

**Új, szelektívebb, várhatóan rákellenes hatású gyógyszerjelölt
fémkomplexek kifejlesztését támogató kémiai alap kutatások**

MTA Doktori értekezés

Buglyó Péter



**Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék**

2024

A dolgozatban használt rövidítések és néhány triviális elnevezés magyarázata¹

(N,N)	N-donor ligandum koordinációja során kialakuló öt-vagy hattagú kelátgyűrű
(O,O)	O-donor ligandum koordinációja során kialakuló öt-vagy hattagú kelátgyűrű
[X]	az X komponens egyensúlyi koncentrációja
2N	kelátképző N-donor ligandum
4N	tripodális amin ligandum
9-EtG	9-etil-guanin
9-MeG	9-metil-guanin
A2780	humán petefészekrák sejtvonala
A2780cisR	ciszplatín rezisztens humán petefészekrák sejtvonala
A549	humán tüdő adenokarcinóma sejtvonala
AAhaH	L-Ala-L-Ala-hidroxámsav
AAmeHaH	L-Ala-L-Ala-(N-metil)-hidroxámsav
abap	N ¹ -(2-aminoetil)-N ¹ -(3-aminopropil)propán-1,3-diamin
acacH	pentán-2,4-dion, acetyl-aceton
AGGhaH	L-Ala-Gly-Gly-hidroxámsav
AGGmeHaH	L-Ala-Gly-Gly-(N-metil)-hidroxámsav
ahaH	acetohidroxámsav
alaH	DL-alanin
ampy	2-(aminometil)piridin
Bcl-2	sejthalált (apoptózis) szabályozó fehérje
Bcl-xL	sejthalált (apoptózis) szabályozó fehérje
bhaH	benzohidroxámsav
bip	bifenil
bpy	2,2'-dipiridin
BrflavH	6-bróm-3-hidroxi flavon
Caco-2	humán vastagbél adenokarcinóma sejtvonala
Caki-1	humán vese karcinóma sejtvonala
catH ₂	1,2-dihidroxibenzol, pirokatechin
cbdH ₂	ciklobután-1,1-dikarbonsav
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
cipH	ciprofloxacín
ciszplatín	<i>cis</i> -[(NH ₃) ₂ Pt ^{II} Cl ₂]
citrH ₃	3-karboxi-3-hidroxi-pentándisav, citromsav
cL	az L ligandum analitikai koncentrációja
ClbhaH	4-klór-benzohidroxámsav
ClClphebhaH	N-(4'-klór-fenil)-4-klór-benzohidroxámsav
Cl-OMeflavH	6-klór-4'-metoxi-3-hidroxi flavon
cM	az M fémion analitikai koncentrációja
COSY	kétdimenziós homokorrelációs spektroszkópia (correlation spectroscopy)
COX-1, COX-2	ciklooxygenáz enzimek
Cp	ciklopentadienil anion
Cp*	pentametil-ciklopentadienil anion
ct-DNS	borjú csecsemőmirigy dezoxiribonukleinsav
curH	kurkumin
CV	ciklikus voltammetria
cysH ₂	DL-cisztein
D _{7,4}	megoszlási hányados, pH = 7,4 esetén
dap	1,3-diaminopropán
DCM	diklórometán
dha	dihidroantracén
dhpH	3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4(1H)-on, hidroxi-piridinon
DMF	N,N-dimetilformamid
dmsaH ₄	<i>mezo</i> -2,3-dimerkapto-butándisav, <i>mezo</i> -dimerkapto-borostyánkősav
DMSO	dimetil-szulfoxid
DU-145	humán prosztatarák sejtvonala
en	1,2-diaminoetán, etilén-diamin
E _{pa}	anódos csúcspotenciál
E _{pc}	katódos csúcspotenciál
ESI-TOF-MS	elektroporlasztásos ionizációjú tömegspektrometria

¹ Az egyes névrövidítések végén szereplő H-ek a ligandum semleges formájának disszociábilis protonjaira utalnak.

Et ₃ N	trietyl-amin
EtHpH	1-(2-aminoetyl)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
FDA	Food and Drug Administration; az USA Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala
flavH	3-hidroxi flavon
F-NO ₂ flavH	6-fluor-3'-nitro-3-hidroxi flavon
GGA	glicil-glicil-L-alanin
glyH	glicin
gshH ₃	γ-L-glutamyl-L-ciszteinil-glicin, glutation
gskH	N-((R)-2-(ciklopentilmetil)-3-(2-(5-fluoro-6-((S)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)-2-metilpirimidin-4-il)hidrazinil)-3-oxopropil)-N-hidroxi formamid (GSK1322322)
gssgH ₄	glutation diszulfid, oxidált glutation
GST	glutation-S-transzferáz enzim
HCT116	humán vastagbél karcinóma sejtvonal
HDAC	hiszton deacetyláz enzim
HeLa	humán petefészekrák sejtvonal
hfaH	N-hidroxi-N-fenilformamid
hisH	DL-hisztidin
HSA	humán szérum albumin
HT-29	humán vastagbél adenokarcinóma sejtvonal
HTf	humán szérum transferrin
I	ionerősség
IC ₅₀	a citotoxikus vegyület azon koncentrációja, amely hatására az <i>in vitro</i> kísérletben a sejtek 50%-a elpusztul
ICP-MS	induktív csatolású plazma tömegspektrometria
ida2PH ₄	iminodi(metilfoszfonsav)
idaH ₂	iminodiecetsav
idaPH ₃	N-foszfonometil-glicin
Im	imidazol
Ind	indazol
ⁱ Pr	izopropilcsoport
iPrflavH	4'-izopropil-3-hidroxi flavon
IR	infravörös spektroszkópia
iseH	DL-izoszerin
K'	látszólagos egyensúlyi állandó
K562	humán leukémia sejtvonal
karboplatin	<i>cisz</i> -[diamin-(ciklobután-1,1-dikarboxilát-O,O')-platina(II)]
kinH	kinolon
kojiH	5-hidroxi-2-hidroxi metil-4H-piran-4-on, kojisav
krizH	5,7-dihidroxi flavon, krizin
K _s	savi disszociációs állandó
L	ligandumok általános jelölése
lactH	DL-2-hidroxi-propánsav, DL-tejsav
levH	levofloxacin
M	egy fémion akvakomplexének, félszendvics szerkezetű fémion, [Co(4N)] ³⁺ vagy [Co(2N) ₂] ³⁺ komplexek általános jelölése
malH ₂	L-2-hidroxi-butándisav, L-almasav
maltH	3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-on, maltol
MCF-7	humán emlőrák sejtvonal
MDA-MB-231	háromszorosán negatív humán emlőrák sejtvonal
meahaH	N-metil-acetohidroxámsav
mebhaH	4-metil-benzohidroxámsav
mecysH	S-metil-L(-)-cisztein
meflavH	4'-metil-3-hidroxi flavon
meim	1-metil-imidazol
mephebhaH	N-fenil-4-metil-benzohidroxámsav
metH	DL-metionin
metronidazol	2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etanol
MMP	mátrix metalloproteináz enzim
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid
NADP ⁺	nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
nalH	nalidixisav
narH	4',5,7-trihidroxi flavon, naringenin
NHC	N-heterociklusos karbén
NHE	normál hidrogénelektrod
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
NO ₂ bhaH	4-nitro-benzohidroxámsav
NO ₂ flavH	3'-nitro-3-hidroxi flavon

norH	norfloxacin
oxaliplatin	[(1R,2R)-1,2-ciklohexán-diamin]-oxaláto-platina(II)]
oxH ₂	etándisav, oxálsav
PBS	foszfát-pufferelt sóoldat
<i>p</i> -cym	1-izopropil-4-metilbenzol, <i>p</i> -cimol
PDK	piruvát-dehidrogenáz kináz enzim
penH	DL-penicillamin
phebhaH	N-fenil-benzohidroxámsav
phen	1,10-fenantrolin
phenhaH	N ¹ -hidroxi-N ⁵ -(1,10-fenantrolin-5-il)glutáramid
pic	piridin-2-il-metánamin, pikolil-amin
PirPropHpH	1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metil)amino)propil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
PirSEtHpH	1-(2-(((1H-pirrol-2-il)metilén)amino)etil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
PirSPropHpH	1-(3-(((1H-pirrol-2-il)metilén)amino)propil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
<i>pK_w</i>	vízionszorzat tízes alapú negatív logaritmus
<i>pM</i> ^{1:1}	ligandumhoz nem kötött fémion egyensúlyi koncentrációjának tízes alapú negatív logaritmus; <i>c_M</i> = <i>c_L</i> = 1 μM; pH = 7,4 esetén
PropHpH	1-(3-aminopropil)-3-hidroxi-2-metilpiridin-4(1H)-on
pta	1,3,5-triaza-7-foszfadantán
py	piridin
PyPropHpH	3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetil)amino)propil)piridin-4(1H)-on
PySEtHpH	3-hidroxi-2-metil-1-(2-((piridin-2-ilmetilén)amino)etil)piridin-4(1H)-on
PySPropHpH	3-hidroxi-2-metil-1-(3-((piridin-2-ilmetilén)amino)propil)piridin-4(1H)-on
quinH ₂	1,4-dihidroxi-9,10-antrakinon, quinizarin
quinSH ₂	1,4-dihidroxi-9,10-antrakinon-2-szulfonát, quinizarin-2-szulfonát anion
RGD	arginil-glicil-aszparaginsav
ROS	reaktív oxigéntartalmú részecskék
sahaH	N-hidroxi-N'-fenil-oktándiamid, szuberoilanolid hidroxámsav
salH ₂	2-hidroxi-benzoésav, szalicilsav
serH	DL-szerin
SK-MEL-28	humán melanóma sejtvonat
SOD	szuperoxid dizmutáz
spaH	sparfloxacin
SRB	szulforodamin B
tartH ₂	L-2,3-dihidroxi-butándikarbonsav, L-borkósav
terpy	2,2':6',2''-terpiridin
tha	tetrahydroantracén
tiolactH ₂	DL-2-merkaptó-propánsav, DL-tioejsav
tiomalH ₃	DL-2-merkaptó-butándisav, DL-tioalmasav
tiomaltH	3-hidroxi-2-metil-4 <i>H</i> -piran-4-tion, tiomaltol
tirH ₂	dinátrium-4,5-dihidroxibenzol-1,3-diszulfonát, tiron
<i>T_m</i>	olvadási hőmérséklet
tpa	trisz(2-piridilmetil)amin
tren	trisz(2-aminoetil)amin
tri-iPr	1,3,5-triizopropilbenzol
trikH ₃	3-karboxi-pentándisav, trikarballilsav
TrxR	tioeredoxin reduktáz enzim
TSP	nátrium-3-trimetilszilil-1-propánszulfonát
uns-penp	(2-aminoetil)-bisz(2-piridilmetil)amin
UV-Vis	UV-látható spektrofotometria
Z	benziloxikarbonil (védőcsoport)
η ⁵	pentahapto kötés mód
η ⁶	hexahapto kötés mód
α-alahaH	L-α-alaninhidroxámsav
β'	komplex adott körülmények között jellemző látszólagos stabilitási szorzata
β	komplex stabilitási szorzata
β-alahaH	L-β-alaninhidroxámsav
γ-abhaH	γ-aminovajsav-hidroxámsav

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. A terápiás fémkomplexek alkalmazásának jelenlegi helyzete és szervezetbeli átalakulásai	3
2.2. Fémkomplex alapú gyógyszerek kifejlesztésére irányuló kutatások	5
2.2.1. Redoxi-aktiválható fémkomplexek	5
2.2.2. Hipoxia-aktiválható fémkomplexek	8
2.2.3. pH-aktiválható fémkomplexek	12
2.2.4. Hidrolízis révén aktiválódó fémkomplexek	13
2.2.4.1. Ru(II), Os(II) és Rh(III), Ir(III) félszendvics szerkezetű komplexek	13
2.2.4.2. Rákellenes hatású Pd(II) komplexek	19
2.2.5. Kétmagvú, különböző fémionokat tartalmazó rákellenes hatású komplexek	20
2.3. Oldategyensúlyi vizsgálatok	22
2.3.1. Félszendvics szerkezetű platinafémionok komplexképződési folyamatai	22
2.3.2. A Pd(II) komplexképződési folyamatai	24
3. Célkitűzések	26
4. Kísérleti rész	28
4.1. Felhasznált vegyszerek, tanulmányozott ligandumok és komplexek	28
4.2. A fém prekursorok és az új ligandumok előállítása	28
4.3. Az új fémkomplexek előállítása	29
4.4. A ligandumok és fémkomplexek analitikai jellemzése	30
4.5. Az oldategyensúlyi vizsgálatokhoz használt módszerek	30
4.5.1. pH-potenciometria	30
4.5.2. NMR spektroszkópia	33
4.5.3. Tömegspektrometria	34
4.5.4. Ciklikus voltammetria	34
4.6. Biológiai tesztek	35
5. Eredmények és értékelésük	36
5.1. A fémion-ligandum kölcsönhatásokkal versengő folyamatok feltárása	36
5.1.1. A tanulmányozott ligandumok proton disszociációs folyamatai	36
5.1.2. A kutatásba bevont félszendvics szerkezetű, fémorganikus kationok hidrolitikus sajátságai [K10, K19-20, K22]	36
5.2. Biológiai aktivitású, elsősorban O-donor ligandumok kölcsönhatása a fémorganikus platina csoportbeli fémionokkal	41
5.2.1. Vizsgálatok kétfogú O-donor ligandumokkal	42
5.2.1.1. Az organoruténium kation oldatbeli kölcsönhatása modell ligandumokkal [K21]	42
5.2.1.2. Monohidroxamátok kölcsönhatása félszendvics szerkezetű platinafém ionokkal [K1, K10, K22, Ö1]	44
5.2.2. Kettőnél több donoratomú ligandumok kölcsönhatása az organoruténium ionnal	47
5.2.2.1. O-donor ligandumok komplexei [K9, K13]	47
5.2.2.2. Az O – S donoratom csere hatása a komplexképződésre [K13-14]	52
5.2.2.3. O és N donoratomokat is tartalmazó ligandumok komplexképződési folyamatai [K2, K11-12, K23, Ö2]	55

5.2.2.4. Imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok komplexképző folyamatai [K3, K24-25].....	61
5.2.3. Az oldategyensúlyi vizsgálatokba bevont ligandumok organoruténium megkötésének összehasonlító elemzése.....	63
5.3. Vegyes ligandumú Co(III) komplexek előállítása és vizsgálata.....	65
5.3.1. A Co(III) komplexek szintézise és analitikai jellemzése [K7, K15-18].....	65
5.3.2. A Co(III) komplexek izomériája [K7, K15-18]	68
5.3.3. Az új ligandumok és a Co(III) komplexek molekulaszervezete [K7, K15-18].....	70
5.3.4. A Co(III) komplexek redoxi tulajdonságai [K7, K15-18].....	72
5.3.5. A Co(III) komplexek biológiai vizsgálatának eredményei [K7, K16-18, K26].....	79
5.4. A tervezett Co/platinafém kétfémes komplexek ambidentát ligandumai és fémionmegkötő sajátságai	83
5.4.1. A ligandumok protonálódási folyamatai [K4-6, K27-30, Ö2]	83
5.4.2. Komplexképződési folyamatok az organoruténium és -ródium ionokkal.....	85
5.4.2.1. Kölcsönhatások dipeptidhidroxámsavakkal [K29, Ö2].....	85
5.4.2.2. Kölcsönhatások tripeptidhidroxámsavakkal [K29, Ö2]	87
5.4.2.3. A hidroxipiridinon konjugátumok komplexképző tulajdonságai [K6]	89
5.4.3. Komplexképződési folyamatok Pd(II)-ionnal	92
5.4.3.1. Kölcsönhatások peptidhidroxámsavakkal [K28, Ö2].....	92
5.4.3.2. A Pd(II) és peptidpiridinon konjugátumok között feltárt kölcsönhatások [K5, K30].....	96
5.4.4. Az ambidentát peptid-konjugátum ligandumok komplexképződési folyamatai [Co(4N)] ³⁺ - és [Co(2N) ₂] ³⁺ -ionokkal Pd(II) távol- és jelenlétében [K5, K30].....	99
5.4.5. Az ambidentát ligandumok komplexképződési folyamatai [Co(4N)] ³⁺ - és [Co(2N) ₂] ³⁺ -ionokkal organoruténium vagy organoródium ionok távol- és jelenlétében [K8].....	101
6. Összefoglalás.....	105
7. Az eredmények lehetséges alkalmazásai	112
8. Irodalomjegyzék.....	113
8.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	113
8.2. Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott előadások	116
8.3. Az értekezés anyagához kapcsolódó egyéb közlemények.....	117
8.4. Az értekezésben felhasznált irodalom	119
Köszönetnyilvánítás	129

1. Bevezetés

Napjaink egyik vezető halálozási okát a rákos megbetegedések jelentik. A műtéti beavatkozások, a sugár- és génterápia mellett ugyancsak gyakran használt kemoterápiás kezelések nagyjából felénél jelenleg is Pt(II) komplexeket alkalmaznak [1,2]. Az FDA által 1978-ban engedélyezett ciszplatin, de a később bevezetett módosított származékai, a karboplatin (1989) és oxaliplatin (2002) is súlyos mellékhatásokat válthatnak ki a betegeknél és gyakran tapasztalták rezisztencia kialakulását is a kezelések során. Ezek a felmerülő jelentős problémák nagy részben a fenti terápiás komplexek nem szelektív voltára vezethetők vissza [1-6]. A szelektivitás növelésére számos lehetőség kínálkozik, egyebek mellett a jelenlegi Pt komplexek módosítása, egyéb fémionok rákellenes hatású komplexeinek a kifejlesztése vagy az önmagukban is rákellenes hatású szerves ligandumok fémkomplexbe kötésével, több támadási pontú, ún. „prodrug” molekulák kifejlesztése. Ez utóbbi típusú fémkomplexeket a szervezetbe juttatva, azok – ideális esetben – csak a célsejtekben aktiválódnak valamilyen olyan mechanizmus alapján, amely az egészséges és a rákos sejtek/szövetek tulajdonságainak eltérése alapján. A kétféle sejtípus számos különböző tulajdonsága közül kiemelhető a rákos sejtek nagyobb tápanyag és vas(III)-igénye, bizonyos gének túlzott kifejeződése, a rákos szövetekben megvalósuló aerob glikolízis miatti kisebb pH és oxigénhiányos állapot (hipoxia) kialakulása, ami redukívabb (kisebb formál potenciálú) sejten belüli környezetet jelent.

A hipoxián alapuló aktiválódás vonatkozásában ígéretes irányt jelenthetnek olyan inert Co(III)-gyógyszermolekula „prodrug” komplexek, amelyek megfelelő redoxipotenciál értékük alapján, szelektíven, csak a rákos sejtekben redukálódhatnak [3,7]. A képződő labilis és kis(ebb) stabilitású Co(II) komplex disszociációjával a rákellenes hatású gyógyszermolekula szabaddá válhat és kifejtheti hatását. A szelektivitás további növekedése várható, ha a kemoterápiás szer – szerkezetének módosításával – egy igazoltan rákellenes hatású komplexeket képező további (pl. platinafém csoportbeli) fémion koordinálására is képessé válik. Így új kutatási területet jelenthet olyan ambidentát, kelátképző ligandumok kifejlesztése, amelyek egyik szerkezeti eleme a Co(III)-hoz koordinálódni képes, az eredeti molekula rákellenes hatásáért is felelős molekularészlet (pl. Fe(III) megkötésére, így a ráksejt vasháztartásának megzavarására alkalmas hidroxipiridinonát vagy enzimgátló hatást is mutató hidroxamátcsoporthoz), emellett továbbá alkalmasak félszendvics szerkezetű, fémorganikus típusú $[(\eta^6\text{-arén})M]^{2+}$ ($M = \text{Ru(II)}, \text{Os(II)}$), $[(\eta^5\text{-arenil})M]^{2+}$ ($M = \text{Rh(III)}, \text{Ir(III)}$) illetve Pt(II) vagy az utóbbi fémion koordinációs kémiai modelljének tekinthető Pd(II) megkötésére is.

A fenti kétfémes, várhatóan szelektívebb komplexek eredményes előállításához szükséges megismerni a kétféle (Co(III/II)/platinafém) kationok donortom preferenciáját, az elkülönült kelátképző csoportokkal való kölcsönhatásukat befolyásoló legfontosabb tényezőket. A Debreceni Egyetem Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportjában több mint öt évtizedes hagyománya van a komplexképződési folyamatok oldategyensúlyi

tanulmányozásának. Az ezen a területen felhalmozott tudásra és munkatapasztalatra alapozva, valamint a Kutatócsoportban az általam kifejlesztett preparatív kémiai infrastruktúra kiépítésével mintegy két évtizede egy új terület művelése is, a várhatóan rákellenes/gyógyhatású fémtartalmú vegyületek kifejlesztését támogató kémiai alap kutatások kezdődtek el. Ezen kutatómunka egy aspektusát az igazoltan rákellenes hatású komplexeket képező, eltérő tulajdonságú (méret, töltés, hidrolízishajlam stb.) platinacsoportbeli egyes fémionok komplexképző sajátosságait szisztematikusan feltérképező és elemző oldatfázisú vizsgálatok jelentették. A kutatás másik fontos részét képezte ugyanakkor új (bio)ligandumok és fémkomplexeik előállításának és teljeskörű jellemzése is.

