)
1-metil-timin	9,91(4)	9,93(7)
N-acetil-metionin	3,37(4)	3,41(5)

A kompetíciós mérések alkalmazhatóságát többféle módszer segítségével ellenőriztük. Elsőként az egyensúlyi mérések eredményei mutatták, hogy a tioéterligandum jelenléte valóban a nagyobb pH-tartományok felé tolja el a nitrogéndonorok koordinációját, amelyet nagyon jól szemléltetnek az [Pd(dien)]²⁺ – uridin valamint a [Pd(dien)]²⁺ – uridin – AcMet rendszerek részecskeeloszlás görbéi a pH függvényében (19. ábra).



19. ábra

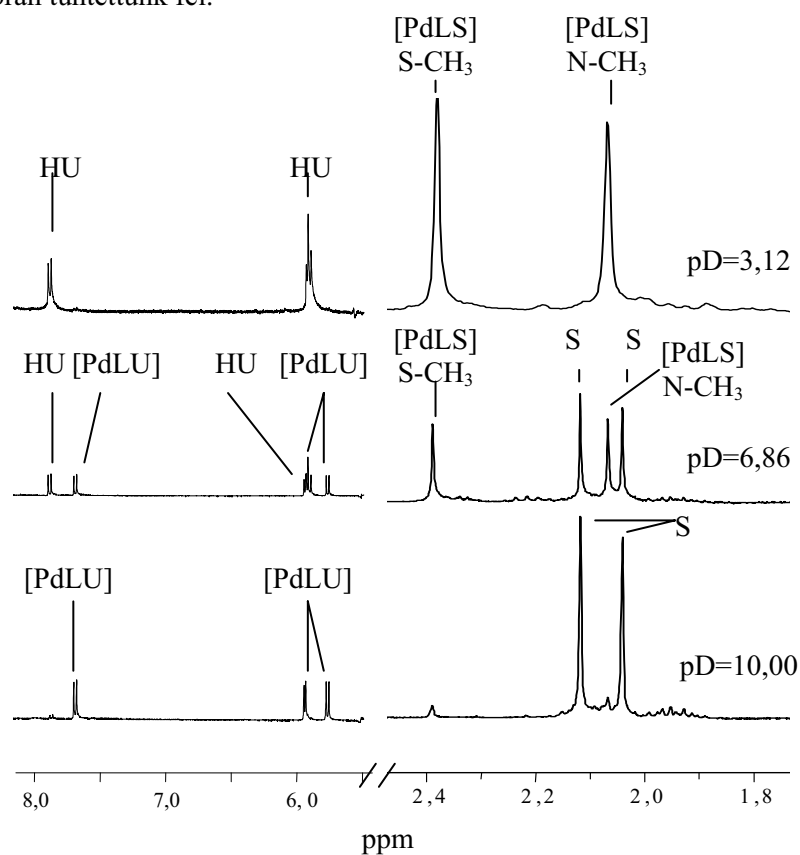
A $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ – uridin(U) rendszer eloszlásgörbéi AcMet nélkül (a), és AcMet jelenlétében (b)

$$(a) c_{\text{Pd}} = c_{\text{uridin}} = 0,004 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$$

$$(b) c_{\text{Pd}} = c_{\text{uridin}} = c_{\text{AcMet}} = 0,004 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$$

Látható, hogy az uridin (U) nagy pK -ja (9,09) ellenére már kis pH értéken is deprotonálódik és koordinálódik a fémionhoz, és $pH \sim 5,5$ -6-ra az 1:1 összetételű komplex az uralkodó részecske, ha nincs a rendszerben egyéb ligandum. Az N-acetil-metionin (S) azonban már igen savas közegben is koordinálódik a palládium(II)-höz, ezáltal a pH 2-7 tartományban a tioéterkött $[Pd(dien)SH]^{2+}$ és $[Pd(dien)S]^+$ komplexek vannak jelen a legnagyobb mennyiségben. Az uridin koordinációja csak pH 7 fölött válik számottevővé, így a két rendszer összehasonlításával a tioéterligandumú komplexek stabilitási állandói a pH -metriás mérések adataiból meghatározhatók.

Az egyensúlyi adatok helyességét 1H NMR spektroszkópiával is sikerült alátámasztani a $[Pd(dien)]^{2+}$ -AcMet-uridin rendszerben, a kapott spektrumokat a 20. ábrán tüntettünk fel.



20. ábra

A $[Pd(dien)]^{2+}$ -AcMet-uridin 1:1:1 rendszer pD függő 1H NMR spektrumai

Savas közegben szabad tioéterligandumra utaló jel nem detektálható a rendszerben, és az uridin ilyen körülmények mellett szabad, protonált formában található. Ez összhangban van a 19.b, ábrán látható eloszlásgörbével. A tioéterkén melletti metilcsoport jele a szabad ligandumhoz viszonyítva számottevően eltolódik, amely az 1:1:1 molarányt figyelembe véve ugyancsak bizonyítja, hogy a donorcsoportok közül a tioéter kénatom a kizárólagos kötőhely a szoft palládium(II) számára. A pD növelésével semleges közegben az uridin már részben kiszorítja a tioéterligandumot a koordinációs szférából, és kb. 50-50%-ban van jelen a kén és nitrogén donor molekulát tartalmazó komplex. Az oldat további lúgosításával a kötött tioéterligandum jele teljesen eltűnik, ugyanakkor az uridin is csak koordinált formában található meg, amely szintén összhangban van az egyensúlyi mérések eredményeivel.

A módszer alkalmazhatóságának további bizonyítéka, hogy a különböző segédligandumokkal (uridin, 1-metil-uracil, 1-metil-timin) végrehajtott mérések hasonló eredményeket hoztak. A kapott stabilitási szorzatok értékei, melyeket a 6. táblázatban adtunk meg, igen jó egyezést mutatnak egymással, így lehetőségünk nyílt arra, hogy a többi monofunkciós fémion esetén már csak az uridin segédligandummal végezzük a kompetíciós méréseket.

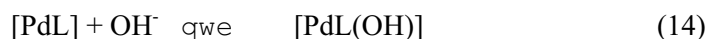
6. táblázat

Különböző segédligandumokkal nyert stabilitási állandók ($\lg\beta$) a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ ($[\text{PdL}]$) – AcMet (S) – segédligandum (N) rendszerekben.
($t = 25^\circ\text{C}$, $I = 0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)

Ligandum	$\text{pK}_{(\text{HN})}$	$\lg\beta_{[\text{PdLN}]}$	$\lg\beta_{[\text{PdLSH}]}$	$\lg\beta_{[\text{PdLS}]}$
uridin	9,09	7,42	8,45	5,59
MeUH	9,53	7,51	8,49	5,61
MeTH	9,91	7,71	8,54	5,64

A táblázat adataiból kiderül, hogy minden esetben – a $[\text{Pd}(\text{dien})\text{N}]^+$ nitrogén donor tartalmazó és a $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{OH})]^+$ vegyes hidroxokomplexek mellett – a $[\text{Pd}(\text{dien})\text{SH}]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{dien})\text{S}]^+$ tioéterligandumú komplexek feltételezésével nagyon jól leírható a rendszer, amely további igazolását jelenti annak, hogy a molekula tioétercsoportja vesz részt a koordinatív kötés kialakításában.

A segédligandumos módszert felhasználva a többi monofunkciós palládium(II) származék esetén is meghatároztuk a [PdLSH] és [PdLS] komplexek stabilitási szorzatának értékeit, melyeket a vegyes hidroxokomplexek képződését jellemző



folyamat egyensúlyi állandóival együtt a 7. táblázatban adtuk meg.

7. táblázat

A különböző palládium(II) vegyületek ([PdL]) hidrolízisállandói, valamint tioéterkomplexeinek stabilitási állandói ($\lg \beta$)
($t=25^\circ\text{C}$, $I=0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)

[PdL]	$\lg \beta_{[\text{PdLSH}]}$	$\lg \beta_{[\text{PdLS}]}$	$\text{pK}_{(\text{COO}^-)}$	$\lg K_{(\text{OH}^-)}$
$[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$	8,49(3)	5,61(3)	2,88	6,25(2)
$[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}(\text{****})$	7,07(20)	3,66(20)	3,41	6,91(10)
$[\text{PtPd}]^{2+}$	9,80(10)	6,91(1)	2,89	5,58(8)
$[\text{Pd}(\text{GlyGlyH}_1)]$	8,74(5)	4,89(5)	3,85	4,64(6)
$[\text{Pd}(\text{GlyAlaH}_1)]$	8,76(3)	4,91(3)	3,85	4,72(4)
$[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$	7,29(5)	3,24(5)	4,05	4,82(8)

(**** $I=0,015 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)

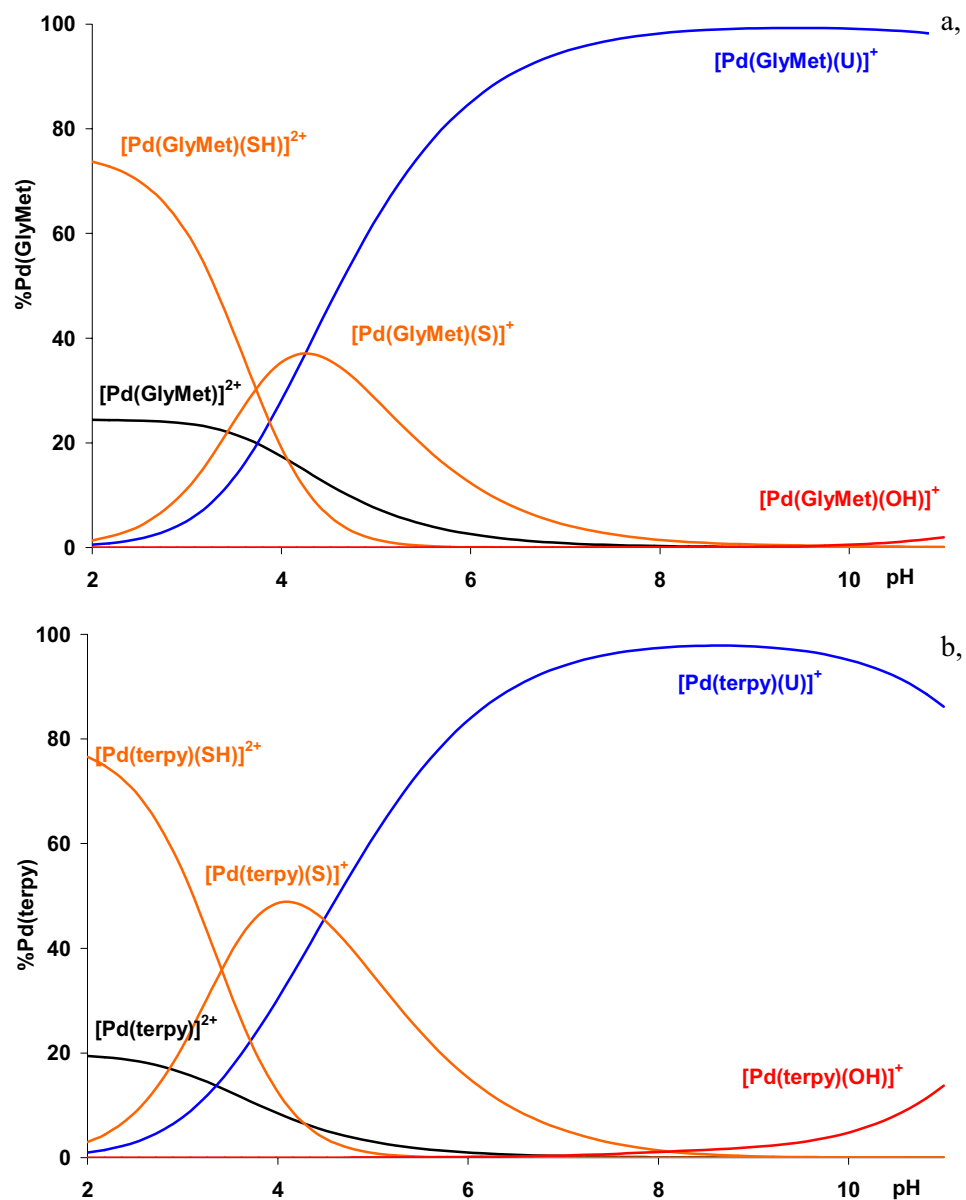
A kapott adatok értelmezése előtt meg kell jegyeznünk, hogy a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ kiindulási fémkompleksszel végzett mérések során a szokásos $0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$ ionerősséget nem tudtuk alkalmazni csapadékkiválás miatt. Az érték $0,015 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ -re való csökkentése miatt a stabilitási állandók csak jóval nagyobb hibával voltak meghatározhatóak (3-5%), valamint az eltérő ionerősség miatt a számszerű adatok is csak tendenciákat tekintve hasonlíthatók össze.

A táblázat adataiból kitűnik, hogy a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ -hez hasonlóan minden esetben [PdLSH] és [PdLS] sztöchiometriájú komplexek létezését tudtuk leírni, amelyek az S ligandum terminális karboxilcsoportjának protonáltsági fokában különböznek egymástól: savas közegben protonált formában található, míg a pH növelésével lejátszódik a deprotonálódási folyamat. A szabad ligandum esetén a folyamat 3,37-es pK-értékkel jellemezhető, ez azonban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ és $[\text{PtPd}]^{2+}$ kiindulási fémkomplexek esetén jóval kisebb. A jelenség magyarázatához a

kiindulási fémkomplexek töltését kell figyelembe venni. Az említett komplexek két pozitív töltéssel rendelkeznek, és ilyen töltéssel írható le a $[\text{PdLSH}]$ asszociátum is. A komplex töltésének csökkenésével kedvezőbbé válik a deprotonálódási folyamat, amely a kisebb pK -értékben nyilvánul meg. Ugyanakkor a semleges dipeptidkomplexek esetén, ahol a deprotonálódott amidnitrogén koordinációja lecsökkenti a központi fémion pozitív töltését, a deprotonálódási folyamat már kevésbé kedvező, a karboxilcsoport pK -értékei nagyobbak a szabad ligandumhoz viszonyítva. A $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}\text{-AcMetNH}_2$ rendszerben, ahol a karboxilcsoport hiánya miatt csupán $[\text{Pd}(\text{dien})\text{S}]^{2+}$ sztöchiometriájú komplexet tudtunk leírni, kisebb ($\lg\beta=4,67$) stabilitási állandót számoltunk, ami újabb igazolását jelenti a töltés egyensúlyi állandókra gyakorolt hatásának.

Tovább elemezve a táblázat adatait azt figyelhetjük meg, hogy a különböző $[\text{PdLS}]$ sztöchiometriájú komplexek stabilitási szorzatainak logaritmus-értékei több nagyságrendet ölelnek fel (3,24 a $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$ és 6,91 a vegyesfém $[\text{PtPd}]^{2+}$ komplexre vonatkozóan). Adott nitrogéndonor ligandumot tekintve ezek a különbségek nem haladták meg az egy logaritmusegységet. Mindezek azt mutatják, hogy a palládium(II) környezetében jelenlévő donoratomok nagy mértékben befolyásolják a tioétercsoportot tartalmazó ligandumok iránti affinitást. A stabilitási állandókban mutatkozó különbségeket jól szemléltetik a 19.b, és 21. ábrán feltüntetett eloszlásgörbék, amelyek a PdL-uridin-AcMet rendszerek pH függő részecskeeloszlását mutatják a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]^{2+}$ esetén.

Az eloszlásgörbék alapján azt mondhatjuk hogy savas közegben a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ közel 100%-a vegyesligandumú komplexben található, ugyanakkor a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]^{2+}$ esetén a szabad kiindulási komplexek is jelentős mennyiségben (~20, illetve ~30%) megtalálhatók hasonló körülmények mellett. Hasonló tapasztalatokat rögzítettek Karkalić és munkatársai a $[\text{Pd}(\text{terpy})\text{Cl}]^+$ komplexszel végzett kinetikai mérések során, ahol megfigyelték hogy metanol – víz 95% – 5% elegyében még ligandumfelesleg mellett sem mutatható ki a koordinatív kötés kialakulása.¹⁶⁶

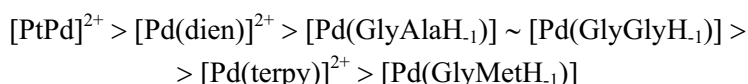


21. ábra

A $[\text{Pd}(\text{GlyMet})] - \text{uridin} - \text{AcMet}$ (a) és a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+} - \text{uridin} - \text{AcMet}$ (b) 1:1:1 rendszerek eloszlásgörbéi

$$c_{\text{Pd}} = c_{\text{uridin}} = c_{\text{AcMet}} = 0,004 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$$

A táblázat adatai alapján a tioétercsoportot tartalmazó ligandum koordinációjára a következő stabilitási sort írhatjuk fel:



A stabilitási állandókban mutatkozó különbségek értelmezéséhez több tényező hatását együttesen kell figyelembe venni. A kiindulási komplex, illetve a koordinálódó ligandum töltésének a stabilitási állandókra gyakorolt hatását már korábban láttuk, így elsőként vizsgáljuk meg ebből a szempontból az adatokat. A két triamin-, valamint a vegyesfémkomplex két pozitív töltéssel rendelkezik, míg a három dipeptidkomplex semleges. Egy elektrónpár donor Lewis-bázis koordinációja elektrosztatikai megfontolások alapján a két pozitív töltésű kiindulási komplexek esetén kedvezőbb. A stabilitási sor töltés szerinti szétbontása azonban még mindig nem magyarázza a nagy különbségeket, hiszen az azonos töltésű komplexek esetén is több mint egy logaritmusegységnyi különbség van a stabilitási állandók értékében, így további elemzés szükséges. A következő szempontként vizsgáljuk meg a tioéterligandumok koordinációjának sztérikus feltételeit. A két aminkomplex röntgenszerkezetét már bemutattuk, amelyből kiderült, hogy az egymással *transz* pozícióban levő nitrogének és a központi fémion közel azonos szöget zárnak be egymással, azonban a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ esetén az aromás gyűrű *orto* helyzetben elhelyezkedő hidrogénjei meggátolhatják egy ligandum koordinációját a szabad pozícióban. $[\text{Pt}(\text{terpy})]^{2+}$ esetén már megfigyelték ezt a sztérikus gátlást (lásd a 2.5.4. fejezetet), ahol a tioétercsoport nemkötő elektrónpárja miatt volt gátolt a koordinatív kötés létrejötte. Ezzel a tényezővel a palládium(II)származék esetén is számolnunk kell, de figyelembe kell vennünk azt is, hogy a vegyesfémkomplex esetén is igen zsúfolt a fémion környezete, ennek ellenére itt mérhető a legnagyobb stabilitási állandó. A tioéterligandumú, illetve a vegyes hidroxokomplexek stabilitási állandóit együttesen vizsgálva azt figyelhetjük meg, hogy az azonos töltésű kiindulási komplexek esetén kapott értékek pontosan ellenkező sorrendben követik egymást; nevezetesen minél erősebb egy komplex hidrolízisre való hajlama, annál kisebb az affinitása a tioéterligandumhoz. Az N-acetil-metionin tioéter kénatomja a szoft donorok, míg a hidroxidion a hard ligandumok közé sorolható. Az ellentétes tendenciából arra következtethetünk, hogy a fémion szoft karaktere eltérő a különböző $[\text{PdL}]$ kiindulási komplexekben, így más-más erősséggel koordinálnak szoft és hard típusú donorcsoportokat. Ezt a feltételezést látszik alátámasztani

néhány oxigéndonor ligandummal végzett mérési eredmény is. A vizsgálatok során a karboxilát és a fenolát oldalláncok koordinációját vizsgáltuk ecetsav, N-acetil-glicin, illetve N-acetil-tirozin és N-acetil-tirozin-amid felhasználásával. Mind a pH-potenciometriás, mind az ^1H NMR mérések azt mutatták, hogy a karboxilát oldallánc egyik ligandum esetén sem koordinálódik a fémcentrumokhoz, a titrálási görbék a ligandumok deprotonálódásával és a fémkomplexek hidrolízisével tökéletesen illeszthetők. A fenolos hidroxilcsoportok a karboxiloxigénekhez viszonyítva nagyobb bázicitással jellemezhetők, így várhatóan a komplexképződés is kedvezőbbé válik ezen ligandumokkal. A $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{GlyAlaH}_1)]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]^{2+}$ kiindulási vegyületek mindegyikénél kimutatható volt 1:1 összetételű komplex keletkezése, melyben a fenolátcsoport koordinálódik a fémcentrumhoz. A kapott stabilitási szorzatokat a ligandumok protonálódási állandóival együtt a 8. táblázatban gyűjtöttük össze.

8. táblázat

A különböző monofunkciós [PdL] származékok fenolátligandumokkal alkotott komplexeinek stabilitási állandói ($\lg\beta$), valamint a fenolátcsoportok pK értékei ($t=25^\circ\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}\text{ KNO}_3$)

Ligandum	pK	$[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$	$[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$	$[\text{Pd}(\text{GlyAlaH}_1)]$	$[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$
AcTyr	9,90(1)	4,43(2)	5,68(9)	3,15(4)	3,59(3)
AcTyrNH ₂	9,70(2)	4,17(7)	4,82(8)	3,02(8)	3,39(5)

A számolt adatok elemzését – a korábbi tapasztalatokra építve – itt is a kiindulási komplexek töltésének figyelembevételével célszerű elvégezni. Elsőként azt figyelhetjük meg, hogy adott [PdL] esetén az N-acetil-tirozinnal alkotott komplexek stabilitása minden esetben nagyobb. Ez az eltérő töltésviszonyokkal értelmezhető, hiszen a ligandum karboxil oldallánca a komplexképződés pH-tartományában deprotonált formában található, míg az amidszármazék esetén ez a plusz negatív töltés nincs meg, így a koordináció is gyengébb. Adott ligandumot tekintve viszont azt mondhatjuk, hogy a komplexképződés azon [PdL] monofunkciós asszociátumok esetén a kedvezőbb, melyeknél a hidrolízisre való hajlam is nagyobb. Ez az aromás nitrogéneket, illetve a tioéter kénatomot tartalmazó $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$ komplexek esetén tapasztalható. Ezek az eredmények tehát arra engednek következtetni, hogy a szoft tioéterként donoratom iránt mutatott affinitást

nagymértékben befolyásolja a fémion környezetében kialakuló elektroneloszlás. Ennek további bizonyítékaul szolgáltak a kalorimetriás mérések során kapott eredmények. A kísérletben a komplexképződést kísérő entalpiaváltozást határoztuk meg $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{GlyAlaH}_1)]$ és $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$ esetén, az N-acetil-metionin tioéter és az 1-metil-citozin nitrogéndonor ligandumokat felhasználva. Méréseinkhez igyekeztünk olyan körülményeket teremteni, amelyek között az 1:1 összetételű komplexek a legnagyobb mennyiségben képződtek, illetve az egyéb folyamatok (hidrolízis, többmagvú komplexek keletkezése) számottevő mértékben még nem játszódtak le. A kapott adatokat a 9. táblázatban foglaltuk össze.

9. táblázat
A $[\text{PdL}]$ AcMet és MeC ligandumokkal lejátszódó komplexképződési folyamatait kísérő entalpiaváltozások (kJ/mol)

$[\text{PdL}]$	MeC	AcMet
$[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$	-38,5	-38,8
$[\text{Pd}(\text{GlyAla})]$	-33,1	-38,0
$[\text{Pd}(\text{GlyMet})]$	-32,8	-21,2

A táblázatban feltüntetett értékek világosan mutatják, hogy a komplexképződés minden esetben exoterm folyamat, amely a koordinatív kötés kovalens jellegére mutat rá mindkét ligandummal. A nitrogéndonor 1-metil-citozinra számított adatok azonban közelebb vannak egymáshoz mint a tioéterligandum esetén, ami jó összhangban van azzal, hogy a stabilitási állandók sem térnek el lényegesen egymástól a különböző kiindulási fémkomplexek esetén (3. Táblázat). A $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ komplexre mért nagyobb negatív értékek az asszociátumok eltérő töltésével magyarázhatóak. A tioéterligandumnál tapasztalható nagyobb mértékű különbségek azonban már nem értelmezhetőek csupán az eltérő töltések figyelembevételével. A $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$ -re kapott kisebb negatív érték azt mutatja, hogy a kialakuló koordinatív kötés kovalenciája is kisebb, amely a monofunkciós fémkomplexek eltérő elektroneloszlására utal.

Annak eldöntése érdekében, hogy az említett tényezők közül (töltés, elektroneloszlás, szterikus feltételek) melyiknek van nagyobb hatása a stabilitási állandóra, méréseinket a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ komplexképző sajátságának vizsgálatával is kiegészítettük.

4.1.2. A palládium-dipikolilamin komplexképződési folyamatai

A kiindulási komplex szerkezetét 3.2. fejezetben mutattuk be, és a krisztallográfiai adatok, valamint a kötémódok alapján összehasonlítottuk a másik két triamin-komplexszel. Az irodalomban a vegyület koordinációs sajátságait még nem írták le, így érdemes volt megvizsgálni, hogy a hidrolitikus folyamatokban, illetve a nitrogén és kéndonor ligandumokkal történő komplexképződési reakcióiban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ -hez vagy a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ -hez hasonlít-e.

4.1.2.1. Hidrolitikus folyamatok

Hasonlóan a többi monofunkciós palládium(II) komplexhez, ebben az esetben is a negyedik koordinációs helyen található vízmolekula deprotonálódása megy végbe az oldat bázissal történő titrálása során ($\text{pH} \sim 11,5$ -ig), és $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{OH})]^+$ összetételű vegyes hidroxokomplex keletkezik. A



folyamat $\lg \beta = 6,67$ értékkel jellemezhető, amely a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ hidrolízisállandói közül (6,25, ill. 6,91) az utóbbihoz esik közelebb. Ez arra utal, hogy a hidrolízisre való hajlamot elsősorban a fémion körüli elektroneloszlás határozza meg, amely a koordinációs szférában található donoratomok minőségének a függvénye.