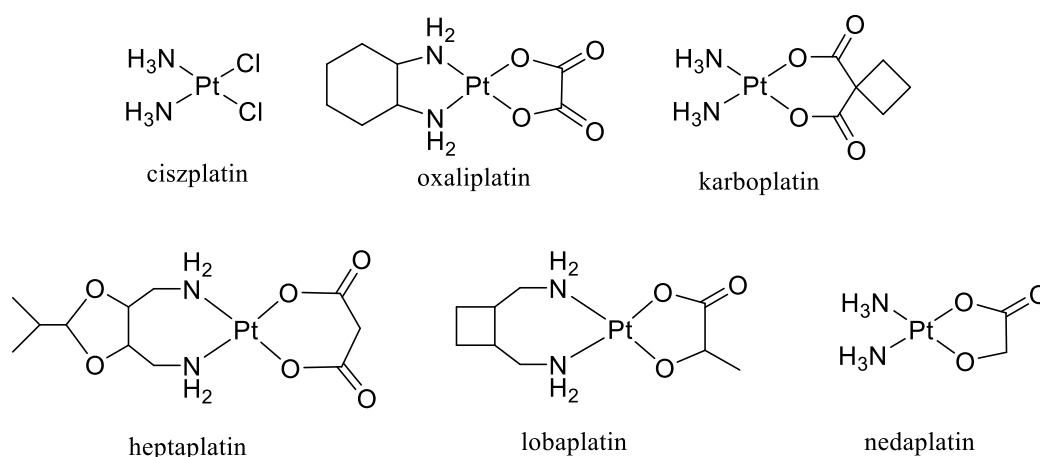
Munkánk megkezdésekor lényegében nem álltak rendelkezésre oldategysúlyi adatok a félszendvics szerkezetű fémionok komplexképző tulajdonságaira vonatkozóan, így modellként a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ ($p\text{-cym} = 1\text{-izopropil-4-metilbenzol}$) iont választva részletesen tanulmányoztuk a fémion hidrolitikus tulajdonságait, különböző, elsősorban O-donor (bio)ligandummal való oldatbeli kölcsönhatását és az O-donorok mellett N és/vagy S-donoratomokat is tartalmazó ligandumokhoz való kötődését. Több rendszerben az Os-, Rh- és Ir-tartalmú fémionokat is bevonva a vizsgálatokba a komplexképződést a fémion oldaláról befolyásoló tényezőket kívántuk feltárni. A kutatás másik területét a Co(III)-tartalmú molekuláris redoxi sajátosságait befolyásoló tényezők feltérképezése jelentette. Így tanulmányoztuk a fémionhoz koordinálódó tripodális tetraamin vagy kétfogú N-donor ligandumok N-donorjai minőségének, a kialakuló kelátok gyűrűtagszámának a komplex redukciós potenciáljára gyakorolt hatását. Számos új, vegyes ligandumú, rákellenes hatású molekulát tartalmazó „prodrug” kobalt(III) komplexet is előállítottunk, jellemeztünk, törekedtünk a redoxi tulajdonságaikat befolyásoló tényezők feltárására, és együttműködő partnereink segítségével vizsgáltuk *in vitro* rákellenes tulajdonságaikat. A preparatív munka folytatásaként különböző típusú és bázicitású (N,N) valamint elkülönült (O,O) kelátképző csoportokat tartalmazó, új ligandumokat fejlesztettünk ki, állítottunk elő és jellemeztünk. Részletesen tanulmányoztuk fémionmegkötő tulajdonságaikat mind oldat-, mind szilárd fázisban, annak felderítésére, hogy milyen körülmények között valósítható meg a tervezett Co(III)-at és platinacsoportbeli fémiont is tartalmazó, várhatóan több támadási pontú komplexek szilárd formában történő hatékony előállítása.

A doktori dolgozatomban az említett három részterületen (platinafém csoportbeli fémionok és elsősorban O-donor (bio)ligandumok közötti kölcsönhatások, „prodrug”-ként felhasználható Co(III) komplexek előállítása és redoxi sajátosságaik hangolhatósága és kétfémes, várhatóan több támadási pontú komplexek szintézise és vizsgálata) elért eredményeimet foglalom össze.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A terápiás fémkomplexek alkalmazásának jelenlegi helyzete és szerkezetbeli átalakulásai

Napjaink legnagyobb egészségügyi kihívását a multirezisztens baktériumtörzsek és az időrőlel- időre jelentkező vírustámadások kórokozása mellett a daganatos megbetegedések jelentik. Amíg az előbbivel összefüggésben 2050-re közel 10 millió, addig az utóbbi következtében mintegy 8 millió halálesetet prognosztizálnak a világban [8]. A rákos megbetegedésekkel kapcsolatban a WHO előrejelzése is lesújtó: a 2020-ban regisztrált közel 20 milliós megbetegedésszám 30 millió fölé nőhet 2040-re [9]. A daganatok kezelésére a műtéti beavatkozásokon, sugár- és immunterápiás kezeléseken túl ma is gyakran alkalmaznak kemoterápiát, sokszor az előbbiekkal kombinálva. Az is ismert, hogy a kemoterápiás kezelések mintegy felénél Pt(II) komplexeket használnak. A ciszplatin (1. ábra) 1978-as engedélyezése óta igen eredményesen használt egyes ráktípusok (szaporítószervi, fej, nyak) kezelésére; az időben felismert hererák esetén pl. a gyógyulási ráta közel 100%-os [1]. Ugyanakkor kutatások igazolták, hogy az intravénásan beadott készítmény alig 1%-a ér csak el és tud kölcsönhatni a sejtek DNS-ével [10], mely citotoxikus hatásának molekuláris alapja. A DNS-hez való szállítódás során, a szervezetben a fehérjékkel és kéntartalmú biomolekulákkal való nem kívánt kölcsönhatásokkal magyarázható a ciszplatin kezelése során gyakran jelentkező súlyos mellékhatások (hajhullás, hányás, hasmenés, ideg-, vese- és halláskárosodás) valamint rezisztencia [11a]. Ez motiválta a koordinálódó ligandumok módosításával második és harmadik generációs Pt(II) komplexek (oxaliplatin [11b], karboplatin, 1. ábra) kifejlesztését a ciszplatin mellékhatásainak csökkentésére és a rezisztencia elkerülésére. Egyes ázsiai országokban további származékok (heptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, 1. ábra) használata is engedélyezett.



1. ábra Egyes ráktípusok kemoterápiájában használt Pt(II) komplexek.

A szervezetbe juttatott szerves molekulákkal ellentétben egy fémkomplex sokkal több tulajdonsága (fémion minősége, méret, lipofilitás, töltés, koordinálódó ligandumok száma és minősége, geometria, megfelelő termodinamikai stabilitás és kinetikai inertség, redoxi sajátságok stb.) változtatható, esetenként finomhangolható, ami ígéretes gyógyszer jelöltté teheti a fémkomplexeket. Mivel utóbbi vegyületek koordinatív kötéseket is tartalmaznak, nagyobb eséllyel vehetnek részt kémiai átalakulásokban is a szervezetben. A terápiásan alkalmazott Pt(II) komplexek eredményessége, ugyanakkor a fentebb vázolt problémák is az utóbbi évtizedekben óriási lendületet adtak más, elsősorban átmenetifémet tartalmazó fémkomplexek előállításának és rákellenes hatásuk vizsgálatának.

A szervezetben a fémvegyületek csak néhány speciális esetben lehetnek bejuttatott formájukban is aktívak pl. enzim inhibitorokként [12], de ehhez kellően inertnek is kell lenniük. Egy másik részük csupán hordozhatja a biológiai hatásért felelős fémiont, pl. inzulinutánzó hatású vanádiumvegyületek [13] vagy a Li_2CO_3 , amit bipoláris zavarok kezelésére használnak [14], a legtöbbször azonban vagy valamilyen külső hatás (pl. elektromágneses sugárzás, ultrahang, hőmérsékletváltozás) vagy pedig a rosszindulatú daganat valamilyen sajátos tulajdonsága indukálhatja az inaktív formában bevitt fémkomplex aktiválódását. Ilyen belső stimulus lehet – egyebek mellett – pl. valamely anyagféleség koncentrációjának megváltozása, a daganat belsejében kialakult redukzívabb környezet, oxigénhiányos állapot, csökkent pH vagy tumorspecifikus enzimek túlzott kifejeződése [15].

A ciszplatin (1. ábra) szervezetbeli aktiválódását a sejtbe történő bejutásakor az extracelluláris térben eredetileg jelen levő mintegy 100 mM kloridion koncentráció 4-10 mM-ra való csökkenése miatt a komplexben koordinált kloridionok vízmolekulákra való cseréje idézi elő [1]. Ez a folyamat azonban nem tumorspecifikus. Szelektívabb, így kisebb dózisban is hatékony és kevesebb mellékhatást okozó rákellenes fémkomplexek kifejlesztésének alapja lehet a daganatbeli redukzívabb környezet [4]. Ismert, hogy a sejtek energiatermelésekor, az oxigénmolekula négyelektronos redukciója során káros reaktív oxigéntartalmú részecskék (ROS) képződhetnek, melyek felszaporodását redukáló ágensek (pl. glutation, aszkorbinsav), és enzimek (pl. kataláz, SOD) akadályozzák meg. A redoxi pufferek révén az egészséges sejtek redoxipotenciál tartománya a -200 – (-240) mV közé esik [16]. A rákos sejtekben ez az érték negatívabb, ami annak is köszönhető, hogy a rákos sejtek, nagyobb ROS-szintjük miatt, jelentősen több redukálószer termelnek, mint az egészséges sejtek [17]. A platinakomplexekkel szemben felismert sejtrezisztencia is a gshH₃ és egyéb tiolok megnövekedett szintjével van összefüggésben: miután GST enzimek elősegítik a Pt-komplex-gshH₃ konjugátumok képződését a tiolát-S kötődésén keresztül, transzporter fehérjék eltávolítják azokat a rákos sejtéből [18-20]. A rákos sejtek burjánzásával képződő tömör daganatban gyakran alakul ki hipoxiás környezet, sőt legfeljebb nem programozott sejthalál (nekrózis) is. Ennek oka, hogy a tápanyagot és oxigént szállító érhálózat kifejlődése nem képes a sejtosztódással lépést tartani [21]. Az oxigénhiányos állapot mellett, mely redukzívabb környezetet (negatívabb redoxi potenciált) teremt [22], a daganatsejtek többsége még oxigén

jelenlétében is terminális oxidáció helyett glikolízissel nyer energiát (Warburg effektus [23]), ami laktát képződését és így a sejtek pH-jának a csökkenését okozza [4,24].

2.2. Fémkomplex alapú gyógyszerek kifejlesztésére irányuló kutatások

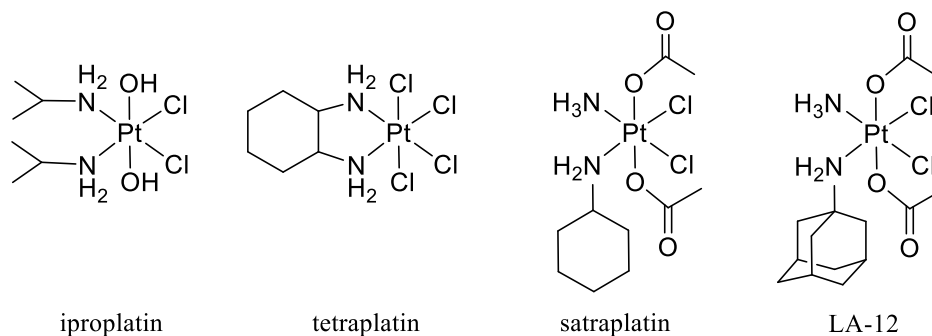
A tumorbeli redukciósabb környezet és az ezzel szorosan összefüggő oxigénhiányos állapot (hipoxia), a kisebb pH és a hidrolízis is lehetőséget teremt olyan fémkomplexek kifejlesztésére, amelyek aktiválódása ezen eltérések illetve folyamatok hatására csak a daganatsejtekben következik be, így várhatóan szelektívebbek lehetnek. (A továbbiakban egy fémkomplex hidrolízise alatt a fémionhoz koordinálódó vízmolekulák pH függvényében végbemenő reverzibilis proton disszociációs folyamatait értem.) A következőkben az említett főbb aktiválódási mechanizmusok szerint foglalom össze a legfontosabb szakirodalmi eredményeket. Megjegyzendő, hogy számos fémkomplex esetén ezek a mechanizmusok átfedhetnek egymással. Az értekezésben összefoglalt munka jelentős része a hipoxiás környezetben megvalósítható szelektív redukción alapuló komplex aktiválódáshoz kapcsolódott.

2.2.1. Redoxi-aktíválható fémkomplexek

Számos, megfelelő redoxi potenciállal rendelkező fémion komplexe lehet alkalmas redoxi-aktíválásra, melyek közül a Pt(IV/II), Ru(III/II), Au(III/I), Cu(II/I), Fe(III/II) és Co(III/II) redoxi párok a leginkább tanulmányozottak. Ezek közös sajátossága, hogy az adott fém oxidált és redukált formájának jelentősen eltérhet egy adott ligandumhoz való affinitása és a komplexbeli ligandumcsere sebessége. Tekintve, hogy az értekezésben tárgyalt eredmények elsősorban a platinacsoport fémjeihez kapcsolódnak, a következőkben a Pt és Ru komplexekre vonatkozó néhány fontosabb irodalmi előzményt ismertetem.

Amíg a már bemutatott és a klinikumban használt Pt(II) komplexek síknégyzetesek, addig nagyszámú oktaéderes Pt(IV) komplexet – mint lehetséges „prodrug”-ot – is vizsgáltak/vizsgálunk napjainkban is. Utóbbiak közös tulajdonsága a nagyfokú inertség, ami megakadályozza, hogy a szervezetben nem kívánatos biotranszformációs folyamatokban vegyenek részt, mielőtt a célsejtet elérnék. Redoxi potenciáljuk megfelelő hangolásával elérhető, hogy csak a rákos szövetekben, szelektíven redukálódjanak a szervezetbeli redukálószer hatására (gshH₃, Cys-tartalmú fehérjék, aszkorbinsav) és így bekövetkezzen az aktiválódásuk, mely során a megfelelő citotoxikus Pt(II) komplex képződik az eredetileg axiálisan koordinálódó ligandumok disszociációjával. A legismertebb ilyen vegyületek (2. ábra) a klinikai fázis I-III vizsgálatokig is eljutottak [25,26]. Amíg az iproplatin a ciszplatinnál és karboplatinál is stabilabbnak bizonyult, de nem mutatott kimagasló citotoxikusságot a klinikai vizsgálatokban [27], addig a tetraplatinról kiderült, hogy redukciója túl gyors a szervezetben, ami súlyos idegkárosodást eredményezett a páciensekben [28-30]. A

szerkezetükben hasonló satraplatin és LA-12 közül az előbbi sikeresen túljutott klinikai fázis III vizsgálatokon is, kimagaslóan teljesített egyes ráktípusokkal szemben, használatát azonban mégsem engedélyezte az FDA, mert nem javította jelentősen a betegcsoportban a túlélési rátát [31,32]. Az LA-12-vel is sikeres *in vivo* klinikai fázis I vizsgálatok [1,33] fejeződnek be A2780 sejtvonalon, így további tesztek várhatók [34].



2. ábra Klinikai vizsgálatokba is bevont Pt(IV) prodrug komplexek.

A Pt(IV) komplexekben az axiálisan kötődő ligandumok lehetnek nem bioaktívak, mint például a 2. ábrán szereplő molekulákban, de ha önmagukban is mutatnak daganatellenes tulajdonságot, akkor kettős hatású, több támadási pontú, nagy hatékonyságú prodrug komplexek nyerhetők. Ennek a területnek óriási az irodalma, így az 1. táblázat csak néhány lehetőséget villant fel példákkal.

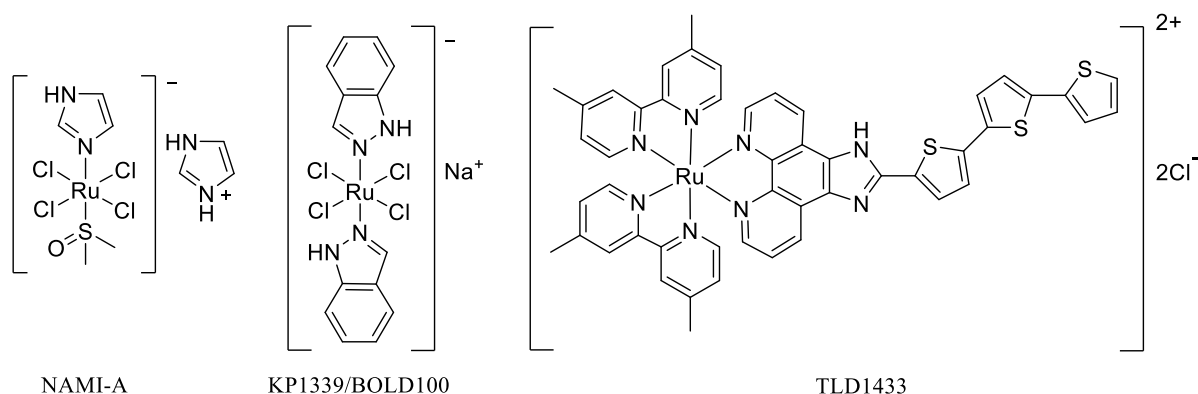
1. táblázat Reprezentatív példák oktaédes Pt(IV) prodrug komplexek axiális pozíciójába kötött bioligandumokra és azok funkciójára, mellyel a daganatellenes hatást kiváltják.

Bioligandum	Funkció	Hivatkozás
diklóracetát	PDK inhibitor	[35-37]
α -tokoferol-szukcinát	Bcl-2 és Bcl-xL fehérjék gátlása	[38-40]
fenilbutirát	HDAC inhibitor	[41]
etakrinsav	GST inhibitor	[42-44]
valproinsav	HDAC inhibitor	[45-47]

A Pt(IV) prodrug komplexek harmadik csoportját azok a vegyületek alkotják, amelyekben az axiálisan koordinálódó ligandum molekuláris felismerés révén az inaktív fémkomplex célba juttatását segíti elő. Ebben az esetben olyan peptid, szénhidrát, lipid vagy vitamin származékokat kapcsolnak a fémionhoz, amelyek a daganatsejtek túlzottan expresszáldott receptoraihoz szelektíven képesek kötődni. Példaként említhetők glükóz-, mannóz- vagy ramnóz-származék ligandumokat tartalmazó oxaliplatin prodrugok, melyek sejtfelvétele függött a vizsgált MCF-7 sejtvonal glükóz transzporter szintjétől [48]. Egy vagy két biotin (H vitamin) egységet tartalmazó Pt(IV) komplexek vizsgálatok kimutatták, hogy a koordinálódó bioligandum révén azok jobban felhalmozódnak MCF-7 ráksejtekben. Az egy

biotint tartalmazó komplex nagyobb aktivitását a hatodik koordinációs helyen található hidroxido ligandum bio redukciót elősegítő szerepével értelmezték [49]. Egyes ráksejtekben az $\alpha_v\beta_3$ integrinek megnövekedett expressziója és a ciklikus RGD peptidek irányába mutatott nagy affinitásuk szintén lehetőséget teremtett inaktív Pt(IV) komplexek szelektív célba juttatására. Egy ilyen prodrug szelektivitását az igazolta, hogy sokkal nagyobb citotoxicitást mutatott az $\alpha_v\beta_3$ integrint nagyobb mennyiségben kifejező MDA-MB-231 sejtvonallal szemben, mint MCF-7 sejtvonalon, mely csak kis mennyiségű integrint expresszál [50,51]. Egy másik kutatásban a ciklikus RGD motívumot tartalmazó illetve ezt a molekuláris felismerést elősegítő oligopeptidet nem tartalmazó Pt(IV) komplex aktivitását hasonlították össze az $\alpha_v\beta_3$ és $\alpha_v\beta_5$ integrint nagy mennyiségben kifejező SK-MEL-28 sejtvonalon. Az eredmények szerint a Pt(IV)-konjugátum citotoxicitása 20-szorosa volt az RGD peptidrészt nem tartalmazó molekuláénak [52].

További ígéretes megoldást jelenthet a Pt(IV) komplexek kedvezőtlen farmakológiai tulajdonságainak javítására (túl gyors *in vivo* redukálódás vagy kiürülés), ha azokat nanokapszulákba zárják vagy különböző típusú polimerekkel konjugálják [4,53].



3. ábra Klinikai vizsgálatokba került Ru komplexek szerkezeti képletei és rövidítései.

Rákellenes hatású vegyületeket a ruténium is képez. A Pt mellett a ruténium komplexei a leginkább tanulmányozottak, melyeket a platina vegyületekkel kapcsolatos rezisztencia és mellékhatások lehetséges csökkentése okán kezdték vizsgálni. Az inert, oktaédes Ru(III) komplexekről kimutatták, hogy a szervezetben kis redoxi stabilitású és sokkal labilisabb Ru(II) vegyületekké redukálódhatnak, melyek a biológiai hatásért felelősek. Két ilyen szerkezetű vegyület, a NAMI-A, és a KP1339 (BOLD100) (3. ábra) rákellenes hatását tanulmányozták részletesebben.

A paramágneses Ru(III) komplexek nem vizsgálhatók NMR-rel, valószínűleg ez is az oka, hogy a Ru(III) prodrug komplexekkel kapcsolatos szakirodalmi eredmények száma elhanyagolható a Pt(IV)-re vonatkozóak mellett. Koordinált bioligandumot tartalmazó, redukcióval aktiválódni képes Ru(III) komplexre egyelőre nem található példa a

szakirodalomban [15]. A fémion +2-es oxidációs állapota fémorganikus vegyületekben stabilizálható, amelyek legfontosabb képviselői a hexahapto kötésmódú ún. félszendvics szerkezetű komplexek. Ezekben az aerob körülmények között is stabil vegyületekben az aromás ligandum a fémion három koordinációs helyét foglalja el. Az ilyen típusú vegyületek rákellenes tulajdonságaira vonatkozó fontosabb eredményeket a 2.2.4.1. fejezetben mutatom be.

A NAMI-A vizsgálata során kiderült, hogy *in vitro* nem citotoxikus, de megakadályozta áttétek képződését állatkísérletekben. Fázis I és II humán kísérletekben, gemcitabinnal kombinálva azonban nem mutatott szinergizmust, a betegek számára nehezen tolerálhatónak bizonyult, így ezeket a kísérleteket felfüggesztették [54-56]. A KP1339 (a jelenleg folyó fázis II kísérletekben BOLD100 kódú) Ru(III) komplexet előrehaladott vastagbél-, gyomor- és hasnyálmirigy-rák kezelésére tesztelik [15]. Mindkét említett vegyületről kezdetben azt gondolták, hogy hatásukat a Pt komplexekhez hasonlóan a DNS-sel való kölcsönhatás révén fejtik ki. Újabb vizsgálatok feltárták, hogy a KP1339/BOLD100 a HSA-hoz kötődve szállítódik a daganatsejtekhez (összefüggésben a S-donorokhoz való nagy affinitásával) és sejten kívüli redukciója valószínűleg nem következik be. A komplex redukcióval történő aktiválódása intracellulárisan mehet végbe és az valószínűsíthető, hogy a szabad fémion stresszt okoz az endoplazmatikus retikulumban, ROS-t hoz létre, ami végül sejthalált idéz elő [57]. Az ugyancsak humán fázis II vizsgálatokba bevont TLD1433 (3. ábra) egy Ru(II) komplex és hólyagrák kezelésében mint fotodinámiás szert tesztelik [58].

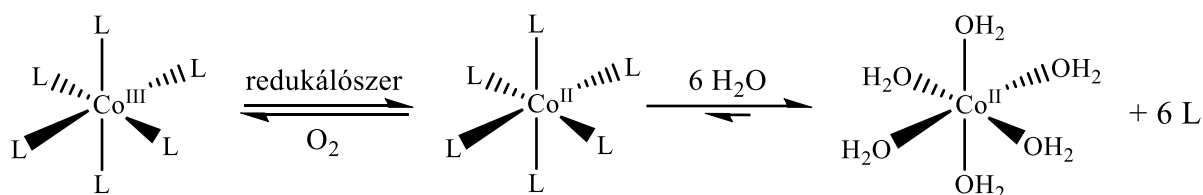
2.2.2. Hipoxia-aktíválható fémkomplexek

Noha néhány rákellenes hatású Cu(II) komplex oxigénhiányos (hipoxiás) körülmények közötti szelektív redukcióval történő aktiválódásáról található adatok a szakirodalomban [59,60], a legtöbb ilyen eredmény Co(III) komplexekkel kapcsolatos.

A kobalt esszenciális nyomelem, két legfontosabb oxidációs állapota a +2 és +3. Utóbbi oxidációs állapotában komponense a kobalaminnak (B₁₂ vitamin), ami koenzimként fontos szerepet játszik a vörösvértetek és a DNS szintézisében valamint az agy és az idegrendszer megfelelő működésének fenntartásában. A szervetlen Co(II)-sók ugyanakkor mérgezőek, mert Fenton típusú reakcióban katalizálhatják hidroxilgyökök képződését és genotoxicitásukat is igazolták rágszálókban [61]. Ez utóbbi tulajdonságok rákellenes hatású gyógyszerjelölt kobalt(III) komplexek vonatkozásában akár hasznosak is lehetnek, ha Co(II) kizárólag a daganatsejtekben képződik a szelektív redukció során.

Az oktaédes geometriájú és a csaknem mindig kis spinszámú, diamágneses Co(III) komplexekben a fémion d⁶ vegyértékelektron konfigurációjú. Így a nagy kristálytér stabilizációs energia következtében a ligandumcsere reakciók nem kedvezményezettek, inert komplexek képződnek. A paramágneses, kinetikai szempontból labilis Co(II) komplexek lehetnek oktaédes vagy tetraédes geometriájúak is, egyfogú semleges ligandumokkal (pl.

H₂O, NH₃) az előbbi, míg anionokkal (pl. halogenidek) az utóbbi a gyakoribb. A komplexképződés során bekövetkező ligandumcsere természetesen jelentősen befolyásolja a kétféle oxidációs állapotú fém által alkotott redoxirendszer formálpotenciál értékét. Amíg a [Co(H₂O)₆]³⁺/[Co(H₂O)₆]²⁺ redoxi rendszer redukciós potenciál értéke nagy (E = 1,82 V), addig a vízmolekulák nitrogén donoratomú ligandumokra való cseréje a redukciós potenciál jelentős csökkenését okozza (pl. a [Co(NH₃)₆]³⁺/[Co(NH₃)₆]²⁺ rendszerre E = 0,10 V) [62]. Ez azt jelenti, hogy a [Co(H₂O)₆]³⁺ erélyes oxidálószerként gyakorlatilag oxidálná a vizet, tehát O-donor ligandumokkal a Co(II) állapot stabilizálható. A vízmolekulákat fokozatosan N-donor ligandumokra cserélve a Co(II) ionok egyre könnyebben oxidálhatóvá válnak és a +3-as oxidációs állapot stabilizálódik. Megfelelően megválasztott ligandumokkal olyan Co(III)-komplexek állíthatók elő, melyek hangolható redukciós potenciálja a hipoxiás daganatokban fennálló, a normál sejtekre jellemző (-200 – (-240) mV [16]) értékektől negatívabb potenciál tartományba esik. Ez megteremti annak a lehetőségét, hogy egy rákellenes hatású molekulát hordozóként használt, inert Co(III) komplexe formájában, inaktíválva juttassuk be a szervezetbe, ahol a komplex csak a daganatban redukálódik. A képződő Co(II) komplex kis(ebb) termodinamikai stabilitása és labilitása miatt disszociálhat, ami a hatóanyag és Co(II) szelektív felszabadulását eredményezheti (4. ábra).

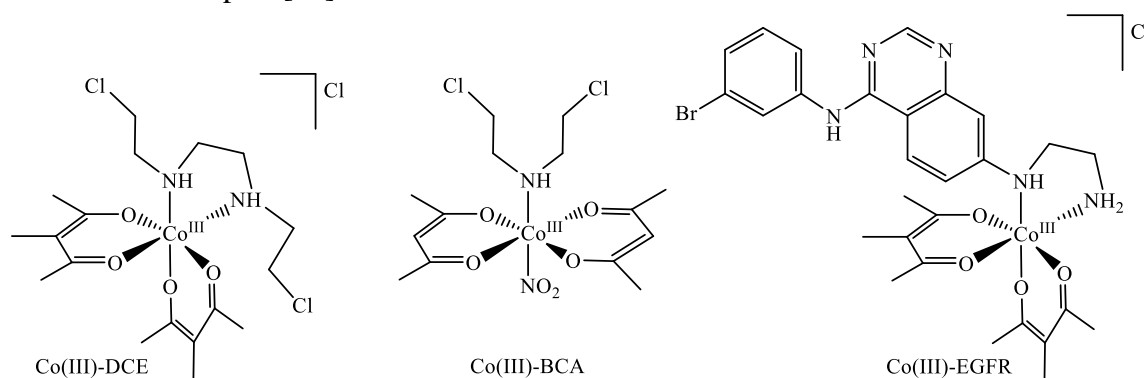


4. ábra Co(III) komplexek hipoxiás környezetben történő aktiválódásának lehetséges mechanizmusa.

Számos, várhatóan rákellenes hatású Co(III)-komplext állítottak elő és vizsgáltak, melyek túlnyomó többsége bioligandumok hordozója volt [7]. A ligandumok koordinálódása során vagy azok farmakológiai tulajdonságai változhatnak anélkül, hogy aktivitásuk megszűnne, vagy a komplexbe kötve inaktíválódhatnak és aktivitásuk csak a disszociációjuk után térhet vissza ismét. Utóbbi esetben a komplex redukciója következtében a koordinált ligandum disszociációját endogén redukálószer (gshH₃, aszkorbinsav, NADPH) és enzimek (citokróm P450) is kiválthatják, de külső hatásként ionizáló és nem ionizáló sugárzás is előidézheti. A leginkább elfogadott hipotézis szerint a szervezetbe juttatott hordozó Co(III)-komplexek a sejtekben egyelektronos redukálószer hatására redukálódhatnak, de megfelelő mennyiségű O₂ jelenlétében (normoxia) a képződő Co(II)-komplex anélkül oxidálódhat vissza a Co(III) formává, hogy disszociálna (4. ábra). A tömör daganat belsejében levő hipoxiás környezetben azonban a Co(II)-komplex újra oxidálódása lassú folyamat, ami teret engedhet a kötött bioligandum disszociációjának, így aktiválódásának [61]. Impulzus radiolízis vizsgálatok eredményei és egyes Co(III) komplexek irreverzibilis elektrokémiai redukciója alapján azonban az is feltételezhető, hogy a hipoxiás körülmények között tapasztalt antitumor

szelektivitás az egyelektronos redukálószerért a Co(III)-komplex és az O₂ közötti kompetíció következménye [63].

Az inaktívált formában kötött ligandumok közül megemlíthetők a nitrogén mustár vegyületek, melyek rákellenes hatása a DNS purin bázisának alkilezésére vezethető vissza [64,65]. Az első ilyen vizsgált vegyülettel (Co(III)-BCA, 5. ábra) (bár *in vitro* bízató citotoxicitást mutatott) nem tapasztaltak hipoxia-szelektivitást, amit a komplex kis stabilitásával értelmeztek [65]. A nitrogén mustár kelátképző változatát komplexálva azonban (Co(III)-DCE, 5. ábra) már 20-szoros citotoxicitás növekedést mértek hipoxiás környezetben a normoxiáshoz képest [66].

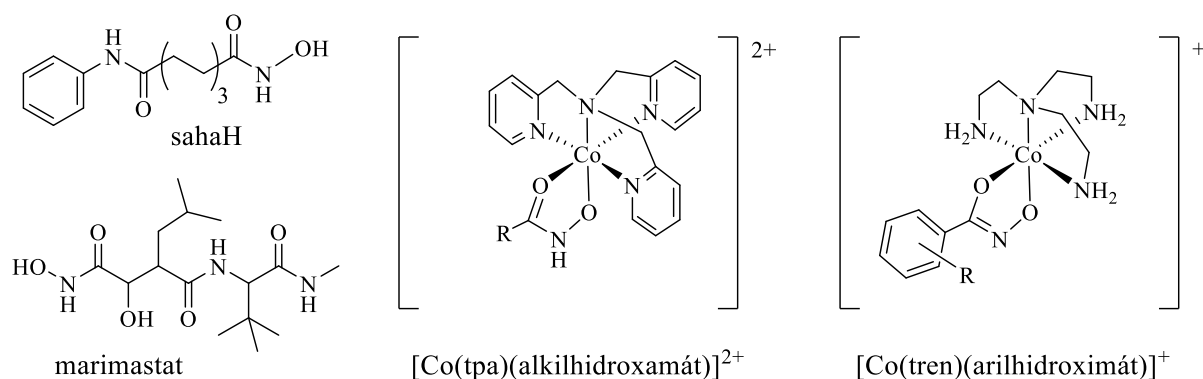


5. ábra Hipoxia által aktiválhatónak talált Co(III)-komplexek.

Az epidermisz és fibroblaszt növekedési faktorok receptorainak gátlása tirozin kináz inhibitorokkal ígéretes terület a rákterápiában [67]. Kobalt(III) komplexeik formájában olyan receptor tirozin kináz inhibitorok, pl. ponatinib vagy erlotinib [67,68] is inaktíválhatók, melyek szabad formájukban gyakran nem szelektívek és emiatt mellékhatásaik alakulnak ki a kemoterápiás kezelések során. Az 5. ábrán látható erlotinib-származék ligandumú komplex, Co(III)-EGFR, de más hasonló származékai is *in vitro* hipoxia-szelektivitást mutattak olyan ráksejt vonalakon, amelyekben az említett receptor tirozin kináz enzim expressziója emelkedett volt [67-70]. További példaként említhető DNS alkilezőszerek [63,71], MMP és HDAC inhibitorok komplexálása Co(III)-mal [3,4,7]. Mind az MMP mind a HDAC inhibitorok között található hidroxámsavak. A szuberoilanilid hidroxámsavat, (sahaH, 6. ábra), 2007 óta használják T-sejtes limfóma kezelésére. A sahaH HDAC enzimgátló tulajdonsága a hidroxámsavakra jellemző kiváló komplexképző tulajdonsága révén az enzim aktív centrumában található Zn(II)-ionnal való kölcsönhatására vezethető vissza [72]. Ilyenkor a funkcióscsoport deprotonálódásával stabilis öttagú hidroxamátó (O,O) kelát képződik. Hambley és munkatársai részletesen vizsgálták hidroxamát ligandumú és összehasonlításként egyéb (O,O) donor ligandumú (*acac*, *cat*)² hordozó Co(III) komplexek tulajdonságait a ligandumok szelektív célba juttatása okán [73-76]. A megfelelő, a fiziológiához közeli

² Lásd a rövidítések jegyzékében valamint a 22. 40. és 52. ábrákon feltüntetett névrövidítéseket. A szövegben a dőlt betűs rövidítések a ligandumok koordinálódó formáira vonatkoznak, esetleges töltésük elhagyásával.

redoxipotenciál biztosítására a komplexek tripodális tetraaminokat (trisz(2-piridilmetil)amin (*tpa*) vagy trisz(2-aminoetil)amin (*tren*), 6. ábra) is tartalmaztak. A komplexek redukációs potenciál (E_{pc}) értékeinek elemzése feltárta, hogy az *acac* > hidroxamát > *cat* > hidroximát sorrendben csökkenek ezek az értékek, vagyis válik egyre nehezebben redukálhatóvá az adott Co(III) komplex. Hidroximáto komplexek a ligandum további, a N-hez kötődő protonvesztésével jöhetnek létre (6. ábra); ez mintegy 350 mV-tal negatívabb E_{pc} értéket eredményez a hidroxamáto komplexekéhez képest. Megállapították, hogy elektronszívó szubsztituent tartalmazó alkilhidroxámsavak Co(III) komplexei könnyebben, míg fordított esetben nehezebben redukálhatók, és általánosságban a *tren* komplexei nehezebben redukálhatók, mint a *tpa* komplexei [73]. Az MMP inhibitor marimastat (6. ábra) és *tpa* vegyes ligandumú Co(III) komplexének *in vitro* vizsgálata során a komplex hatékonyabb rákellenes hatását igazolták, mint a szabad ligandummal [74]. Eredményeik egyértelműen azt mutatják, hogy ilyen típusú komplexek, redoxi tulajdonságaik finomhangolásával, alkalmasak lehetnek citotoxikus ligandumok tumorban történő szelektív aktiválására [74-76].

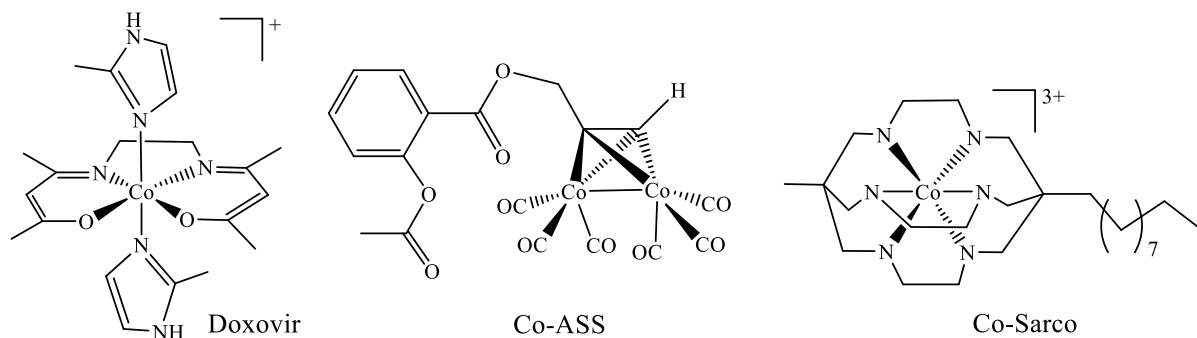


6. ábra A sahaH és a marimastat szerkezeti képletei valamint tripodális tetraamint tartalmazó vegyes ligandumú hidroxamáto illetve hidroximáto Co(III) komplexek sematikus szerkezete.

Egyes esetekben a rákellenes hatású szerves molekula komplexálása csak módosítja annak farmakológiai tulajdonságait anélkül, hogy dezaktiválna. Ez akkor lehet hasznos, ha pl. a vegyületnek súlyos mellékhatásai vannak vagy rossz a felszívódása. A szalicilsav propargil észterét $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -hoz kapcsolva (Co-ASS, 7. ábra) jelentős *in vitro* és *in vivo* citotoxicitást tapasztaltak elsősorban emlőrák sejtekkel szemben, amit a szabad liganduméhoz képest a komplex nagyobb lipofilicitásával és az intracelluláris térben való jelentős feldúsulásával valamint a szabad liganduméval megegyező módon a kötött acetil-szalicilsav molekularészlet COX-1 és COX-2 enzimekkel való kölcsönhatásával értelmeztek [77-79].

Ugyancsak vannak példák a szakirodalomban olyan kevésbé inert Co(III) komplexekre, amelyek axiális egyfogó ligandumai csere folyamatokban pl. fehérjék His oldalláncainak imidazolilcsoportjaira cserélődhetnek. Egy ilyen komplexet, a Doxovir-t (7. ábra) vírusellenes szerként fázis II vizsgálatokban tesztelik [80-82]. A másik végletet az a néhány bioaktív Co(III) komplex képviseli, amelyek *in vivo* semmilyen változáson nem mennek keresztül rendkívüli inertségük következtében. Egyik képviselőjük, egy felületaktív kalitka vegyület (Co-Sarco, 7.

ábra) parazitaellenes hatását igazolták, ami a komplex lipofil oldalláncának a sejtmembránba hatolásával és a nagyméretű kationos Co-tartalmú fej membránromboló szerepével értelmezhető [83-85]. Ugyancsak feltárták, hogy elsősorban Schiff-bázis ligandumú Co(III)-komplexek illetve a $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ esetén autokatalitikus reakcióban történő ROS képződéssel értelmezhető a rákellenes hatás [86,87].

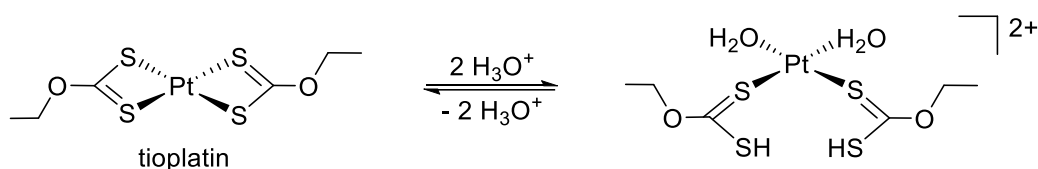


7. ábra Klinikai vizsgálatokban tesztelt Co(III)-komplexek.

2.2.3. pH-aktiválható fémkomplexek

A daganatok extracelluláris terének elsavasodása (pH 7,4 helyett akár pH 5,5-6,0) lehetőséget teremt olyan fémtartalmú vegyületek kifejlesztésére, amelyek szelektíven csak ilyen pH-n aktiválódnak valamilyen pH-érzékeny kötés vagy egység révén. Ideális esetben a fémkomplex disszociációja csak a kisebb pH-n következik be, ami a citotoxikus fémion vagy valamilyen kötött ligandum felszabadulását eredményezi [7,15,61].

A szakirodalom a legtöbb adat Pt(II) vegyületekkel kapcsolatos. A 8. ábrán látható tioplatin pH 6,8 esetén a koordinált ditiokarbonátó ligandum protonálódásával akvakomplext képezve aktiválódik. Azt találták, hogy a tioplatin 2–8-szor nagyobb *in vitro* citotoxicitást mutatott pH 6,8-on, mint 7,4-en szemben a ciszplatinnal, mely aktivitása fiziológias pH-n volt a nagyobb. H16 és SW707 xenograft egérkísérletek arra mutattak rá, hogy a tioplatin hatékonyabb, ugyanakkor jobban tolerálható, mint a ciszplatin [88].



8. ábra A tioplatin pH-változás hatására bekövetkező aktiválódási folyamata [88].

További példákat jelentenek oximok [89] és amino-alkoholátok [90,91] Pt(II) komplexei, valamint különféle Pt(II)-tartalmú nanoanyagok (pl. ProLindacTM [92]). Utóbbiak működési mechanizmusát az jelenti, hogy a pH csökkenésének hatására a nanoanyagban található funkciós csoportok (pl. karboxilát- vagy aminocsoport) protonálódása a felületi töltés

megváltozásával, így a hordozó nanoszerkezetének megszűnésével, a Pt komplex daganatbeli szelektív felszabadulásával jár [93]. Egy másik stratégia az, amikor a kisebb pH savérzékeny kovalens kötések felszakadását okozva eredményezi az előbbi hatást [94].

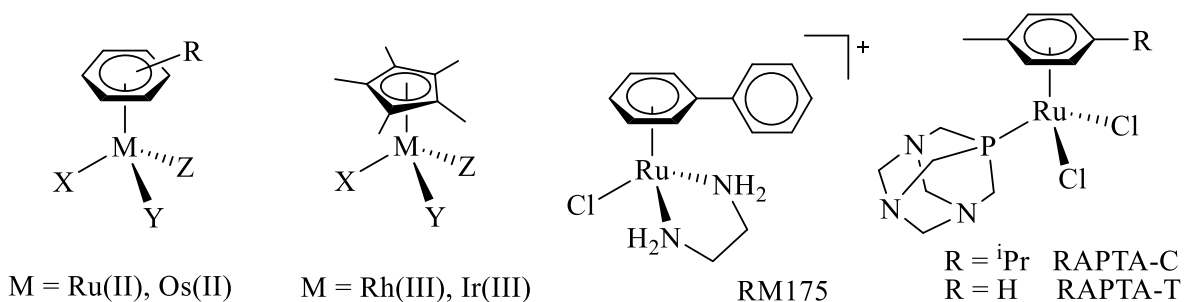
2.2.4. Hidrolízis révén aktiválódó fémkomplexek

A fémkomplexekben a ligandumcsere folyamatok sebesség tartománya mintegy 20 nagyságrendet ölel fel (alkálifémionok: nanoszekundum \rightarrow kis spinszámú $5d$ átmenetifémionok: évek) [95]. Az inert fémkomplexek alkalmasak lehetnek rákellenes hatású vegyületek fejlesztésére, továbbá a megfelelően megválasztott koordinálódó ligandumok minőségével is hangolható az inertségük. A rendkívül inert $[\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ -ban a vízcseré sebessége például mintegy 14 nagyságrenddel növekszik, ha három ligandumot Cp^* (pentametil-ciklopentadienil) ionra cserélve ún. félszendvics szerkezetű fémorganikus kation jön létre [96,97], amit az aromás rendszer erős transz-hatásával értelmeztek [98]. A kis koncentrációban bejuttatott és a szervezetben tovább híguló oldott fémkomplex leggyengébben kötött és leglabilisabb ligandumai vízmolekulákra cserélődve biztosíthatják a rákellenes vegyület aktiválódását. Noha ez a fajta aktiválódás valamennyi fémvegyület esetében ismert, részletesebben a platinafémek közé tartozó négy elem (Ru, Os, Rh, Ir) félszendvics szerkezetű komplexeivel kapcsolatos szakirodalom fontosabb elemeit foglalom össze.

2.2.4.1. Ru(II), Os(II) és Rh(III), Ir(III) félszendvics szerkezetű komplexek

A NAMI-A és a KP1339 (2.2.1. fejezet) vizsgálata során azt feltételezték, hogy azokban a Ru(III) központi fémion a szervezetben Ru(II)-vé redukálódik. Ez az oxidációs állapot fémorganikus vegyületekben stabilizálható, így intenzív kutatások indultak ilyen vegyületek előállítására és rákellenes hatásuk felderítésére. A d^6 vegyértékelektron konfigurációjú Ru(II), Os(II), Rh(III) és Ir(III) fémionok ($4d$: Ru(II) a Rh(III)-mal, $5d$: Os(II) az Ir(III)-mal izoelektronos) félszendvics szerkezetű vegyületeiben egy semleges arén vagy anionos arenil hexa- illetve pentahapto kötésmóddal három koordinációs helyet foglal el a torzult oktaédres geometriájú fémkomplexben, míg a maradék három helyre egyéb egyfogú vagy kelátképző ligandumok koordinálódhatnak (9. ábra).