4.1.2.2. Komplexképződés nitrogéndonor ligandumokkal

Már korábban láttuk, hogy a koordinációs szférában található donoratomok megváltoztatásával egyes nitrogéndonor ligandumok (1-MeC, AcLys) irányába mutatott affinitás jelentős mértékben befolyásolható, míg más esetekben a stabilitási állandókban, illetve a fémioneloszlásban található különbségek jóval kisebbek. Érdekes tehát megvizsgálni azt, hogy a „köztes” triamin ligandum milyen változásokat eredményez a komplexképződési sajátságokban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, illetve a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ -hez viszonyítva. A korábbi munkákhoz hasonlóan itt is az N(3) donor uridin, 1-metil-uracil, 1-metil-citozin, az N(1)/N(7) koordinációra képes 9-etil-guanin, az imidazol nitrogéneket tartalmazó N-acetil-hisztidin illetve N-acetil-hisztamin, valamint a nagy pK-jú aminocsoporttal rendelkező N-acetil-lizin

ligandumokat vontuk be a vizsgálati körbe. Az egyes rendszerek leírásakor segítséget nyújtottak a korábbi esetekben felállított modellek, melyek felhasználásával a 10. táblázatban összegyűjtött adatokat nyertük. A táblázatban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ illetve a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ megfelelő adatait is feltüntettük.

10. táblázat

A három triaminszármazék nitrogéndonor ligandumokkal alkotott komplexeinek stabilitási állandói ($\lg\beta$)
($t=25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}\text{ KNO}_3$)

ligandum	részecske	$[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ *****	$[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$	$[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ *****
Uridin	MU	8,47	8,90(1)	8,29
1-metil-uracil	MU	8,56	9,26(1)	8,42
1-metil-citozin	MC	5,62	5,84(1)	4,60
	$\text{M}_2\text{CH}_{.1}$	-	1,76(21)	3,38
9-etil-guanin	MGH	15,74	15,06(7)	15,37
	MG	8,20	8,11(8)	8,44
	M_2G	14,68	14,95(6)	14,56
N-acetil-hisztidin	MAH	10,38	11,58(5)	-
	MA	9,65	8,47(4)	7,06
	$\text{M}_2\text{AH}_{.1}$	6,86	6,99(7)	5,03
N-acetil-hisztamin	MA	7,50	7,72(1)	6,68
	$\text{M}_2\text{AH}_{.1}$	4,80	6,13(5)	3,69
N-acetil-lizin	ML	7,88	-	-

ref. 88.

Az N(3) donor ligandumokat összehasonlítva – a korábbi tapasztalatokkal összhangban – az uridin és az 1-metil-uracil között csak minimális különbségek tapasztalhatók, mindkét esetben 1:1 sztöchiometriájú komplex képződését sikerült leírni. Az 1-metil-citozin azonban az előzőeknél jóval stabilabb komplexet képez, amely a kisebb pK-nak köszönhetően már a savas tartományban is jelentős mennyiségben jelen van. A koordináció kedvező mivoltát jelzi a kis ($\lg\beta\text{-pK}$) érték is. A semleges pH-tartományban itt is lejátszódik a ligandum exociklikus aminocsoportjának deprotonálódása és koordinálódása a központi fémionhoz,

különösen fémfölösleg esetén. A keletkező kétmagvú komplex stabilitási állandója azonban kisebb mint a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ hasonló M_2CH_1 összetételű részecskéjére számolt érték. Ez arra utal, hogy a kétmagvú részecske képződését ebben az esetben is elősegíti az aromás gyűrűk közötti stacking kölcsönhatás kialakulása, ugyanakkor a stabilizáló tényező kisebb mint a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ komplexénél. Ennek oka, hogy az aromás gyűrűk száma kisebb a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ fémkomplexben, így természetesen a közöttük kialakuló kölcsönhatás is kisebb mértékű lehet.

A 9-etil-guanin purinvázis ligandum esetén sem a fémioneloszlásban, sem a részecskék stabilitási szorzataiban nem mutatkozik lényeges különbség. Savas közegben a koordináció a kisebb pK-jú N(7) donorcsoporton kezdődik. A pH növelésével már semleges tartományban végbemegy az 1-es számú nitrogén deprotonálódása és koordinációja, és 1:1 „fém”-ligandum arány mellett is számottevő koncentrációban kétmagvú (M_2G) komplex keletkezése mutatható ki. Az N(1) kötött monokomplex kizárólag a nagyobb pH-értékeknél jelenik meg, azonban fémfölösleg esetén e részecske képződése teljes mértékben visszaszorul. A fémion környezetének változása tehát csak kis mértékben befolyásolja a purinvázis nukleobázis koordinációját, minden esetben nagy stabilitású komplexek képződését lehet kimutatni. A két jól koordinálódó donorcsoportnak köszönhetően a ligandum gyakorlatilag a teljes pH tartományban koordinált formában található függetlenül az egyéb donortatomok jelenlététől.

A három aminosavszármazék közül az N-acetil-lizin volt az, amelyik esetén jelentős különbség volt az eltérő környezettel rendelkező fémionokkal való komplexképződési folyamatokban. A jelenlegi vizsgálatok azt mutatják, hogy a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ -hez hasonlóan a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ esetén sem kedvező a nagy pK-jú ϵ -aminocsoport koordinációja, a regisztrált titrálási görbe a ligandum karboxil- és aminocsoportjának deprotonálódásával, valamint a vegyes hidroxokomplex képződésével jól leírható. Ez a tapasztalat szintén azt látszik alátámasztani, hogy a komplexképződés termodinamikai paramétereire elsősorban a fémion körül megvalósuló elektroneloszlás van hatással.

A két másik vizsgált nitrogén-donor aminosavszármazék az N-acetil-hisztidin és N-acetil-hisztamin imidazolcsoportja a korábbi komplexek esetén is jól koordinálódó oldalláncnak volt mondható, és ez a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ monofunkciós komplexnél sincs másként. A donorcsoport a lizin oldalláncához viszonyítva ~3 egységgel kisebb pK-val rendelkezik, így a komplexképződés már abban a pH-tartományban megindulhat, ahol a fémkomplex hidrolízise még nem számottevő. A

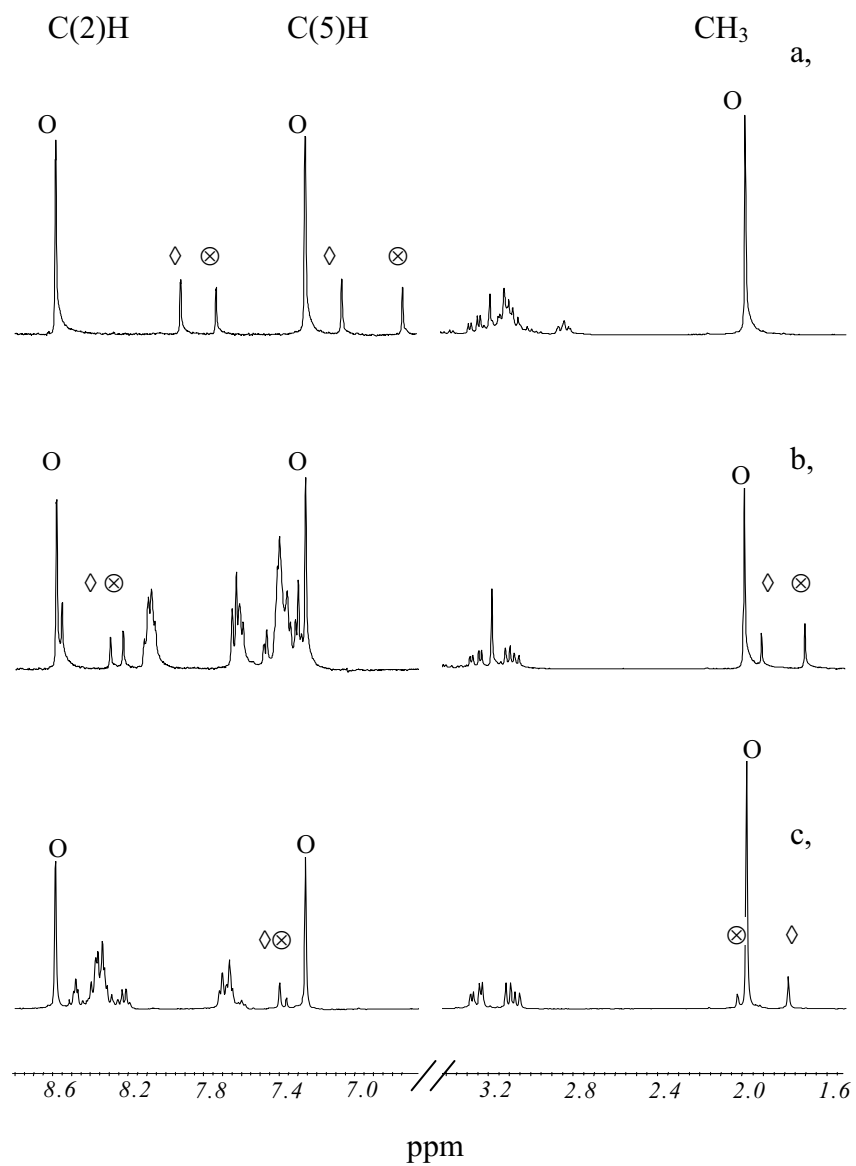
mért adatok azt mutatják, hogy a koordináció már igen savas közegben elkezdődik, és stabilis 1:1 összetételű „törzskomplex” képződése mutatható ki. A pH növelésével – a korábbi mérésekkel párhuzamban – itt is lejátszódik egy lúgfogyasztó folyamat, különösen a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ fölöslege esetén. Ez a folyamat egyértelműen hozzárendelhető az imidazolgyűrű pirrol típusú nitrogénjének deprotonálódásához és koordinációjához. A kétmagvú komplex keletkezése ebben az esetben is átfed a vegyes hidroxokomplex képződésével, amely különösen nehézkessé teszi a rendszer kvantitatív egyensúlyi értékelését, ezért a táblázatban feltüntetett állandó csak tájékoztató jellegű. Az N-acetil-hisztidin esetén a nem koordinálódó karboxilcsoport a komplexképződés kezdetekor még protonált formában van, így a rendszer leírásakor protonált komplexek képződése is megfigyelhető. A komplexek szerkezetének feltárásakor azonban figyelembe kell venni, hogy a tautomer folyamatoknak köszönhetően az imidazolcsoport mindkét nitrogénje alkalmas proton illetve fémion megkötésére.^{88,167-169} Mivel a ligandum – a kétmagvú komplexképződési folyamattól eltekintve – monodentát módon kapcsolódik a fémionhoz, elvileg mindkét csoport koordinációjára lehetőség nyílik, ha azt valamilyen geometriai tényező nem zárja ki. Korábban már a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ illetve a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ esetén is sikerült a kötési izomerek jelenlétét kimutatni mindkét ligandummal.^{88,169} Mivel a két izomer képződése azonos pH-effektussal jár, így a pH-potenciometria nem alkalmas az egyes részecskék mennyiségének meghatározására. Azonban az N(1), illetve az N(3) donoratomok koordinációja eltérő elektroneloszlást eredményez az aromás imidazolgyűrűben, így az ^1H NMR spektroszkópia a C(2)H és C(5)H protonok kémiai eltolódásán keresztül alkalmas lehet az izomerek megkülönböztetésére. Appleton és munkatársai a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, illetve a $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ hisztidin származékokkal alkotott komplexeit tanulmányozták ^1H NMR spektroszkópiás technikával. A $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ -t tartalmazó mintákban az NMR-aktív Pt magok és a protonok közötti csatolási séma alapján az egyes kötési izomerekhez sikerült hozzárendelni a spektrum csúcsait. Több hisztidinszármazékkal elvégezve a vizsgálatot azt tapasztalták, hogy mind a C(2)H, mind a C(5)H protonokra az N(3) kötési izomer rendelkezik nagyobb kémiai eltolódású NMR csúccsal. Azt is megfigyelték, hogy ha a ligandum protonálódásra alkalmas csoportot is tartalmaz, akkor az N(1)-N(3) kötési izomerek aránya pH függést mutat. A $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ -t és a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ -t tartalmazó minták NMR spektrumai – a csatolástól eltekintve – nagyon hasonlóak, az egyes jelek kémiai

eltolódása is legfeljebb 0,05 ppm-mel tért el egymástól, így a csúcsokat hasonló módon rendelték az egyes részecskékhez.¹⁶⁹

Vizsgálataink során a három aminokomplex ($[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$) N-acetil-hisztidinnel való kölcsönhatását tanulmányoztuk azonos, ~4,4-es pD-értéken. A többmagvú komplexek képződését, illetve a hidrolízist ligandumfelesleg alkalmazásával szorítottuk vissza. A kapott spektrumokat a 22. a, b, és c, ábrán tüntettük fel.

$[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ esetén az izomerek jelenlétét kizárólag a C(5)H és C(2)H protonokon tudjuk követni, az acetilcsoport metil-protonjai egy jelet szolgáltatnak. Az egyes jelek integrálásával az N(1), illetve az N(3) kötött komplexek aránya 1:1,25, amely jó egyezést mutat a korábban meghatározott közel 1:1 mólarányhoz. N-acetil-hisztamin ligandumot használva ugyanazon körülmények között az arány 2,1:1-re módosul. Az N-acetil-hisztidin ligandum esetén csak kis pD-értékek (~2) mellett mértek hasonló izomerarányt,¹⁶⁸ ahol a karboxilátcsoport még protonált formában található. Ilyen körülmények mellett a koordinálódó ligandum azonos töltésű az N-acetil-hisztaminnal, így valószínűleg az izomerarány kialakulásában a töltésnek nagy szerepe van.

A $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ esetén a koordinációs szférában eleve jelenlévő aromás ligandum protonjai átfednek a C(2)H illetve C(5)H protonok valamelyikével, azonban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ -nel ellentétben az AcHis metilcsoportjai a különböző izomerekben különböző kémiai eltolódású jeleket szolgáltatnak. Mind az aromás, mind a metilcsoportok jeleit integrálva a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ esetén a két izomer aránya a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ -nel közel azonos (1:1,1), míg a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ -t tekintve az N(3) kötött komplexek aránya jóval nagyobb (1:2, N(1):N(3)), amelyet már korábban is leírtak.⁸⁸ Ez utóbbi tapasztalatok azt mutatják, hogy az eltérő elektroneloszlás és a különböző szterikus tényezők is befolyásolják az imidazolcsoport nitrogénatomjainak koordinációját.



22. ábra

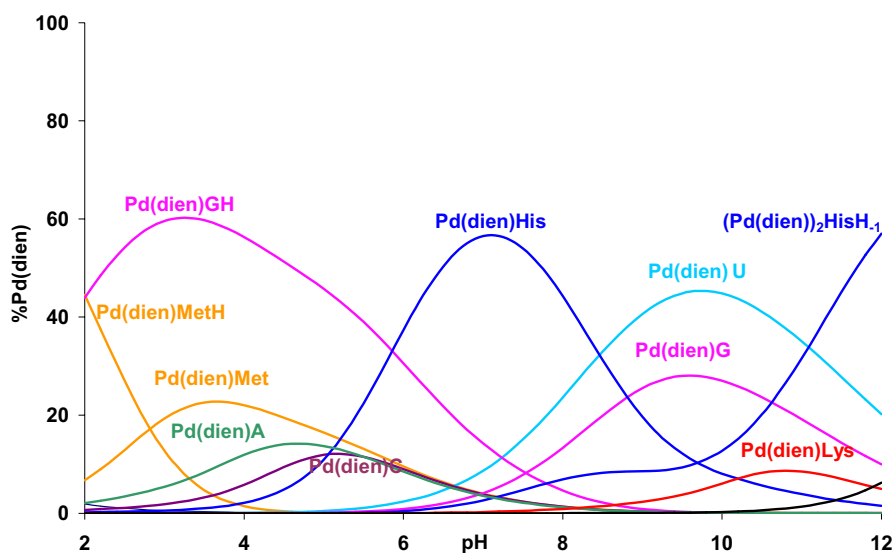
A $[\text{PdL}] - \text{AcHis}$ 1:5 rendszerek ^1H NMR spektrumai
(L = dien (a), dipic (b), terpy (c))

(O: szabad ligandum, $\diamond$: N(3) kötési izomer, $\otimes$: N(1) kötési izomer)

4.1.2.3. Az N-acetil-metionin koordinációja

A $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ komplexképző sajátosságait tanulmányozva eddig az derült ki, hogy a hidrolízist és a nitrogéndonor ligandumok koordinációját elsősorban a központi fémion körül megvalósuló elektroneloszlás határozza meg. Kérdés az, hogy a tioétercsoport iránti affinitás – amely jelentős különbségeket mutatott a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ illetve a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ kiindulási fémkomplexeknél – szintén hasonló tényezőkkel magyarázható-e. Az N-acetil-metionint tartalmazó vegyesligandumú komplexek stabilitási állandóit a korábban alkalmazott segédligandumos módszerrel határoztuk meg. A modell felállításakor ugyancsak azt tételeztük fel, hogy – a többi kiindulási fémkomplexhez hasonlóan – a tioéter kénatom lép be a fémion negyedik koordinációs helyére, melynek során $[\text{Pd}(\text{dipic})\text{SH}]^{2+}$ protonált és $[\text{Pd}(\text{dipic})\text{S}]^+$ komplexek keletkeznek. Uridin segédligandum mellett a protonált komplexre 5,79(3), míg a nem protonált karboxilát oldalláncot tartalmazó asszociátumra 3,41(2)-es stabilitási szorzatot ($\lg\beta$) számítottunk. Ezek az értékek ugyancsak jóval alacsonyabbak, mint pl. a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ -re számított állandók, az adatok a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ -re kapott eredményekhez esnek közelebb. Így a tioétercsoport koordinációjára is elmondható, hogy a komplexek stabilitására legnagyobb hatással a fémion körüli elektroneloszlás, és a koordinációs szférában jelenlévő ligandumok sztérikus tulajdonságai vannak. Ily módon lehetőség nyílik arra is, hogy a kiindulási komplex szerkezetének módosításával a koordinatív kötések erősségét szelektív módon befolyásoljuk.

Végezetül vizsgáljuk meg, hogy a tioétercsoportot tartalmazó ligandumok képesek-e versengeni a fémion megkötésében, ha egyéb nitrogéndonor ligandumok is jelen vannak az oldatban. Korábban már összehasonlítottuk a különböző N-alkil-nukleobázisok, illetve N-acetil-aminosavak komplexeinek egymáshoz viszonyított stabilitását (18. ábra), most nézzük meg milyen változást okoz, ha a rendszerben megtalálható a tioéterdonor AcMet ligandum (23. ábra).



23. ábra

Az N-acetil-metionin ligandum hatása a multikomponensű rendszerre
 (Met=N-acetil-metionin, A=9-metil-adenin, G=9-etil-guanin, C=1-metil-citozin,
 His=N-acetil-hisztidin, U=uridin, Lys=N-acetil-lizin)

$$(c_{[\text{Pd}(\text{dien})]} = c_{\text{ligandum}} = 4 \cdot 10^{-3})$$

Az ábra jól szemlélteti, hogy a kéntartalmú ligandum jelenléte a rendszerben csak a savas pH-tartományban módosítja kismértékben a részecskeeloszlást, míg fiziológiás körülmények mellett – ekvimoláris koncentrációviszonyok esetén – gyakorlatilag nem befolyásolja azt. A $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{GlyMetH}_1)]$ esetén – a kisebb stabilitási állandókat figyelembe véve – a hatás méginkább elhanyagolható. Ebből arra következtethetnénk, hogy a kéntartalmú ligandumok nem vesznek részt a palládium(II)- (és a hasonló tulajdonságú platina(II)-) komplexek megkötésében, azonban a kapott adatok kizárólag a termodinamikai végállapotot tükrözik. A rendszer teljes megismeréséhez így annak kinetikai leírása is szükséges, melyet később, a 4.3. fejezetben tárgyalunk.

4.2. A bifunkciós palládium(II)-komplexek koordinációs sajátosságai

A ciszplatin és a többi platinatartalmú daganatellenes készítmény hatásának nagyon fontos feltétele, hogy a fémkomplex két szabad koordinációs hellyel rendelkezzen. Így a tényleges hatásmechanizmus feltárásához hasonló szerkezetű modellvegyületek széles körét tanulmányozták. Ahogy azt a monofunkciós komplexek esetén láttuk, a rendszerek teljes jellemzéséhez a termodinamikai és kinetikai paraméterek egyaránt szükségesek. A koordinációs helyek számának növekedése azonban nagyban megnehezíti a fenti adatok meghatározását a rendszerek bonyolultsága miatt, így termodinamikai leírással csak ritkán találkozunk az irodalomban. Vizsgálataink során a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ hidrolízisét, valamint kén- és nitrogéndonor ligandumokkal alkotott vegyesligandumú komplexeit tanulmányoztuk.

4.2.1 A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ hidrolitikus folyamatai

A platinatartalmú gyógyszerek hidrolízise biológiai jelentőséggel bír, ezért a ciszplatin és származékai esetén mind oldat, mind szilárd fázisban részletesen tanulmányozták ezeket a folyamatokat. Az eredmények azt mutatják, hogy a koordinált vízmolekulák deprotonálódása során a mono- és bisz vegyes hidroxokomplexek mellett többmagvú hidroxohidas részecskék is képződnek.^{111,116,117,170} A platina(II) inert jellegéből, valamint a polimerképződés lassú kinetikájából adódóan termodinamikai paraméterek csak ritkán határozhatóak meg, de a megfelelő palládium(II)komplexekkel ezek a folyamatok jól modellezhetők.^{170,171} A modellvegyületek közül a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ hidrolitikus folyamatait tanulmányozták eddig leggyakrabban. Általánosságban elmondható, hogy a mono- és dihidroxo-komplexek mellett e vegyület esetén is megfigyelték a többmagvú $[(\text{Pd}(\text{en}))_x(\text{OH})_x]^{x+}$ részecskék képződését.^{110,170-172} A különböző oligomerek aránya azonban nehezen meghatározható, hiszen képződésük azonos pH-effektussal jár, ezért a modellek felállításánál gyakran elhanyagolták ezen részecskék képződését. Ennek megfelelően az irodalomban fellelhető adatok gyakran ellentmondásosak.^{146,170} Az általunk használt másik modellvegyület, a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ hasonló folyamatai sokkal kevésbé tanulmányozottak, eddig kizárólag monomer vegyes hidroxokomplexek képződését írták le.¹⁷³ Méréseink első szakaszában a két fémkomplex hidrolízisét tanulmányoztuk, felölve a vizsgálatok során alkalmazott koncentráció- és pH-tartományokat.

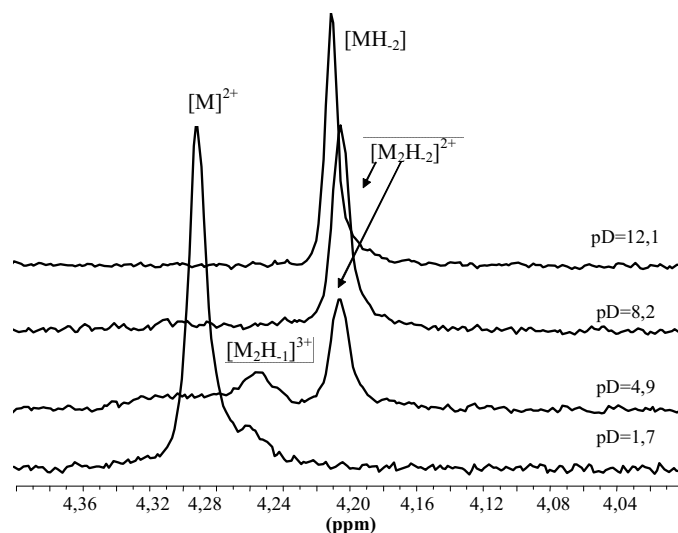
Az oligomerek arányának meghatározásához a titrálásokat több különböző analitikai koncentráció mellett elvégeztük ($1 \cdot 10^{-3} - 10 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$) mindkét fémkomplex esetén. A különböző töménységű minták titrálási görbéit együtt értékelve a 11. táblázatban feltüntetett hidrolízisállandókat nyertük:

11. táblázat

A két bifunkciós palládium(II)komplex hidrolízisállandói ($\lg \beta$)
($t=25^\circ\text{C}$, $I=0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ KNO}_3$)

M	$[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$	$[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$
$[\text{MH}_{-1}]^+$	–	-5,00(4)
$[\text{M}_2\text{H}_{-1}]^{3+}$	-3,04(4)	-2,28(8)
$[\text{M}_2\text{H}_{-2}]^{2+}$	-8,41(2)	-6,59(2)
$[\text{M}_3\text{H}_{-3}]^{3+}$	-11,80(8)	–
$[\text{MH}_{-2}]$	-15,21(2)	-13,79(2)

Mielőtt az adatok részletes elemzéséhez hozzáférnénk, meg kell említeni, hogy a táblázat harmadik sorában feltüntetett $[(\text{PdL})_2(\text{OH})]^{3+}$ (ahol $\text{L}=\text{en}$ vagy pic) hidroxohidas kétmagvú részecskét korábban még nem írták le, azonban hasonló struktúrájú komplex létezését vegyesligandumú rendszerekben már megfigyelték. Az egy hidroxohidat tartalmazó asszociátum modellbe való bevétele az illesztési paraméter csökkenését eredményezte, a regisztrált és az állandók alapján számított titrálási görbék közötti különbség – elsősorban a savas tartományban – jelentős mértékben csökkent. Ez összhangban van az egyensúlyi adatokkal, hiszen a fent említett részecske képződése erre a pH-tartományra jellemző. A komplex létezésének további bizonyítékát adják az ^1H NMR technikával nyert spektrumok, amelyet a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ esetén mutatunk be a 24. ábrán.

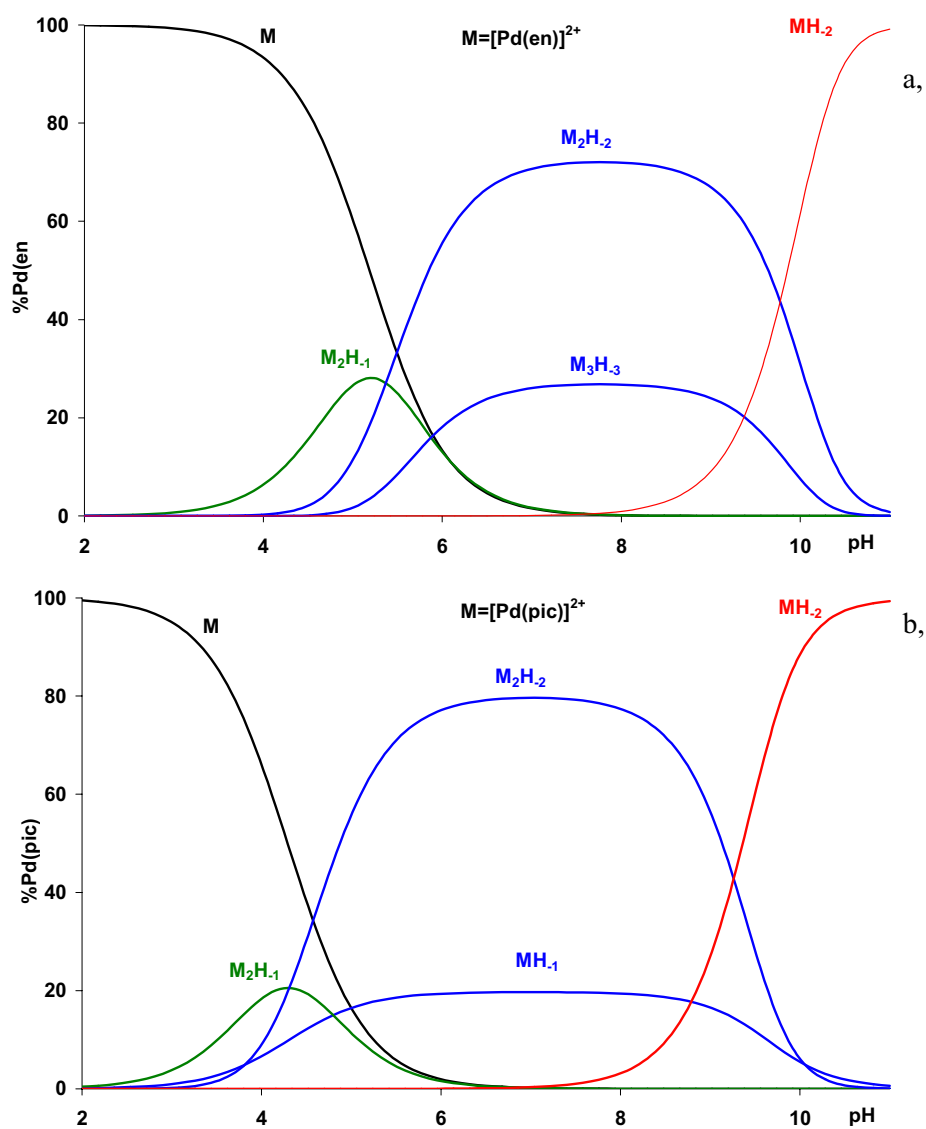


24. ábra

A $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ ($=\text{M}^{2+}$) metilénsoportjának ^1H NMR spektruma különböző pD értékeken
($c=0,01 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$)

A feltüntetett spektrumsorozaton a koordinált pikolilamin metilénsoportjának szingulettjét követhetjük nyomon az oldat pD-jének változásával. Savas körülmények között a komplex teljes mennyisége $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ formában van jelen, ennek megfelelően egyetlen jelet láthatunk a spektrumban. Kis mennyiségű bázis hozzáadására a diakva-komplex jele eltűnik, és két újabb csúcsot láthatunk az ábrán. Közülük a kisebb területű – amelyik csak egy átmeneti pH-tartományban jelenik meg – rendelhető a $[(\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O}))_2(\text{OH})]^{3+}$ részecskehez, míg a nagyobb jel a monohidroxo-komplexhez tartozik, amely – a minta koncentrációját figyelembe véve ($0,01 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$) – dimer formában van jelen. A pD további növelésével ez utóbbi jel intenzitása növekszik, a kisebb pedig nullává válik. A titrálás végén mindkét koordinált vízmolekula deprotonálódása végbemegy, a spektrumban található egyetlen csúcs a $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{OH})_2]$ dihidroxo-komplexhez rendelhető. Hasonló technikával a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ komplexnél is sikerült kimutatni az egy hidroxohidat tartalmazó kétmagvú részecskét.

Ezek után hasonlítsuk össze a két fémkomplex hidrolízisét a táblázatban található értékek alapján. A számszerű adatok mellett az eltéréseket nagyon jól szemléltetik a 25.a, és b, ábrán feltüntetett részecskeeloszlás görbék.



25. ábra

A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (a) és $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (b) hidrolízisekor képződő részecskék eloszlása a pH függvényében ($c_M = 0,004 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)

Az első nagyon fontos különbség az oligomerekben található, nevezetesen $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ esetén az alkalmazott koncentrációtartományban a monomer monohidroxo-komplex mennyisége a pH-metria kimutatási határa alatt van, ehelyett dimer és trimer hidroxohidas részecskék létezését sikerült leírni. A pH 4 - 6 tartományban megjelenő monohidroxohidas kétmagvú részecskétől eltekintve hasonló koncentrációeloszlást határoztak meg Martin és munkatársai is.^{170,171} A $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ -t tartalmazó mintákban az aromás ligandum nagyobb térkitöltése miatt a többmagvú komplexek képződése visszaszorul, az 5-9-ig terjedő pH tartomány monomer-dimer egyensúllyal írható le.

A másik lényeges eltérés a koordinált vízmolekulák savasságában jelenik meg. A koordinációs szférában aromás nitrogén donoratomot tartalmazó $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ esetén a hidrolízisállandók értékei nagyobbak, a deprotonálódási folyamatok 1 pH egységgel hamarabb elkezdődnek. A hidrolízisre való nagyobb hajlamot már korábban a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, a $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ összehasonlításában is megfigyelhettük, ahol a jelenséget a központi fémion eltérő elektroneloszlásával magyaráztuk. A korábbi eredményekkel összhangban tehát azt mondhatjuk, hogy az aromás nitrogénatomok jelenléte a palládium(II) koordinációs szférájában egyértelműen elősegíti a vegyes hidroxokomplexek képződését.

4.2.2. Komplexképződés N(3) donor nukleinbázisokkal

Vizsgálataink során az uridin, 1-metil-uracil, 1-metil-timin és 1-metil-citozin koordinációját tanulmányoztuk 1:1 és 1:2 fémion ($\text{M} = [\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ vagy $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$) – ligandum arányok mellett. A két szabad koordinációs helynek köszönhetően a keletkező asszociátumok szerkezete jóval sokszínűbb, mint azt a monofunkciós palládium(II)komplexeknél megfigyelhettük. Egy szigorúan egyfogú (L) ligandumot tekintve mono- (ML), bisz- (ML_2), vegyes hidroxo- (MLH_1) és hidroxohidas dimer komplexek ($\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_1$) képződésével kell számolnunk. A felsorolt ligandumok közül az első három ebbe a csoportba tartozik, míg az 1-metil-citozin esetén nagyobb pH-kon az exociklikus aminoscsoport deprotonálódásával és koordinációjával a keletkező komplexek szerkezete bonyolultabbá válik, akár polimer struktúrák is kialakulhatnak. Ezek a folyamatok a hidrolízissel is átfedésbe kerülnek, így rendkívül lassúvá válnak. Ezt jelzi az a tény is, hogy míg az első három ligandumot tekintve mindkét fémkomplexnél és mindkét aránynál a teljes pH-tartományban (2-11) mérhető volt a rendszer, addig az 1-metil-citozin esetén pH~5 fölött az

egyensúly még 30 perc alatt sem állt be, amelyet a fokozatosan csökkenő pH érték jelzett. Ennek megfelelően a rendszer egyensúlyi leírása ebben a pH-tartományban már nem lehetséges. Az értékelhető szakaszokból számított stabilitási szorzatokat a következő két, 12. és 13. számmal jelölt táblázatokban tüntettük fel.

12. táblázat

A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ különböző N(3) nukleinbázis származékokkal alkotott
komplexeinek stabilitási állandói ($\lg\beta$)
($t=25\text{ }^\circ\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}\text{ KNO}_3$)

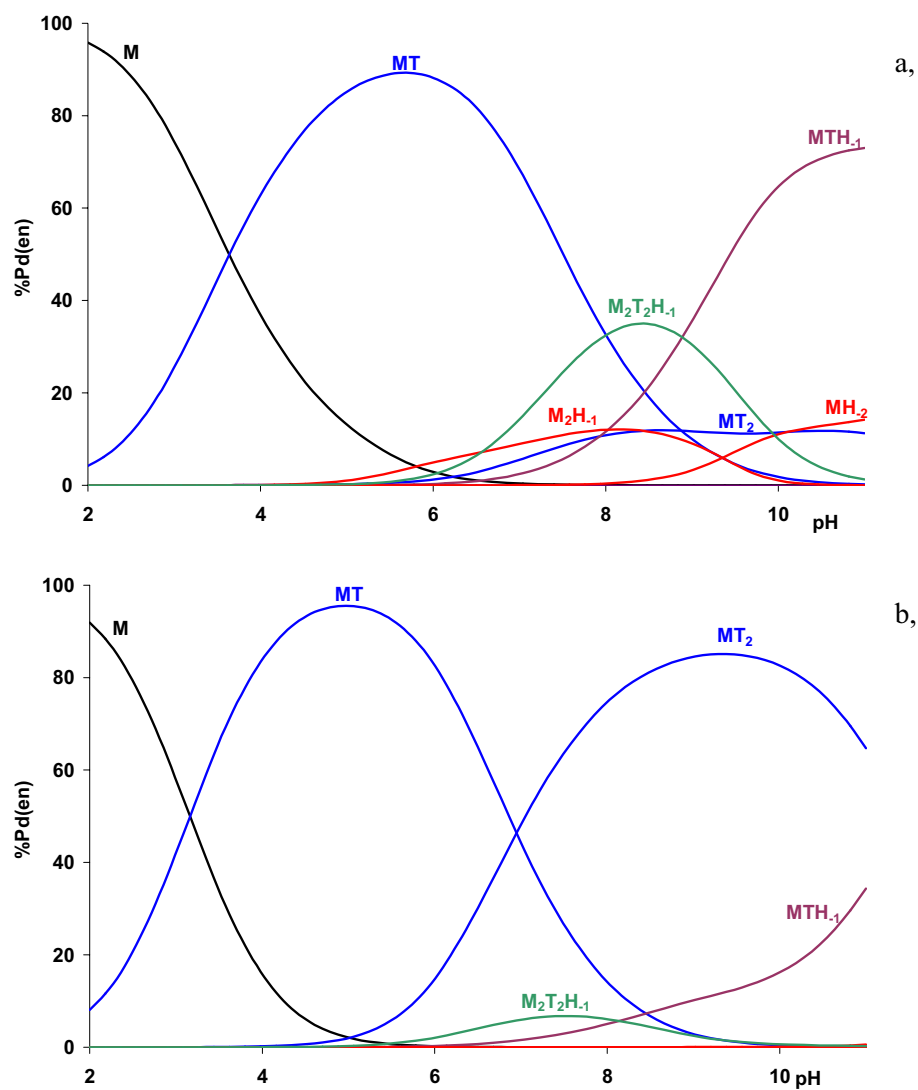
részecske	uridin	1-metil-uracil	1-metil-timin	1-metil-citozin
[HL]	9,09(2)	9,54(4)	9,99(2)	4,64(3)
[ML]	8,98(2)	9,07(1)	9,05(1)	6,13(7)
[ML ₂]	14,80(9)	14,88(4)	14,76(2)	11,44(5)
[MH ₁ L]	1,31(3)	0,54(6)	0,61(2)	0,44(6)
[M ₂ H ₁ L ₂]	12,14(10)	12,58(15)	12,70(7)	10,41(11)
pK – $\lg K_1$	0,11	0,47	0,94	-1,49
$\lg(K_1/K_2)$	3,16	3,26	3,34	0,82
$pK_{\text{MH}_1\text{L}}^{\text{ML}}$	7,67	8,53	8,44	5,69

13. táblázat

A $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ különböző N(3) nukleinbázis származékokkal alkotott
komplexeinek stabilitási állandói ($\lg\beta$)
($t=25\text{ }^\circ\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}\text{ KNO}_3$)

részecske	uridin	1-metil-uracil	1-metil-timin	1-metil-citozin
[ML]	9,20(2)	9,57(1)	9,56(1)	8,07(10)
[ML ₂]	15,09(5)	15,73(4)	15,40(3)	13,35(9)
[MH ₁ L]	1,26(9)	1,84(6)	1,56(4)	2,85(7)
[M ₂ H ₁ L ₂]	13,82(20)	14,58(17)	14,30(9)	14,06(9)
pK – $\lg K_1$	0,11	0,03	-0,43	3,40
$\lg(K_1/K_2)$	3,31	3,41	3,72	2,79
$pK_{\text{MH}_1\text{L}}^{\text{ML}}$	7,94	7,73	8,00	5,22

A három monodentát ligandum koordinációja mindkét fémkomplex esetén hasonló módon megy végbe, a rendszerek részecskeeloszlása között is csak kis különbségek vannak, ezért diagramot csak a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – 1-metil-timin 1:1 és 1:2 rendszerek esetén mutatunk be a 26. a, és b, ábrán.



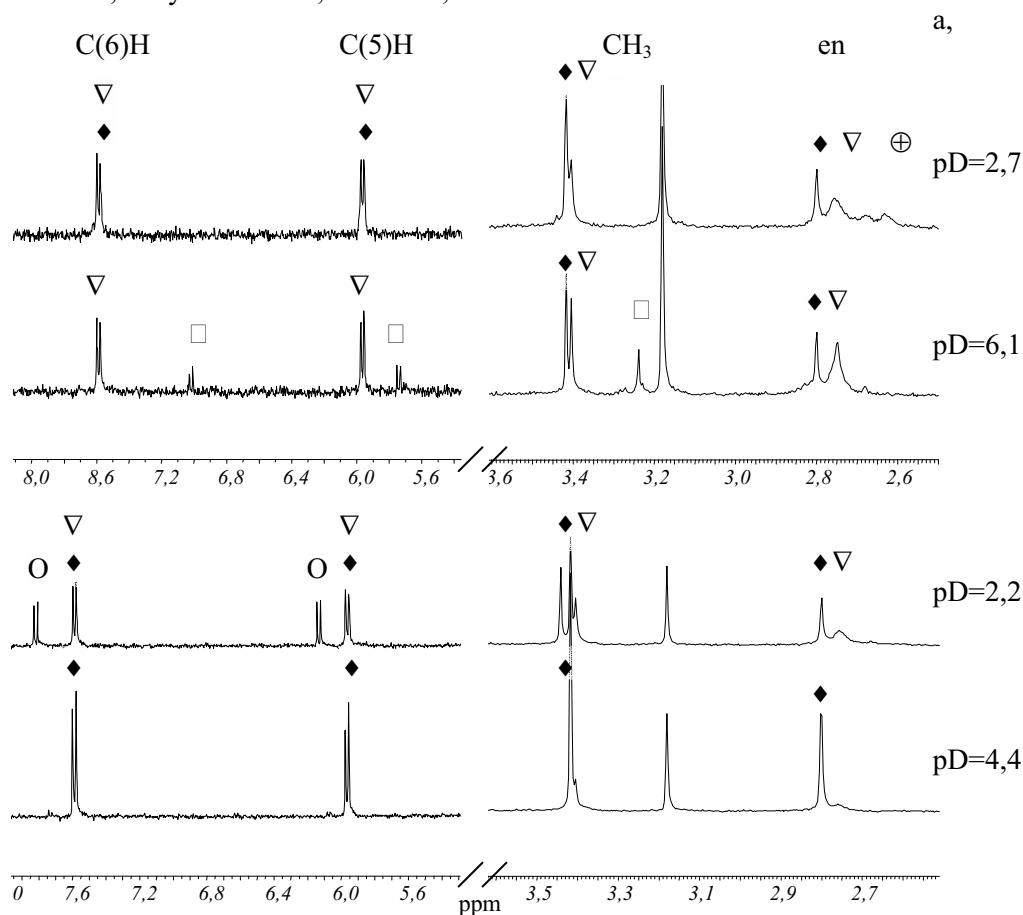
26. ábra

A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (M) – 1-metil-timin (T) 1:1 (a) és 1:2 (b) rendszerek részecskeeloszlás görbéi ($c_M = 0,004 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)

Általánosan elmondható, hogy az ekvimoláris rendszerek esetén a mono- (ML) és vegyes hidroxokomplexek (MLH₁), míg ligandumfőlölség mellett a mono- és biszkomplexek (ML₂) az uralkodó részecskék, amely összhangban van a korábban NMR mérések alapján számított részecskeeloszlással.²⁷ Ezek a mérések egyértelműen igazolták, hogy a koordináció a pirimidinváz N(3) donoratomján keresztül történik minden esetben. Az 1:1 fém – ligandum arányt tekintve, egy szűk pH-tartományban mindegyik ligandum és mindkét fémkomplex esetén megjelenik az [M₂L₂H₁] sztöchiometriájú egy hidroxohidat tartalmazó dimer részecske is, amely a pH növelésével vegyes hidroxokomplexszé (MLH₁) alakul át. A stabilitási szorzatok számszerű értékeit tekintve azt figyelhetjük meg, hogy a [Pd(pic)]²⁺ nukleobázisokkal alkotott komplexei stabilisabbak, mint a [Pd(en)]²⁺ megfelelő asszociátumai. Hasonló tendenciát figyelhettünk meg a [Pd(dien)]²⁺, [Pd(dipic)]²⁺ és [Pd(terpy)]²⁺ összehasonlításban is, így az itt nyert tapasztalatok további bizonyítékát jelentik annak a korábbi megállapításnak, hogy a réz(II)ionhoz hasonlóan a palládium(II) esetén sem kedvező alifás és aromás nitrogéndonor ligandumok egyidejű koordinációja.⁹⁸ Biszkomplexek képződése csak ligandumfelesleg esetén számottevő, hiszen a síknégyzetes geometriát és a ligandumok szerkezetét tekintve nincs olyan stabilizáló tényező, amely elősegítené ezt a folyamatot. Ezt jól tükrözik a származtatott lgK₁/K₂ értékek, amely mind a hat rendszert ([PdL] – N, N=uridin, 1-MeUH, 1-MeTH) tekintve nagynak mondhatók.

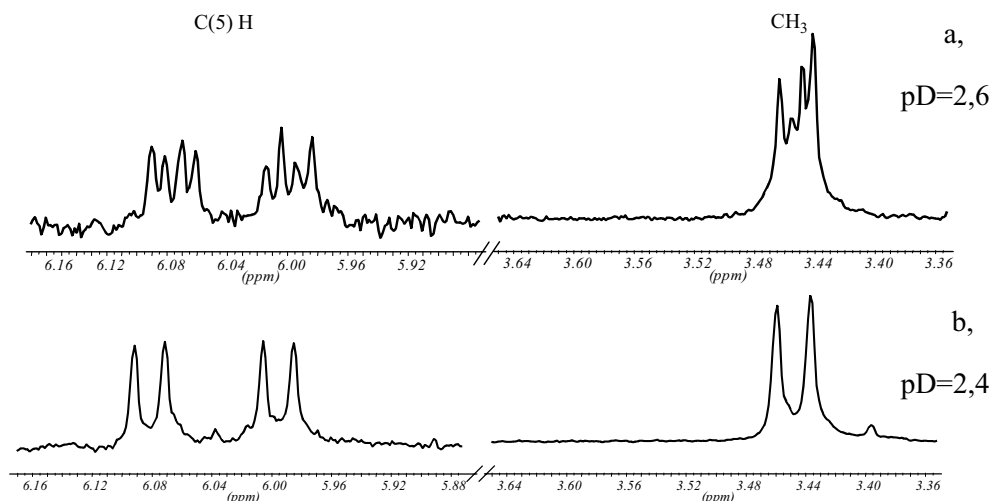
A táblázatokban található stabilitási szorzatokat tovább elemezve megfigyelhetjük, hogy az 1-metil-citozinra vonatkozó adatok a másik három N(3) donor ligandum megfelelő értékeitől lényegesen eltérnek. Elsőként a kiugróan nagy (lgK₁-pK) értékek mutatnak rá arra, hogy a ligandum igen erős fémmegkötő sajátsággal rendelkezik, már igen savas közegben lejátsszódik a proton-fémion kompetíciós reakció. [Pd(en)(H₂O)₂]²⁺ esetén azonban nem csak a monokomplex rendelkezik kiugróan nagy stabilitással, az alacsony lgK₁/K₂ érték alapján azt mondhatjuk, hogy a második ligandum koordinációja is igen kedvező folyamat. Ebből arra következtethetünk, hogy a koordinációs szférában található két 1-MeC között hidrogénkötések alakulnak ki, amelyek stabilizálják a biszkomplexet. Az említett másodrendű kölcsönhatások az exociklikus aminocsoport és a C(2)O karboniloxigének között jöhetnek létre. Emellett a koordinált kelátképző etiléndiamin ligandum aminocsoportja és az 1-metil-citozin C(2)O karboniloxigénjei között is kialakulhatnak hasonló stabilizáló hidrogénkötések. Az előbbinek azonban az a feltétele, hogy a két ligandum egymáshoz viszonyítva fej-láb helyzetben legyen,

amely szerkezetet már korábban a ciszplatin megfelelő komplexénél azonosítottak.¹⁷⁴ A korábbi ligandumokhoz hasonlóan itt is megfigyelhetjük a stabilitási állandó növekedését a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ esetén, ahol a monokomplex képződését elősegíti a pikolilamin aminocsoportja és az 1-metil-citozin C(2)O karboniloxigénje között kialakuló hidrogénkötés. Az etiléndiaminnál nagyobb térkitöltésű pikolilamin azonban kismértékben visszaszorítja a biszkomplex képződését, amelyet a nagyobb $\lg K_1/K_2$ érték jelez. Az említett különbségeket nagyon jól szemléltetik a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – 1-MeC és a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ – 1-MeC 1:1 és 1:2 rendszerek ^1H NMR spektrumai, melyeket a 27. a, b és 28. a, b ábrákon mutatunk be.



27. ábra

A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – 1-metil-citozin 1:1(a) és 1:2(b) rendszerek ^1H NMR spektrumai

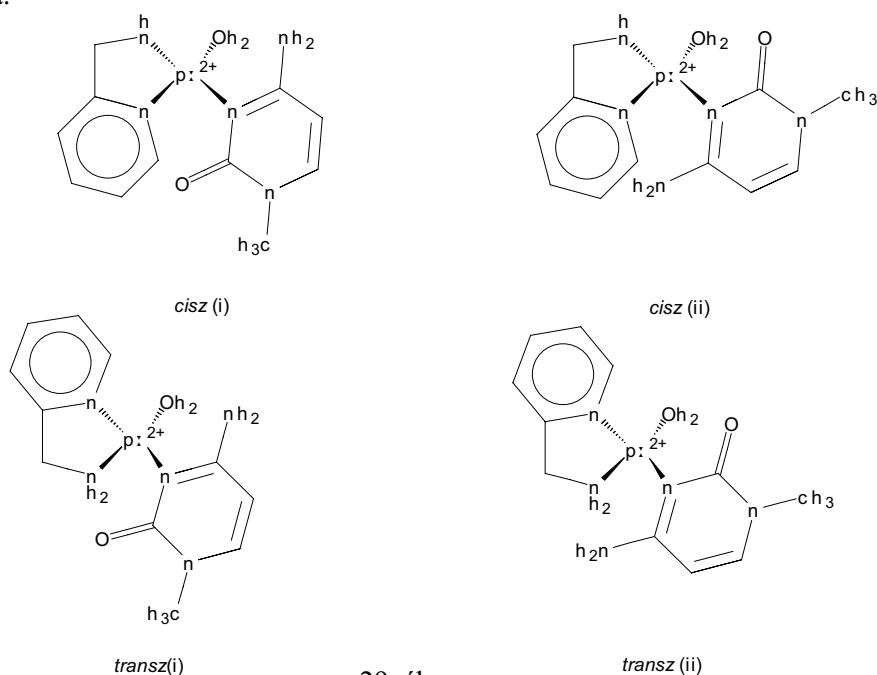


28. ábra

A $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – 1-metil-citozin 1:1(a) és 1:2(b) rendszerek ^1H NMR spektrumai

A $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ 1-metil-citozinnal alkotott komplexeinek kiugró stabilitását mutatja, hogy már igen savas körülmények ($\text{pD}=2,7$) mellett sem mutatható ki a szabad ligandum (O). Az ekvimoláris rendszerben három fémtartalmú részecskefajtát találunk: a szabad $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ ($\oplus$) mellett a mono- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{MeC})]^{2+}$ (∇) és a bisz- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{MeC})_2]^{2+}$ komplex ($\blacklozenge$) van jelen. A biszkomplex megjelenése az 1:1 arányú rendszerben alátámasztja a pH-metriás méréseknél számított alacsony $\lg K_1/K_2$ értéket. A pD növelésével egy új jelcsoport ($\square$) jelenik meg a spektrumban, amely a deprotonálódott exociklikus aminocsoport koordinációjára utal. Ligandumfelesleg mellett csak savas közegben jelenik meg a szabad, protonált ligandumra jellemző jelcsoport, de már ilyen körülmények mellett is kimutatható a mono- és biszkomplekek jelenléte. A minta lúggal való titrálásával a szabad ligandum jele teljesen eltűnik a spektrumból, és csak a biszkomplexre jellemző csúcsokat figyelhetjük meg. A rendszer érdekességéeként említhetjük meg, hogy a ligandum C(5)H és C(6)H protonjai – amelyek az egymással való csatolásuk miatt egy-egy dublettként jelennek meg – nem alkalmasak annak eldöntésére, hogy mono- vagy biszkomplex van e jelen a rendszerben, hiszen azonos kémiai eltolódású csúcsokról van szó. Ugyanakkor a metilcsoport, illetve a koordinált etiléndiamin jelein keresztül információ nyerhető a komplex szerkezetéről.