Az arén leggyakrabban benzol-származék, míg az arenil a ciklopentadienil (Cp) anion vagy permetilizett származéka (Cp^*) lehet. Ezek a komplexek a szervezetben prodrugként viselkedve általában az egyfogúként koordinálódó ligandumuk vízmolekulára való cseréjével aktiválódnak.

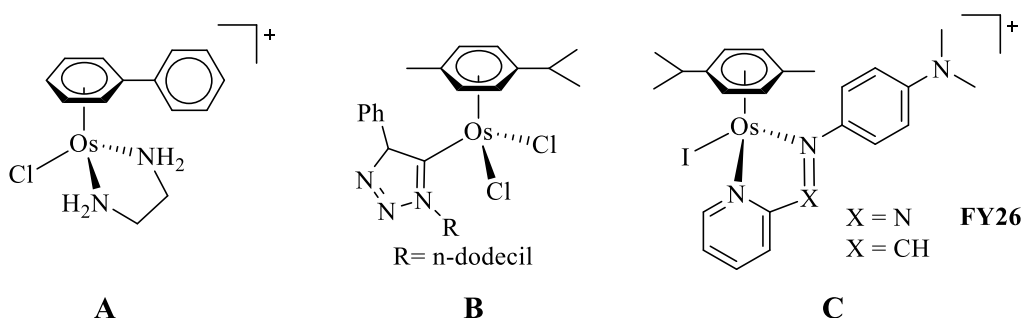


9. ábra Félszendvics fémorganikus komplexek általános szerkezete valamint az RM175 és a RAPTA komplexek szerkezete.

Néhány korai közlés (pl. $[(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}(\text{metronidazol})\text{Cl}_2]$ [99], $[(\eta^6\text{-benzol})\text{Ru}(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ [100]) után Sadler és Dyson végzett úttörő munkát ezen a területen. A Sadler csoportjában előállított, reprezentatív példaként bemutatott RM175 (9. ábra) az (N,N) donor *en* ligandumot tartalmazza. Ez a vegyület a ciszplatinével azonos *in vitro* citotoxicitást mutatott A2780 humán petefészekrák sejtvonallal szemben [101]. *In vivo* kísérletek A2780 és A2780r xenograftokkal is a ciszplatinével azonos nagyságrendű aktivitást igazoltak [102]. A komplex aktiválódása a koordinált kloridion vízre való cseréjével történik, a cserefolyamat sebességét a $[\text{Cl}^-]$ befolyásolja [101,103,104]. A nagyméretű, hexahapto kötésmódú bifenil ligandum elősegítheti a sejtmembránon való átjutást és interkalációval a DNS-hez való kötődést [105]. Kimutatták az aktivált forma a DNS guanin- N^7 atomjához való szelektív kötődését [102,105,106], míg a többi DNS bázissal szembeni szelektivitást az *en* hidrogénatomjai és a guanin- O^6 közötti H-kötések kialakulásával értelmezték [105,106]. Az RM175 néhány nukleofil karakterű biomolekulával (Cys, Met, His) való kölcsönhatásának kvalitatív vizsgálata azt igazolta, hogy ezek N vagy S donoratomjai képesek a kloridion leszorításával kötődni a komplexhez. A későbbiekben előállított és jellemzett félszendvics szerkezetű komplexekről tett legfontosabb megállapítások a következők: (i) a harmadik koordinációs helyen levő egyfogú ligandumok labilitása a $\text{Cl}^- \sim \text{Br}^- > \text{I}^- > \text{N}_3^-$ sorrendben csökken [107]; (ii) a hexahapto arén elektrondonor képességének növekedése valamint semleges (N,N) kelátképzők anionos (O,O) donor ligandumokra cserélése megkönnyíti az akválódást [104]; (iii) erős σ -donor kelátképző ligandumok (*en*, *acac*, *pic*) jelenlétében nő, π -akceptor ligandumokkal csökken az akválódás sebessége és az előbbiek megnövelik, az utóbbi kelátképzők lecsökkentik azt a pH-t, ahol az akvakomplex protonvesztéssel vegyes hidroxido komplexszé alakul [108,109].

A Dyson csoportjában előállított un. RAPTA komplexek [110,111-116] első képviselői (9. ábra) a hexahapto kötésmódú aromás mellett két kloridiont és egy 1,3,5-triaza-7-foszfaadamantán (pta) ligandumot tartalmaznak. Ezek a jó vízdoldhatóságú vegyületek enyhén savas körülmények mellett ugyancsak klorid – víz cserével aktiválódnak [117,118]. Hasonlóan az RM175 komplexhez, nagy $[\text{Cl}^-]$ esetén a ligandumcsere visszaszorul. Miután felfedezték áttét ellenes hatásukat [119,120], részletes *in vitro* és *in vivo* tesztekkel megállapították, hogy

ezek a vegyületek nem mérgezőek az egészséges sejtekre és a ráksejtekkel szemben sem különösebben toxikusak [111]. A RAPTA-C (9. ábra) például úgy csökkentette a tüdő áttétek méretét, hogy közben nem volt hatása az eredeti daganatra [121]. A RAPTA-T vizsgálata feltárta, hogy képes gátolni a tumorsejtek leválását az elsődleges daganatról és a megkötődésüket az új közegben [120]. Azt feltételezik, hogy a RAPTA komplexek *pta* liganduma hipoxiás daganatokban protonálódik, ami másodrendű kötések révén segíti a DNS-hez való kötődést [111]. A második generációs RAPTA komplexekben a klorid ligandumok oxalátra vagy ciklobután-dikarboxilátra való cseréje megnövelte a komplexek hidrolitikus stabilitását anélkül, hogy *in vitro* aktivitásuk csökkent volna [122].



10. ábra Részletesen tanulmányozott fémorganikus Os(II) komplexek.

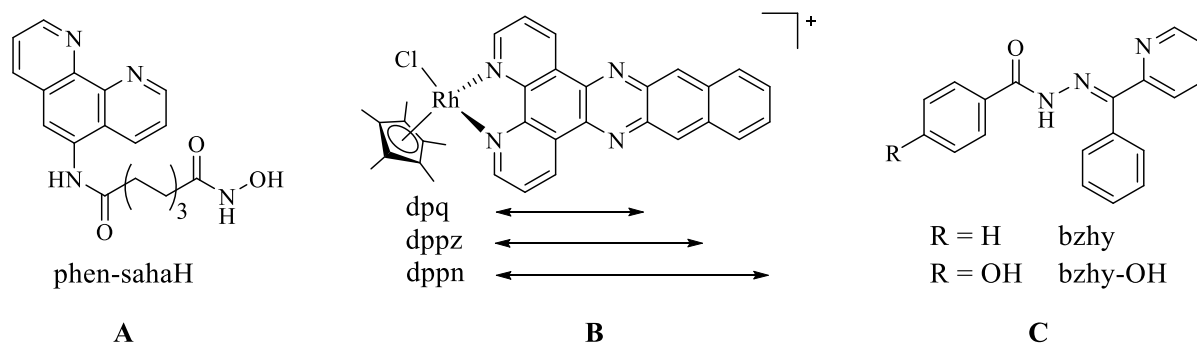
Az első rákellenes hatású ozmium(II) komplexek a megfelelő Ru(II) vegyületek (NAMI-A [123], RM175 [124,125] vagy a RAPTA-C [126,127]) analógjai voltak. Az utóbbi másfél évtizedben nagyszámú félszendvics szerkezetű Os(II) komplexet állítottak elő, jellemeztek, vizsgálták *in vitro* és *in vivo* citotoxicitásukat és annak molekuláris hátterét [4,5,121,128-131]. Ezek a vegyületek is kötődnek a DNS-hez [132].

Az (N,N) kelátot tartalmazó, az RM175 (9. ábra) Os analógiának tekinthető $[(\eta^6\text{-bip})\text{Os}(\text{en})\text{Cl}]^+$ (10. ábra, A), részletesebb vizsgálata is a DNS guanin nukleobázisához való kötődését igazolta [133]. Később azonban a citozinnal való kölcsönhatását is kimutatták [128], ami azért érdekes, mert eltérést jelent a platinatartalmú vegyületek DNS-sel való kölcsönhatásától. Számos, a megfelelő enzim inhibitor ligandumot koordinálva tartalmazó Os(II) arén komplex citotoxicitását enzimgátló (pl. topoizomeráz I [128], topoizomeráz II α [134,135], hiszton [136], GST [137,138], PDK [139]) tulajdonságaikra vezették vissza. Egy *n*-dodecyl szubsztituentet tartalmazó N-heterociklusos karbén (NHC) organoozmium(II)-komplexének (10. ábra, B) jelentős aktivitását a komplex lipofilicitásával és a Ru- vagy Rh-analóg vegyületekkel összehasonlítva, a jelentősen nagyobb inertségével értelmezték [140]. A sok vizsgált Os komplex közül reprezentatív példaként kiemelhető az azopiridin ligandumú FY26 (10. ábra, C; X = N), melyről *in vitro* kísérletekben kiderült, hogy számos ráksejt vonalon igen hatékony (pl. A2780 sejtvonalon az $\text{IC}_{50} = 0,14 \mu\text{M}$) [140,142]. A vegyület hidrolízissel ($\text{I}^- - \text{OH}^-$ csere) aktiválódik, de inertebb, mint a klorid ligandumú analóg és megállapították, hogy a Ru-származékkal ellentétben nem katalizálja a gshH₃ oxidációját [141,143], hanem adduktot képez a tripeptiddel. Későbbi részletes vizsgálatok azt is feltárták, hogy – ellentétben

a ciszplatinnal – az FY26 nem a sejtmagban, hanem a mitokondriumban lokalizálódik, és feltehetően gyors ROS képződéssel fejt ki a hatását [144]. Az azopiridin ligandumot az izoelektronos iminopiridinre cserélve (10. ábra, C; X = CH) kimutatták, hogy akválódás után az Os komplex képes a DNS modell 9-etilguaninhoz kötődni és az valószínűsítették, hogy biológiai aktivitása a NADH oxidálásához köthető [109]. További szakirodalmi eredmények is gyakran azt mutatják, hogy azonos típusú fémkomplexekben akár kis szerkezeti módosítások is eltérő hatásmechanizmust okozhatnak biológiai rendszerekben [128].

A ruténiumot és ozmiumot tartalmazó analóg vegyületek tulajdonságait összehasonlítva általánosságban megállapítható, hogy (i) az Os komplexek ligandumcsere reakciói (pl. Cl^- - H_2O csere) lassabbak [104,124,126,127,132,145], (ii) a hidrolízis során képződő $[(\eta^6\text{-arén})\text{Os}(\text{XY})(\text{H}_2\text{O})]^{n+}$ kationok $\text{p}K_s$ értéke mintegy 1,5 egységgel kisebb, mint a Ru analóg vegyületeké [104,146], (iii) az Os(II)-komplexek általában, de nem mindig kisebb citotoxicitást mutatnak, néha inaktívak [123,126,127,147,148], (iv) az Os(II) szoftabb savbázis jellege következtében a donoratom preferenciája módosulhat a Ru(II)-éhez képest [5].

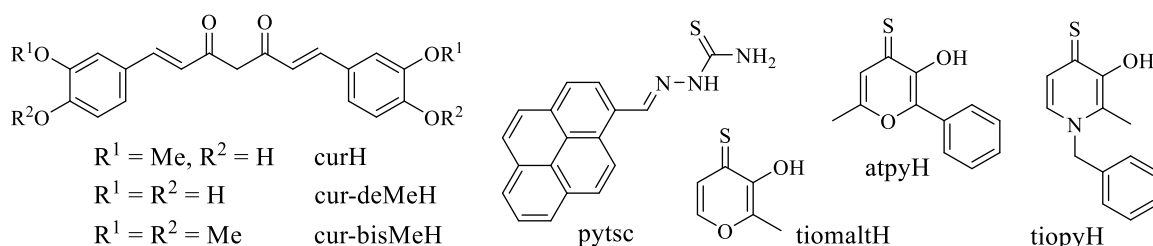
A hexahapto kötésmódú arén helyett pentahapto arenil ligandumot tartalmazó Rh(III) és Ir(III) félszendvics szerkezetű komplexei mintegy 20 éve állnak az érdeklődés homlokterében lehetséges rákellenes szerekként való alkalmazhatóságuk kapcsán. Mindkét fémion esetén a leggyakrabban alkalmazott aromás rendszer a Cp^* ligandum, mely jelenléte kitüntetett oxidatív és hidrolitikus stabilitású fémorganikus kationokat eredményez.



11. ábra (N,N) koordinációra képes ligandumok és Rh(III) komplexeik szerkezeti képletei.

A szilárdan előállított és jellemzett organoródiium komplexek egy- és többmagvúak is lehetnek, a fémion három koordinációs helyét egyfogú vagy kelátképző ligandumok telíthetik. Az egyik első vizsgált komplex, a RAPTA analóg (9. ábra) $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{pta})\text{Cl}_2]$, a ciszplatinnal összemérhető, a rokon Ru és Os komplexekétől pedig jobb citotoxicitással rendelkezett [127]. A nagyszámú tesztelt organoródiium komplex leggyakrabban (N,N) kelátképzőt tartalmazott; az *en*, *bpy*, *phen* vegyületei például igen aktívak voltak az A2780 sejtvonallal szemben és – az analóg Ir komplexekkel ellentétben – citotoxicitásukat nem befolyásolta az arenil ligandum méretének növelése [149,150]. A *phen* vázhoz alkiláncon keresztül hidroxámsavcsoportot kapcsolva (11. ábra, A), egy, a 2.2.2. fejezetben már említett, HDAC inhibitor tulajdonságú *saha*-származékhoz jutottak. Az új ligandum organoruténium(II)

és -ródium(III) komplexeinek citotoxicitása azonban elmaradt mind a szabad ligandumétól mind a *saha*-étól [151]. Sheldrick polipiridin kelátképzők Rh(III) komplexeit (11. ábra, B) tesztelte MCF-7 és HT-29 sejtvonalakon. Eredményei szerint a komplexek citotoxicitása a kelátképző ligandum méretének növekedésével, a *dpq* < *dppz* < *dppn* sorrendben növekszik [152]. A ligandumok metilezése fokozta a komplexek aktivitását, például a *dppz* és a 12-es és 13-as pozícióban metilezett származéka komplexeire $IC_{50} = 4,3$ illetve $1,1 \mu\text{M}$ értéket határoztak meg HT-29 sejtvonalon [153,154]. Ugyanakkor egyik polipiridil komplex sem mutatott megfelelő antitumor szelektivitást a fenti két ráksejt vonal és a használt HEK-293 normál sejtvonal vonatkozásában [152]. Egyes benzhidrazon-származékok (*bzhy*, *bzhy*-OH, 11. ábra, C) Rh(III) komplexei sokkal aktívabbnak bizonyultak a megfelelő Ru, Os vagy Ir komplexeknél HCT116 sejtvonalon, a *bzhy*-OH ligandumú komplex antitumor szelektivitása is kimagasló volt [155]. A fenti biztató példák mellett számos esetben inaktív, vagy a referencia vegyületeknél kisebb aktivitású (N,N) kelátos Rh(III) komplexekre vonatkozó eredményeket publikáltak [157-164].

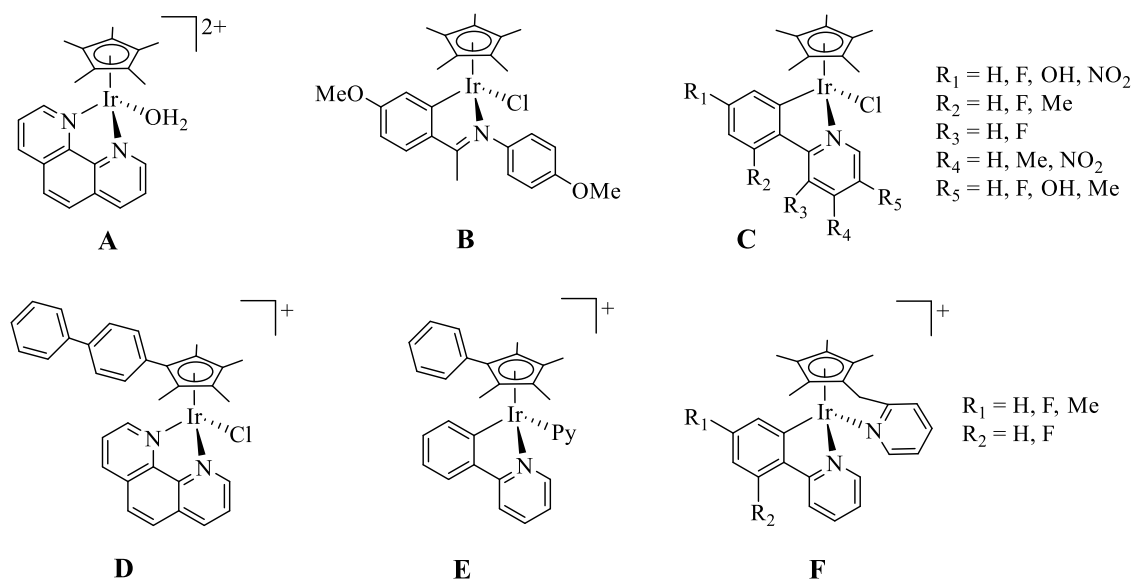


12. ábra Néhány, irodalomban közölt (O,O), (N,S) és (O,S) koordinációra képes ligandum szerkezeti képlete.

Az egyéb típusú kelátképző ligandumot tartalmazó rákellenes Rh(III) komplexek közül kiemelhetők az (N,O) donorú kinolinátok és származékaik [165-167]; a 7-es pozícióban 1-piperidilmetil szubsztituenst tartalmazó kinolinát fémkomplexe MES-SA sejtvonalon hatékonyabbnak bizonyult a ciszplatinnál is [167]. Az (O,O) kelát kialakítására képes rákellenes hatású kurkumin (*curH*) és szerkezeti analógjai (12. ábra) közül a *cur-bisMe* Rh(III) komplexe bizonyult a legaktívabbnak, emellett – ellentétben a *cur* és a *cur-deMe* vegyületével [168,169] – biztató antitumor szelektivitást is mutatott [170]. Vizsgálták a *malt* és *dhp* valamint egyes flavonoidok komplexeit is [171,172]. Az (N,S) kelátot képező ligandumok fontos képviselői a tioszemikarbazonok. Pirén-tioszemikarbazonok (*pytsc*, 12. ábra) félszendvics Rh, Ru és Ir komplexei közül a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{pytsc})\text{Cl}]\text{Cl}$ volt a legcitotoxikusabb a vizsgált HeLa, DU-145, MCF-7 és A549 ráksejt vonalakon, emellett ígéretes volt az antitumor szelektivitása is [173]. A *malt* és a piridinonok kén analógjai általában stabilabb és inertebb komplexet képeznek a platinacsoport fémeivel mint az alapvegyületek [174-176]. Keppler és munkatársai részletesen vizsgálták a 12. ábrán látható *tiomalt*- és *tiopiridinon*-származékok komplexeinek biológiai tulajdonságait. A félszendvics *tiomalt*-tartalmú komplexek citotoxicitása az Ir > Rh > Os > Ru sorrendben csökkent és igazolták topoizomeráz II α gátló hatásukat is. Az $[(\eta^5\text{-$

Cp*)Rh(tiomalt)Cl] számos sejtvonalon bizonyult aktívabbnak a KP1339 komplexnél (3. ábra) [175]. Egy aril-tiopiron, az *atpy* (12. ábra) Ru(II) és Rh(III) komplexét tanulmányozva az utóbbi nagyobb citotoxicitását detektálták. Azt is megállapították, hogy a komplexeknek nagyobb a hidrolitikus stabilitása mint a szerkezetileg némileg hasonló flavonolátó komplexeké [174]. A tiopiridinon típusú ligandumok, például tiopyH (12. ábra), fémorganikus komplexeinek citotoxicitása még nagyobb, mint a *tiomalt* komplexeié, emellett jó a vízzoldhatóságuk is. Kimutatták, hogy fiziológiai körülmények között olyan dimereket képeznek, amelyekben a ligandumok S-donoratomjai hídligandumként kötik össze például az $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{tiopy})]^+$ egységeket. A fémionok közül a Rh(III) esetén talált legnagyobb citotoxicitás korrelált a komplex jelentős felhalmozódásával a vizsgált ráksejtekben [176].

A várhatóan rákellenes hatású Ir-tartalmú komplexekkel kapcsolatos kutatások, hasonlóan az ozmiumhoz, a ródium vegyületeivel kapcsolatos növekvő számú ígéretes eredmény nyomán kezdődtek [128,177-180]. A félszendvics szerkezetű vegyületek mellett említést érdemelnek az oktaédres, (N,C) koordinált (pl. 2-fenil-piridin) ligandumú fémorganikus Ir(III) komplexek, az NHC komplexek és a célba juttatást elősegítő, specifikus szekvenciájú (pl. RGD) peptidkonjugátumok Ir komplexei is [128].



13. ábra Néhány rákellenes hatású organoirídium(III) komplex szerkezeti képlete.

A *phen* ligandumú félszendvics Ir(III) komplexek (13. ábra, A) számos ráksejt vonalon mutattak ígéretes *in vitro* citotoxicitást és kötődtek a DNS modell 9-EtG-hoz. Kimutatták, hogy a tesztelt sejtekben a NADH oxidációját katalizálják, mely során NAD⁺ képződik, és ezzel az intracelluláris redoxi egyensúly megzavarását idézik elő [181]. A hatásmechanizmusuk részletes vizsgálata feltárta, hogy az ilyen típusú komplexek a NADH-t hidrid forrásként használják transzfer hidrogénezési reakciókhoz. Ez a NADH-szint csökkenését és a sejtbeli redoxi egyensúly felborulását eredményezi [182]. A pentahapto Cp* ligandum méretének növelésével nyert komplex (13. ábra, D) apoptózist okozott a tesztelt petefészekrák és leukémia

sejtvonalakon, továbbá fragmentálta a DNS-t. A vegyület biológiai célpontjának felderítése során azt is megállapították, hogy a komplex képes a mitokondrium membrán potenciáljának csökkentésével ROS képzésre, így kettős hatásmechanizmusa a DNS roncsolásán és a mitokondrium működési zavarának előidézésén alapulhat [183,184]. A (C,N) koordinációjú, szerkezetileg hasonló vegyületek (13. ábra, E; Py = a 3-as vagy 4-es helyzetben különbözőképpen szubsztituált piridin-származékok) ugyancsak citotoxikusak voltak a vizsgált petefészek- (A2780), tüdő- (A549) és emlőrák (MCF-7) sejtvonalakon, itt azonban nem lehetett egyértelműsíteni a sejthalál okát, így további tesztek tisztázhatják a kérdést [185]. A Cp*-ot és ugyancsak (C,N) kötésmódú ligandumot tartalmazó Ir(III) komplexről (13. ábra, B) megállapították, hogy kaszpázok által közvetített apoptózist is okozhat [186,187]. A tesztelt leukémia (K562) sejtvonalon kimagasló aktivitást ($IC_{50} = 0,26 \mu M$) mutatott. A komplex hatására a sejtekben megnövekedett ROS szint és a mitokondrium membrán potenciáljának csökkenése volt detektálható [188]. A 2-fenil-piridin különbözőképpen szubsztituált származékainak (C,N) kötésmódú organoirídium komplexei (13. ábra, C) a labilis kloridion disszociációjával aktiválódnak és feltehetően a DNS-hez kötődnek, amit a modell 9-EtG-nal való erős kölcsönhatásuk valószínűsít. Kimutatták azt is, hogy hatékonyan képesek katalizálni a NADH oxidációját [181]. A Cp* ligandumhoz kovalensen kötött és a fémionhoz koordinálódni képes piridin ligandumú komplexek (13. ábra, F) ugyancsak kimagasló aktivitást ($IC_{50} = 0,05-0,20 \mu M$) mutattak emlőrák (MCF-7) sejtvonallal szemben. Ez mintegy 1-2 nagyságrendes citotoxicitás növekedést jelent a Cp* ligandumhoz kovalensen nem kötött piridint tartalmazó modellvegyületekhez képest, amit a szerzők azzal értelmeztek, hogy a kelátban levő piridilcsoport jobban képes megakadályozni a fémiontartalmú kation disszociációját a biológiai közegben, mint egy egyfogúan kötődő piridin. A stabil, lipofil karakterű kation hatékonyabban juthat a sejtbe, ahol a mitokondrium negatív töltésű belső membránjával való kölcsönhatás segítheti elő a mitokondriumba való bejutását, annak depolarizálását és az oxidatív stressz kiváltásával a sejthalált [189].

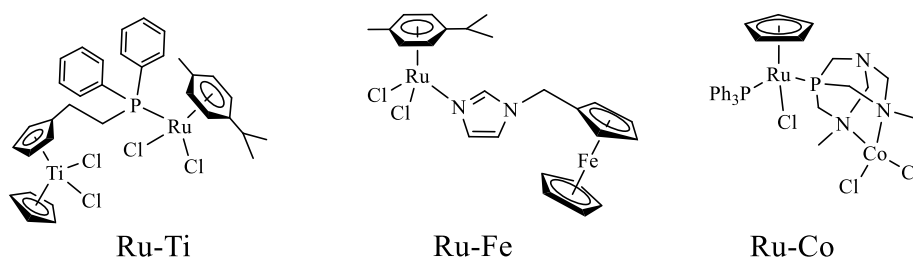
2.2.4.2. Rákellenes hatású Pd(II) komplexek

Mivel a Pt(II) és a Pd(II) koordinációs szempontból nagyon hasonló, korán felmerült az első rákellenes hatású Pt(II) vegyületek Pd(II) analógjainak előállítására és citotoxicitásuk vizsgálata [190]. Ezek számos képviselője (pl. $[Pd(NH_3)_2Cl_2]$) azonban nem bizonyult aktívnak, amit a komplexek a Pt(II) komplexekéhez képest 4-5 nagyságrenddel gyorsabb ligandumcsere reakcióiknak és a bioligandumokkal való kölcsönhatásuknak tulajdonítottak [191,192]. *In vitro* kísérletekben, háromfogú, inert kötések kialakító N-donor aromás ligandumok koordinálásával azonban kimagasló citotoxicitást tudtak elérni MDA-MB-231 és MCF-7 sejtvonalakkal szemben [193,194]. A *terpy* ligandum 4-hidroxifenil szubsztituált származékát tartalmazó $[Pd(4-OHPh-terpy)Cl]Cl$ komplex a tesztje alapján a ciszplatinnál is hatékonyabbnak bizonyult MCF-7, A549, K562 és HT-29 ráksejt vonalakon és kimutatták,

hogy ct-DNS-sel kovalens és hidrogénkötéseket is ki tud alakítani valamint interkalációra is képes [195]. A Pd(II) komplexek hatásmechanizmusára vonatkozóan azonban még kevés információ áll rendelkezésre a szakirodalomban [190].

2.2.5. Kétmagvú, különböző fémionokat tartalmazó rákellenes hatású komplexek

Az utóbbi két évtizedben számos kutatás irányult olyan kétfémes komplexek kifejlesztésére és biológiai tesztjére, melyekben az eltérő fémionok jelenléte más-más támadási pontot, így, az ideális esetben megvalósuló szinergizmus révén, nagyobb szelektivitást és hatékonyságot jelenthet a daganatos sejtek elpusztításában [3,4,196]. Ezekben a komplexekben az egyik leggyakrabban alkalmazott fémion egy platinafém, míg a másik egy egyéb átmenetifém, sokszor egy másik platinafém. Az alábbiakban néhány jellegzetes példán keresztül mutatom be ezt a területet.

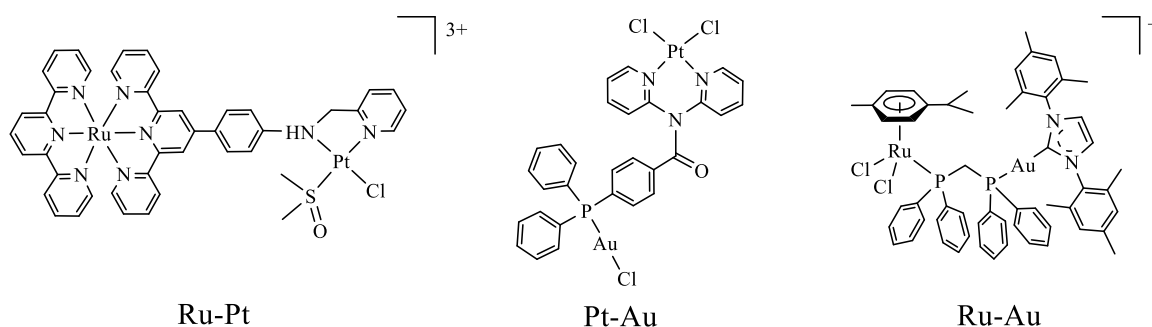


14. ábra Szakirodalomban közölt ruténiumtartalmú, kétfémes, rákellenes hatású komplexek szerkezeti képlete.

A titanocén egységhez félszendvics szerkezetű organoruténium-tartalmú molekularészletet kapcsolva (14. ábra, „Ru-Ti”) a képződött új, aszimmetrikus komplex a Cp₂TiCl₂-nél, a RAPTA-C-nél és ezen két alapvegyület keverékénél is citotoxikusabbnak mutatkozott a vizsgált A2780 és A2780cisR sejtvonalakon [197]. Különböző N-heterociklusok ferrocenil konjugátumait a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ egységhez koordinálva (14. ábra, „Ru-Fe”) ugyancsak a rákellenes hatás növekedése volt tapasztalható az előállított komplexekben az alapvegyületekéhez képest. A kétfémes komplexek oxidálhatósága korrelált citotoxikusságukkal, amit a szerzők a ferrocenil kationok könnyebb képződésével és így a nagyobb ROS generálással értelmeztek [198]. Az *in vitro* rákellenes hatás mintegy hatszoros növekedését figyelték meg azzal a Ru/Co kétfémes vegyülettel is (14. ábra, „Ru-Co”), amelyben az eredeti organoruténium komplex dimetil-PTA ligandumát Co(II)ionhoz kapcsolták [199].

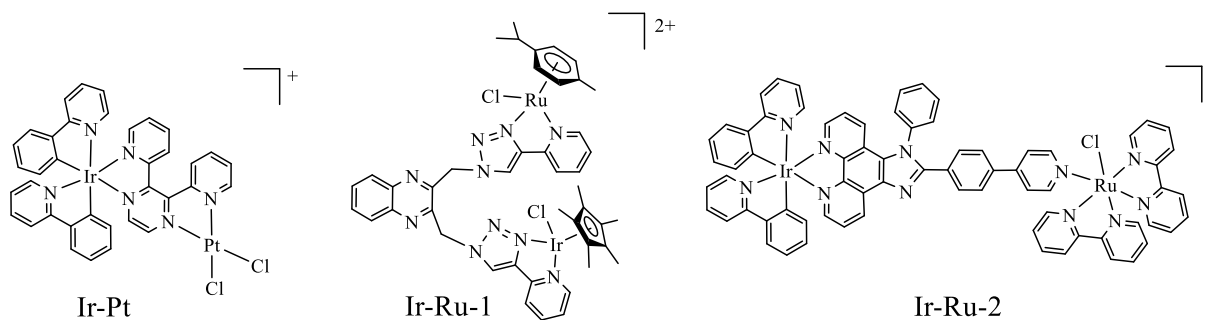
A Pt(II) komplexek szelektivitásának növelésére számos eredmény található a szakirodalomban, pl. kétfémes komplexek szintézisével. A 15. ábrán szereplő „Ru-Pt” és „Pt-Au” komplexekről is kimutatták, hogy A2780 és A2780cisR sejtvonalakon aktivitásuk nagyobb, mint az alapvegyületeké, valamint hatásmechanizmusuk is eltér a ciszplatinétól [200,201]. A bisz-terpiridin ligandumú „Ru-Pt” komplexről igazolták, hogy a p27KIP1

ciklinfüggő kináz enzim túlzott kifejeződésének elősegítésével gátolja a sejtsztódást és, ellentétben a ciszplatinnal, nem okoz DNS károsodást [200]. Egy másik, organoruténium és NHC-ligandumú Au(I)-et is tartalmazó komplex (15. ábra, „Ru-Au”) esetén is a szinergizmus eredményeként jelentős citotoxicitás növekedést mutattak ki a két fémtartalmú molekularészlet együttes jelenlétének köszönhetően Caki-1 sejtvonalon. A kétfémes komplex gátolta áttétek képződését és a mitokondriális tioredoxin reduktáz (TrxR) fehérje képződését, amely ráksejtekben való túlzott kifejeződése hozzájárul az apoptózis elkerüléséhez [202].



15. ábra Irodalmi, kétfémes, rákellenes hatású komplexek szerkezeti képlete.

A 16. ábrán látható „Ir-Pt” és „Ir-Ru-1” komplexek a mitokondriumban képesek jelentős dúsulásra, így annak működési zavarát idézik elő. Ez a DNS károsodását, a ROS szint növekedését okozza. Amíg az „Ir-Ru-1” komplex Caco-2 és HeLa sejtvonalakon mutatott kiváló és szelektív citotoxicitást, addig az „Ir-Pt” a ciszplatin rezisztens A549cisR sejtvonallal szemben volt igen aktív ($IC_{50} = 2,5 \mu M$; ciszplatin: $IC_{50} = 79 \mu M$); nekrozissal okozva a sejtek pusztulását [204,205]. Számos fotokémiai aktiválásra alkalmas kétfémes komplexet is leírtak a szakirodalomban. Ezek sötétben inaktívak, de látható vagy közeli infravörös fényvel megvilágítva aktiválhatók. A fotodinámiás terápiában a komplex egy fotokémiai érzékenyítő molekularészlete közvetíti a nagy reaktivitású és citotoxikus 1O_2 képződését, mely a ráksejt pusztulását okozza [205]. A 16. ábrán példaként bemutatott „Ir-Ru-2” komplexben az Ir(III)-polipiridil egység a mitokondriumba való bejutást segíti elő és egyúttal a komplex fotokémiai érzékenyítő része is. Fénybesugárzás hatására a Ru-N kötés felhasad, ami a mitokondriális DNS károsodását okozta A549R sejtekben [206].



16. ábra Irodalomban közölt, irídiumtartalmú, kétfémes, rákellenes hatású komplexek szerkezeti képlete.

A fenti rövid áttekintés is igazolja, hogy a kétfémes komplexek fontos szerepet játszanak várhatóan rákellenes hatású, a jelenleg alkalmazott szereknél hatékonyabb, szelektívebb és kevesebb mellékhatással rendelkező készítmények kifejlesztésében, ugyanakkor ezen a kutatási területen még viszonylag kevés eredmény ismert. A két fémcentrum eltérő tulajdonságai gyakran szinergizmust is eredményezhetnek a biológiai hatásban, így ennek a témakörnek a részletesebb feltérképezése, a nyitott kérdések tisztázása, szerkezet-hatás összefüggések feltárása mindenképpen indokolt.

2.3. Oldategyensúlyi vizsgálatok

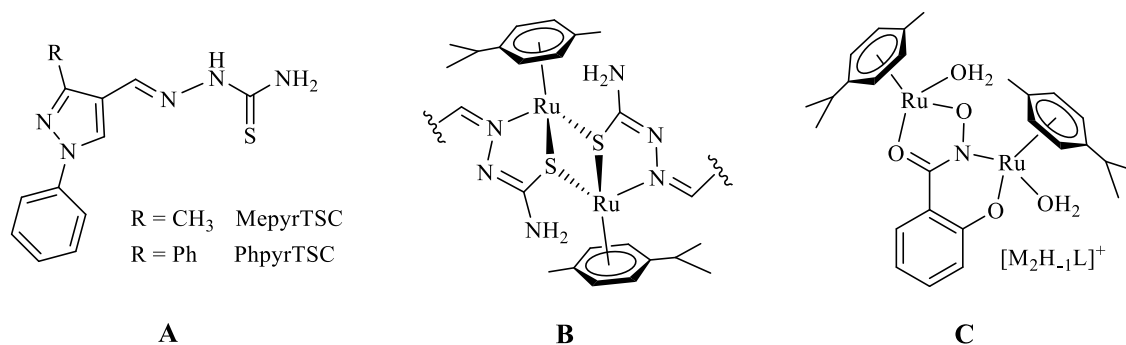
A szervezetbe jutott fémkomplexek disszociálhatnak, továbbá a fémion kölcsönhatásba léphet a testnedvek kis- és nagymolekulatömegű komponenseivel. Az oldatbeli komplexképződési folyamatok számszerűsítésére, a képződő asszociátumok összetételének, oldatbeli szerkezetének, stabilitási szorzat értékeinek a meghatározására, komplex stabilitási trendek felderítésére az oldategyensúlyi vizsgálatok eredményei szolgálhatnak értékes információval.

2.3.1. Félszendvics szerkezetű platinafémionok komplexképződési folyamatai

A fémorganikus, félszendvics szerkezetű $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Ru(II)}, \text{Os(II)}$) vagy $[(\eta^5\text{-arenil})\text{M}]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Rh(III)}, \text{Ir(III)}$) kationokat tartalmazó komplexek oldategyensúlyi viszonyait, speciációjuk meghatározásával – ezirányú kutatómunkánkat megelőzően – részletesen nem vizsgálták. Elsősorban a Sadler csoportjában szintetizált komplexek akválódását tanulmányozták és a folyamat során képződött vegyes ligandumú monoakva komplexek pK_s értékét határozták meg [104,108,109,146]. A fenti kationok oldatfázisban lejátszódó komplexképződési folyamatainak számszerű leírásához, az oldatban képződő részecskék összetételének és stabilitási szorzat értékeinek a meghatározásához szükséges ismerni ezen kationok hidroxido komplexeinek stabilitási szorzat értékeit.

Az első, 2009-ben publikált ilyen témájú közleményünk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation hidrolízisét leíró modellt tartalmazta, amit 2013-ban az $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ionokra vonatkozó adatok követték. 2014-ben Enyedy és munkatársai a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízisét 0,20 M KNO_3 ionerősség mellett tanulmányozva meghatározták a pH növelésével képződő $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]_2(\mu^2\text{-OH})_3]^{2+}$ részecskék stabilitási szorzat értékeit. Kimutatták, hogy kloridionok jelenlétében a hidrolízis pH-tartománya csaknem 1,5 pH egységgel tolódik feljebb [207]. A hidroxido komplexek összetétele megegyezett a korábban NMR-rel és részben röntgendiffrakcióval meghatározottakkal [208,209]. Eredményeik szerint 0,20 M KCl ionerősség mellett a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ hidrolízise csaknem 2,5 egységgel nagyobb pH-n megy végbe, mint a $[(\eta^6\text{-}$

$p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationé [207]. Az elmúlt mintegy másfél évtizedbeli saját kutatásaink mellett Enyedy és kutatócsoportja az elmúlt bő évtizedben részletesen tanulmányozta [210] elsősorban a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ valamint a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ és $[(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}]^{2+}$ kationok oldatbeli kölcsönhatását (O,O) [207,211-214], (O,S) [175,213], (O,N) [215-218], (N,N) [219-222] és (N,S) [223] donor ligandumokkal. pH-potenciometriás, NMR, UV-Vis és ESI-MS módszerek kombinált alkalmazásával megállapították, hogy a félszendvics szerkezetű fémionokkal az adott kelátképző ligandum $[\text{ML}]^{n+}$, majd a pH növelésével $[\text{ML}(\text{OH})]^{(n-1)+}$ összetételű komplexet képez. Az (O,S) koordinációra képes ligandumot tartalmazó $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ - és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ -*tiomalt* rendszerekben (12. ábra) $[\text{ML}_2\text{H}]$ és $[\text{ML}_2]$ képződését is kimutatták a második ligandum egyfogó S-koordinációjával [175,213], míg (N,S) donor tioszemikarbazon ligandumokkal (17. ábra, A) tioláthidas kétmagvú részecskéket is azonosítottak (17. ábra, B) [223]. A vizsgált MepyrTSC és PhpyrTSC ligandumok $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ komplexei közepes, de a szabad ligandumokénál mintegy háromszor jobb *in vitro* citotoxicitást mutattak humán vastagbél adenokarcinóma (Colo205 és Colo320) sejtvonallal szemben [223]. Egy ösztradiol hidroxamát konjugátumának fémionmegkötését vizsgálva, a modellül alkalmazott szalicilhidroxámsav $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ vagy $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ fémionokat tartalmazó rendszereiben (N_{hidroximát},O_{fenolát}) kötésmódú egymagvú komplexek mellett kétmagvú részecskéket is azonosítottak (17. ábra, C) [224].



17. ábra A MepyrTSC és PhpyrTSC ligandumok szerkezeti képlete (A) és kétmagvú organoruténium komplexeik kötésviszonyai (B) [223], valamint a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ -szalicilhidroxamát rendszerben képződő $[\text{M}_2\text{H}_{-1}\text{L}]^+$ javasolt oldatszerkezete (C) [224].

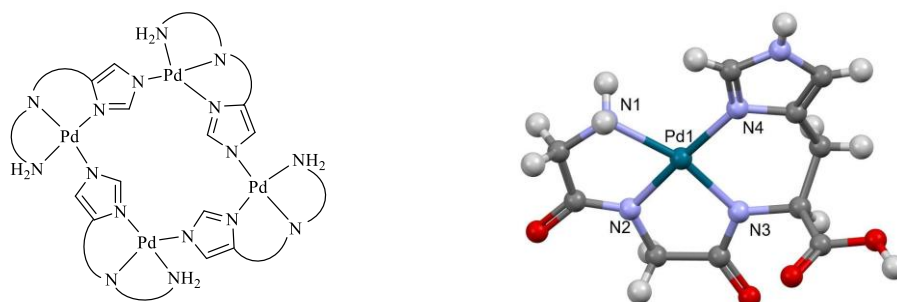
Enyedy és munkatársai eredményei szerint a komplexképződési folyamatok az organoródiom kation rendszereiben gyorsabbak, mint organoruténium ionnal, míg az egyes ligandum típusokkal a komplexképződés sebessége az (O,O) > (O,N) > (N,N)_{aromás} > (N,N)_{alifás} sorrendben csökkent egy adott fémorganikus fémionnal. Fiziológias pH-n a különböző ligandum típusokkal képződő $[\text{ML}]$ komplexek stabilitására az (O,N)_{hq} ~ (N,N) > (O,N)_{pico} > (O,O)_{hp} > (O,O)_{malt} (hq = 8-hidroxi-kinolinát, pico = 2-hidroxi-pikolinát, hp = hidroxi-piridinonát, malt = maltol-származék ligandum) sorrend volt megadható. A tanulmányozott ligandumfajtákkal képződő $[\text{ML}]$ komplexek pK_{ML} értékei, melyek az $[\text{ML}(\text{OH})]$ sztöchiometriájú vegyes hidroxido komplexek képződésének pH-jára adnak felvilágosítást, a

$[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+} > [(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+} > [(\eta^6\text{-toluol})\text{Ru}]^{2+}$ sorrendben csökkentek, mely sorrend jól korrelált ezen fémionok akvakomplexeinek hidrolízis hajlamával [210].

2.3.2. A Pd(II) komplexképződési folyamatai

Kutatócsoportunkban Sóvágó és munkatársai tanulmányozták elsősorban különböző összetételű oligopeptidek oldatbeli kölcsönhatását Pd(II)-ionnal [225,226]. Megállapították, hogy a legtöbb esetben a komplexképződési folyamatok már pH 2 esetén is teljesen lejátszódnak, így azok klasszikus pH-metriás módszerrel közvetlenül nem vizsgálhatók. Ugyanakkor 0,10M KCl + 0,10 M KNO₃ vegyes ionerősséget használva a Pd(II)-Cl⁻ rendszerben képződő [PdCl_x]^{(2-x)+} (x = 1-4) komplexek nagy stabilitása következtében – a kompetitor kloridionok nagy feleslege jelenlétében – a tanulmányozandó folyamatok a nagyobb, mérhető pH-tartományba tolódnak. Azt is kimutatták, hogy kizárólag KCl-ot használva az ionerősség beállítására a komplexképződés olyannyira lassúvá válna, hogy az szintén lehetetlenné tenné a rendszerek oldategyensúlyi vizsgálatát pH-metriás módszerrel [227].

Sóvágó és munkatársainak eredményei szerint az egyszerű di- és tripeptidek a Pd(II)-ionnal nagy stabilitású, (NH₂,N_{amid},COO⁻) kötésmódú [MH₁L] illetve (NH₂,N_{amid},N_{amid},COO⁻) koordinációjú [MH₂L] összetételű komplexeket képeznek; a peptidcsoport(ok) fémion indukált deprotonálódása már pH 2 körül végbemegy. Ligandum feleslege esetén, ha a dipeptid XGly szekvenciájú, szimmetrikus szerkezetű, 2x(NH₂,N_{amid}) kötésmódú, míg GlyX szekvenciánál (NH₂,N_{amid},COO⁻)(NH₂) koordinációjú 1:2 komplexek is képződnek a rendszerekben [227]. A fémionnal erős kölcsönhatásra képes imidazolilcsoportot is tartalmazó GlyHis peptiddel kiugró stabilitású, (NH₂,N_{amid},N_{im}) kötésmódú részecske van jelen széles pH-tartományban, míg lúgos körülmények között további deprotonálódással imidazolátóhidas négymagvú komplex jelenléte valószínűsíthető (18. ábra, balra) [227].