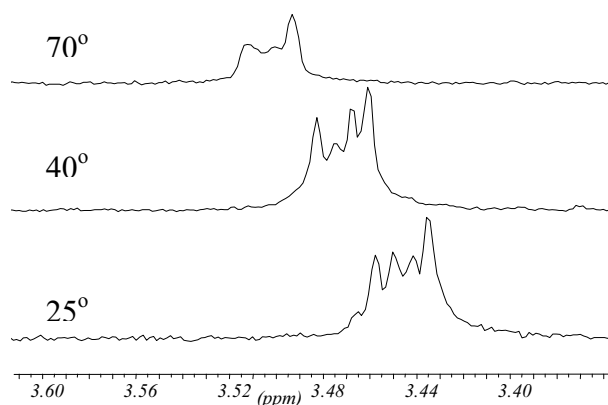
A $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ aromás gyűrűjének mágneses jelei átfedésbe kerülnek az 1-metil-citozin C(6)H proton dublettjével, így a részecskék szerkezetéről a ligandum C(5)H gyűrűprotonjának, valamint metilcsoportjának követésével nyerhetünk információt. Az ekvimoláris rendszerben 2,6-es pD értéken sem a szabad ligandumra, sem a biszkomplekre jellemző rezonanciacsúcsok nem találhatók meg a spektrumban, amely alátámasztja a kiugróan nagy ($\lg K_1\text{-pK}$), valamint a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – 1-metil-citozin rendszerénél számított nagyobb $\lg K_1/K_2$ értékeket. Azonban akár a C(5)H gyűrűproton dublettjét, akár a metilcsoport szingulettjét tekintjük, mindegyik jel négyszeresen jelenik meg. Ez arra utal, hogy a koordinált ligandum négyféle környezetben található meg, azaz négy izomer komplexvegyület létezik. Mivel a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ esetén a két szabad koordinációs hely nem tekinthető egyenértékűnek, így a belépő ligandum az aromás nitrogénatomhoz viszonyítva *cisz* és *transz* pozícióba kerülhet. A nagy térkitöltésű pikolilamin ligandum emellett gátolja a koordinált 1-metil-citozin egységek rotációját, így mindkét izomernek további két rotamere létezik. A négy izomer komplex szerkezetét mutatja be a 29. ábra.



29. ábra

A $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ – 1-metil-citozin rendszerben képződő 1:1 összetételű komplexek izomerjei

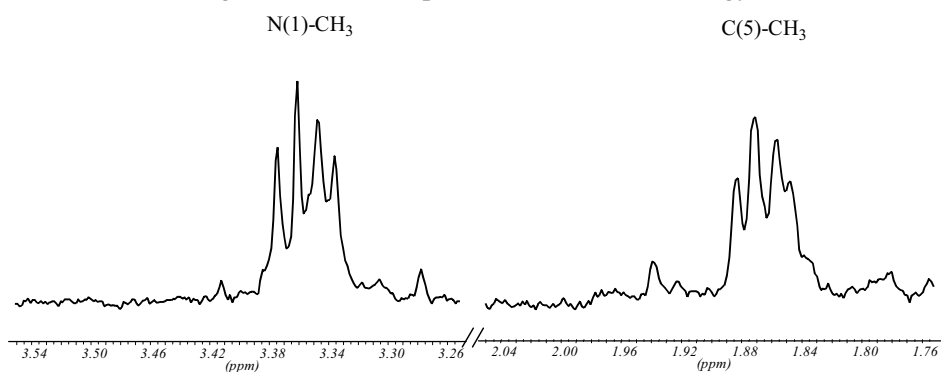
A minta melegítésekor felvett energia elegendő ahhoz, hogy a különböző rotamerek egymásba alakuljanak, így magasabb hőmérsékleten csak két különböző izomer (a *cisz* és a *transz* geometriájú) van jelen az oldatban. Ez a folyamat jól követhető ^1H NMR spektroszkópiával a ligandum metilcsoportján keresztül (30. ábra).



30. ábra

A $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ – 1-metil-citozin ekvimoláris rendszerének hőmérsékletfüggő ^1H NMR spektruma

Hasonló izomereket más ligandumokkal is megfigyelhetünk. 1-metil-timint használva nitrogéndonor ligandumként mindkét metilcsoport szingulettjén megfigyelhető a jelek négyszereződése (31. ábra), amely a 29. ábrán feltüntetett molekulákkal analóg szerkezetű komplexek keletkezésével magyarázható.



31. ábra

A $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ - 1-metil-timin 1:1 rendszer ^1H NMR spektruma

Abban az esetben, ha az 1-metil-citozint feleslegben alkalmazzuk (1:2 arány), az NMR spektrum leegyszerűsödik és csupán kétféle környezetű koordinált ligandum mutatható ki (28.b ábra). Ez nem más, mint a *cisz* és a *transz* pozícióban elhelyezkedő ligandumok jele, amelyek valószínűleg a kedvezőbb fej-láb elrendeződésben találhatók. Ezt a szerkezetet ugyanis a már korábban említett hidrogénkötések stabilizálják.

A táblázatokban feltüntetett értékek alapján még egy fontos különbséget kell említenünk a ligandumokkal kapcsolatban; nevezetesen az [ML] sztöchiometriával felírható komplexek deprotonálódási folyamatait. Ez az első három ligandumot tekintve közel azonos pK-értékkel jellemezhető, amely egyértelműen a vegyes hidroxokomplex ($[MLH_{-1}] = [ML(OH)]$) képződéséhez rendelhető. Az 1-metil-citozin esetén azonban ez az érték jelentősen eltér az előzőektől, ami azt mutatja, hogy a pH~5 körül lejátszódó lúgfogyasztó folyamat nem vegyes hidroxokomplex képződés, hanem az exociklikus aminos csoport deprotonálódása és koordinációja.

4.2.3. Oldalláncban nitrogén donoratomot tartalmazó aminosavszármazékok koordinációja

Ebben a fejezetben a már korábban is vizsgált N-acetil-lizin és N-acetil-hisztidin/N-acetil-hisztamin komplexképződési folyamatait tanulmányozzuk a két bifunkciós fémionnal. A korábbi fejezetben láthattuk, hogy a pirimidinvázis nukleobázisok (uridin, 1-MeUH, 1-MeTH) nagy pK-juk ellenére hatékony fémmegkötőhelynek bizonyultak, a hidrolitikus folyamatokat – különösen ligandumfelesleg mellett – jelentős mértékben képesek voltak visszaszorítani. Az AcLys ϵ -aminocsoportja ~ 1 nagyságrenddel nagyobb protonálódási állandóval jellemezhető ($pK=10,40$), kelátképző helyzetben pedig nem található egyéb donoratom a molekulában. Így várhatóan a komplexképződési folyamat is a nagyobb pH-k felé tolódik el, ahol azonban már a hidrolitikus folyamatok is számottevő mértékűek. Annak ellenére, hogy a rendszer az N(3) donor nukleobázisokkal analóg modellrendszerrel írható le, stabilitási állandót nem tudtunk meghatározni. Ennek oka, hogy a hidrolitikus folyamatok ténylegesen elindulnak a komplexképződés pH-tartománya előtt, így a ligandumnak a hidroxohidas oligomer struktúrákat kellene megbontani, amely rendkívül lassú folyamat, így a rendszer egyensúlyi szempontból nem kezelhető. További vizsgálatokat ezért nem végeztünk ezzel a ligandummal.

Már a monofunkciós palládium(II)komplexeknél megfigyelhettük, hogy a nitrogén-donor ligandumok közül fiziológiás tartományban az imidazol oldallánc a legfontosabb megkötőhely a fémion számára. Az imidazol nitrogénatomja alacsonyabb protonálódási állandóval rendelkezik mint az N(3) nukleobázisok nagy része vagy az N-acetil-lizin aminosavszármazék, így a komplexképződés még a hidrolitikus folyamatok előtt elkezdődhet. Figyelembe kell azonban venni, hogy az erős fémmegkötő N(1)/N(3) donoratomok mellett más csoportok koordinációja is megtörténhet a bifunkciós fémkomplexekhez a rendszerek pH-jának növelésével. Így pl. a pirrol típusú NH-csoport vagy akár az amidnitrogén deprotonálódása és koordinációja is végbemehet. Az előbbi esetet tekintve a ligandum hídként köthet össze két fémiont, míg az utóbbi esetben az N(3) imidazolnitrogénnel együtt 6-tagú kelátgyűrű kialakulására nyílik lehetőség. Az N-acetil-hisztidin ligandumnál ezek mellett a karboxilcsoport koordinációja sem zárható ki, amely az N(3) gyűrűnitrogénnel együtt 7-tagú kelátgyűrűt tud kialakítani. A monofunkciós palládium(II)komplexek esetén ezek közül természetesen a kelátképződéssel járó folyamatok nem mehetnek végbe, az imidazolgyűrűben található NH-csoport deprotonálódása és koordinációja azonban minden esetben lejátsszódott, melynek során kétmagvú $[M_2LH_1]$ sztöchiometriájú részecskék keletkeztek. Jelen esetben a két szabad koordinációs hely miatt jóval változatosabb összetételű komplexvegyületek képződhetnek, mint ahogy azt az 1-metil-citozin ligandum esetén is leírtuk.

A minták titrálása során azt tapasztaltuk, hogy $pH \sim 4 - 4,5$ fölött egy extra lúgfogyasztó folyamat megy végbe, és ezt követően az egyensúly még 30 perc alatt sem áll be. Így a stabilitási állandókat kizárólag a pH 2-4,5 tartományban felvett titrálási görbék kiértékelésével nyertük, és ezeket az adatokat a 14. táblázatban foglaltuk össze.

A táblázat adataiból világosan látszik, hogy az N(1) vagy N(3) imidazol nitrogénatom mind a $[Pd(en)(H_2O)_2]^{2+}$, mind a $[Pd(pic)(H_2O)_2]^{2+}$ esetén fontos kötőhelynek mondható, koordinációjuk során mono- és biszkomplexek képződése figyelhető meg. Az N-acetil-hisztidin ligandumnál protonált mono- ($[MLH]$) és biszkomplexek ($[ML_2H_2]$ és $[ML_2H]$) keletkezése is kimutatható, melyekben a karboxilcsoport protonált formában van és nem koordinálódik a fémionhoz. Erre utalnak a komplexek deprotonálódását jellemző pK értékek is, amelyek a szabad ligandum 2,85-ös értékéhez esnek közel. Ugyanakkor a monokomplex esetén ez az érték közel egy egységgel kisebb, amelyből arra lehet következtetni, hogy a

ligandum karboxilát oldallánca deprotonálódás után belép a fémion negyedik koordinációs helyére, és egy héttagú (N(3),O⁻) kelátgyűrű képződik.

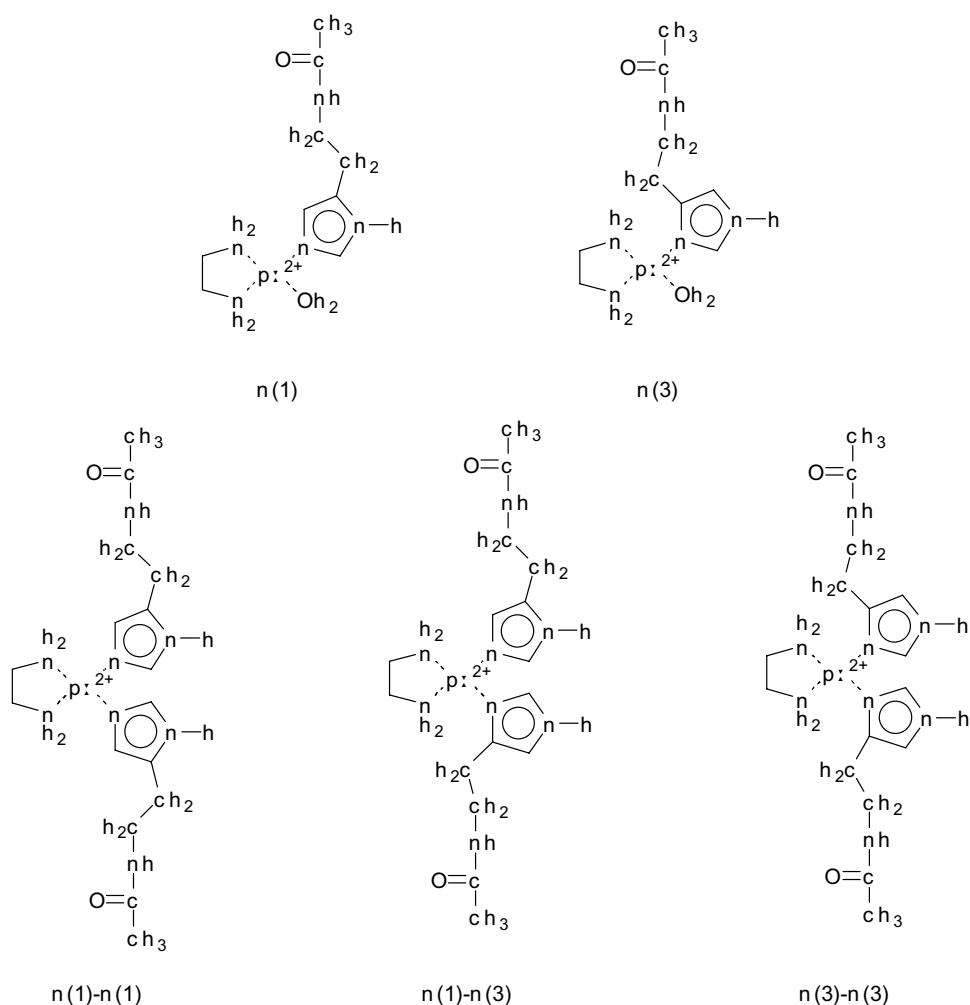
14. táblázat

A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ N-acetil-hisztidinnel illetve N-acetil hisztaminnal alkotott vegyesligandumú komplexeinek stabilitási állandói
($t=25\text{ }^\circ\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}\text{ KNO}_3$)

Részecske	AcHis		AcHm	
	[Pd(en)]	[Pd(pic)]	[Pd(en)]	[Pd(pic)]
[HL]	7,04(2)		7,07(5)	
[H ₂ L]	9,89(3)		–	
[MHL]	10,56(5)	10,92(3)	–	–
[ML]	8,46(2)	8,87(1)	8,06(3)	8,43(3)
[MH ₂ L ₂]	21,25(2)	21,29(2)	–	–
[MHL ₂]	18,53(3)	18,40(4)	–	–
[ML ₂]	15,19(2)	14,79(3)	15,06(2)	15,79(2)
$\lg K_1 - \text{pK}$	1,42	1,83	0,99	1,36
$\text{pK}_{\text{MHL}_2}^{\text{MH}_2\text{L}_2}$	2,72	2,89	–	–
$\text{pK}_{\text{ML}_2}^{\text{MHL}_2}$	3,34	3,61	–	–
$\lg(K_1/K_2)^{\text{H}}$	0,13	0,55	–	–
$\lg(K_1/K_2)$	1,73	2,95	1,06	1,07

A kölcsönhatás kialakulása révén az [ML] sztöchiometriájú komplexek stabilitása mindkét kiindulási fémkomplexet tekintve nagyobb mint az N-acetil-hisztamin ligandum hasonló összetételű részecskéinek. Ugyanakkor a kelátgyűrű nagy tagszáma miatt nem képes a második ligandum koordinációját megakadályozni, de azt a nagyobb pH-tartományba tolja el. Erre következtethetünk a $\lg K_1/K_2$ értékekből, amely származtatott állandók nagyobbak, mint a karboxilcsoportot nem tartalmazó N-acetil-hisztamin ligandum esetén. A két kiindulási fémkomplex adatait összehasonlítva hasonló megállapítást tehetünk mint az N(3) nukleinbázisoknál; nevezetesen a koordinációs szférában aromás nitrogénatomot tartalmazó $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ vegyesligandumú komplexei stabilisabbak, mint a $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ hasonló sztöchiometriájú részecskéi. A pH-potenciometriás vizsgálatok mellett ¹H NMR

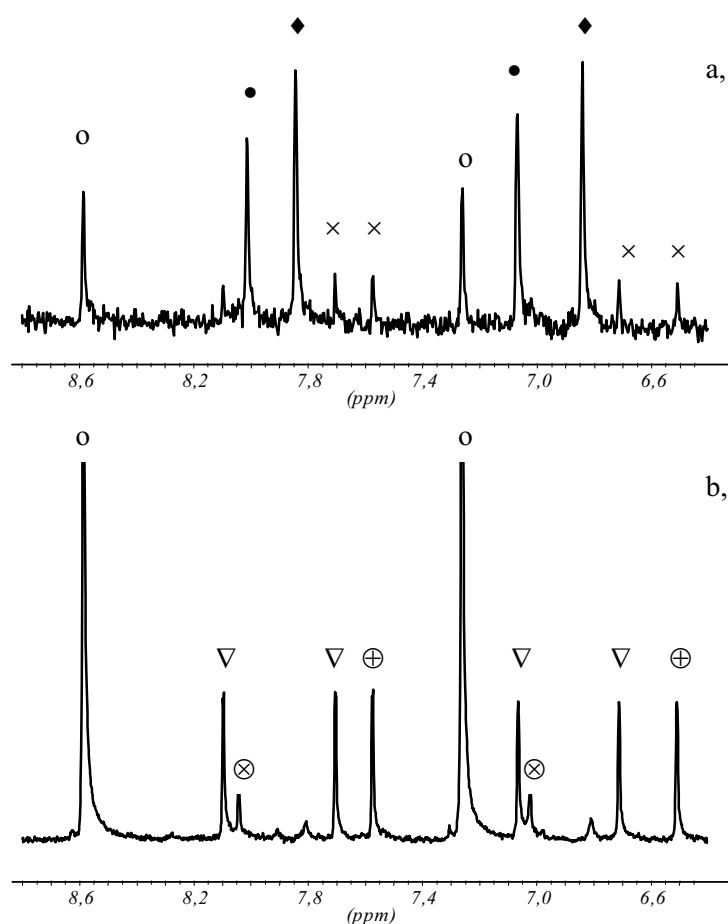
méréseket is végeztünk annak eldöntése érdekében, hogy az N(1) vagy az N(3) koordináció a kedvezőbb. Az 1:1 sztöchiometriájú komplexek tanulmányozásához a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ fémkomplexet feleslegben alkalmaztuk, így elkerülhetővé vált a biszkomplexek képződése, míg a biszkomplexek vizsgálata ligandumfelesleg mellett volt megvalósítható. Az N-acetil-hisztamin monodentát koordinációja során mind a mono-, mind a biszkomplexek esetén többféle kötési izomer képződhet, melyek szerkezete a 32. ábrán látható.



32. ábra

A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ N-acetil-hisztammal alkotott 1:1 és 1:2 sztöchiometriájú
komplexeinek kötési izomerei

Az NMR spektrumok jeleinek azonosításához a korábbi tapasztalatokat használtuk fel, miszerint a szabad és protonált ligandumokhoz az N(3) koordinált komplexek jele esik közelebb (ez nagyobb kémiai eltolódást jelent), akár a C(2)H, akár a C(5)H gyűrűprotonok szingulettjeit tekintjük. Ehhez jön még az a feltétel, hogy a Pd–[N(1)-N(3)] vegyes kötési móddal jellemezhető biszkomplex két azonos területű (azonos integrálú) jelet szolgáltat. E két feltétel felhasználásával lehetővé vált, hogy a 33.a, és b, ábrán feltüntetett ^1H NMR spektrumokat kiértékeljük.



33. ábra

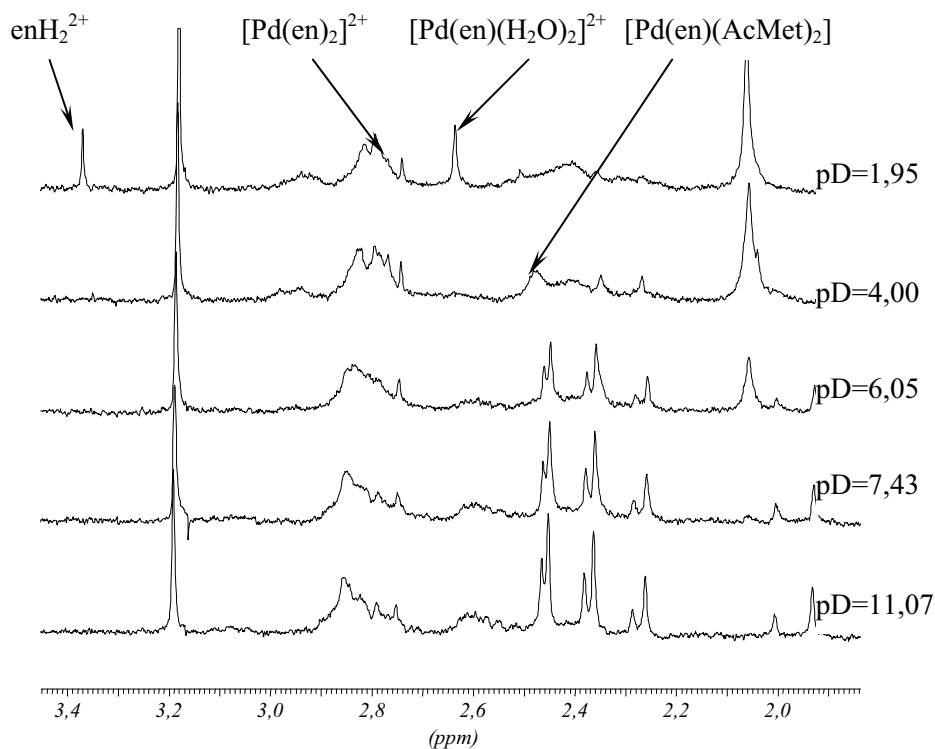
A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – N-acetil-hisztamin 1,5:1 (a) és 1:8 (b) arányú mintáinak ^1H NMR spektruma $\text{pD}=1,8$, illetve 2,2 értéken

A fémfölösleg mellett $pD=1,8$ értéken regisztrált spektrumban két fő jelet láthatunk, melyek – a kémiai eltolódásokat tekintve – a komplexben kötött ligandumhoz tartoznak. A kis pD miatt a komplexképződés még nem teljes, így a szabad, protonált ligandumra jellemző jelek, valamint – a kis $\lg K_1/K_2$ értéket alátámasztva – a biszkomplex rezonanciacsúcsai is megjelennek. A két fő jel közül a kisebb kémiai eltolódású ($\blacklozenge$) tartozik a $Pd-[N(1)]$ kötési móddal jellemezhető részecskéhez, a két izomer aránya pedig $\sim 55\%-45\%$, az említett komplex kismértékű feleslegével. A ligandum nagy feleslege mellett hasonlóan savas közegben ($pD=2,2$) öt-öt fő jelet detektálhatunk (a $C(2)H$ és $C(5)H$ régióban), melyek közül a legnagyobb csúcs ($\circ$) a szabad, protonált ligandumhoz tartozik. A spektrumban rendkívül kis intenzitással az 1:1 összetételű komplex is megjelenik 6,809 ($C(5)H$) és 7,806 ($C(2)H$) kémiai eltolódás értékekkel. A fő jelek közül a legkisebb intenzitású ($\otimes$, $\sim 10\%$) a $Pd-[N(3)-N(3)]$ biszkomplexhez tartozik, míg a másik nem vegyes kötési módú $Pd-[N(1)-N(1)]$ izomer a legkisebb kémiai eltolódású jelekhez ($\oplus$) rendelhető hozzá, mennyisége kb. háromszorosa az előzőnek. A vegyes $Pd-[N(1)-N(3)]$ komplexhez két azonos intenzitású jel tartozik (∇), mely jelzi hogy a komplexben kétféle koordinációs móddal található meg ugyanaz a ligandum. A jelek integráljai alapján a legnagyobb mennyiségben ($\sim 60\%$) ez a részecske található meg a mintában. N-acetil-hisztidinre cserélve a ligandumot – hasonló körülmények mellett – az előbbivel analóg 1H NMR spektrumot regisztrálhatunk, ahol szintén a vegyes kötési módú komplex mennyisége a legnagyobb (66%), míg az azonos koordinációval keletkező $Pd-[N(1)-N(1)]$ és $Pd-[N(3)-N(3)]$ komplexek kisebb, de összemérhető mennyiségben fordulnak elő (20% és 14%).