18. ábra A Pd(II)-GlyHis rendszerben képződő [Pd₄H₄L₄] komplex kötésmódjának sematikus szerkezete (balra) és a Pd(II)-GlyGlyHis oldatából elkülönített egykristály molekulászerkezete (jobbra) [228].

XXHis tripeptidekkel, ahol a hisztidin a szekvenciában a harmadik helyen van, (NH₂,N_{amid},N_{amid},N_{im}) koordinációjú [MH₂L] azonosítható, a GlyGlyHis ligandummal

képződő $[MH_2L]$ molekulaszervezetét egykristály röntgendiffrakciós módszerrel meg is határozták (18. ábra, jobbra) [228]. Ha az N-terminus védett, akkor a His imidazolilcsoportja lesz a horgony és segíti elő a peptidcsoportok deprotonálódását a pH növelésével [229]. Az imidazolilcsoporthoz hasonlóan a tioéter kén (pl. metionin) is elsődleges kötőhely a Pd(II) számára. XMet és XMetX szekvenciájú oligopeptidekben is az (NH_2, N_{amid}, S) kötésmódú részecske a domináns, a fémoon negyedik koordinációs helyét vízmolekula, klorid- vagy hidroxidion foglalhatja el a körülményektől függően. XXMet tripeptidekkel pedig az $(NH_2, N_{amid}, N_{amid}, S)$ koordinációjú komplex lesz stabilis széles pH-tartományban [230].

3. Célkitűzések

Az ezirányú kutatás megkezdésekor az volt a célunk, hogy várhatóan rákellenes hatású fémkomplexeket fejlesszünk ki, állítsunk elő és jellemezzünk. A jelen dolgozat az utóbbi mintegy másfél évtizedben ezen a területen elért eredményeinket foglalja össze. A fémiont nem tartalmazó szerves citosztatikumokkal ellentétben az ilyen hatású fémkomplexek számos tulajdonsága módosítható, melyek segítségével biológiai hatásuk is finomhangolható. A nagyszámú lehetséges kutatási irány közül kiemelhető a több támadási pontú fém vegyületek területe, ahol megfelelően megtervezett tulajdonságokkal rendelkező, inert komplexekben a kötött, inaktivált bioligandumok felszabadulása és hatásuk kifejtése szelektíven csak a tumorban következik be. A ligandum módosításával azt egy második, igazoltan rákellenes hatású vegyületet képező fémion megkötésére is alkalmassá lehet tenni. Az ilyen kétfémes vegyületek eredményes szintéziséhez, továbbá a szervezetbeli átalakulásaik megértéséhez is elengedhetetlen ismerni oldatbeli speciációjukat, az egyes fémionok donoratomi preferenciáját, a képződő komplexek összetételét, kötésmódját és stabilitását. A fentiek, valamint az előző fejezetben bemutatott szakirodalmi előzmények alapján munkánk konkrét célkitűzéseit az alábbiakban fogalmaztuk meg:

1) Kutatómunkánk előtt a szakirodalomban nem tisztázott oldategyensúlyi folyamatok, elsősorban a félszendvics szerkezetű $[(\eta^6\text{-arén})M(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ($M = \text{Ru(II)}, \text{Os(II)}$) és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ akva kationok és az újonnan előállított szerves ligandumok proton disszociációs folyamatainak a felderítése azért, hogy a komplexképződési reakcióik vizsgálata során a konkuráló hidrolitikus illetve protonálódási folyamatok számszerűen figyelembe vehetők legyenek.

2) Elsősorban a modellül választott triakva kation, a $[(\eta^6\text{-p-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ oldatbeli kölcsönhatásának vizsgálata célszerűen megválasztott, különböző típusú két- és háromfogú, elsősorban O-donorú, néhány esetben N vagy S donoratomi is tartalmazó (bio)ligandumokkal, hogy feltérképezzük a donoratomi minőségének, bázicitásának, a kialakuló kelátok tagszámának a hatását a rendszerekben képződő komplexek összetételére, stabilitására és kötésmódjára.

3) Ahol célszerűnek látszott, egy adott ligandum komplexképző sajátosságainak vizsgálata a négy $[(\eta^6\text{-arén})M]^{2+}$ ($M = \text{Ru(II)}, \text{Os(II)}$) és $[(\eta^5\text{-arenil})M]^{2+}$ ($M = \text{Rh(III)}, \text{Ir(III)}$) fémionnal, hogy felderítsük a fémionok eltérő szerkezetéből, hidrolitikus sajátágaiból adódó komplex stabilitási trendeket, speciációs különbségeket.

4) Várhatóan hipoxiás körülmények között aktiválható, $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ ($4\text{N} = \text{tripodális amin}; 2\text{O} = \text{O-donor (bio)ligandum}; n = 1-3$) vagy $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ ($2\text{N} = \text{N-donor kelátképző}; n = 1-3$) összetételű hordozó komplexek szintézise, jellemzése és redoxi tulajdonságaik tanulmányozása annak megállapítására, hogy az O-, és N-donor ligandum(ok) szerkezete,

donoratomjaik minősége és bázicitása hogyan befolyásolja a komplexek redukálhatóságát és *in vitro* rákellenes tulajdonságaikat.

5) Új, ambidentát, (O,O) és (N,N) kelátok kialakítására is képes ligandumok előállítása, jellemzése, proton disszociációs folyamataik, platinacsoportbeli fémionokkal továbbá a Co(III)-tartalmú kationokkal való kölcsönhatásuk feltárása oldat- és szilárd fázisban, hogy feltérképezzük az egyes kationok donoratom preferenciáját, a kialakuló részecskék összetételét, stabilitását, a kétfémes célvegyületek szilárd formában történő előállításának a megvalósíthatóságát.

6) A fenti kutatási területek eredményeinek birtokában megtervezendő, előállítandó ligandumokkal heterodinukleáris komplexek kifejlesztése, szintézise és karakterizálása.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált vegyszerek, tanulmányozott ligandumok és komplexek

A szintézisekhez és az oldategyensúlyi vizsgálatokhoz használt alapvető vegyszereket, ligandumokat a Sigma-Aldrich, Acros, Merck, Reanal szállította, az oldószereket általában a Molar és VWR biztosította. A deutériált oldószereket a Cambridge Isotope Laboratories-tól, a $K_2[PdCl_4]$ -ot, a $[(\eta^5-Cp^*)Rh(\mu-Cl)Cl]_2$ és a $[(\eta^5-Cp^*)Ir(\mu-Cl)Cl]_2$ dimereket a Strem Chemicals-tól, az OsO_4 -ot a Heraeus-tól, az $(NH_4)_2[OsCl_6]$ -ot a Sigma-Aldrichtól szereztük be. A Z-védett peptid prekursorokat a Bachem szállította. Az alábbi prekursorokat, ligandumokat és komplexeket a megadott irodalmi receptek alapján állítottuk elő: $[(\eta^6-p-cym)RuCl_2]_2$, $[(\eta^6-C_6H_6)RuCl_2]_2$, $[(\eta^6-toluol)RuCl_2]_2$ [231-233], $[(\eta^6-tri-^iPr)RuCl_2]_2$ [224,235], N-fenil-hidroxilamin, N-(4-klór-fenil)-hidroxilamin, N-(4-nitro-fenil)-hidroxilamin, ahaH, meahaH, bhaH, ClbhaH, NO_2bhaH , phebhaH, mephebhaH és ClClphebhaH [236,237], α -alahaH és β -alahaH [236,238], dhpH [239], tpa [240], 1-(2-aminoetil)-3-benziloxi-2-metilpiridin-4(1H)-on dihidroklorid és 1-(3-aminopropil)-2-metilpiridin-4(1H)-on dihidroklorid [241], $[Co(tren)(NO_2)_2]Cl$, $[Co(tren)Cl_2]Cl$, $[Co(tpa)(NO_2)_2]Cl$ és $[Co(tpa)Cl_2]Cl$ [232], $[Co(tpa)(bhaH_{-1})]ClO_4$ [73], $Na_3[Co(CO_3)_3] \cdot 3H_2O$ [243], $[Co(en)_2Cl_2]Cl$ [244], $[Co(phen)_2Cl_2]Cl$, $[Co(bpy)_2Cl_2]Cl$ [245], $[Co(ampy)_2(NO_2)_2]NO_3$, $[Co(ampy)_2Cl_2]Cl$ [246], $[Co(acac)_3]$ [247].

4.2. A fém prekursorok és az új ligandumok előállítása

Az $[(\eta^6-p-cym)OsCl_2]_2$ szintézisére az irodalmi recept [248] módosításával, az OsO_4 sósavas redukciójával kapott $[H_2OsCl_6]$ -ot reagáltattuk α -terpinénnel; az előállítás részleteit a [K1]³ közlemény tartalmazza.

A γ -abhaH előállításához N-benziloxikarbonil- γ -aminovajsavból absz. THF-es oldatban klórhangyasav-etilészterrel vegyes savanhidridet képeztünk, majd azt O-benzil-hidroxilaminnal reagáltattuk. A védőcsoportokat Pd/C jelenlétében végzett hidrogénezéssel távolítottuk el, a részleteket a [K2] közlemény tartalmazza.

A hisztidintartalmú oligopeptideket szilárd fázisú peptidszintézissel, egy Liberty 1 készülék segítségével, Fmoc védett aminosavakat alkalmazva állítottuk elő [K3]. Az AA és AGG peptidek primer és szekunder hidroxámsav származékait (AAhaH, AAmehaH, AGGhaH, AGGmehaH) a már említett vegyes savanhidrideken keresztül nyertük, részletek a [K4] közleményben találhatóak.

³ Az értekezés alapjául szolgáló folyóirat cikkek [K] és összefoglaló közlemények [Ö] listája a dolgozat végén, a 8.1. fejezetben található.

A hidroxipiridinon peptidkonjugátumokat (AA-HpH, AGG-HpH) a megfelelő Z-védett peptidekből vegyes savanhidridet képezve, majd azokat 1-(2-aminoetil)-3-benziloxi-2-metilpiridin-4(1H)-onnal reagáltatva, végül a védőcsoportokat eltávolítva nyertük a [K5] közleményben szereplő részletes leírás szerint.

A PySEtHpH, PirSEtHpH, PySPropHpH és PirSPropHpH Schiff-bázisokat 1-(2-aminoetil)-2-metilpiridin-4(1H)-on vagy 1-(3-aminopropil)-2-metilpiridin-4(1H)-on és piridin-2-karboxaldehid vagy pirrol-2-karboxaldehid reakciójával nyertük. Utóbbi két imin NaBH₄-es redukciója szolgáltatta a PyPropHpH és PirPropHpH ambidentát ligandumokat; a szintézis részleteit a [K6] közlemény tartalmazza.

A NO₂flavH és a F-NO₂flavH flavonolok előállításához szükséges kalkonokat az adott aldehid és a megfelelően szubsztituált 2'-hidroxiacetofenonok metanolban megvalósított reakciójával nyertük. A kalkonok lúgos közegbeli H₂O₂-os oxidációja szolgáltatta a ligandumokat a [K7] közlemény szerint.

A phenhaH ligandumot metil-4-(klórformil)butirát és 5-amino-1,10-fenantrolin vízmentes DMF-ben kivitelezett reakciójában képződő metilészter és hidroxilamin reakciójával állítottuk elő, a szintézis részletei a [K8] közleményben találhatók.

4.3. Az új fémkomplexek előállítása

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}]^{2+}$ ($\text{M}^{\text{II}} = \text{Ru}, \text{Os}$) vagy $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}]^{2+}$ ($\text{M}^{\text{III}} = \text{Rh}, \text{Ir}$) kationokat tartalmazó új hidroxamát, aminohidroxamát, citrát komplexeket leggyakrabban úgy állítottuk elő, hogy a megfelelő $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}](\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ ($\text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$) vagy $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}](\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$) dimert metanolban, bázis jelenlétében reagáltattuk a ligandummal. Az oldószer eltávolítása után a reakcióelegyet DCM-nal extraháltuk, majd bepárlás után általában metanol-dietiléter oldószerkezeletéből kaptuk a kristályos terméket. További részleteket a [K1-2, K9-14] közlemények tartalmaznak.

A $[\text{Pd}(\text{AGG-Hp})\text{Cl}_2]$ komplexet $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ és a ligandum vizes közegbeli reakciójával, a pH-t 2,8-ra beállítva, az oldat lassú bepárlásával nyertük [K5].

A $[\text{Co}(\text{uns-pen})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ komplexet úgy állítottuk elő, hogy vizes oldatban Co(II)-t a tripodális ligandum és nitrition jelenlétében oxigénnel oxidáltunk, majd a kapott köztitermékben a koordinálódó nitritiont tömény sósavas kezeléssel cseréltük kloridra [K15]. A $[\text{Co}(\text{abap})\text{Cl}_2]\text{ClO}_4$ prekuzort $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]$ -ből kiindulva nyertük a [K15] közleményben ismertetettek szerint.

A $[\text{Co}(\text{4N})\text{X}]\text{Y}_2$ ($\text{4N} = \text{tren}, \text{tpa}$; $\text{X} = \text{hidroxamát}, \text{flavonolát}, \text{kinolonát}, \text{malt}, \text{etmalt}, \text{dhp}$; $\text{Y} = \text{ClO}_4^-, \text{PF}_6^-, \text{BF}_4^-$) általános összetételű komplexeket egy ekvivalens NaOH-ot is tartalmazó metanos közegben a megfelelő $[\text{Co}(\text{4N})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ prekuzorok és a ligandumok 50-70 °C-on végrehajtott 4-6 órás reakciójával állítottuk elő, miután a szárazra párolt reakcióelegyet vízben visszaoldva a megfelelő nagyméretű anion sójával kezeltük. A quinH₂

és quinSH₂ ligandumokkal, a megfelelő molarányokból kiindulva, kétmagvú [(Co(4N)₂quin)X₄] összetételű komplexeket különítettünk el [K7,K15-17].

A [Co(2N)₂X](ClO₄)₂ (2N = *en*, *ampy*, *bpy*, *phen*; X = *malt*, *etmalt*, *dhp*) összetételű komplexeket egy ekvivalens bázist (Et₃N, NaOH) is tartalmazó metanolos vagy vizes oldatokban a megfelelő [Co(2N)₂Cl₂]Cl prekursorok és a ligandumok reakciójával nyertük NaClO₄ felhasználásával az előzőekhez hasonló módon, a [K18] közlemény szerint.

Az értekezésben bemutatott, egykristályként is elkülönített komplexek röntgen kristallográfiai adatait minden esetben az eredeti közlemények tartalmazzák.

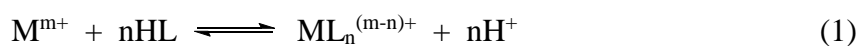
4.4. A ligandumok és fémkomplexek analitikai jellemzése

Az új, és az irodalmi receptek alapján előállított ligandumok és fémkomplexek elemösszetételének meghatározását Elementar Vario MICRO CUBE készüléken, az IR méréseket egy Perkin Elmer FTIR Paragon 1000 PC készüléken végezték a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén. Az egykristályként is elkülönített anyagok molekulaszervezetét Dr. Bényei Attila határozta meg a Debreceni Egyetem Fizikai Kémiai Tanszékén. A röntgendiffrakciós analízishez Bruker-Nonius MACH3 vagy Bruker-D8 Venture típusú diffraktométert használt a Cu és a Mo karakterisztikus K_α sugárzását ($\lambda_{\text{Cu}} = 1,54184 \text{ \AA}$; $\lambda_{\text{Mo}} = 0,71073 \text{ \AA}$) alkalmazva. A ligandumok és fémkomplexek szerkezetének meghatározását, azonosságuk és tisztaságuk ellenőrzését NMR (¹H, ¹³C, egy esetben ¹⁹F) módszerekkel végeztük (mind a platinafémek mind a kobalt(III) vizsgált komplexei diamágnesesek). A tömegspektrometriás méréseket a Debreceni Egyetemen Bruker micrOTOF-QESI-TOF készülékkel (Alkalmazott Kémiai Tanszék) vagy Bruker MaXis II. uhr ESI-TOF készülékkel (Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék) végezték a pozitív módban vizes vagy metanolos oldatokkal.

4.5. Az oldategyensúlyi vizsgálatokhoz használt módszerek

4.5.1. pH-potenciometria

A ligandumok oldatbeli stabilitásának vizsgálatára, proton disszociációs folyamataik, a fémionok hidrolízisének illetve a vizes oldatban lejátszódó komplexképződési folyamatok számszerű jellemzésére alkalmas módszer a pH-potenciometria. Utóbbi reakciókban a képződő asszociátumok sztöchiometriájának és stabilitási szorzat értékeinek a meghatározása akkor lehetséges, ha a komplexképződés pH-effektussal jár, mérhető kompetíció van a ligandum proton- és fémkomplexe között:



Abban az esetben, ha a rendszer fémiont (M), hidrogéniont (H) és ligandumot (L) tartalmaz, azaz háromkomponensű, a komplexképződés az alábbi általános egyenlettel adható meg (a töltések elhagyásával):



A (2) egyensúlyi folyamat szerint képződött komplex β_{pqr} bruttó képződési állandója (stabilitási szorzata) a 3. egyenlettel adható meg:

$$\beta_{pqr} = \frac{[M_pH_qL_r]}{[M]^p[H]^q[L]^r} \quad (3)$$

A titrálási adatokból a keletkező komplexek stabilitási szorzatát a Tanszéken kifejlesztett PSEQUAD [249] illetve a SUPERQUAD [250] programmal számítottuk. A program bemenő adatként a mérőoldat térfogat – pH adatpárokat, a komponensek (M, H és L) mellett az asszociátumok (protonált ligandum, fémion-ligandum, fémion hidroxido komplexek) számát, összetételét, a komponensek kiindulási analitikai koncentrációját, a minta kezdeti térfogatát, az ismert és az ismeretlen (finomítandó) stabilitási szorzatok valamint az állandók (mérőoldat koncentráció, Irving-féle korrekciós tényező [251]) értékét tartalmazza. A keresett állandókat a három összetevőre felírható anyagmérlegek nemlineáris egyenletrendszerének megoldása adja (4-6. egyenletek), ahol n a képződő asszociátumok számát, p, q, r pedig a sztöichiometriai együtthatókat jelöli.

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

$$c_M = [M] + \sum_{i=1}^n p_i \beta_{pqr} [M]_i^p [H]_i^q [L]_i^r \quad (5)$$

$$c_L = [L] + \sum_{i=1}^n r_i \beta_{pqr} [M]_i^p [H]_i^q [L]_i^r \quad (6)$$

A program a fenti anyagmérlegek iteratív megoldásával keresi azon β_{pqr} stabilitási szorzat értékeket, melyekkel a kísérleti és a visszszámolt titrálási görbékhez tartozó titrálószertérfogatokra pontonként képzett $\Sigma(V_{\text{mért}} - V_{\text{számított}})^2$ érték minimális. A számítás eredményeként megkapjuk valamennyi pH-n az egyes asszociátumok egyensúlyi koncentrációját, minden pontra a standard deviáció értékeket, illetve az illesztés jóságát jellemző illesztési paramétert. A kapott állandók felhasználásával a koncentráció eloszlási görbéket a MEDUSA [252] programmal nyertük. Egy adott β_{pqr} stabilitási szorzat számértékének standard deviációját (3σ értékek) a megadott állandó után zárójelben tüntettük fel, az itt szereplő szám az állandó utolsó számjegyével azonos nagyságrendű. Terjedelmi okok miatt a dolgozat csak néhány rendszerre vonatkozóan mutat be számszerű értékeket, az adott rendszerekre meghatározott stabilitási szorzatok az egyes közleményekben található meg.

Egy adott rendszerben a ligandummal illetve a fémionnal is lejátszódhatnak a komplexképződéssel versengő folyamatok. Ilyenek lehetnek pl. a ligandum protonálódási folyamatai, a fémion hidrolitikus folyamatai, vagy egyéb ligandumokkal (platinafémeknél a

kloridionokkal) lejátszódó folyamatok. Ilyenkor a konkuráló folyamatok hatását figyelembe vevő látszólagos állandók jellemezhetik az adott körülmények közötti fémion-ligandum kölcsönhatást.

A koordinálódó ligandumok gyakran jelentősen eltérő bázicitása miatt az azonos kötési módú komplexeknek eltérő lehet az összetétele, így bruttó képződési állandóik közvetlen összehasonlításával a stabilitási viszonyok nem határozhatók meg. Ilyenkor a ligandumok eltérő bázicitását is figyelembe vevő származtatott, például az ún. proton kiszorítási állandókat célszerű alkalmazni, amelyek közül a dolgozatban is használtakat a vonatkozó egyensúlyokkal együtt a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat Komplexek stabilitásának jellemzésére a dolgozatban használt származtatott állandók.^a

folyamat	állandó
$M + HL \rightleftharpoons ML + H$	$K_1^* = [ML][H]/[M][HL]$
$M + H_2L \rightleftharpoons ML + 2H$	$K_2^* = [ML][H]^2/[M][H_2L]$
$M + H_3L \rightleftharpoons ML + 3H$	$K_3^* = [ML][H]^3/[M][H_3L]$
$M + HL \rightleftharpoons MH_{-1}L + 2H$	$K_4^* = [MH_{-1}L][H]^2/[M][HL]$
$M + H_2L \rightleftharpoons MH_{-1}L + 3H$	$K_5^* = [MH_{-1}L][H]^3/[M][H_2L]$
$MH_nL \rightleftharpoons MH_{n-1}L + H$	$pK_{MH_nL} = [MH_{n-1}L][H]/[MH_nL]$
$M_2H_nL \rightleftharpoons M_2H_{n-1}L + H$	$pK_{M_2H_nL} = [M_2H_{n-1}L][H]/[M_2H_nL]$

^a A jobb áttekinthetőség érdekében a részecskék töltése nincs feltüntetve. $M = [(\eta^6\text{-arén})Ru/Os]^{2+}$ vagy $[(\eta^5\text{-Cp}^*)Rh/Ir]^{2+}$.

Különösen bio-indukált munkákban, alkalmazásoknál egy adott fémion-ligandum rendszerben a ligandum fémionmegkötő képességének jellemzésére elterjedten használják a pM értéket. A jelen értekezésben tárgyalt eredményeknél a fiziológiás, $pH = 7,4$ -re 1:1 fémion-ligandum aránynál, $1 \mu M$ koncentráció esetén kerültek az adatok kiszámításra ($pM'_{1:1}$) és megadják az ilyen körülmények között a ligandumhoz nem kötött teljes fémion koncentráció tízes alapú negatív logaritmusát.