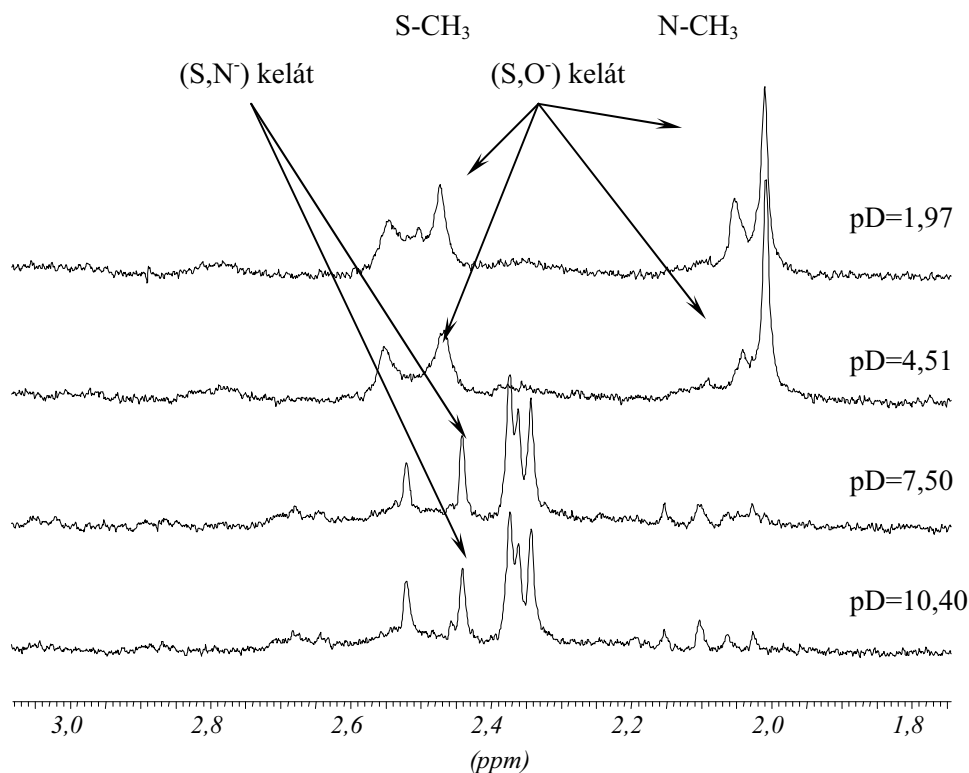
4.2.4. Tioétercsoportot tartalmazó aminosavszármazékok koordinációs módjai

Az eddigiekben vizsgált rendszerek közös tulajdonsága volt, hogy bár a $[Pd(en)]^{2+}$ és $[Pd(pic)]^{2+}$ komplexeinek stabilitási állandói kismértékben eltértek egymástól, azonban hasonló részecskeeloszlással voltak leírhatók. Az alábbiakban tárgyalásra kerülő N-acetil-metionin, illetve annak amidja jelentős különbségeket mutat attól függően hogy az a $[Pd(en)(H_2O)_2]^{2+}$ vagy $[Pd(pic)(H_2O)_2]^{2+}$ kiindulási komplexekhez koordinálódik. A mérési technikával kapcsolatban meg kell említenünk, hogy a monofunkciós palládiumkomplexeknél alkalmazott nitrogén-donor segédligandumokkal végrehajtott kompetíciós vizsgálatok jelen

esetben nem voltak alkalmazhatók, hiszen mindkét ligandum el tudja foglalni a fémion két szabad koordinációs helyét, így vegyesligandumú részecskék képződésére is lehetőség nyílik. A pH-potenciometria alkalmazhatóságát azonban lehetővé tette, hogy a komplexképződés kompetíciós folyamata a hidrolízisnek, mely a monofunkciós fémionokhoz képest alacsonyabb pH-tartományban elkezdődik. A keletkező komplexek azonosítása érdekében méréseinket ^1H NMR spektroszkópiával is kiegészítettük. A regisztrált spektrumokat a 34. és 35. ábrákon tüntettük fel.



34. ábra
A $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – AcMet 1:1 rendszer pD-függő ^1H NMR spektrumai
($c_{[\text{Pd}(\text{en})]} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)

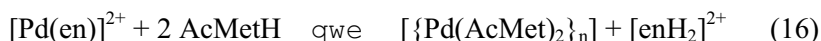


35. ábra

A $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} - \text{AcMet}$ 1:1 rendszer ^1H NMR spektrumai a pD függvényében
 ($c_{[\text{Pd}(\text{pic})]} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)

Ez utóbbi technika mutatott rá a két fémkomplex közötti legnagyobb különbségre, miszerint erősen savas körülmények mellett ($\text{pD} < 3$) a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} - \text{AcMet}$ rendszerben tetszőleges aránynál szabad, mindkét aminocsoporton protonált etiléndiamin jele tűnik fel a spektrumban, míg a $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} - \text{AcMet}$ rendszert tekintve semmilyen körülmények mellett nem tapasztalható a pikolilamin szabaddá válása. Nem koordinált tioéterligandumra jellemző rezonanciacsúcs még abban az esetben sem jelenik meg ha a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} : \text{AcMet}$ aránya meghaladja az 1:2-t. Ilyen körülmények mellett az etiléndiamin teljes mértékben felszabadul, és protonált formában található meg. Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy a donortatomok közül a tioéter kénatom igen erős *transz*-hatással rendelkezik,¹⁷⁵ így a pikolilaminnál

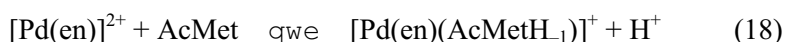
gyengébb kelátképző etilén-diamin ligandum a következő folyamatnak megfelelő disszociációja játszódik le:



A ligandum S-CH₃ metilcsoportját követve – mely a szabad ligandumban 2,100 ppm (AcMetH) valamint 2,113 ppm (AcMet) kémiai eltolódású szingulettként jelenik meg – egy rendkívül széles jelet találhatunk a 2,3-2,5 ppm tartományban, amely tioéterhidas többmagvú komplexek képződésére utal. A koordinációs szférából kikerülő etilén-diamin egy része reakcióba lép az oldatban jelenlévő szabad $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ fémkomplexszel, melynek eredményeként $[\text{Pd}(\text{en})_2]^{2+}$ négy-nitrogénes palládium(II) komplex keletkezik. Erre utal a 2,741 ppm eltolódású a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ komplexre jellemző szingulett megjelenése a spektrumban.



Az oldat pD-jének növelésével az erős kelátképző etiléndiamin ligandum a fenti folyamatot az felső nyíl irányába tolja el, és pD~4-re a szabad, protonált ligandum jele teljesen eltűnik. Ekkor a spektrumban 2,498 ppm kémiai eltolódással megjelenő, az S-CH₃ metilcsoporthoz hozzárendelhető csúcs a $[\text{Pd}(\text{en})(\text{AcMet})_2]$ komplexhez tartozik, melyben a ligandum monodentát módon koordinálódik. A minta további titrálásával jelentős változásokat láthatunk a spektrumban; az acetyl-metil protonok jelei jelentős mértékben (0,115 ppm) eltolódnak a nagyobb terek irányába, amely az amidcsoport deprotonálódásával és koordinációjával magyarázható:



Ekkor a ligandum bidentát koordinációja figyelhető meg, egy (S,N') 6 tagú kelátgyűrű alakul ki. A két kelátképző ligandum jelenléte miatt a fenti folyamatban keletkező komplexek átrendeződése is lejátszódik a



reakciónak megfelelően. További bázis hozzáadására változások már nem történnek a spektrumban, amely jelzi a hattagú (S,N') kelátgyűrű kiemelkedő stabilitását. A két szabad koordinációs helynek köszönhetően a tioéter kénatom már nem csak kinetikailag preferált kötőhelynek tekinthető, hanem termodinamikai szempontból is stabilis komplexek keletkeznek.

A $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ – AcMet rendszer az előbbtől eltérő részecskeeloszlással írható le. pH 4-ig az 1:1 és 1:2 fém-ligandum arányú rendszerek $[\text{ML}]$, $[\text{ML}_2]$, $[\text{MH}_2\text{L}_2]$ és $[\text{MHL}_2]$ komplexek képződésével írhatók le. A kapott stabilitási állandókat a 15. Táblázatban tüntettük fel.

15. Táblázat

A $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ N-acetil-metioninnal alkotott vegyesligandumú komplexeinek stabilitási állandói
($t=25\text{ }^\circ\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}\text{ KNO}_3$)

Részecske	$\lg\beta$
$[\text{HL}]$	3,34(2)
$[\text{ML}]$	9,63(15)
$[\text{MH}_2\text{L}_2]$	21,77(20)
$[\text{MHL}_2]$	19,95(15)
$[\text{ML}_2]$	16,51(20)
$\text{pK}_{\text{MHL}_2}^{\text{MH}_2\text{L}_2}$	1,82
$\text{pK}_{\text{ML}_2}^{\text{MHL}_2}$	3,44
$\lg(K_1/K_2)$	2,75

A titrálási görbék számítógépes kiértékelése során a protonált monokomplex $[\text{MHL}]$ stabilitási állandóját nem tudtuk számolni, a karboxil oldallánc még erősen savas közegben is deprotonált formában van jelen. Ez arra utal, hogy a titrálás kezdetén jelenlévő $[\text{ML}]$ komplexben a ligandum bidentát módon koordinálódik, melynek során egy héttagú (S,O) kelátgyűrű alakul ki. A kölcsönhatás kialakulása eredményeként a komplex stabilitási állandója több nagyságrenddel nagyobb, mint a különféle monofunkciós palládium(II) származékoknál meghatározott állandók. A kelátgyűrű stabilizáló hatása nem elegendő ahhoz, hogy a második tioétercsoport koordinációját megakadályozza, azonban azt kismértékben visszaszorítja, ahogy azt a nagy $\lg K_1/K_2$ származtatott állandó mutatja. A savas minta ^1H NMR spektrumában kétféle koordinált S-CH₃ metilcsoportra jellemző csúcsokat láthatunk, amely a *cis* és *transz* geometriájú izomer komplexek keletkezésével értelmezhető. Ezek közül az egyik jóval nagyobb koncentrációban van jelen a mintában, azonban az egymással átfedő jelek miatt az egzakt mennyiségi értékelés, valamint a jelek azonosítása nem végezhető el. A minta további titrálásával ebben az esetben is lejátszódik egy

lúgfogyasztó folyamat, amely az NMR spektrumokban bekövetkező változások alapján egyértelműen hozzárendelhető az amidcsoport deprotonálódásához és koordinációjához. Ha a ligandumot kétszeres mennyiségben alkalmazzuk, már igen savas közegben megtörténik a második ligandum koordinációja, és különböző protonáltsági fokú biszkomplexek képződnek. Mivel a tioéter kénatomok mindkét koordinációs helyet elfoglalják, így (S,O⁻) kelát kialakulására nincs lehetőség. Az NMR spektrumokban pD~4-ig kizárólag a nemkoordinálódó karboxilcsoportok deprotonálódásával értelmezhető változások figyelhetők meg. Ezt követően az egyik ligandum kiszorul a koordinációs szférából, míg a bentmaradó kétfogúként, (S,N⁻) kelát kialakulása mellett koordinálódik.

Ha a ligandumot N-acetil-metionin-amidra cseréljük le, a folyamatok nem állnak meg az (S,N⁻) hattagú kelátgyűrű kialakulásával, hanem mindkét fémkomplexet tekintve egy újabb lúgfogyasztó folyamat során a másik amidnitrogén deprotonálódása és koordinációja is végbemegy, kiszorítva a tioéter kénatomot a koordinációs szférából. A reakció hajtóereje a rendkívül stabilis öttagú (N⁻,N⁻) kelátgyűrű kialakulása. A folyamatot a titrált minta színének megváltozása is jelzi, a kezdeti intenzív sárga oldat pH~5-re teljes mértékben elszíntelenedik, amely a négynitrogénes palládium(II) komplexekre jellemző.

Némi párhuzam azért mégis vonható a korábbi 1-metil-citozin és N-acetil-hisztidin/hisztamin ligandumokkal; nevezetesen a ligandum extra deprotonálódási folyamatai a hidrolitikus reakciókkal átfedésbe kerülve játszódhatnak le, amely kizárja a teljes termodinamikai elemzést ebben a pH-tartományban. A regisztrált ¹H NMR spektrumok azonban egyértelműen alátámasztják, hogy még lúgos közegben sem történik meg a fémkomplexek hidrolízise, a ligandum – kétfogú módon koordinálódva – a palládium(II) koordinációs szférájában marad.

4.3. Nitrogén- és kéndonor ligandumok koordinációjának kinetikai vizsgálata

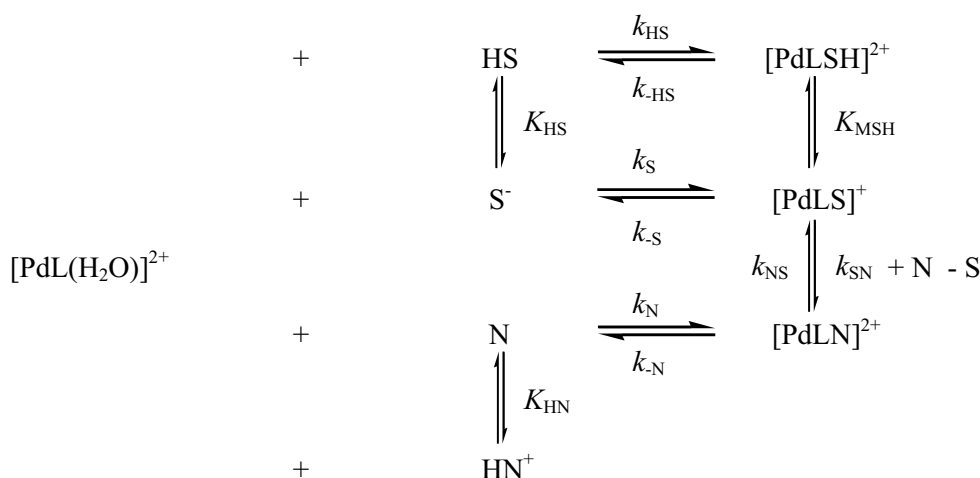
Ha egy biológiai rendszer fémioneloszlását szeretnénk megadni nem elegendő csupán a termodinamikai paraméterekre támaszkodni. Különösen igaz ez az olyan kinetikailag inert fémionokra, mint a platina(II) vagy a palládium(II), ahol a termodinamikai egyensúly eléréséhez gyakran napok, vagy hetek szükségesek. Ezekben az esetekben célravezető egy időfüggő koncentrációeloszlást is feltüntetni, amelyhez szükségünk van az egyes folyamatok kinetikai paramétereire is. Az irodalomban már számos komplexképződési folyamati kinetikai paraméterét meghatározták mind a biológiailag aktív platina(II)-, mind a modellként használható palládium(II)származékok esetén. Ez utóbbiak közül a $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ és a $[\text{Pd}(\text{dien})\text{Cl}]^+$ nukleobázisokkal és kéntartalmú molekulákkal lejátszódó ligandumszubsztitúciós reakcióit vizsgálták széleskörűen.⁹¹⁻⁹⁴ Az eredmények azt mutatták, hogy a monofunkciós fémkomplexek ligandumcsere folyamatai leggyakrabban asszociatív mechanizmussal írhatók le, valamint a komplexképződési folyamatok a tioétercsoportot tartalmazó ligandumok esetén jóval gyorsabban mennek végbe. A vizsgálatok azonban minden esetben a kétkomponensű rendszerek folyamatainak, és azok mechanizmusának feltárására irányultak, ugyanakkor a kén- és nitrogéndonor ligandumokat egyaránt tartalmazó rendszerek ilyen szempontból még kevésbé tisztázottak.

A komplexképződési folyamatok mechanizmusának és kinetikájának feltárására azonban csak olyan rendszerek esetén van reális esély, ahol az egyensúlyi folyamatok teljesen tisztázottak. A kén- és nitrogéndonor ligandumokat tekintve ez a feltétel leggyakrabban azokban az esetekben teljesül, ahol monodentát koordinációval jellemezhető a keletkező komplex vegyület. A korábban felhasznált kiindulási $[\text{PdL}]$ típusú komplexek közül az egy szabad koordinációs hellyel rendelkező vegyületek esetén teljesül leginkább ez a feltétel, így vizsgálatainkhoz a legkönnyebben kezelhető $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ -t választottuk.

Az egyensúlyi méréseknél már megfigyelhettük, hogy a fémion környezetének megváltoztatásával a komplexképződési folyamatok termodinamikai paraméterei szelektíven befolyásolhatók. A koordinációs szférában jelenlévő donortomok minősége azonban nem csak az egyensúlyi állandó értékére lehet hatással, hanem a reakciók időbeli lefolyására is. Ennek tanulmányozása érdekében a vizsgálatokat az ugyancsak monofunkciós fémionként kezelhető $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ esetén is elvégeztük. Ezáltal lehetőség nyílik a központi fémion körül található sp^3 ,

illetve sp^2 hibridállapottal jellemezhető nitrogén donoratomok hatásának vizsgálatára is.

A ligandumok kiválasztásánál is fontos szempont volt, hogy a lejátszódó folyamatok egyensúlyi viszonyait ismerjük, valamint a keletkező komplex vegyületeket egyértelműen azonosítani tudjuk. A kéndonor ligandumokat tekintve az oldalláncban tioétercsoportot tartalmazó N-acetil-metionin teljesíti ezeket a feltételeket, valamint a tioéter kénatom koordinációjának tanulmányozása a biológiai vonatkozásokat tekintve is indokolt. A nitrogén donoratomot tartalmazó molekulák közül a citidin nukleobázis származékra esett a választásunk, mivel már kis pH-kon is jelentős mennyiségben kialakul az 1:1 összetételű komplex, és az alkalmazott ligandumfelesleg mellett a többmagvú és vegyes hidroxokomplexek képződése elkerülhető. Ennek megfelelően vizsgálataink a $[Pd(dien)(H_2O)]^{2+}$ – AcMet – citidin és a $[Pd(dipic)(H_2O)]^{2+}$ – AcMet – citidin rendszerekben lejátszódó folyamatok kinetikai leírását célozták meg. Figyelembe véve az alkalmazott körülményeket a háromkomponensű rendszerekben lejátszódó lehetséges folyamatokat a 36. ábrán feltüntetett sémán mutatjuk be.



36. ábra

A $[PdL]$ – AcMet (S) – citidin (N) rendszerben lejátszódó lehetséges folyamatok
(L = dien vagy dipic)

A reakciósema alapján első feladatunk a kétkomponensű rendszerek kinetikai leírása mindkét fémkomplex esetén. A sebességi paraméterek meghatározásához minden esetben pszeudo-elsőrendű körülményeket teremtettünk: a kiindulási fémkomplex koncentrációját állandó értéken tartva a ligandumot nagy feleslegben alkalmaztuk.

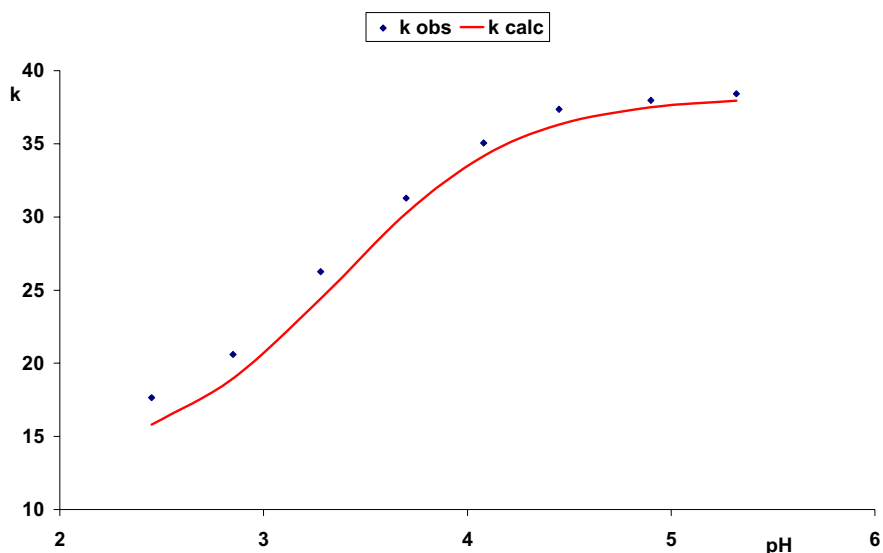
A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + \text{AcMet}$ valamint a $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + \text{citidin}$ reakciókat spektrofotometriásan követve 255, illetve 335 nm-es hullámhosszakon tapasztalható a legnagyobb relatív abszorbanciaváltozás, így a kinetikai görbéket is ezen az értéken vettük fel. Az ionerősség állandó értéken tartásához használt KNO_3 -nak azonban az ultraibolya tartományban jelentős elnyelése van, így a méréseket $0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ NaClO}_4$ mellett hajtottuk végre. Az egyes protonálódási illetve komplexképződési folyamatokat jellemző egyensúlyi állandókat ezért erre a közegre is meg kellett határoznunk. A kapott adatokat a későbbiekben, a kinetikai paraméterekkel együtt tüntetjük fel. A $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ -t tartalmazó minták esetén nem volt szükség a kálium-nitrát lecserélésére, mivel a pikolilamin ligandum nagy fényelnyelése az UV tartományban kizárja a reakció követését ezeken a hullámhosszakon.

A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} - \text{AcMet}$ (S) rendszer mechanizmusának felírásakor figyelembe kell venni, hogy a ligandum mind protonált, mind deprotonált formában képes koordinálódni. Az egyes protonálódási folyamatokat gyors előegyensúlynak tekintve, a reakciósema alapján a mért sebességi állandó (k_{obs}) a következő formában adható meg:

$$k_{\text{obs}} = (k_{\text{S}} + k_{\text{HS}} K_{\text{HS}} [\text{H}^+]) \frac{[\text{S}]}{1 + K_{\text{HS}} [\text{H}^+]} + (k_{-\text{S}} + k_{-\text{HS}} K_{\text{MSH}}) \quad (20)$$

ahol $[\text{S}]$ a ligandum teljes koncentrációját jelenti. Az egyenlet alapján a mért sebességi állandó tehát a ligandum koncentrációjának valamint a minta pH-jának függvénye. Adott pH-értéken a ligandumkoncentrációt változtatva a mért sebességi állandók egy egyenesre illeszkednek, melynek tengelymetszete gyakorlatilag nulla. Ez azt jelenti, hogy a disszociatív tag hozzájárulása a pszeudo elsőrendű sebességi állandóhoz minimális.

Abban az esetben, ha a ligandumkoncentrációt tartjuk állandó értéken és az oldat pH-ját növeljük, a mért sebességi állandó értéke növekszik, majd egy telítési értéket ér el, ahogy azt a 37. ábra is szemlélteti.



37. ábra

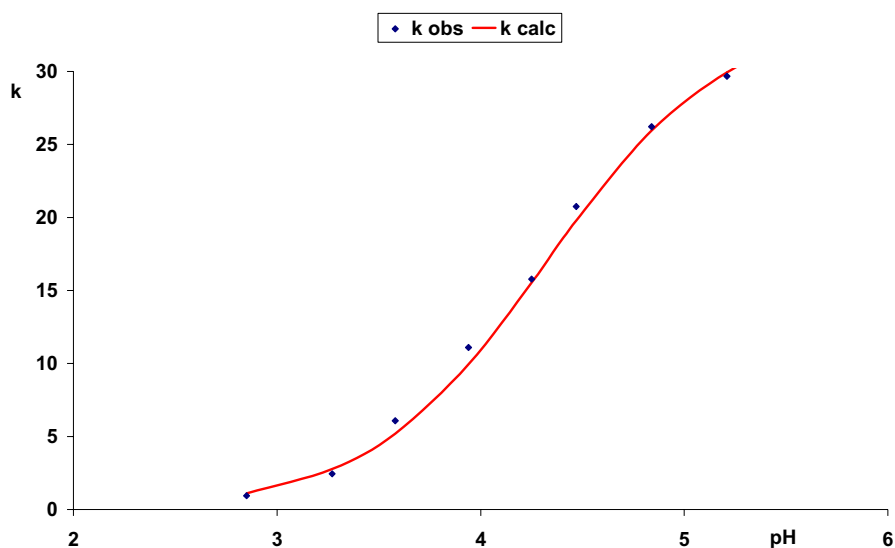
A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + \text{AcMet}$ folyamat pszeudo-elsőrendű sebességi állandójának pH-függése

$$(c_{\text{Pd}(\text{dien})} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}, c_{\text{AcMet}} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3})$$

Az ábra jól mutatja, hogy a sebességi állandó még savas közegben sem csökken nullára, amely jelzi hogy a koordináció és a protonálódás más-más donatoratomokon történik. A mért sebességi állandó értékének változása azzal magyarázható, hogy az ábrán feltüntetett pH-tartományban a koordinálódó AcMet ligandum karboxilcsoportja deprotonálódik, így megváltozik a molekula töltése. Ha a tioéterligandumot AcMetNH₂-ra cseréljük, a sebességi állandó nem változik az oldat kémhatásának változásával. Ez utóbbi esetben ugyanis a komplexképződési folyamaton kívül a pH 2,5 – 5,5 tartományban nem játszódik le egyéb protonálódási folyamat, amely a töltésvizonyokat befolyásolná. A mérés során nyert adatokat a (20) egyenlet alapján nemlineáris legkisebb négyzetek módszerével illesztettük. Az illesztés során a K_{MS} és K_{MSH} stabilitási állandók értékeit az egyensúlyi mérések során nyert értékek alapján rögzítettük, míg az egyenletben található k_{HS} , k_{S} és K_{HS} paramétereket számoltuk. A kapott adatokat – a többi folyamat kinetikai paramétereivel együtt – a 16. táblázatban gyűjtöttük össze.

A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ – citidin (N) rendszert mérés technikailag az előzővel teljesen analóg módon kezeltük, azonban a kiértékelésnél más modell felállítására

volt szükség. A két rendszer különbözősége abból adódik, hogy citidin esetén a proton és a fémion megkötése ugyanazon a donoratomon történik, így $[\text{Pd}(\text{dien})\text{NH}]$ összetételű komplex képződése nem mutatható ki. Ezt támasztja alá a 38. ábrán bemutatott diagram is, ahol a mért sebességi állandót ábrázoltuk a pH függvényében.



38. ábra

A pszeudo-elsőrendű sebességi állandó pH-függése a $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ – citidin rendszerben

$$(c_{\text{Pd}(\text{dien})} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}, c_{\text{citidin}} = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3})$$

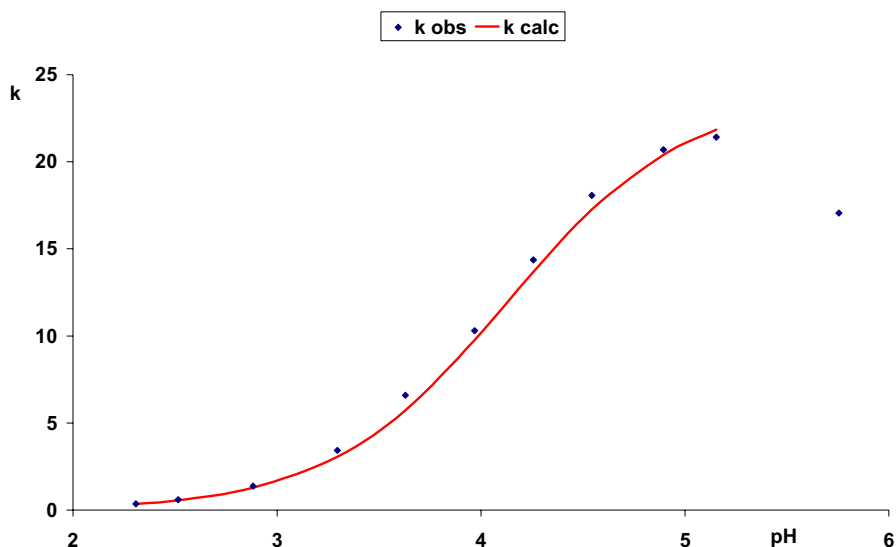
Savas közegben – ahol a ligandum még protonált formában található – a sebességi állandó gyakorlatilag nullává válik, jelezve hogy a koordináció csak a deprotonált ligandumon keresztül mehet végbe. Ennek megfelelően a k_{obs} mért állandó a következő egyenlettel írható le:

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{N}} \frac{[\text{N}]}{1 + K_{\text{HN}}[\text{H}^+]} + k_{-\text{N}} \quad (21)$$

ahol $[\text{N}]$ a citidin ligandum analitikai koncentrációját jelöli. A k_{N} sebességi állandót és a ligandum protonálódási állandóját (K_{HN}) a (21) egyenlet alapján számítottuk, míg az ellentétes irányú folyamatra jellemző $k_{-\text{N}}$ paraméter értékét a $k_{\text{N}}/K_{\text{N}}$

összefüggés alapján, a K_N stabilitási állandó rögzítése mellett illesztettük. A kapott adatokat a 16. táblázatban tüntettük fel.

A $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ – citidin (N) folyamat tanulmányozása során az előbbivel teljesen analóg mérési módszert és kiértékelési módot alkalmaztunk. A pH-függő kinetikai mérések eredményei is hasonlóak a korábbihoz, eltérések kizárólag a nagyobb pH-értékeken jelentkeztek, ahogy az a 39. ábrán látható. A $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ugyanis hajlamosabb a hidrolízisre mint a $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ így már kisebb pH-kon kimutatható a $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{OH})]^+$ vegyes hidroxokomplex jelenléte. A hidroxidion a fémion negyedik koordinációs helyét foglalja el, valamint a fémkomplex töltését is lecsökkenti. Ennek eredményeként egy nukleofil ligandum koordinációja kedvezőtlenebbé válik, azaz a vegyes hidroxokomplexek kinetikailag inertebbek a ligandumszubsztitúciós folyamatokban. A hidrolízis következtében az aktív $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ mennyisége lecsökken, amely a mért sebességi állandó csökkenését vonja maga után.



39. ábra

A $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ – citidin rendszer pszeudo-elsőrendű sebességi állandójának pH-függése

$$(c_{\text{Pd}(\text{dipic})} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}, c_{\text{citidin}} = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3})$$

$[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + \text{AcMet (S)}$ folyamat már nem volt a korábbi rendszerekhez hasonlóan kezelhető. A komplexképződés rendkívül kismértékű

abszorbanciaváltozást eredményez az UV-látható spektrumban, így a $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ koncentrációjának alsó határa a mérések során $5 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ kellett hogy legyen. Azonban a folyamat már ötszörös ligandumfelesleg mellett is olyan gyors, hogy kívül esik a stopped-flow készülék méréshatárán. A folyamat gyorsaságát támasztja alá a minta ^1H NMR spektruma is, ahol az S-CH₃ metilcsoport egy rendkívül széles, alapvonalba simuló jelet ad. Így a reakció sebességi állandójára kizárólag egy alsó határértéket tudunk megadni, amit a modellszámításoknál felhasználunk. A becsült, és a $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ – citidin (N) rendszerre számolt paraméterek a 16. táblázatban szerepelnek.

16. Táblázat

A $[\text{PdL}] + \text{AcMet}$ és $[\text{PdL}] + \text{citidin}$ folyamatok kinetikai és egyensúlyi paraméterei
($t = 25^\circ\text{C}$, $I = 0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ NaClO}_4$, illetve KNO_3)

Reakció:	Paraméter	sebességi vagy egyensúlyi állandó	
		$[\text{Pd}(\text{dien})]$	$[\text{Pd}(\text{dipic})]$
$[\text{PdL}]^{2+} + \text{AcMet}$	$k_S (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ $k_{-S} (\text{s}^{-1})$ $\lg K_{\text{MS}}$	$(3,79 \pm 0,05) \cdot 10^4$ 0,1 5,59 ^b	$\geq 10^6$ ^c $\leq 3 \cdot 10^{-3}$ 3,41 ^b
$[\text{PdL}]^{2+} + \text{AcMetH}$	$k_{\text{HS}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ $k_{-\text{HS}} (\text{s}^{-1})$	$(1,43 \pm 0,08) \cdot 10^4$ $4,63 \times 10^{-5}$	-
$[\text{PdL}]^{2+} + \text{citidin}$	$k_{\text{N}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ $k_{-\text{N}} (\text{s}^{-1})$ $\lg K_{\text{MN}}$	$(3,38 \pm 0,02) \cdot 10^3$ $1,7 \cdot 10^{-3}$ 5,66 ^b	$(4,78 \pm 0,12) \cdot 10^3$ $7,07 \cdot 10^{-3}$ 5,83 ^b
$\text{AcMetH} \rightleftharpoons \text{AcMet}^- + \text{H}^+$	$\text{p}K_{\text{HS}}$	$3,33 \pm 0,06$ ^a $3,37 \pm 0,03$ ^b	-
$\text{Hcyt}^+ \rightleftharpoons \text{cyt} + \text{H}^+$	$\text{p}K_{\text{HN}}$	$4,32 \pm 0,04$ ^a 4,20 ^b	$4,13 \pm 0,03$ ^a 4,24 ^b

^a a (20) és (21) egyenletek alapján számolva

^b az egyensúlyi mérésekből származó értékek

^c a készülék méréshatárát figyelembevéve becsült érték

A táblázatban feltüntetett állandókat összehasonlítva elmondhatjuk, hogy a kinetikai mérések alapján számolt protonálódási állandók értékei jó egyezést mutatnak az egyensúlyi vizsgálatoknál kapott adatokkal, míg a kis standard deviációk a mérések megbízhatóságáról tanúskodnak.

A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ – AcMet (S) rendszerben a ligandum protonált és deprotonált formája eltérő sebességgel koordinálódik a fémionhoz, amely az eltérő töltéviszonyokkal értelmezhető, hiszen egy pozitív fémcentrumhoz egy negatív töltésű molekula koordinációja kedvezőbb folyamat a semleges formához viszonyítva. A sebességi állandók aránya $k_S/k_{\text{HS}} = 2,6$ az alkalmazott $0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ionerősség mellett. Ez az érték nagyságrendileg megegyezik a Fuoss egyenlet alapján számított 5-tel, amely alátámasztja feltételezésünket.¹⁷⁶

A két fémkomplex hasonló folyamatait összehasonlítva azt figyelhetjük meg, hogy a $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ligandumcsere folyamatai mind az AcMet-t, mind a citidint tekintve gyorsabban játszódnak le. Hasonló jelenséget már korábban is megfigyeltek a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ és $[\text{Pd}(\text{terpy})]$ ligandumszubsztitúciós folyamatainak összehasonlításakor, melyet a fémcentrum eltérő elektrofil jellegével értelmeztek.⁶⁷ A $[\text{Pd}(\text{terpy})]$ -hez hasonlóan a $[\text{Pd}(\text{dipic})]$ esetén is megvalósulhat viszontkoordináció a ligandum üres π^* molekulapályáira, így a fémcentrum elektrofilitása ugyancsak nagyobb lesz mint a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ esetén. Ennek következtében a nukleofil támadás kedvezőbbé válik, amely a reakciósebesség növekedését eredményezi. Azonban a sebességnövekedés nem azonos a két ligandumtípus esetén. A citidin koordinációja mindössze ~40%-kal gyorsabb, míg a kéntartalmú AcMet esetén (a becsült érték alapján) két nagyságrenddel nagyobb sebességi állandót kapunk. Ezekből az adatokból arra következtethetünk, hogy a fémion környezetének megváltoztatásával nem csak a koordináció erősségét tudjuk szelektíven befolyásolni, hanem a komplexképződési folyamatok sebességét is.

Ha a két ligandumtípusra vonatkozó adatokat hasonlítjuk össze, általánosan elmondható, hogy a kén donoratomot tartalmazó molekula mindkét esetben gyorsabban képez komplexet a monofunkciós fémionokkal. Ezek alapján elmondhatjuk, hogy vegyesligandumú rendszerekben a tioétercsoport koordinációja megy végbe elsőként, majd az idő előrehaladtával a citidin kiszorítja azt a fémion környezetéből, és a termodinamikailag stabilisabb komplex keletkezik. A ligandumcsere két reakcióúton mehet végbe: a $[\text{PdLAcMet}]^+$ komplex szolvólízisével, amely folyamat során szabad $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ keletkezik, illetve közvetlen módon, ahogy az a 36. ábrán látható reakcióséma jobboldali részén látható. A vegyesligandumú rendszerek vizsgálatával azt szerettük volna eldönteni, hogy a két folyamat egymáshoz viszonyítva milyen hányadban vesz részt a ligandumcserében. A mérések kivitelezéséhez a kiindulási fémkomplexet előre összekevertük az egyik ligandum tízszeres mennyiségével, majd ezt az oldatot

reagáltattuk a másik, szintén feleslegben lévő ligandum oldatával. A stabilitási viszonyokat figyelembe véve a $[\text{Pd}(\text{dipic})]$ esetén csak a $[\text{Pd}(\text{dipic})\text{AcMet}]^+ + \text{citidin}$ reakcióirányt tudtuk tanulmányozni. Az oldatok pH-ját 5,8-re állítottuk a $[\text{Pd}(\text{dien})]$ -t, míg 4,0-ra illetve 4,65-re a $[\text{Pd}(\text{dipic})]$ -t tartalmazó minták esetén. Ilyen körülmények mellett a komplexképződés mindkét ligandum esetén teljesnek mondható, ugyanakkor a fémkomplexek hidrolízise még nem számottevő. A $[\text{Pd}(\text{dien})] - \text{AcMet} - \text{citidin}$ rendszerre vonatkozó összefüggés levezetéséhez az átmeneti, pentakoordinált $[\text{PdLNS}]$ részecske koncentrációjára steady-state állapotot tételeztünk fel. Ebben az esetben a 312 nm-en felvett, egy exponenciális függvénnyel illeszthető kinetikai görbéket az alábbi egyenlet alapján illesztettük:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_N k_{-S} [\text{N}] + k_S k_{-N}}{k_S [\text{S}] + k_N [\text{N}]} + k_{\text{SN}} [\text{N}] + k_{\text{NS}} [\text{S}] \quad (22)$$

A $[\text{Pd}(\text{dipic})\text{AcMet}]^+ + \text{citidin}$ folyamat tanulmányozásához a kéntartalmú ligandum koordinációjára gyors előegyensúlyt tételeztünk fel, így a 355 nm-en regisztrált kinetikai görbék értékeléséhez a következő formulát használtuk:

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_N [\text{N}] + k_{\text{SN}} [\text{N}] + K_S [\text{S}]}{K_S [\text{S}] + 1} + k_{-N} + k_{\text{NS}} [\text{S}] \quad (23)$$

Az illesztések során kapott kinetikai paramétereket a 17. táblázatban gyűjtöttük össze.

17. táblázat

A közvetlen ligandumcsere folyamatok kinetikai paraméterei
($t=25\text{ }^\circ\text{C}$, $I=0,2\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ NaClO_4 , illetve KNO_3)

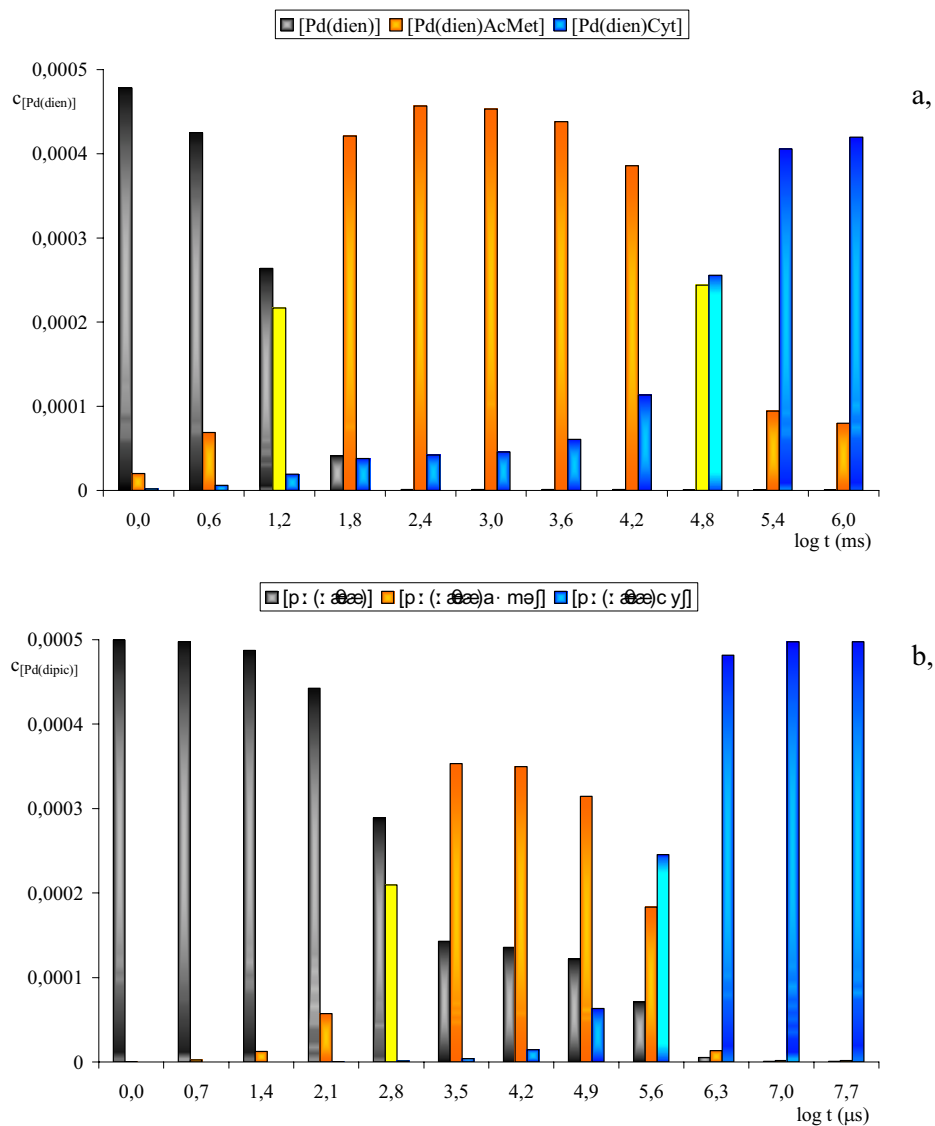
Reakció:	Paraméter	sebességi állandó	
		$[\text{Pd}(\text{dien})]$	$[\text{Pd}(\text{dipic})]$
$[\text{PdL}(\text{AcMet})]^+ + \text{citidin}$	$k_{\text{SN}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	$3,1 \pm 0,2$	556 ± 8
	$k_{\text{NS}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$	13,11	2,11

A (23) egyenlet alapján nem csak a sebességi állandókat, hanem a $[\text{Pd}(\text{dien})] + \text{AcMet}$ folyamatot jellemző stabilitási szorzatot is illeszteni tudtuk, amelyre $K_{\text{MS}} = (1,8 \pm 0,2) \cdot 10^5$ értéket kaptuk. Ez ugyan valamelyest eltér az egyensúlyi mérésekből származó értéktől ($K=3,89 \cdot 10^5$), azonban figyelembe véve, hogy a rendkívül

kismértékű spektrális változás miatt a kinetikai mérések hibája viszonylag nagy, a két adat eltérése elfogadható. Meg kell említeni, hogy az abszorbancia jelentősebb változása csak olyan körülmények mellett érhető el, ahol a kiindulási [PdL] komplex disszociációja is lejátszódik.

A kapott adatok alapján kiszámítható, hogy az alkalmazott nagy ligandumfelesleg mellett a direkt ligandumcsere folyamat ~80, illetve 95%-ban járul hozzá a teljes reakcióhoz a [Pd(dien)]-t illetve a [Pd(dipic)]-t tartalmazó rendszerekben. Kisebb ligandumkoncentráció mellett természetesen a szolvólízis válik számottevővé, és a [PdLAcMet]⁺ komplex bomlása lesz a sebességmeghatározó lépés.

A mechanizmus tisztázása után már minden adatunk rendelkezésre áll, hogy két vegyesligandumú rendszer időfüggő koncentrációeloszlását megadjuk. A hidrolitikus folyamatoknak, valamint a többmagvú komplexek képződésének visszaszorítása érdekében kismértékű ligandumfelesleg mellett számítottuk ki a [PdL] – AcMet – citidin rendszerek részecskeeloszlását az idő függvényében, melyet a 40.a, és b, ábrákon mutatunk be. Fontos megjegyeznünk, hogy a vízszintes tengelyen nem az eltelt időt, hanem annak logaritmusát ábrázoltuk, így az egymástól időben elkülönülő folyamatok is ugyanazon ábrán vannak feltüntetve. A két ábra összehasonlításánál azt is figyelembe kell venni, hogy a kinetikai paraméterekből adódóan a két időskála lényegesen különbözik egymástól, az első esetben milli- míg az utóbbiban mikroszekundumos tartományban játszódnak le a folyamatok. Azonban mindkét fémkomplex esetén elmondhatjuk, hogy elsőként a tioétercsoportot tartalmazó molekula koordinációja megy végbe, a [PdLS] típusú vegyesligandumú komplex maximális koncentrációját ~1 s, illetve 3 ms alatt éri el a [Pd(dien)], illetve a [Pd(dipic)] esetében. Az ábra jól szemlélteti az eltérő stabilitási viszonyokat is: az első esetben szinte 100%-ban koordinálódik a kén donoratom a fémionhoz, míg a másodikban – kétszeres ligandumfelesleg mellett is – a komplexképződés mindössze ~75%-ra tehető. Ez az állapot azonban termodinamikailag nem kedvező, így az idő előrehaladtával a citidin ligandum fokozatosan kiszorítja az AcMet-t a koordinációs szférából, és beáll az egyensúly. Ennek elérésére ~500-1000s szükséges a [Pd(dien)] esetében, míg a másik komplexszel ~10s alatt játszódik le a folyamat.



40. ábra

A $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} - \text{AcMet} - \text{citidin}$ (a) és a $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} - \text{AcMet} - \text{citidin}$ (b) 1:2:2 rendszerek időfüggő koncentrációeloszlása
 $(c_{[\text{PdL}]} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3})$

Mindezen adatok figyelembevételével a megfelelő platina(II)származékok folyamatainak sebessége megbecsülhető. Általánosságban elmondható, hogy a kinetikailag labilisabb palládium(II) ligandumszubsztitúciós reakciói legalább 4 nagyságrenddel gyorsabban mennek végbe. Ezt a közelítést alapul véve azt mondhatjuk, hogy az alifás $[\text{Pt}(\text{dien})]^{2+}$ származék esetén az egyensúly eléréséhez akár 60 napra is szükség lehet, míg az aromás gyűrű jelenléte ezt 1-2 napra is lerövidítheti. A tioéter kénatom gyors koordinációja (~1 óra, illetve 0,5 perc az alifás illetve aromás komplex esetén) azonban mindenféleképpen arra mutat rá, hogy egy hosszú élettartamú intermedier részecske keletkezik, melyet a biológiai rendszerekben feltétlenül figyelembe kell venni.

A fémion környezetének a koordinációra gyakorolt hatása a kinetikai paraméterekben is jelentkezik, nevezetesen az aromás nitrogének jelenléte a koordinációs szférában meggyorsítja a ligandumszubsztitúciós folyamatokat. Ugyanakkor a fémcentrum körüli donortomok minőségének megváltoztatásával – a termodinamikai paraméterekhez hasonlóan – szelektíven tudjuk változtatni adott ligandum koordinációjának sebességét.

A 4.2.4. fejezet eredménye alapján a két szabad koordinációs hellyel rendelkező fémkomplexek esetén arra is rá kell mutatnunk, hogy a ligandum koordinációja – a kelátgyűrű kialakulásának lehetősége miatt – már nem csak kinetikai, hanem termodinamikai preferáltságot is mutatja a koordináció létrejöttének.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során olyan vegyesligandumú palládium(II)komplexek képződési folyamatainak egyensúlyi és kinetikai jellemzőit vizsgáltuk, melyekkel az antitumor hatású platinatartalmú készítmények szervezetben lejátszódó reakciói modellezhetők.

Munkánk első fázisában a szoft palládium(II) megkötésére alkalmas ligandumtípusokkal kialakuló komplexek kötésviszonyait, azok összetételét és termodinamikai stabilitását vizsgáltuk. Ehhez olyan [PdL] komplexeket választottunk, melyekben az „L” ligandum a fémcentrum három koordinációs helyét telíti, miáltal az újonnan belépő ligandum donoratomja az üresen maradó negyedik pozícióba kerülhet. A dien, terpy, GlyGlyH₁, Gly-L-AlaH₁ és Gly-L-MetH₁ ligandumok palládiumkomplexeinek valamint a [PtPd] vegyesfémkomplex nitrogéndonor ligandumokkal lejátszódó folyamatait korábban már részletesen tanulmányozták. Az általunk végzett vizsgálatok során a komplexek vizes oldatban lejátszódó hidrolitikus folyamatait, valamint a biológiai szempontból nagy jelentőségű kéntartalmú donorcsoport a tioéter kénatom koordinációját vizsgáltuk, amelyekre jóval kisebb számú irodalmi előzmény volt. Mivel a tioétercsoport koordinációja nem jár az oldat pH-jának megváltozásával, a stabilitási állandók meghatározását közvetett pH-potenciometriás módszerrel, N(3) donor segédligandumok felhasználásával végeztük. A módszer alkalmazhatóságát több segédligandum bevonásával, illetve ¹H NMR spektroszkópiával is alátámasztottuk. A kompetíciós vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a tioétercsoportot tartalmazó ligandum koordinációját jellemző stabilitási szorzatok értékei több nagyságrendet ölelnek fel a fémion környezetétől függően: a vegyesligandumú részecskék termodinamikai stabilitása a [PtPd]²⁺ vegyesfémkomplex esetén a legnagyobb, míg a koordinációs szférában aromás nitrogénatomot, illetve szoft tioéter kénatomot tartalmazó [Pd(terpy)]²⁺ és [Pd(Gly-L-MetH₁)] komplexek esetén a koordináció jóval kedvezőtlenebb. A tioétercsoport felé mutatott nagymértékű szelektivitás magyarázatához a kiindulási komplexek tulajdonságait több szempont alapján elemeztük: a fémcentrum körüli elektroneloszlásban, a szterikus feltételekben valamint a kiindulási fémkomplex töltésében mutatkozó különbségeket

102

vettük figyelembe. A hidrolízisállandókra kapott – a tioéterligandumhoz viszonyított – fordított stabilitási sor, a kalorimetriás mérések eredményei, valamint a vizsgálatba utólag bevont $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ -ra kapott adatok egyértelműen az mutatták, hogy a fent felsorolt tényezők közül elsősorban az elektroneloszlás különbözősége felelős a szelektivitás kialakulásáért. Meg kell azonban említenünk a nitrogéndonor N-acetil-hisztidinnel végzett kísérletek eredményeit, ahol az N(1)-N(3) kötési izomerek aránya a $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ kiindulási komplexre meghatározott 1:1-hez áll közelebb. Ez az eredmény azt mutatja, hogy a keletkező vegyesligandumú komplexek szerkezetére a koordinációs szférában jelenlévő „L” ligandum által meghatározott szterikus tulajdonságok, valamint a belépő ligandummal *transz* pozícióban elhelyezkedő donortom minősége is hatással lehet.

Munkánk második részében a két szabad koordinációs helyet tartalmazó $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ és $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ hidrolitikus folyamatait, valamint komplexképződési reakciót tanulmányoztuk N-alkil-nukleobázis illetve N-acetil-aminosav ligandumok felhasználásával.

A hidrolitikus folyamatokat jellemző stabilitási állandók meghatározását pH-potenciometriás módszerrel végeztük, azonban figyelembe kellett vennünk hogy az általunk alkalmazott koncentrációtartományban többmagvú vegyes hidroxokomplexek is keletkeznek, melyek összetétele $[\text{M}_n(\text{OH})_n]^{n+}$ ($\text{M}=[\text{Pd}(\text{en})]$ vagy $[\text{Pd}(\text{pic})]$) általános formában írható fel. A monohidroxo-komplex monomer és oligomer formája mellett mindkét esetben kimutattunk egy kétmagvú, egy hidroxohidat tartalmazó $[\text{M}_2(\text{OH})]^{3+}$ ($=[\text{M}_2\text{H}_{-1}]^{3+}$) sztöchiometriájú részecskét is, melyet korábban még nem írtak le az irodalomban. Hasonlóan a korábban tapasztaltakkal itt is megfigyelhető volt az aromás származék nagyobb hajlama a hidrolízisre.