A pH -potenciometriás méréseket vizes oldatokban, $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$ -on és $0,20 \text{ M}$ (KCl , KNO_3) állandó ionerősség mellett végeztük $10,0$ - $25,0 \text{ ml}$ térfogatú mintákban, a $0,8 \text{ mM} < c_{\text{lig.}} < 6 \text{ mM}$ tartományban, $2:1$ - $1:6$ fémion-ligandum mólarányok mellett. A $Pd(II)$ rendszereiben $0,10 \text{ M}$ $KCl + 0,10 \text{ M}$ KNO_3 ionerősséget alkalmaztunk az Irodalmi áttekintésben ismertettek alapján. A $Pd(II)$ -tartalmú rendszerek kiértékelése során az alábbi klorido komplexeket és képződési állandóikat vettük figyelembe: $\lg\beta_{[PdCl]^+} = 4,47$; $\lg\beta_{[PdCl_2]} = 7,76$; $\lg\beta_{[PdCl_3]^-} = 10,17$; $\lg\beta_{[PdCl_4]^{2-}} = 11,54$ [227]. A mérésekhez Mettler Toledo DL50, T50 vagy T5 titrátorokat, Mettler DG114-SC vagy Metrohm 6.0234.100 típusú kombinált üvegelektrodát használtunk. A kloridion-mentes titrálások esetén Metrohm 6.0255.100 'double-junction' elektróddal történtek a mérések. A mérőrendszert az Irving és munkatársai által javasolt módon KH-ftalát $0,0500 \text{ M}$ oldatára ($pH = 4,008$; $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,20 \text{ M}$) illetve a vízionszorzat értékére ($pK_w =$

13,756; 25,0 °C) hitelesítettük [251]. A méréseket tisztított argon atmoszférában tárolt, gyakorlatilag K₂CO₃-mentes KOH oldattal végeztük, mely pontos koncentrációját KH-ftalát segítségével határoztuk meg, a kapott titrálási görbe Gran-féle linearizációjával [253]. A minták kevertetését valamint az oxigén és szén-dioxid kizárását argon biztosította.

A pH-potenciometriával nyerhető modellekben az azonos pH-effektust okozó részecskék (pl. (ML)_n; n = 1,2) nem különböztethetők meg egymástól, a módszer nem ad felvilágosítást arra, hogy egy proton disszociációs folyamatban a hidrogénion honnan származik vagy, hogy milyen az adott asszociátumban a kötésmód. Ilyen kérdések eldöntésére, a képződő komplexek legvalószínűbb oldatbeli szerkezetének, kötésmódjának a meghatározására feltétlenül indokolt a pH-metriás kísérleti eredményeket egyéb, pl. spektrális információkkal is alátámasztani illetve kiegészíteni.

4.5.2. NMR spektroszkópia

Az oldatbeli speciáció alátámasztására, a képződő komplexek kötésmódjának felderítésére kiváló lehetőséget nyújt a ¹H NMR spektroszkópia. Minden általunk vizsgált fémion-ligandum rendszerben diamágneses, így NMR-rel tanulmányozható részecskék képződésére volt lehetőség. Ha a ligandumcsere folyamatok lassúak az NMR időskálán, akkor a spektrumban annyiféle proton jelsorozat látható, ahány komplex van jelen. Mivel a komplexbe kötődő ligandum adott jelének kémiai eltolódása megváltozik a szabad ligandum jeléhez képest, az egyes NMR-beli jelek eltolódásának mértékéből következtetni lehet az adott komplex kötésmódjára. Lassú csere esetén továbbá, a szabad és kötött ligandum megfelelő jeleinek integrálaránya megadja az egyes részecskék egymáshoz viszonyított mennyiségét. Az NMR időskálán történő gyors csere esetén a komplexbe kötött és szabad ligandum jelei összeolvadnak és ezen jel kémiai eltolódása ($\delta_{obs.}$) az egymással cserélő két részecske (A és B) kémiai eltolódásainak móltört (x_i) szerinti súlyozott átlaga. Ez teszi lehetővé, hogy a mért kémiai eltolódásból következtethessünk az egyes részecskék arányára:

$$\delta_{obs} = x_A \delta_A + x_B \delta_B \quad (7)$$

A ligandumok proton disszociációs folyamatai ugyancsak gyors cserefolyamatok. Ilyenkor az adott funkcióscsoport proton vesztésére érzékeny NMR jel kémiai eltolódásának pH-függését az alábbi egyenlet írja le [254]:

$$\delta_{obs.} = \sum_{i=0}^n \delta_{H_iL} \frac{\beta_i [H^+]^i}{\sum_{j=0}^n \beta_j [H^+]^j} \quad (8)$$

A fenti egyenlet alapján a δ_{H_iL} , azaz a különböző protonáltsági fokú részecskék kémiai eltolódásának ismeretében a ligandum bruttó protonálódási állandói (β_i) meghatározhatók.

Az ¹H NMR mérések Bruker AM 360 MHz FT-NMR, illetve Bruker Avance DRX 400 MHz FT-NMR készülékeken történtek Euroiso-top gyártmányú D₂O-t használva. A kémiai eltolódás értékeket (δ , (ppm)) az oldószerbeli DHO [255] vagy a belső sztenderdként használt TSP

jeléhez viszonyítva adtuk meg. Az NMR titrálások során a ligandumok koncentrációja 2,0-10,0 mM volt, a fémion-ligandum arányt általában az 1:2–2:1 tartományban változtattuk. A méréseket 0,20 M ionerősség mellett (KCl, vagy KNO₃ a szabad ligandumok, valamint az $[(\eta^6\text{-arén})\text{M}]^{2+}$ -tartalmú (M = Ru, Os) és az $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}]^{2+}$ (M = Rh, Ir) minták esetén, vagy KCl/KNO₃ 1:1 molarányú keveréke a Pd(II)-tartalmú minták esetén) végeztük. A minták pH* értékeit (a vizes pufferre kalibrált pH-mérő által nehézvízes közegben mért érték) DNO₃ és NaOD oldatokkal állítottuk be. A mért pH* értékeket az alábbi egyenlet segítségével számoltuk át pH-értékekké [256]:

$$pH = pH^*0,936 + 0,412 \quad (9)$$

A félszendvics szerkezetű fémorganikus kationok hidrolitikus folyamatainak feltérképezése során a 0–3,5 M (KCl) koncentráció tartományban rögzített NMR spektrumokat is vizsgáltuk különböző pH-értékeknél.

Az inert $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ (4N = tren, tpa) vagy $[\text{Co}(2\text{N})_2]^{3+}$ (2N = phen, bpy) kationok és az ambidentát ligandumok oldatbeli kölcsönhatásának vizsgálatára a megfelelő kobalt(III) komplexeket és a ligandumokat D₂O-ban addig reagáltattuk (50-70 °C, 4-6 óra) míg a spektrumok már nem változtak.

4.5.3. Tömegspektrometria

A tömegspektrometria egy olyan nagy érzékenységű analitikai és szerkezetvizsgálati módszer, amely a minta molekuláinak az ionizációján alapul. A képződött ionok fajlagos töltésük alapján elválaszthatók és detektálhatók. Noha a fémkomplexekben a fémion és a ligandum donoratombjai között koordinációs kötések vannak, lágy ionizációs technikákkal elkerülhető a jelentősebb fragmentáció és gyakran a molekulaion is azonosítható a spektrumban. Méréseinkhez elektroporlasztásos ionizációt (ESI) alkalmazó készülékeket (Bruker micrOTOF-QESI-TOF, Bruker MaXis II. uhr ESI-TOF) használtunk elsősorban a pozitív ion módban. A vizes mintákban a ligandum koncentrációja 0,1-1,0 mM között volt 2:1-1:2 fémion-ligandum arányok mellett.

4.5.4. Ciklikus voltammetria

Munkánk során a kobalt(III) komplexek, néhány esetben egyes ligandumok redoxi tulajdonságait ciklikus voltammetriás módszerrel vizsgáltuk. A mérések során a készülékkel lineárisan változtatható a feszültség a komplex oldatába merülő munka- és referenciaelektród között, miközben a munka- és az ellenelektród között átfolyó áramot mérjük. A detektált áramerősséget a feszültség függvényében ábrázolva kapjuk a voltammogramot, amelyről leolvashatók a Co(III)/Co(II) redoxi folyamatot jellemző katódos (E_{pc}) és anódos (E_{pa}) csúcspotenciál, illetve katódos (I_{pc}) és anódos (I_{pa}) csúcsáram értékek.

A méréseket Metrohm 746 VA Trace Analyzer és BASi Epsilon Eclipse készülékkel végeztük szén (CHI104) munkaelektrod, platina ellenelektrod és Ag/AgCl/3M NaCl referencia-elektrod ($E_{1/2} = +209$ mV, NHE-hoz viszonyítva) alkalmazásával, a +600 – (-1000) mV feszültség tartományban. A minták koncentrációja tipikusan 1,0 mM volt, oldószerként vizet, víz : metanol = 1:1 elegyet vagy metanolt használtunk. A mintákban az ionerősséget szabályozó inert só koncentrációja 0,20 M volt, vizes oldat esetén KNO_3 -ot, míg metanolos közegben $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{BF}_4]$ -t alkalmazva. A rendszer kalibrálását $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ vizes oldatával ($E_{1/2} = +458$ mV, NHE-hoz viszonyítva [257]) végeztük. A mintákat mérés előtt argon gázzal 5-10 percig levegő mentesítettük. A pH-függés vizsgálatokhoz a kívánt pH-t 0,2 M-os HCl és 0,2 M-os KOH oldatokkal állítottuk be, a pásztázási sebesség 100-200 mV/s volt.

4.6. Biológiai tesztek

Az előállított komplexek és ligandumaik egy részével együttműködő partnereink (Erdődi Ferenc, Debrecen; J. Kasparkova, Brno; S. Bonnet, Leiden; D.A. Egan, Dublin) segítségével különböző biológiai tesztek elvégzésére volt lehetőségünk. A sejtmembránon való áthaladás modellezésére, a vegyületek lipofil/hidrofil karakterének jellemzésére megoszlási hányadosokat határoztunk meg *n*-oktanol/PBS oldószerekben. A quinizarin komplexek HSA-hoz való kötődését UV-VIS és spektrofluorimetriás módszerrel követtük. A DNS-sel való kölcsönhatás felderítése UV-VIS és az etídium-bromid marker kizorításának fluorimetriás vizsgálatával történt, míg a DNS hasítási tesztek során a képződött fragmentumok elektroforézissel kerültek elválasztásra egymástól. A quinizarin komplexek esetén plazmid pBR322 típusú DNS-t és topoizomeráz I. enzim inhibícióját, míg a kinolon komplexek esetén kinetoplaszt DNS-t és topoizomeráz II. enzim inhibícióját vizsgálták. A vegyületek *in vitro* citotoxicitásának vizsgálata során IC_{50} értékeket határoztunk meg SRB (szulforodamin B) vagy MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid) festékanyagot használva. A flavonol vegyületek SRB tesztje során a kísérleteket normál oxigén koncentráció mellett, a hipoxiás körülményeket modellezve, az oxigén szintet 1% alatt szabályozni képes inkubátor használatával is lehetőségünk volt elvégezni. Egyes komplexek esetén ICP-MS módszerrel történt a fémionok sejtek által felvett mennyiségének mérése. A biológiai tesztek további részleteit az eredeti közlemények [K1-2, K7-8, K12, K14, K16-17, K26] tartalmazzák.

5. Eredmények és értékelésük

5.1. A fémion-ligandum kölcsönhatásokkal versengő folyamatok feltárása

A tanulmányozni kívánt komplexképződési folyamatok kvantitatív leírásához elengedhetetlen az azokkal párhuzamosan lejátszódó, az adott fémionra jellemző hidrolitikus valamint a ligandumokkal kapcsolatos proton disszociációs folyamatok számszerű ismerete. Kutatásunk kezdetén a vizsgált félszendvics szerkezetű, fémorganikus fémionokra vonatkozóan ilyen adatok egyáltalán nem álltak rendelkezésre a szakirodalomban, így a hidrolízist részletesen vizsgáltuk. A Pd(II)ion kloridionnal való kölcsönhatását kutatócsoportunkban megelőzően már részleteiben felderítették [227], azt az Irodalmi áttekintésben már bemutattam. Az ugyanolyan körülmények között történt saját mérések kiértékelésekor a $\lg\beta[\text{PdCl}_n]^{2-n}$ ($n = 1-4$) adatokat (lásd 4.5.1. fejezet) közvetlenül tudtuk használni.

5.1.1. A tanulmányozott ligandumok proton disszociációs folyamatai

A kutatómunka során vizsgált komplexképző ligandumok semleges formáinak szerkezeti képletei a megfelelő fejezetek elején a 22. valamint a 40. és 52. ábrákon láthatóak.⁴ Azon ligandumok esetén, melyekkel oldategyensúlyi vizsgálatok is történtek a protonálódási állandókat elsősorban pH-potenciometriás, néhány esetben NMR módszerrel kiegészítve határoztuk meg. Számos ilyen adat már rendelkezésre állt a szakirodalomban, de az egységes mérési körülmények miatt, az újonnan preparált ligandumok hidrolitikus stabilitásának ellenőrzésére, a készített törzsoldatok pontos koncentrációjának meghatározására valamint a ligandumok azonosságának és tisztaságának az ellenőrzésére ezeket a méréseket minden esetben elvégeztük.

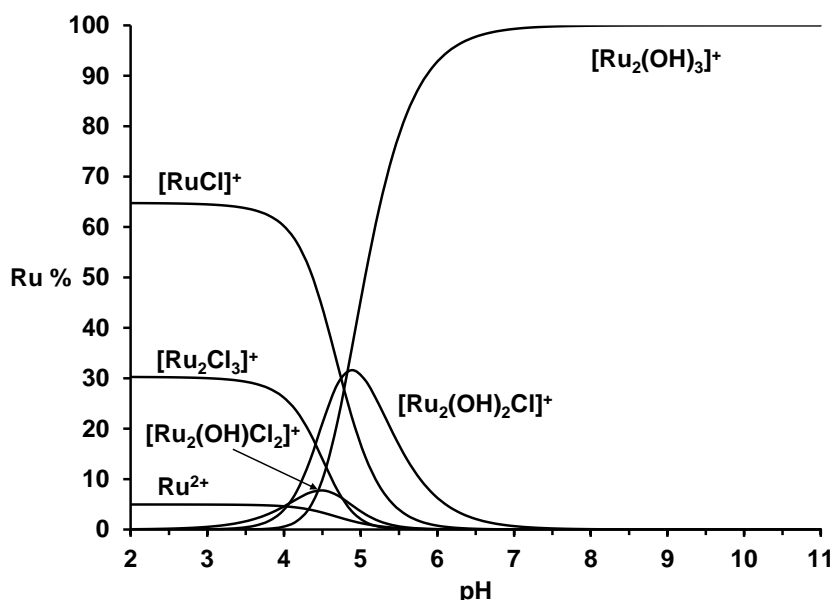
5.1.2. A kutatásba bevont félszendvics szerkezetű, fémorganikus kationok hidrolitikus sajátságai [K10, K19-20, K22]

Mivel oldategyensúlyi méréseinket elsősorban a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ ion rendszereivel végeztük, így az ilyen típusú félszendvics szerkezetű kationok hidrolitikus folyamatainak részletes felderítését is - elsőként a szakirodalomban - ezt a fémiont modellként használva tártuk fel.

A nem koordinálódó nitrácion jelenlétében a fémion protonvesztő folyamatai egyszerű modellel, a vízzoldható $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-OH})_3^+$ hidroxido komplex képződésének a feltételezésével írhatók le. A hidroxidionnal a fémionért versengeni képes kloridionok jelenlétében a hidrolízis nagyobb pH-n indul. pH-potenciometriás, NMR és MS módszerek

⁴ Az értekezés további részében a vizsgált ligandumokra a 22. 40. és 52. ábrákon feltüntetett névrövidítésekkel fogok hivatkozni a szövegben, a dőlt betűkkel szedett anionos formáik töltésének elhagyásával.

kombinált alkalmazásával, részletesen tanulmányozva a speciáció pH- és kloridion koncentráció-függését is, megállapítottuk, hogy a hidrolízis során a fenti $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ képződését vegyes klorido-hidroxido részecskék kialakulása előzi meg; a pH növelésével a koordinált kloridionok hidroxidionra történő cseréje és a megfelelő kétmagvú részecskék képződése megy végbe (19. ábra).



19. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}\text{-Cl}^-$ rendszerben 1:100 mólarányánál képződő részecskék koncentráció eloszlási görbéi ($c_{\text{Ru}} = 2,00 \text{ mM}$, $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$; „Ru” = $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$).

Kloridionok jelenlétében a hidrolíziskor regisztrált titrálási görbék ugyanakkor egy egyszerűsített modellel is leírhatók mely a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ mellett a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$ iont tartalmazza (3. táblázat). Fontos hangsúlyozni, hogy a 3. táblázatbeli, a kloridos közegre vonatkozó adatok olyan látszólagos állandók, melyek csak a megadott körülmények esetén írják le helyesen a fémion hidrolízisét.

3. táblázat Az $[(\eta^6\text{-}ar\text{-}enil/\eta^5\text{-}ar\text{-}enil)\text{M}]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Ru}, \text{Os}$ illetve Rh, Ir) fémionok proton disszociációs folyamataira $0,20 \text{ M KNO}_3$ ionerősség mellett (félkövér) és $0,20 \text{ M KCl}$ ionerősség mellett (dőlt) meghatározott hidrolízis állandók ($\lg\beta$); $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.^a

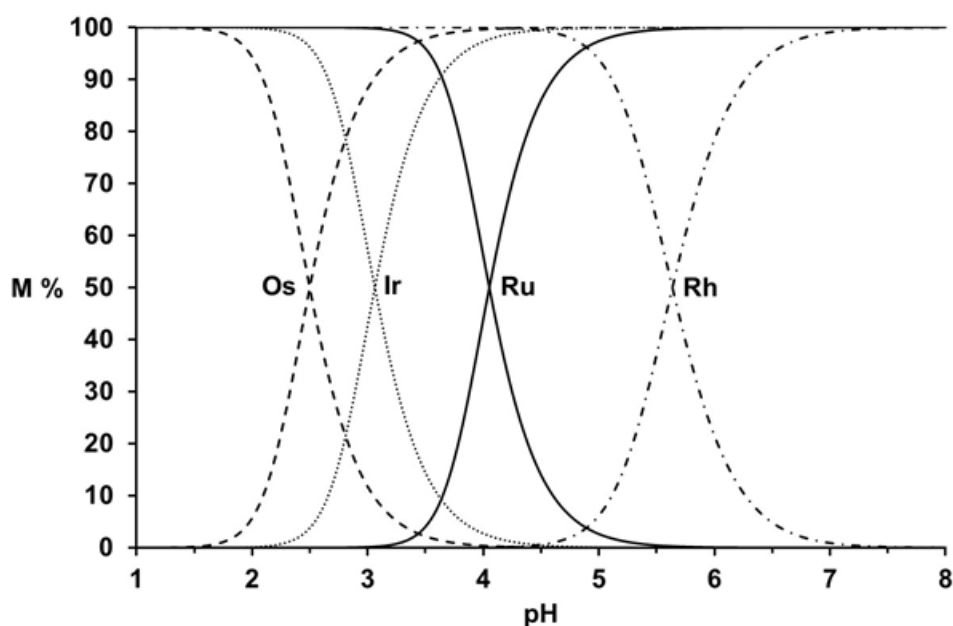
fémion	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-}Cp^*)\text{Rh}]^{2+}$ ^b	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}]^{2+}$	$[(\eta^5\text{-}Cp^*)\text{Ir}]^{2+}$
$[\text{M}_2(\text{OH})_2]^{2+}$	–	<i>-7,12(1)</i>	<i>-8,53</i>	<i>-11,12</i>
$[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$	<i>-9,16(1)</i>	<i>-11,88(1)</i>	<i>-14,26</i>	<i>-19,01</i>
			<i>-4,5(1)</i>	<i>-7,56(3)</i>
			<i>-3,52(3)</i>	<i>-8,47(4)</i>
			<i>-6,55(1)</i>	<i>-13,67(2)</i>

^a Zárójelben a 3σ standard deviáció értékek szerepelnek. ^b Ref. [207].

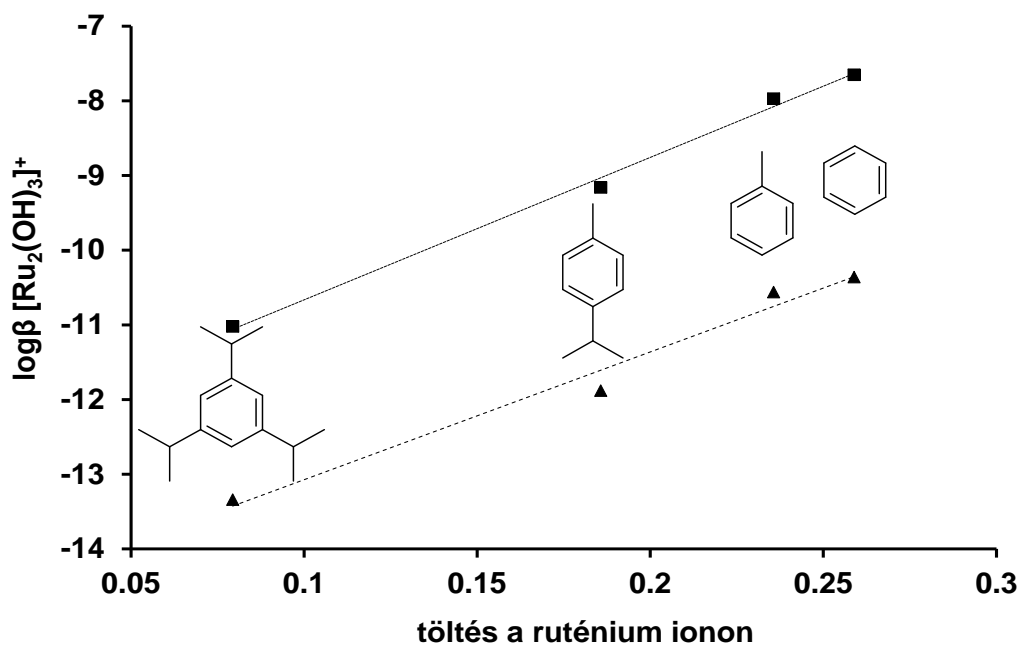
A félszendvics szerkezetű fémionban a ruténium(II)-t ozmium(II)-re cserélve a hidrolízis pH-tartományának csaknem két egységgel a savasabb irányba való elmozdulását tapasztaltuk (3. táblázat, 20. ábra). A Ru(II)-vel összehasonlítva az Os(II) nagyobb affinitása a hidroxidionhoz mint a vízhez a $d\sigma^*(\text{Os})\text{-}\sigma(\text{OH}^-)$ pályák jelentékenyebb keveredéséből adódó

erősebb kovalens kölcsönhatással magyarázható [258]. Kiterjesztve a munkát az Os(II)-vel izoelektronos Ir(III)-at tartalmazó $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}]^{2+}$ kationra megállapítottuk, hogy a fémion hidrolízisekor – összhangban a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ kationra vonatkozó szakirodalmi eredményekkel [207] – nitrátos közegben is kimutatható a $[\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2]^{2+}$ (M = Rh, Ir) képződése a savas pH-tartományban, megelőzve a $[\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ kialakulását. A Rh/Ir pár vonatkozásában is az 5d fémion hajlamosabb a hidrolízisre, továbbá, az utóbbi fémionpár kisebb hidrolízishajlama a Ru/Os-hoz viszonyítva a Cp* anion jobb elektronküldő képességével értelmezhető (20. ábra). Fiziológias pH-n azonban, a hidrolízist visszaszorító ligandum távollétében, valamennyi fémion esetén számolni kell a $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ (M = Ru, Os) vagy $[\{(\eta^5\text{-arenil})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ (M = Rh, Ir) általános összetételű hidroxido komplexek megjelenésével. A feltárt összefüggések arra is rávilágítanak, hogy a fémion minősége, hidroxidion affinitásán keresztül fontos szerepet játszhat rákellenes hatású fémkomplexek biológiai hatásának értelmezésében, hiszen ismert, hogy a 2:3 összetételű hidroxido komplexek nem mutatnak *in vitro* rákellenes hatást [103,130].