Ezt követően az N(3) donor N-alkil-nukleobázisok koordinációját tanulmányoztuk. Az uridin, az 1-metil-uracil és az 1-metil-timin ligandum kizárólag monodentát módon képes koordinatív kötések kialakítására, így mind a hat rendszer mono- (ML), bisz- (ML_2), vegyes hidroxo- (MLH_1) és hidroxohidas kétmagvú komplexek ($\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}$) képződésével volt leírható. A kapott termodinamikai állandók alapján elmondhatjuk, hogy mindkét a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ vegyesligandumú komplexeinek stabilitása minden esetben nagyobb, mint az alifás származék megfelelő

asszociátumainak. Emellett a $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ esetén – a két szabad koordinációs hely inekvivalenciája miatt – izomer komplexvegyületek is keletkeznek, melyeket ^1H NMR spektroszkópiával azonosítottunk

A következő vizsgált ligandum az 1-metil-citozin volt, amely bár logikailag az előző csoportba illene, eltérő viselkedése azonban indokolja a külön tárgyalását. A különbségek legfőbb oka a kisebb bázicitásban, valamint egy extra aminocsoport jelenlétében keresendő. A ligandum kisebb pK értéke azt eredményezi, hogy a komplexképződés már jóval savasabb közegben lejárthat, így a hidrolitikus folyamatok visszaszorulnak. Emellett az exociklikus aminocsoport – deprotonálódás után – fémmegkötőhellyé válhat, így a ligandum bidentát módon képes koordinálódni, melynek eredményeként lassú folyamatba többmagvú, polimer struktúrák alakulnak ki, így a folyamatok egyensúlyilag már nem tanulmányozhatóak ebben a pH-tartományban. A biszkomplexek kiugróan nagy stabilitását a koordinált ligandumok közötti másodrendű kölcsönhatások kialakulásával értelmeztük.

A nitrogéndonor N-acetil-aminosavak közül az N-acetil-hisztidin/N-acetil-hisztamin esetén volt kimutatható számottevő koordináció. Savas körülmények mellett a ligandum monodentát módon az N(1)/N(3) donoratomjain keresztül koordinálódik a fémcentrumhoz, így már a $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ esetén is kötési izomer komplexek képződnek, melyek ^1H NMR technikával azonosíthatók. Az aromás származék esetén az izomerek száma tovább növekszik a *cisz* – *transz* elrendeződésnek és a rotációs gátnak köszönhetően. Az oldat pH-jának növelése a pirrol nitrogén deprotonálódásához és koordinációjához vezet, melynek során többmagvú komplexek alakulnak ki lassú reakcióban, amely kizárja a további oldategyensúlyi vizsgálatokat.

A kétfunkciós fémkomplexek vizsgálatát a tioéterdonor N-acetil-metionin ligandummal zártuk. Vizsgálataink azt mutatták, hogy a tioétercsoport koordinációja különböző módon írható le a két bifunkciós fémkomplexnél, azonban a korábbi eredményekkel ellentétben itt a keletkező komplexek szerkezetében is különbség van. Ennek oka a tioéter kénatom erős *transz* hatása, melynek eredményeként a gyengébb kelátképző etilén-diamin ligandum kiszorul a koordinációs szférából, és kénhidas polimer struktúrák jönnek létre. A pikolilamin származék esetén hasonló ligandumkiszorulás nem volt kimutatható, savas tartományban stabilis mono- és

biszkomplexek képződésével volt leírható a rendszer. A koordinációs módra már a monokomplexeknél is a kelátképzés volt a jellemző: a terminális karboxilcsoport már pH~2 értéknél már deprotonált és koordinált formában található meg, 7 tagú (S,O⁻) kelát kialakulása mellett. A pH növelésével ismét a kelát típusú koordináció volt megfigyelhető, a tioéter kénatom és a deprotonálódott amidnitrogén részvételével. Az aromás származék esetén ez a fajta koordinációs mód olyan stabilnak bizonyult, hogy a minta további lúgosítása sem okozott lényeges változást. A 6 tagú (S,N⁻) kelátgyűrűt a [Pd(en)]²⁺ – AcMet rendszerben is sikerült kimutatni.

Munkánk utolsó fázisában a kén- és nitrogéndonor ligandumok koordinációjának mechanizmusát, és időbeli lefolyását vizsgáltuk. A fémion környezetének hatását két kiindulási fémkomplex, a [Pd(dien)]²⁺ és [Pd(dipic)]²⁺ bevonásával tanulmányoztuk. A stopped-flow mérési technikával végrehajtott kinetikai mérések eredményei azt mutatták, hogy a fémion környezetétől függetlenül minden esetben a kénatom koordinációja a gyorsabb folyamat, még abban az esetben is, ha nem ez a termodinamikai stabilitásnak megfelelő reakciólépés. A nitrogéndonor citidin ligandum ezt követően szorítja ki a kénatomot a koordinációs szférából, melynek során a rendszer – a stabilitási viszonyoknak megfelelő – végállapotba jut.

Abban az esetben, ha a fémion koordinációs szférájában aromás donortatom is található, a ligandumszubsztitúciós folyamatok felgyorsulnak, így mind a köztitermék élettartama, mind a végállapot eléréséhez szükséges idő lecsökken. Az eredmények alapján az is elmondható, hogy a sebességnövekedés nem azonos mértékű a különböző ligandumtípusok esetén, így lehetőség nyílik a kinetikai paraméterek szelektív befolyásolására is.

6. SUMMARY

The cisplatin (*cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]) and other so-called second generation platinum drugs are widely used in the clinical treatment of cancer. The antitumor activity of these complexes is attributed to the platination of DNA, most commonly the co-ordination to neighbouring guanine bases. It is also accepted, that the platinum-sulfur interactions may also play a significant role in the transport and the toxicity of the anticancer agents. As a consequence, it is important to understand the mechanism of these processes to develop some new drugs with the same antitumor activity and lower toxicity. It means that both thermodynamic and kinetic investigations are required to characterize the complexes in biological systems.

The very high kinetic inertness of platinum(II) complexes, however, usually rules out the thermodynamic characterization of the complex formation processes, therefore reliable stability constants are only scarcely available. Complex formation reactions and the co-ordination geometry of palladium(II) are very similar to those of platinum(II) species, therefore ternary complexes of palladium(II) can be used to mimic the binding properties of anticancer platinum species.

In this work we performed thermodynamic, structural and kinetic characterisation of [PdLX] type mixed ligand complexes, where 'PdL' stands for a tri- or bidentately co-ordinated palladium(II) species ([Pd(dien)]²⁺, [Pd(terpy)]²⁺, [Pd(dipic)]²⁺, [PtPd]²⁺, [Pd(GlyGlyH₁)]²⁺, [Pd(Gly-L-AlaH₁)]²⁺, [Pd(Gly-L-MetH₁)]²⁺, [Pd(en)]²⁺ and [Pd(pic)]²⁺) and 'X' mimics the side chain residues of peptides and nucleobases. The palladium complexes of dipic and Gly-L-Met were also been characterised by X-ray crystallography.

In the first part of our studies we investigated the thermodynamic properties of monofunctional palladium species with the AcMet thioether ligand. Whereas the thioether donor atom cannot be considered as a Bronsted base, direct potentiometry cannot be applied for stability constant determination. Therefore we performed indirect pH potentiometric titrations using N(3) donors (uridine, MeUH and MeTH) as competing ligands. The stability data obtained covered a wide range, the differences were more than three orders of magnitude. The affinity for thioether binding was much lower when aromatic nitrogens ([Pd(terpy)]²⁺ or [Pd(dipic)]²⁺), or

a soft sulfur donor group ([Pd(Gly-L-MetH₁)]) are already co-ordinated to the metal center, while these complexes had the higher tendency for hydrolysis. From these data we can conclude that the selectivity of palladium(II) toward the soft thioether sulfur atom can be influenced by the other donor functions in the co-ordination sphere. The opposite stability order for hydrolysis and the data obtained from calorimetric measurement let us to conclude, that the main reason of the big differences is the different electron density around the metal ion, but the different steric effects and charges are also should be taken into account.

These conclusion also can be drawn from the determination of the ratio of the linkage isomers formed in the reactions of [PdL]²⁺ (L=dien, dipic or terpy) with AcHis/AcHm. It was found that the N(3) coordinated species are favoured only in case of [Pd(terpy)]²⁺, while in the other two cases the ratio of the N(1) and N(3) bonded species is close to 1:1. It also should be mentioned, that the ratio can be influenced by changes of the pH/pD values if we use AcHis ligand. This fact also supports the role of the charges.

The second main part of our investigation was devoted to the study of the hydrolytic properties of two bifunctional palladium(II) derivatives ([Pd(en)]²⁺ and [Pd(pic)]²⁺), and complex formation reactions including N-alkyl nucleobases and N-acetyl amino acids. It should be noted that the complexation of [Pd(en)]²⁺ with these ligand has already been characterized, but only structural and some kinetic information are available on this field.

The stability constants of mixed ligand complexes were determined by pH potentiometry, therefore hydrolytic properties of both complexes should have been clarified first. Concerning the contradiction of the literature data on the hydrolysis of [Pd(en)]²⁺, we performed pH potentiometry and ¹H NMR spectroscopy to elucidate these processes. Titrating the samples containing the [PdL]²⁺ (L=en or pic) complex in a wide concentration range let us to calculate the stability constants of hydroxo complexes and the ratio of different oligomers. It was found, that the first complex formed in the hydrolytic processes is a dinuclear monohydroxo bridged species, which has not been described elsewhere. Comparing the stability constants obtained we can conclude, that the presence of an aromatic nitrogen donor atom in the co-ordination sphere increases the affinity of palladium(II) for hydrolysis. Similar

observation has already been reported for the monofunctional $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{terpy})]^{2+}$ complexes. On the other hand, the tendency for polymerization reduced in case of $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$, which can be explained by the steric requirements caused by the bulky pyridine moiety.

In the continuation we studied the complex formation reactions with four N-alkyl pyrimidine bases. The systems containing the $[\text{PdL}]^{2+}$ complex and one of the uridine, 1-methyuracil or 1-methylthymine ligands can be investigated over a wide pH range, while in case of 1-methylcytosine the equilibrium was not reached above pH 5 even in 30 minutes. The differences between the complex formation reactions of MeC and the other three ligands can be explained by the deprotonation and co-ordination of the exocyclic amino group of MeC above pH 5. The stoichiometries of the complexes formed with the deprotonated bidentate ligands are quite complicated and the complex formation always overlaps with hydrolysis. As a consequence, the complete thermodynamic evaluation of this systems is not possible. In case of the other three ligands the systems can be described by the formation of mono (ML), bis (ML_2), mixed hydroxo (MLH_{-1}) and hydroxo bridged dinuclear ($\text{M}_2\text{L}_2\text{H}_{-1}$) complexes. In all cases the metal ion binding takes place via the N(3) donors of the pyrimidine rings, which was proven by ^1H NMR spectroscopy. It should be emphasized that mixed ligand complexes of MeC always have higher stability constants than those of other N(3) ligands, which are reflected in higher $\log K$ -pK values. In the case of $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ both mono and bis(ligand) complexes can be characterized by increased stability, which can be explained by hydrogen bond formation between the two coordinated MeC ligands and between the chelating en and the coordinated MeC ligand, too. The reliability of the thermodynamic data were checked by ^1H NMR spectroscopy.

This latter method showed a significant difference between the mixed ligand complexes of $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$, namely the two free co-ordination sites of the aromatic derivatives cannot be considered equivalent to each other. The entering ligand can occupy the co-ordination site closer to the aromatic rings of picolylamine (*cis*) or closer to the aliphatic donor group (*trans*). As a consequence, isomer complexes can be formed with all of the ligands, which can be detected by ^1H NMR

spectroscopy. In case of bulky entering ligands the rotation around the co-ordinative bond is hindered, therefore rotation isomers also can be detected.

The imidazole side-chains of proteins are among the most common metal binding sites in biological systems. Both platinum(II) and palladium(II) ions can form stable complexes with this type of donor group hence it is important to study these interactions with bifunctional metal species, too. Titrations of the samples containing one of the metal complexes and N-acetyl-L-histidine (AcHis) or N-acetylhistamine (AcHm) ligand in 1:1 or 1:2 ratio showed some similarities to the systems containing MeC ligand. The equilibration weren't reached above pH 4.5 even in 30 minutes, because deprotonation and metal ion co-ordination of pyrrol type –NH group of imidazole moiety occurred. The deprotonation and co-ordination of the amide –NH group also can take place in this pH region, but these processes – together with the hydroxo complex formation – overlap each other. The evaluation of titration curves in the pH 2 – 4.5 region revealed that the imidazole bonded species have an outstanding stability, which is reflected in the high logK-pK values. The systems can be described by the formation of mono and bis(ligand) complexes both for $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$. In case of AcHis ligand protonated complexes were also formed, in which the carboxylic groups are protonated and nonco-ordinated. The deprotonated carboxylic group also can behave as a metal binding site, like in $[\text{ML}]$ complexes of AcHis (7-membered (N(im),O⁻) chelate). It is indicated by the lower pK values compared to the free ligand, and the higher ratio of the stepwise stability constants. The reliability of the stability data was checked by ¹H NMR spectroscopy. As we mentioned previously both imidazol nitrogens can be considered as metal binding sites. The ¹H NMR spectroscopy gave an unambiguous proof the existence of these linkage isomers. The assignment of the various isomers in the $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$ - AcHis systems were made by following the C(2)H and C(5)H resonances of the ligand. It was found that the N(1) coordinated species has some preference over the N(3) bonded isomer in case of mono complexes, while the mixed type of co-ordination was preferred for bis(ligand) complexes.

Careful analysis on the stability data obtained for all of nitrogen donor ligands revealed, that mixed ligand complexes of $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ always have higher

thermodynamic stability than those of $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$, which give further support that simultaneous co-ordination of aliphatic and aromatic nitrogen donors is not favoured in the mixed ligand complexes of palladium(II).

Besides the imidazol donor group, thioether sulfur atoms are also important binding sites for soft metal ions. The importance of this donor group in the transport processes and the toxicity of platinum drugs motivated us to study the interaction with bifunctional palladium(II) species. The combined potentiometric and spectroscopic methods were applied to investigate the complex formation processes. Comparison of the titration curves and the appropriate ^1H NMR spectra revealed a significant difference in the mixed ligand complex formation processes of the two bifunctional metal species. The most important difference could be observed at strongly acidic conditions, where fully protonated and nonco-ordinated ethylenediamine were detected in the ^1H NMR spectrum, while this type of ligand liberation has not been observed in the samples containing $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ and AcMet at any metal to ligand ratio. The dissociation of the chelating ethylenediamine ligand can be explained by the high *trans*-effect of the co-ordinated sulfur donor atoms. Under these conditions the AcMet ligand acted as a bridging ligand, which resulted in polynuclear complex formation. Increasing of pH led to 'reco-ordination' of the ethylenediamine ligand to the free $[\text{Pd}(\text{en})]^{2+}$, and bis(ligand) $[\text{Pd}(\text{en})_2]^{2+}$ complexes formed, which can be detected in the NMR spectrum. Further increase of the pH resulted in deprotonation and co-ordination of the acetamido $-\text{NH}$ group of the AcMet ligand. The bidentately coordinated ((S,N') 6-membered chelate) species were quite stable, no changes were detected by addition any base to the solution.

In the $[\text{Pd}(\text{pic})]^{2+}$ - AcMet systems mono and bis(ligand) complexes were detected at strongly acidic conditions. At 1:1 metal to ligand ratio the AcMet co-ordinated bidentately to the metal complex via the thioether sulfur atom, and the deprotonated carboxylic group. This 7-membered (S,O') chelate were not stable enough to prevent the bis complex formation, but enhances the thermodynamic stability of the mono complex. Increase of the pH of the solution the deprotonation and co-ordination of the acetamido $-\text{NH}$ group occurred, which resulted in a quite stable 6-membered (S,N') chelate formation.

We can conclude from these thermodynamic and structural data, that the thioether bonded species can be quite stable thermodynamically if any other donor group is present in chelating position.

In the last part of our work we studied the kinetic aspects of complex formation reactions of $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ with nitrogen and sulfur donor ligands in order to obtain a time dependent metal ion speciation in the mixed ligand systems. This kind of description is very important in the case of inert metal ions such Pt(II), where the equilibration takes long time on the biological time scale.

First we investigated the binary systems containing one of the palladium(II) complexes and the sulfur or nitrogen donor ligand. It was found, that the co-ordination of the thioether ligand is much faster both for $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$, but the differences in the first order rate constants was much higher in case of the aromatic derivative. It also should be mentioned that rate constants of $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$ were always higher than those of $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$, which can be explained by the different electron density around the metal ion owing to the possibility of back co-ordination. From these data we can conclude that thioether bonded species can act as intermediate complexes although mixed ligand complexes of cytidine have higher thermodynamic stability under the applied conditions. It is also clear from the kinetic data, that in the system containing both ligands, the thioether will bind to the metal centre first, but we had to clarify how can the ligand exchange occur in these systems. The first possibility is the dissociation of the thioether bonded species, and co-ordination of the other ligand in the next reaction step. Besides this solvolytic path direct ligand exchange can also occur through a pentaco-ordinated species. The results of the separated kinetic experiments on the ternary systems revealed that both processes take place, but the ratio of the two pathways depends on the ligands concentration. Applying the kinetic data obtained we could give a metal ion speciation as a function of time both for $[\text{Pd}(\text{dien})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{dipic})]^{2+}$.

These findings also support the biological role of thioether bonded species as very important intermediate complexes especially in case of the inert platinum(II) derivatives, where these processes take much longer. In addition if chelate formation is possible with bifunctional metal species not only the kinetic but thermodynamic preference of thioether co-ordination can be expected.

7. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

1. Kőrös Endre, *Bioszervetlen kémia*, 1980, Gondolat, Budapest.
2. P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.*, 1991, **36**, 1.
3. P. J. Sadler, *Metallopharmaceuticals*, in: *Top. Biol. Inorg. Chem.*, **Vol. 1 and 2**, Springer, Heidelberg, 1999.
4. J. L. Clement, P. S. Jarrett, *Met. Based Drugs*, 1994, **1**, 467.
5. Y. Shechter, S. J. D. Karlish, *Nature*, 1980, **286**, 556.
6. Z. Guo and P. J. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 1512.
7. B. Rosenberg, L. van Camp and T. Krigas, *Nature*, 1965, **222**, 385.
8. B. Rosenberg, Platinum Complexes for the Treatment of Cancer: Why the Search Goes On, in: *Cisplatin, Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, ed. B. Lippert, Wiley-VCH, Weinheim, 1999, pp. 3-27.
9. B. Rosenberg, *Plat. Met. Rev.*, 1971, **15**, 42.
10. C. F. J. Barnard, *Plat. Met. Rev.*, 1989, **33**, 162.
11. A. J. Wagstaff, A. P. Ward, A. Benfield and R. C. Heel, *Drugs*, 1989, **37**, 162.
12. P. Andrews and S.B. Howell, *Cancer Cells*, 1990, **2**, 35.
13. R. F. Borch and M. E. Pleasants, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1979, 76, 6611.
14. N. Uchida, H. Kasai, Y. Takeda, R. Maekawa, K. Sugita and T. Yoshioka, *Anticancer Res.*, 1998, **18**, 247.
15. C. M. Giandomenico, M. J. Abrams, B. A. Murrer, J. F. Vollano, M. I. Rheinheimer, S. B. Wyer, G. E. Bossard and J. D. Higgins, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 1015.
16. M. J. Clarke and P. J. Sadler, *Metallopharmaceuticals*, in: *Topics in Biological Inorganic Chemistry*, **Vol. 1**, Springer, Berlin 1999.
17. N. Nagao, T. Kobayashi, T. Takayama, Y. Koike, Y. Ono, T. Watanabe, T. Mikami, M. Suzuki, T. Matumoto and M. Watabe, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 4195.
18. M. J. Bloemink and J. Reedijk, in *Met. Ions in Biol. Syst.*, ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel-Dekker, New York, 1980, **Vol. 10**, 11.
19. R. M. Izatt, D. Eatough and J. J. Christensen, *J. Chem. Soc.*, 1967, 1301.

20. J. Kragten, *Atlas of metal-ligand equilibria in aqueous solutions*, Wiley, New York, 1978, pp. 576-577.
21. E. C. Frias, H. Pitsch, J. Ly and C. Poitrenaud, *Talanta*, 1995, **42**, 1675.
22. L. I. Elding, *Inorg. Chim. Acta.*, 1972, **6**, 647.
23. N.N. Greenwood, A. Earnshaw, *Az elemek kémiája III.*, 27. fejezet, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1999.
24. T. G. Appleton, H. C. Clark and L. E. Manzer, *Coord. Chem. Rev.*, 1973, **10**, 335.
25. D. R. Armstrong, R. Fortune and P. G. Perkins, *Inorg. Chim. Acta*, 1974, **9**, 9.
26. A. V. Babkov, *Polyhedron*, 1988, **7**, 1203.
27. V.K. Häring, R.B. Martin, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **78**, 259.
28. S. E. Sherman, S. J. Lippard, *Chem. Rev*, 1987, **87**, 1153.
29. M. J. Cleare, J. D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.*, 1973, **2**, 187.
30. R. Roat and J. Reedijk, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **32**, 263.
31. J. L. van der Veer, A. R. Peters and J. Reedijk, *J. Inorg. Biochem.*, 1986, **26**, 137.
32. A. J. Thomson, R. J. P. Williams and S. Reolova, *Structure and Bonding*, 1972, **11**, 1.
33. L. Canovese, L. Cattalani, G. Chessa and M. L. Tobe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1988, 2135.
34. U. Frey, J. D. Ranford and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 1333.
35. A. Eastman, *Cancer Cells*, 1990, **2**, 275.
36. M. van Beusichem and N. Farrel, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 634.
37. L. R. Kelland, C. F. J. Barnard, I. G. Evans, B. A. Murrer, B. R. C. Theobald, S. B. Wyer, P. M. Goddard, M. Jones, M. Valenti, A. Bryant, P. M. Rogers and K. Harrap, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 3016.
38. M. E. Howe-Grant and S. J. B. Lippard in *Met. Ions in Biol. Syst.* ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel-Dekker, New York, 1980, **Vol. 2.**, 63.
39. H. C. Harder and B. Rosenberg, *Int. J. Cancer*, 1970, **6**, 207.
40. J. J. Roberts, R. J. Knox, F. Friedlos and D. A. Lydall, *Biochemical Mechanisms of Platinum Antitumor Drugs*, ed. D. C. H. McBrien and T. F. Slater, IRL Press, Oxford-Washington DC, 1986, pp. 29.
41. E. Reed, R. F. Ozols, R. Tarone, S. H. Yuspa and M. C. Poirier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1987, **84**, 5024.

42. N. P. Johnson, A. M. Mazard, J. Escalier and J. P. Macquet, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **24**, 5027.
43. G. L. Cohen, J. A. Ledner, W. R. Bauer, H. M. Ushay, C. Caravana and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 2487.
44. K. Inagaki, K. Kasuya and Y. Kidani, *Inorg. Chim. Acta.*, 1984, **94**, L13.
45. H. M. Ushay, T. D. Tullius and S. J. Lippard, *Biochemistry*, 1981, **20**, 3744.
46. J.-L. Butour and N. P. Johnson, *Biochemistry*, 1986, **25**, 4534.
47. A. M. J. Fichtinger-Schepman, J. L. van der Veer, J. H. J. den Hartog, P. H. M. Lohman and J. Reedijk, *Biochemistry*, 1985, **24**, 207.
48. J. H. J. den Hartog, C. Altona, J. H. van Boom, G. A. van der Marel, C. A. G. Haasnoot and J. Reedijk, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1985, **2**, 1137.
49. P. G. Yohannes, G. Zon, P. W. Doetch and L. G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 5105.
50. J.-C. Huang, D. B. Zamble, J. T. Reardon, S. J. Lippard and A. Sancar, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1994, **91**, 10394.
51. D. B. Zamble and S. J. Lippard, How Does it Possibly Work?-Biochemistry, in: *Cisplatin, Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, ed. B. Lippert, Wiley-VCH, Weinheim, 1999, pp. 71-180.
52. F. Basolo, H. B. Gray and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4200.
53. H. B. Gray and R. J. Olcott, *Inorg. Chem.*, 1962, **1**, 481.
54. L. Canovese, L. Cattalani, G. Chess and M. L. Tobe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1988, 2135.
55. J. Reedijk, Platinum-Antitumor Compounds: Their Chemistry in Relation to The Mechanism of Action, in: *Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids*, ed. G. Berthon, Marcel Dekker, New York, 1995, **Vol. 1**, pp. 967-989.
56. J.-M. Teuben, M. R. Zubiri and J. Reedijk, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2000, 369.
57. J. Reedijk, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1996, 801.
58. A. K. Godwin, A. Meister, P. J. O'Dwyer, C. S. Huang, T. C. Hamilton and M. E. Anderson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 307.
59. K.J. Barnham, U. Frey, P. del S. Murdoch, J.D. Ranford, P.J. Sadler and D.R. Newell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11175-11176.

60. N. Nagao, T. Kobayashi, T. Takayama, Y. Koike, Y. Ono, T. Watanabe, T. Mikami, M. Suzuki, T. Matumoto and M. Watabe, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 4195.
61. C. Sacht, M. S. Datt, S. Otto and Andreas Roodt, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2000, 727.
62. M. J. Bloemink and J. Reedijk, in *Met. Ions in Biol. Syst.*, ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel-Dekker, New York, 1996, **Vol. 32.**, 641.
63. G. Anderegg, *Inorg. Chim. Acta.*, 1986, **111**, 25.
64. E. C. Constable, The Coordination Chemistry of 2,2':6',2''-terpyridine and Higher Oligopeptides in: *Adv. in Inorg. Chem. and Radiochem.*, 1986, **Vol.30**, pp. 69-121.
65. A. Odani, H. Masuda, et al, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 6294.
66. G. T. Morgan and F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.*, 1937, 1649.
67. R. J. Mureinik and M. Bidani, *Inorg. Chim. Acta.*, 1978, **29**, 37.
68. S. J. Lippard, *Science*, 1982, **218**, 1075.
69. B. Lippert and D. Neugebauer, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 451.
70. A. A. Frew, L. Muir-Manojlovic and L. W. Muir, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1980, 624.
71. A. L. Balch and S. P. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6139.
72. K. Matsumoto and K. Fuwa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 897.
73. M. Krumm, E. Zangrando, L. Randaccio, S. Menzer, A. Danzmann, D. Holthenrich and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 2183.
74. M. Krumm, B. Lippert, L. Randaccio and E. Zangrando, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 5129.
75. C. Malli, F. Pichierri, L. Randaccio, E. Zangrando, M. Krumm, D. Holtenrich and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 3418.
76. M. Krumm, E. Zangrando, L. Randaccio, S. Menzer and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 700.
77. R. B. Martin and Y. H. Mariam in *Met. Ions in Biol. Syst.*, ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel-Dekker, New York, 1979, **Vol. 8**, 57.
78. O. Yamauchi, A. Odani, H. Masuda and H. Sigel in *Met. Ions in Biol. Syst.*, ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel-Dekker, New York, 1996, **Vol. 32**, 207.
79. R. B. Martin in *Met. Ions in Biol. Syst.*, ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel-Dekker, New York, 1996, **Vol. 32**, 61.
80. R. L. Benoit and M. Fréchette, *Can. J. Chem.*, 1985, **63**, 3053.

81. B. Lippert, Platinum Nucleobase Chemistry, Progress in Inorganic Chemistry, ed. S. J. Lippard, 1989, **Vol. 37**, pp. 1-98.
82. C. Meiser, B. Song, E. Freisinger, M. Peilert, H. Sigel and B. Lippert, *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 388.
83. S. H. Kim and R. B. R. B. Martin, *Inorg. Chim. Acta*, 1984, **91**, 19.
84. R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **18**, 32.
85. K. H. Scheller, V. S. Kratiger and R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 6833.
86. P. I. Vestues and R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 806.
87. A. M. Fiskin and M. Beer, *Biochemistry*, 1965, **4**, 1289.
88. A. Kiss, E. Farkas, I. Sóvágó, B. Thornmann and B. Lippert, *J. Inorg. Biochem.*, 1997, **68**, 85.
89. I. Sóvágó, A. Kiss, D. Sanna, E. Farkas and B. Lippert, *NATO ASI Series*, 1997, **2/26**, pp. 521.
90. S. Cosar, M. B. L. Janik, M. Flock., E. Freisinger, E. Farkas and B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 2329.
91. J.-Y. Seguin and M. Zador, *Inorg. Chim. Acta*, 1976, **20**, 203.
92. E. L. J. Breet and R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 198, 408.
93. E. L. J. Breet and R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, 1987, **26**, 251.
94. R. Menard, M. Lachapelle and M. Zador, *Biophys. Chem.*, 1984, **20**, 29.
95. R. Jacobs, F. Prinsloo and E. Breet, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 212.
96. I. Sóvágó, *Biocoordination Chem.*, ed. K. Burger, Ellis Horwood, 1990, Chap. 4.
97. H. Kozłowski, W. Bal, M. Dyba and T. Kowalik-Jankowska, *Coord. Chem. Reviews*, 1999, **184**, 319.
98. I. Sóvágó and A. Gergely, *Inorg. Chim. Acta*, 1979, **37**, 233.
99. A. K. Fazlur-Rahman and J. G. Verkade, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 2064.
100. E. L. M. Lempers, K. Inagaki and J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta*, 1988, **152**, 201.
101. E. M. A. Ratilla, H. M. Brothers II and N. M. Kostić, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 4592.
102. E. L. M. Lempers and J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, **29**, 217.
103. E. L. M. Lempers and J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, **29**, 1880.

104. S. S. G. E. van Boom and J. Reedijk, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1993, 1397.
105. K. J. Barnham, M. I. Djuran, P. del S. Murdoch, J. D. Randford and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 1065.
106. A. Shoukry, T. Rau, M. Shoukry and R. van Eldik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1998, 3105.
107. S. R. A. Khan and A. R. Khokhar, *J. Coord. Chem.*, 2000, **Vol. 52**, 119.
108. J. W. Reishus and D. S. Martin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, **83**, 2457.
109. K. W. Lee and D. S. Martin, Jr., *Inorg. Chim. Acta*, 1976, **17**, 105.
110. M. C. Lim and R. B. Martin, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1976, **38**, 1911.
111. R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock and B. Rosenberg, *Inorg. Chem.*, 1978, **17**, 1941.
112. T. G. Appleton, J. R. Hall, S. F. Ralph and C. S. M. Thompson, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 1989.
113. S. A. Miller and D. A. House, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **173**, 53.
114. D. P. Bancroft, C. A. Lepre and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6860.
115. R. N. Bose, R. E. Viola and R. D. Vornelius, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 3336.
116. R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock and B. Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 777.
117. R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock and B. Rosenberg, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 1192.
118. F. D. Rochon, A. Morneau and R. Melanson, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 10.
119. T. G. Appleton, R. D. Berry, C. A. Davis, J. R. Hall and H. A. Kimlin, *Inorg. Chem.*, 1984, **23**, 3514.
120. J. H. J. den Hartog, C. Altona, J.-C. Chottard, J.-P. Girault, J.-Y. Lallemand, F. A. A. M. de Leeuw, A. T. M. Marcelis and J. Reedijk, *Nucl. Acids Res.*, 1982, **10**, 4715.
121. K. J. Barnham, C. J. Bauer, M. I. Djuran, M. A. Mazid, T. Rau and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 2826.
122. S. E. Sherman, D. Gibson, A. H.-J. Wang and S. J. Lippard, *Science*, 1985, **230**, 412.
123. S. J. Berners-Price, J. D. Ranford and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 5482.

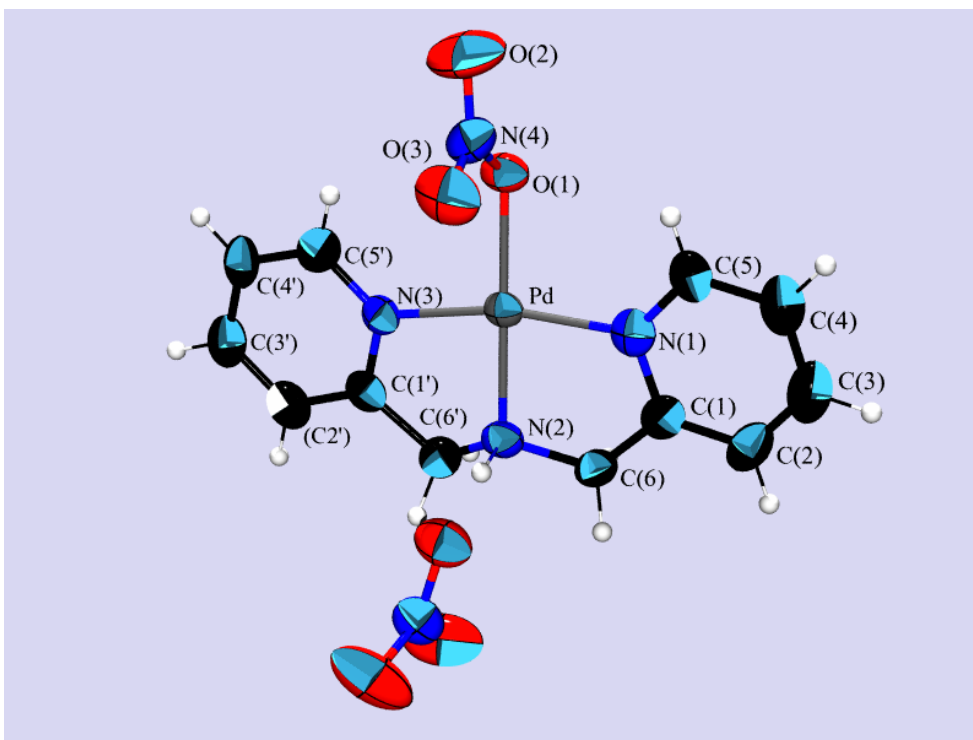
124. S. J. Berners-Price, U. Frey, J. D. Ranford and P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 8649.
125. S. S. Hixson, J. A. Gere and L. A. Franke, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3679.
126. G. Frommer and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 3259.
127. G. Admiraal, J. L. van der Veer, R. A. G. de Graaff, J. H. J. den Hartog and J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 592.
128. W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer-Verlag, New York, 1984.
129. U. K. Häring and R. B. Martin, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **80**, 1.
130. S. Suvachittanont and R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 895.
131. I. Sóvágó and R. B. Martin, *Inorg. Chem.*, 1980, **19**, 2868.
132. J. C. Dewan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 7239.
133. R. Ettore, *Inorg. Chim. Acta*, 1978, **30**, L309.
134. M. Krumm, I. Mutikainen and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 884.
135. U. K. Häring and R. B. Martin, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **78**, 259.
136. M. Schmülling, B. Lippert and R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 3276.
137. M.-C. Lim, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1981, **43**, 221.
138. R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger and B. Lippert, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1999, 19.
139. I. D. Wurm, M. Sabat and B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **112**, 357.
140. B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 3971.
141. R. K. O. Sigel and B. Lippert, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1999, 2167.
142. T. G. Appleton, *Coord. Chem. Rev.*, 1997, **166**, 313.
143. R. E. Norman, J. D. Ranford and P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 877.
144. K. J. Barnham, M. I. Djuran, P. del S. Murdoch, J. D. Ranford and P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995, 3721.
145. C. D. W. Fröhling and W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 4411.
146. A. F. Siebert and W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 385.
147. J. M. Teuben, S. S. G. E. van Boom and J. Reedijk, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 3979.
148. T. J. Kistenmacher, M. Rossi, J. P. Caradonna and L. G. Marzilli, *Adv. Mol. Relax. Interact. Proct.*, 1979, **15**, 119.

149. H. L. Grube, *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*, ed. G. Bauer, New York-London, 195, Acad. Press, pp. 1584.
150. M.-C. Lim and R. B. Martin, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1976, **38**, 1911.
151. Y. Li, Y.-H. Lai, K. F. Mok and M. G. B. Drew, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **279**, 221.
152. G. T. Morgan and F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.*, 1937, 1649.
153. N. B. Pahor, M. Calligaris and L. Randaccio, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1976, 725.
154. G. M. Intille, C. E. Pfluger and W. A. Baker Jr., *J. Cryst. Mol. Struct.*, 1973, **3**, 47.
155. Cs. G. Ágoston, T. K. Jankowska and I. Sóvágó, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 3295.
156. B. Bóka, Z. Nagy, K. Várnagy and I. Sóvágó, *J. Inorg. Biochem.*, 2001, **83**, 77.
157. H. C. Freeman and M. L. Golomb, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1970, 1523.
158. L. Zékány, I. Nagypál, *Computational Methods for the Determination of Stability Constants*, ed. D. Leggett, Plenum Press, New York, 1985.
159. I. Puigdomenech, *CED: Computer program drawing equilibrium diagrams*, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweeden, 1998.
160. P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1985, 1196.
161. G. Gran, *Acta Chem. Scand.*, 1950, **4**, 559.
162. H.M. Irving, M.G. Miles, L.D. Pettit, *Anal. Chim. Acta*, 1967, **38**, 475.
163. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* 1993, **26**, 343–350.
164. G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Universität Göttingen, Germany, 1997.
165. L. J. Farrugia, WINGX-97 system, University of Glasgow, U.K. 1996.
166. R. Karkalić and Z. D. Burgarčić, *Monats. Chem.*, 2000, **131**, 819.
167. W. F. Reynolds, I. R. Peat, M. H. Freedman and J. R. Lyster, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 8149.
168. V. Saudek, H. Pivcová, D. Noskocá, J. Drobnik, *J. Inorg. Biochem.*, 1985, **23**, 55.
169. T. G. Appleton, F. J. Pesch, M. Wienken, S. Menzer and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 4410.

170. R.B. Martin, in “*Platinum, Gold and Other Chemotherapeutic Agents: Chemistry and Biochemistry*” (ed.) S.J. Lippard, ACS Symp. Ser., 209, p.231, 1983.
171. R.B. Martin, Platinum Complexes: Hydrolysis and Binding to N(7) and N(1) of Purines, in “*Cisplatin*” pp.183-205, ed. B. Lippert, Wiley-VCH, 1999.
172. T.G. Appleton, A.J. Bailey, D.R. Bedgood Jr. and J.R. Hall, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 217.
173. T. Rau, M. Shoukry and R. van Eldik, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 1454.
174. J. D. Orbell, L. G. Marzilli and T. J. Kistenmacher, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 5126.
175. M. Hahn, M. Kleine and W. S. Sheldrick, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2001, **6**, 556.
176. R.M. Fuoss, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 5059.

1. FÜGGELÉK

A $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$ komplex röntgendiffrakciós szerkezete



42. ábra

A $[\text{Pd}(\text{dipic})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)$ röntgendiffrakciós szerkezete

A leadott 0,54 x 0,4 x 0,2 mm nagyságú sárga kristályok az ortorombos rendszerbe sorolhatók, $a = 12,849(1) \text{ \AA}$, $b = 13,468(1) \text{ \AA}$, $c = 17,124(1) \text{ \AA}$ paraméterekkel. A 3553 felvett reflexióból 2162 volt független, ezekből számítottuk a kristályt jellemző 221 paramétert. A mérés során bomlás nem történt. A következő táblázatban (18.a, és b,) néhány jellemző kötéstávolság és kötésszög értéket tüntettünk fel.

18.a, Táblázat

A [Pd(dipic)(NO₃)](NO₃) néhány kötéstávolság adata Å egységekben

Pd – N(1)	2,001	C(4) – C(5)	1,391
Pd – N(2)	1,975	C(4') – C(5')	1,363
Pd – N(3)	2,015	C(5) – N(1)	1,347
Pd – O(1)	2,032	C(5') – N(3)	1,350
N(1) – C(1)	1,377	C(1) – C(6)	1,497
N(3) – C(1')	1,334	C(1') – C(6')	1,520
C(1) – C(2)	1,369	C(6) – N(2)	1,490
C(1') – C(2')	1,378	C(6') – N(2)	1,461
C(2) – C(3)	1,347	N(4) – O(1)	1,299
C(2') – C(3')	1,370	N(4) – O(2)	1,219
C(3) – C(4)	1,365	N(4) – O(3)	1,207
C(3') – C(4')	1,386		

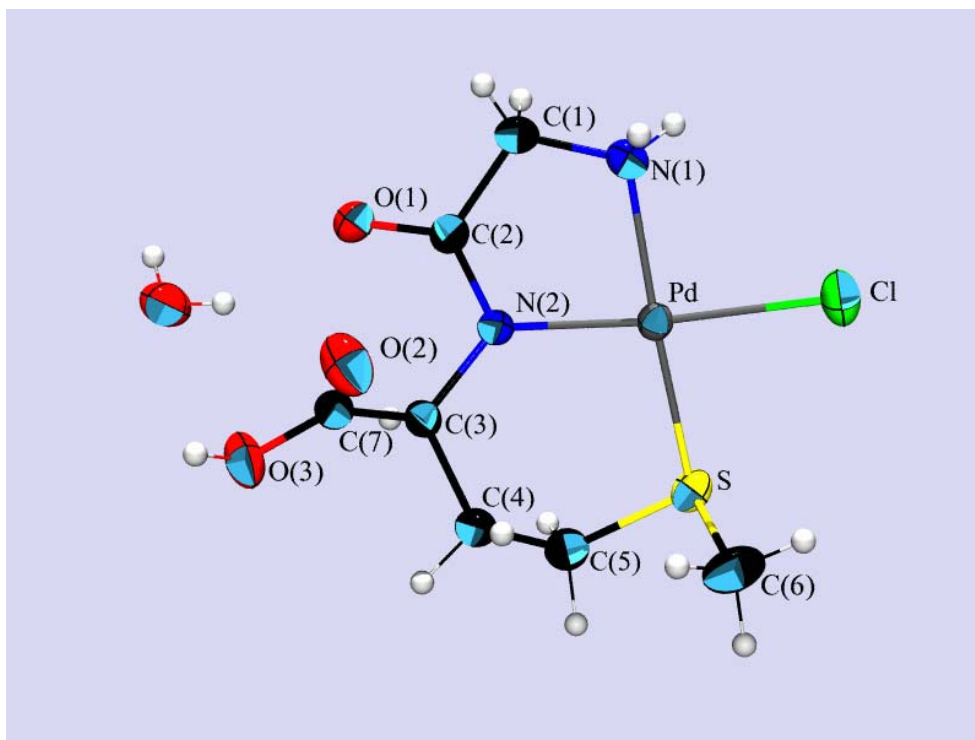
18.b, Táblázat

A komplex kötősszög adatai fokokban

N(1) – Pd – N(2)	84,01	C(5) – N(1) – C(1)	119,78
N(2) – Pd – N(3)	82,99	C(5') – N(3) – C(1')	120,56
N(3) – Pd – O(4)	96,54	C(5) – N(1) – Pd	127,44
O(4) – Pd – N(1)	96,37	C(5') – N(3) – Pd	126,62
N(1) – C(1) – C(2)	120,03	N(1) – C(1) – C(6)	114,92
N(3) – C(1') – C(2')	120,32	N(3) – C(1') – C(6')	116,74
C(1) – C(2) – C(3)	119,86	C(1) – C(6) – N(2)	110,33
C(1') – C(2') – C(3')	119,55	C(1') – C(6') – N(2)	108,84
C(3) – C(4) – C(5)	118,71	C(6) – N(2) – C(6')	115,24
C(3') – C(4') – C(5')	118,58		

2. FÜGGELÉK

A $[\text{Pd}(\text{Gly-L-MetH}_1)\text{Cl}]$ komplex röntgendiffrakciós szerkezete



43. ábra

A $[\text{Pd}(\text{Gly-L-MetH}_1)\text{Cl}]$ röntgendiffrakciós szerkezete

A leadott 0,4 x 0,32 x 0,25 mm nagyságú sárga blokk jellegű kristálya monoklin rendszerű osztályba sorolható, $a = 7,839(1) \text{ \AA}$, $b = 9,677(1) \text{ \AA}$, $c = 15,981(1) \text{ \AA}$, $\beta = 93,84^\circ$, $V = 1209,7(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$ paraméterekkel. A 2370 felvett reflexióból 2162 volt független, ezekből számítottuk a kristályt jellemző 158 paramétert. A meghatározás időtartama alatt a kristály állandó maradt, bomlás nem volt detektálható. A meghatározott kötéstávolság és kötésszög értékek közül néhányat a 19.a. és b. táblázatokban tüntettünk fel.

19.a, Táblázat

A [Pd(Gly-L-MetH₁)Cl] dipeptidkomplex kötéstávolság adatai Å egységekben

Pd – N(1)	2,044	N(2) – C(3)	1,466
Pd – N(2)	2,003	C(3) – C(4)	1,527
Pd – S	2,261	C(3) – C(7)	1,528
Pd – Cl	2,314	C(7) – O(2)	1,202
N(1) – C(1)	1,466	C(7) – O(3)	1,311
C(1) – C(2)	1,510	C(5) – S	1,804
C(2) – N(2)	1,323	S – C(6)	1,803
C(2) – O(1)	1,262		

19.b, Táblázat

A számított kötésszögek fokokban

Cl – Pd – N(1)	91,34	N(2) – C(3) – C(4)	114,61
N(1) – Pd – N(2)	83,06	N(2) – C(3) – C(7)	109,60
N(2) – Pd – S	98,22	C(3) – C(7) – O(2)	123,27
S – Pd – Cl	87,87	C(3) – C(7) – O(3)	112,33
Pd – N(1) – C(1)	110,64	C(7) – C(3) – C(4)	105,16
N(1) – C(1) – C(2)	112,36	O(2) – C(7) – O(3)	124,27
C(1) – C(2) – N(2)	117,38	C(3) – C(4) – C(5)	115,46
C(1) – C(2) – O(1)	118,10	C(4) – C(5) – S	114,04
O(1) – C(2) – N(2)	124,50	C(5) – S – Pd	106,26
C(2) – N(2) – Pd	114,88	C(5) – S – C(6)	101,73
C(2) – N(2) – C(3)	114,80	C(6) – S – Pd	107,30
C(3) – N(2) – Pd	130,27		

3. FÜGGELÉK

Az értekezés alapját képező közlemények:

1. Zoltán Nagy, István Fábián and Imre Sóvágó
Thermodynamic, kinetic and structural studies on the ternary palladium(II) complexes of thioether ligands
J. Inorg. Biochem., 79, **129**, 2000
2. Nagy Zoltán, Fábián István és Sóvágó Imre
Modellvizsgálatok a rákellenes hatású platinakomplexek transzportfolyamatainak értelmezésére
Acta Pharmaceutica Hungarica, 70, **211**, 2000
3. Beáta Bóka, Zoltán Nagy, Katalin Várnagy and Imre Sóvágó
Solution equilibria and structural characterisation of the palladium(II) and mixed metal complexes of peptides containing methionyl residues
J. Inorg. Biochem., 83, 77, 2001
4. Zoltán Nagy and Imre Sóvágó
Thermodynamic and structural characterisation of the complexes formed in the reaction of $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{pic})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ with N-alkyl-nucleobases and N-acetyl amino acids
J. Chem. Soc. Dalton Trans. **2467**, 2001
5. Zoltán Nagy, István Fábián, Attila Bényei and Imre Sóvágó
Thermodynamic, kinetic and structural studies on the mixed ligand complexes of palladium(II) with tridentate and monodentate ligands
J. Inorg. Biochem., (közlésre beküldve)

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények:

6. Alexandra Myari, Gerasimos Malandrinos, Yiannis Deligiannakis, John C. Plakatouras, Nick Hadjiliadis, Zoltán Nagy and Imre Sóvágó
Peptide models of the enzyme Cu, Zn-superoxid dismutase (SOD). Interaction of Cu^{2+} His-Val-His and of Zn^{2+} with His-Val-Gly-Asp
J. Inorg. Biochem., 85, **253**, 2001

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások és poszterek:

1. Nagy Zoltán, Szilágyi Magdolna (Témavezető: Dr.Sóvágó Imre)
Palládium(II)-tioéter kölcsönhatást tartalmazó rendszerek egyensúlyi viszonyai
 XXIII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, 1997. április 2-4, Pécs

2. Nagy Zoltán, Sóvágó Imre
Oxigén és kén donoratomokat tartalmazó ligandumok palládiumkomplexeinek egyensúlyi és NMR vizsgálata
 XX. Kémiai Előadói Napok, 1997. október 13-15, Szeged

3. Nagy Zoltán, Fábián István és Sóvágó Imre
A palládium(II) tioéter ligandumokkal alkotott komplexeinek egyensúlyi és kinetikai vizsgálata
 XXXIII. Komplexkémiái Kollokvium, 1998. május 27-29, Paks

4. Zoltán Nagy, István Fábián and Imre Sóvágó(poszter)
Time dependent metal ion speciation in the ternary complexes of palladium(II)
 Cost D8 & ESF Workshop on Biological and Medical Aspects of Metal Ion Speciation, 1998. augusztus 22-25, Szeged

5. Zoltán Nagy, István Fábián and Imre Sóvágó(poszter)
Potentiometric, spectroscopic and kinetic studies on the ternary complexes of palladium(II) with dipeptides and thioether ligands
 XXXIII. International Conference on Coordination Chemistry, 1998. augusztus 30-szeptember 4, Firenze, Olaszország

6. Zoltán Nagy, István Fábián and Imre Sóvágó(poszter)
Thermodynamic, kinetic and structural studies on the ternary complexes of palladium(II) with nitrogen and thioether sulfur donors
 V. Symposium on Inorganic Biochemistry Towards Molecular Mechanisms of Metal Toxicity, 1999. szeptember 23-27, Wroclaw, Lengyelország

7. Nagy Zoltán, Sóvágó Imre
Vegyesligandumú palládium(II) komplexek egyensúlyi és szerkezeti vizsgálata
XXXV. Komplexkémi Kollokvium, 2000. május 24-26, Kecskemét,
8. Zoltán Nagy, Imre Sóvágó(poszter)
Ternary complexes of palladium with nucleobases and aromatic and aliphatic amines
International Conference on DNA Conformation, Modification and Recognition in Biomedicine, 2000. július 2-5, Brno Csehország
9. Imre Sóvágó, Zoltán Nagy
Thermodynamic, kinetic and structural characterisation of the ternary complexes of palladium(II) with dipeptides and nucleobases
XXXIV. International Conference on Coordination Chemistry, 2000. július 9-14, Edinburgh, Skócia
10. Zoltán Nagy, István Fábián and Imre Sóvágó (poszter)
The effect of coordinated aromatic nitrogen donors on the complexation of palladium(II) with amino acid and nucleobase derivatives
X. International Conference on Bioinorganic Chemistry, 2001. augusztus 26-31, Firenze, Olaszország
- Az értekezés anyagához közvetlenül nem kapcsolódó előadások és poszterek:*
11. Alexandra Myari, Gerasimos Malandrinos, Yiannis Deligiannakis, John C. Plakatouras, Nick Hadjiliadis, Zoltán Nagy and Imre Sóvágó (poszter)
Interaction of Cu²⁺ with His-Val-His And Zn²⁺ with His-Val-Gly-Asp, two peptides surrounding metal ions in Cu, Zn-SOD
COST D8 Final Workshop, 2001. március 29-31, Dublin, Írország

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Sóvágó Imre egyetemi tanárnak hasznos tanácsaiért, sokoldalú segítségéért.

Köszönöm Dr. Várnagy Katalin egyetemi docensnek a kezdeti nehéz lépések megtételében nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom Dr. Kövér Katalin tudományos főmunkatársnak és Dr. Bányai István egyetemi docensnek az NMR vizsgálatok során nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért, Dr. Fábián István egyetemi docensnek a kinetikai vizsgálataim során nyújtott szakmai tanácsaiért, valamint Dr. Bényei Attila krisztallográfusnak a röntgenszerkezetek elkészítéséért

Hálával tartozom Hüse Ilona vegyésztechnikusnak a munkám során nyújtott gyakorlati segítségéért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport minden tagjának azokat a hasznos tanácsokat, és azt a baráti légkört, mellyel munkám végzését segítették.