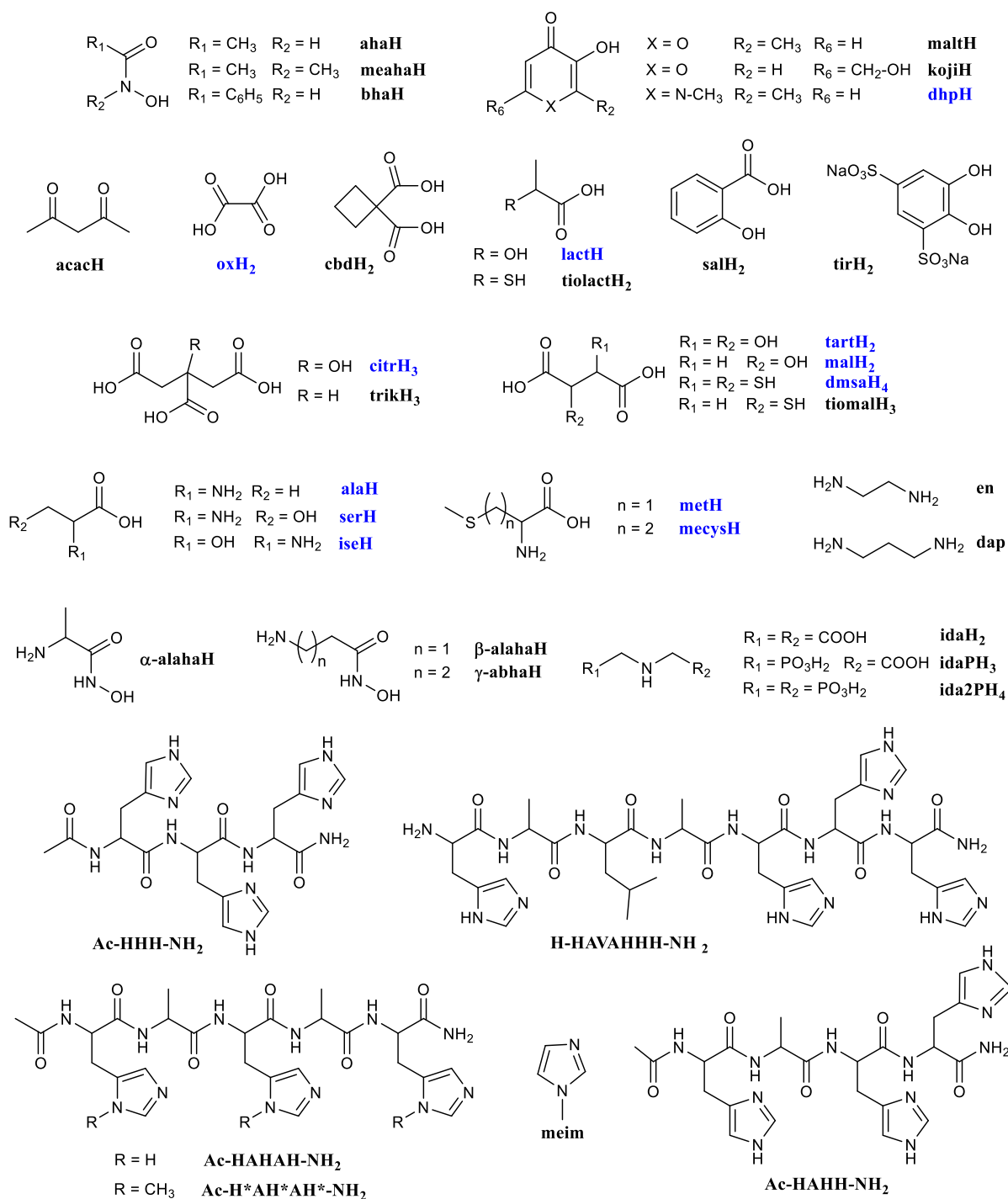
Ugyancsak tanulmányoztuk a koordinálódó aromás ligandum minőségének a hatását különböző $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]^{2+}$ ionok proton disszociációs folyamataira. A megfelelő $[(\eta^6\text{-arén})\text{RuCl}_2]_2$ prekursorokat az adott ciklohexadién-származék és RuCl₃ reakciójával vagy az aromás ligandum és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ között olvadákfázisban lejátszódó reakcióval és a nyerstermék tisztításával állítottuk elő. Megállapítottuk, hogy a várakozásoknak megfelelően, az alkilcsoportok számának, tehát az aromás gyűrű elektron ellátottságának növelésével a félszendvics szerkezetű kationok hidrolízise a benzol < metil-benzol < 1-metil-4-izopropil-benzol (*p*-cimol) < 1,3,5-trizopropil-benzol sorrend szerint a nagyobb pH-tartományba tolódik. A benzol → triizopropil-benzol csere egy $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}]^{2+}$ típusú ionban mintegy 1,5 egységgel növeli meg azt a pH-t, ahol a fémion hidrolízise elkezdődik. Együttműködő partnerünk (E. Garribba, Sassari) DFT számításai azt is feltárták, hogy lineáris összefüggés van a fenti fémionok $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ összetételű hidroxido komplexeinek stabilitási szorzat értékei valamint a kationokra számolható különböző atomi és molekula paraméterek (pl. kötéstávolságok, a fémionon, az aromás gyűrűn vagy a koordinálódó vízmolekulákon található relatív töltés) között (21. ábra). Ez alapján egy félszendvics szerkezetű kationban a molekulaszervezeti adatok meghatározása lehetővé teszi hidrolitikus tulajdonságainak becslését, vagy fordítva, a hidroxido komplex stabilitási szorzatának ismeretében a fenti paraméterek értékei becsülhetők.



20. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ és a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationok (a pH növekedésével csökkenő görbék) és kétmagvú hidroxidohidas komplexeik (növekvő vonalak) koncentráció eloszlási görbéi ($c_M = 4,0$ mM; $I = 0,20$ M KNO_3 ; $25,0$ °C).



21. ábra Aromás ligandumok $[\{(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ összetételű komplexeinek $0,20$ M KNO_3 (■) és $0,20$ M KCl (▲) ionerősség esetén meghatározott $\lg\beta$ értékei a megfelelő $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kationban a Ru(II)-re számított töltés függvényében.

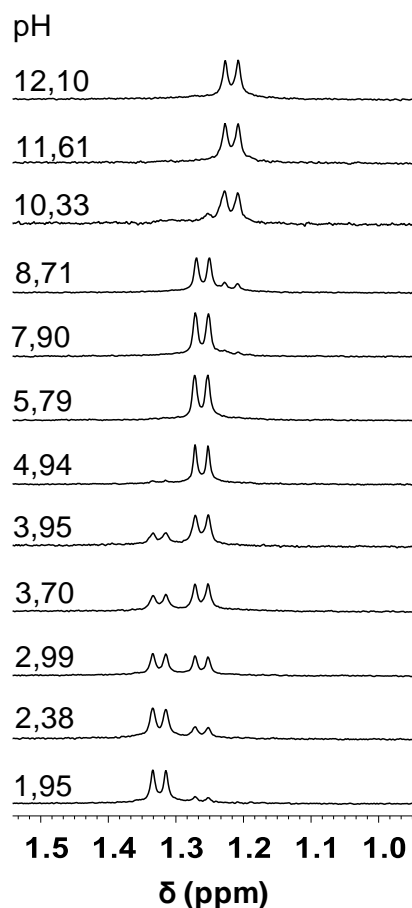


22. ábra A félszendvics szerkezetű fémorganikus kationokkal és Pd(II)-vel való komplexképzési reakciók során tanulmányozott ligandumok semleges formáinak szerkezeti képletei és a dolgozatban használt névrövidítései. A névrövidítések végén szereplő H-ek a feltüntetett szerkezetre vonatkozóan a disszociábilis protonokra utalnak. Az oligopeptidek esetén a felépítő aminosavak egybetűs névrövidítéseit használtam. Színkódok: kék – endogén/igazolt biológiai hatású vegyület; fekete – kémiai modellvegyület.

5.2. Biológiai aktivitású, elsősorban O-donor ligandumok kölcsönhatása a fémorganikus platinacsoportbeli fémionokkal

A szervezetben számos hatékony, fémionok megkötésére alkalmas O-donor kismolekula (pl. oxalát, laktát, szukcinát, tartarát, citrát) található, melyek kölcsönhatásba kerülhetnek a terápiás célból bejuttatott fémkomplexszel. Emellett, a dokumentáltan antitumor hatású komplexeket is kialakító, előzőleg tárgyalt félszendvics szerkezetű fémionok és a bizonyítottan rákellenes hatású O-donor ligandumok (pl. hidroxámsavak, flavonoidok) egy molekulába építése figyelemre méltó biológiai hatást, szinergizmust is eredményezhet. További lehetőséget jelenthet olyan O-donor kelátképző ligandumok alkalmazása, melyek nem mérgezőek és kiváló fémionmegkötő tulajdonságaik következtében ezen fémorganikus fémionok hordozóiként szolgálhatnak. Az ilyen komplexek a szervezetben disszociálva, szabaddá váló ligandumaik révén a vas(III) anyagcsere megzavarásával is kifejthetnek közvetett rákellenes hatást. A hidroxipiridinonok emellett kiindulási anyagként szolgáltak a későbbiekben bemutatásra kerülő olyan ambidentát, kelátképző ligandumok lehetséges építőköveiként is, amelyek két, eltérő fémion együttes megkötésére lehetnek alkalmasak. Így a kutatómunka során 27, döntően (O,O) illetve (O,O,O) koordinációra képes ligandum (22. ábra) és a modellül választott $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatását tanulmányoztuk oldat- és/vagy szilárd fázisban. Ahol az célszerűnek látszott, egyéb $[(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, az analóg Os-tartalmú illetve a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Rh, Ir) kationokat (9. ábra, balra) is bevontuk vizsgálatainkba. A választott ligandumok komplexképződési folyamatainak vizsgálatával arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy a ligandumbeli donoratomok bázicitása, a komplexekben kialakuló kelátgyűrű(k) tagszáma, a csatolt kelátok jelenléte hogyan befolyásolják az egyes rendszerekben a speciációt. A kutatómunka következő fázisában arra is kíváncsiak voltunk, hogy egyes ligandumokban az O donoratomok mellett N (pl. aminohidroxamátok) vagy S donorok jelenléte illetve az O donorok egy részének N-re vagy S-re történő cseréje (pl. *mal* ↔ *tiomal*) milyen változást okoz a fémion megkötésében.

Az oldatban lejátszódó komplexképződést pH-potenciometriás, ^1H NMR és ESI-TOF-MS módszerek kombinált alkalmazásával vizsgáltuk. A csak O-donorú ligandumok rendszereiben az organoruténium ionnal általában megfelelően gyors folyamatokat és pH-egyensúly beállást tapasztaltunk. A rögzített titrálási görbék számítógépes kiértékelésével az adott rendszerekben feltételezett asszociátumok azon összességét kerestük, mellyel a görbéket a legkisebb hibával tudtuk illeszteni. A nyert komplex összetételek és stabilitási szorzat értékek felhasználásával koncentráció eloszlási görbéket tudunk szerkeszteni. Az így nyert eredmények igazolására, de egyben kiegészítésére - a komplexekben megvalósuló kötésmódok felderítésére is - szolgáltak az NMR mérések. Valamennyi vizsgált fémorganikus fémion



23. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ -*malt* 1:1 rendszerben a p -cimol $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ hidrogénjeinek NMR jelei különböző pH értékeken ($c_{\text{M}} = 2 \text{ mM}$).

diamágneses komplexeket képez, így a folyamatok a fémionhoz kapcsolódó hexahapto arén, vagy az organoródiium(III)- és -irídium(III)-ionok esetén a pentahapto kötés módú arenil ligandum illetve a szabad és komplexált O-donor ligandum megfelelő hidrogénjének kémiai eltolódását követve, ezzel a módszerrel is vizsgálhatók voltak. Az organoruténium(II)-ion rendszereiben a komplexképződési folyamatok az NMR időskálán igen gyakran lassúak voltak, ami az egyes részecskékre külön jeleket eredményezett a spektrumokban. Példaként a 23. ábrán az organoruténium-*malt* rendszerben különböző pH értékeknél rögzített NMR spektrumok alifás részletét mutatom be. A lassú cserefolyamatok következtében pH 1,95-nél két jel figyelhető meg, a szabad fémion (1,32 ppm) mellett a másik jel a kialakuló komplexhez tartozik. A pH növelésével az előbbi részecske pH ~ 5 körül már nincs mérhető mennyiségben jelen, míg az [ML] széles pH-tartományban egyedüli részecske. A pH 8,7-10,3 tartományban megfigyelhető nagyobb térerő irányába történő jeltolódás két, az NMR időskálán gyors cserében álló részecske jelenlétére utal, ami az [ML]-ből az $[\text{M}(\text{OH})\text{L}]$ képződésével értelmezhető. A pH 8,7 felett megjelenő, 1,22 ppm-nél látható jel pedig az $[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$ trihidrido-hidas komplexhez rendelhető.

Noha az MS mérések során gyakran észlelhetők olyan ionok is, amelyek csak a mérési körülmények között képződtek és az eredeti minta azokat nem tartalmazta, az általunk használt, lágy ionizációjú (ESI) technikával eredményesen lehetett kiegészíteni az előző, pH-potenciometriás és NMR módszerekkel az oldatbeli folyamatokra kapott információkat.

5.2.1. Vizsgálatok kétfogú O-donor ligandumokkal

5.2.1.1. Az organoruténium kation oldatbeli kölcsönhatása modell ligandumokkal [K21]

Ahogy azt már a 23. ábra is mutatta, az O-donor kétfogú ligandumokkal egyszerű komplexképződési folyamatokat tapasztaltunk. A kis(ebb) pH-n képződő [ML] részecskében (M = a négy félszendvics szerkezetű fémion egyike (9. ábra, balra), L a ligandum deprotonált

formája) a ligandum két koordinációs helyet elfoglalva öt- vagy hattagú kelátot képez, míg a harmadik koordinációs helyen vízmolekula, vagy KCl ionerősség használata esetén kloridion lehet. A pH növelésével előbb $[M(OH)L]$ képződik a koordinált víz deprotonálódásával, vagy a kloridion hidroxidionra való cseréjével, majd, az $[ML]$ stabilitásától függően, a megfelelő kétmagú, trihidrido-hidas $[M_2(OH)_3]^+$ részecske alakult ki. Azokban a rendszerekben, ahol a képződő $[ML]$ kis stabilitású, annak disszociációja közvetlenül a hidroxido komplex megjelenését eredményezte a pH emelésével. Néhány kiválasztott rendszerben a meghatározott stabilitási szorzat értékeket és származtatott állandókat a 4. táblázat tartalmazza. Ugyanakkor a *lact*, *tir* és *sal* rendszerekben az alkoholos vagy a fenolos hidroxilcsoport fémion indukált deprotonálódásával, $[MH_{-1}L]$ összetétellel alakul ki az (O,O) kelátos komplex, így a 4. táblázatbeli $\lg\beta$ adatok a komplexek stabilitására vonatkozóan közvetlenül nem adnak felvilágosítást. Emiatt célszerű a ligandumok eltérő bázicitását figyelembe vevő, a 2. táblázatban feltüntetett megfelelő egyensúlyokra vonatkozó proton kiszorítási állandókat ($\lg K_i^*$, $i = 1, 2, 4$) kiszámítani, melyek már közvetlenül összevethetőek. Nagyobb $\lg K_i^*$ nagyobb komplex stabilitást jelent.

4. táblázat A vizsgált (O,O)-donor ligandumok protonálódási állandói ($\lg K$), organoruténium(II) komplexeik stabilitási szorzatai ($\lg\beta$) és néhány származtatott állandó értéke („M” = $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru]^{2+}$; I = 0,20 M KCl; t = 25,0 °C).^{a,b}

	dhpH	maltH	kojiH	acacH	tirH	cbdH ₂	oxH ₂	lactH	salH	meahaH
$\lg K_{HL}$	9,78(1)	8,44(1)	7,69(1)	8,77(1)	7,48(1)	5,37(1)	3,75(1)	3,67(1)	2,69(1)	8,68(1)
$\lg K_{H_2L}$	3,68(1)	–	–	–	–	2,86(1)	1,3(2)	–	–	–
$\lg\beta_{ML}$	11,86(1)	9,05(1)	7,92(1)	8,56(1)	–	4,05(1)	5,60(2)	2,79(1)	2,32(3)	9,79(3)
$\lg\beta_{MH_{-1}L}$	1,83(1)	–0,29(5)	–	–	2,67(1)	–2,3(2)	–	–2,25(1)	–2,32(8)	0,42(6)
$\lg\beta_{MH_{-2}L}$	–	–	–	–	–8,21(1)	–	–	–7,66(1)	–7,52(6)	–
pK_{ML}	10,03	9,34	–	–	–	6,35	–	5,04	4,64	9,37
$pK_{MH_{-1}L}$	–	–	–	–	10,88	–	–	5,41	5,20	–
$\lg K_i^*$	2,08 ^c	0,61 ^c	0,23 ^c	–0,21 ^c	–4,81 ^d	–4,18 ^e	0,55 ^e	–5,92 ^d	–5,01 ^d	1,11 ^c

^a Zárójelben a 3σ standard deviáció értékek szerepelnek. ^b Az (O,O) kelátot tartalmazó komplexek stabilitására vonatkozó megfelelő K_i^* ($i = 1, 2, 4$) állandók definícióját lásd a 2. táblázatban; ^c $i = 1$; ^d $i = 4$; ^e $i = 2$.

A 4. táblázat utolsó sorában szereplő $\lg K_i^*$ értékek elemzésével az alábbi megállapításokat tehetjük:

1. A nagy bázicitású O-donoratot tartalmazó és hasonló szerkezetű *dhp*, *malt* és *koji* ligandumok továbbá a *meaha* hatékony fémionmegkötők fiziológiás körülmények között, a fémion hidrolízise általában csak az erősen lúgos pH-tartományban játszódik le. Ez a jelentős kölcsönhatás az organoruténium(II) kationnal kialakuló (O,O) kelát negatív töltésének jelentős delokalizációjával értelmezhető.

2. A dikarbonsavak közül az öttagú kelátot kialakító *ox* ligandummal képződő komplex stabilitása több mint négy nagyságrenddel nagyobb, mint a hattagú kelátot létrehozó *cbd*-é.

3. A hattagú kelátgyűrűt létrehozó *acac* komplexének stabilitása hasonló az öttagú kelátokat tartalmazó organoruténium(II)-*malt* és -*koji* komplexekéhez, ami szintén az *acac* ligandummal létrejövő kiterjedt delokalizációval magyarázható.

4. A kis bázicitású (*ox*, *cbd*) illetve a kis- és nagy bázicitású (*sal*, *lact*) O-donoratomokat tartalmazó ligandumok csak a savas pH-tartományban jó ligandumai a fémionnak, de nem tudnak versenyezni a fémion pH > 7 tartományban bekövetkező hidrolízisével, ezért fiziológias körülmények mellett lényegében csak a biológiailag inaktív $[\{\eta^6\text{-}p\text{-cym}\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ van jelen ezekben a rendszerekben.

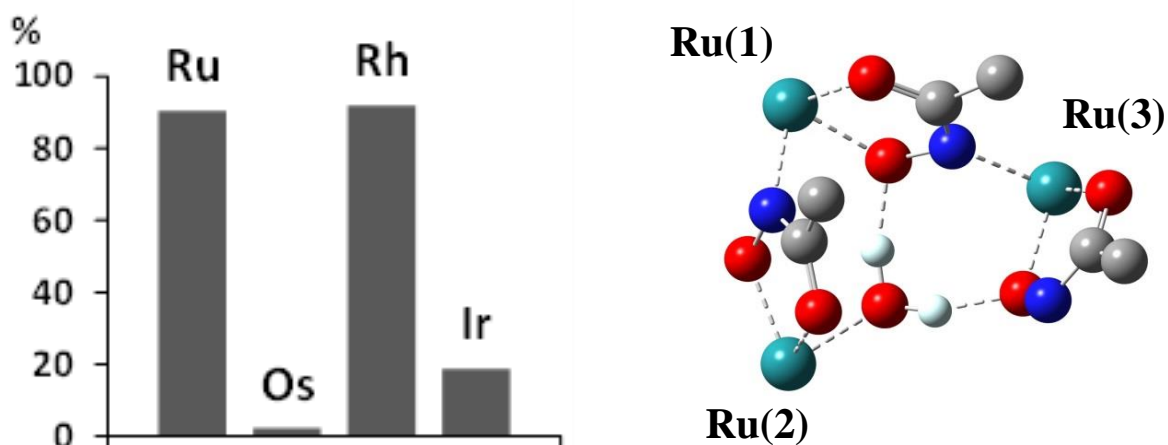
5.2.1.2. Monohidroxamátok kölcsönhatása félszendvics szerkezetű platinafém ionokkal [K1, K10, K22, Ö1]

Ahogy azt az Irodalmi áttekintésben már bemutattam, a monohidroxámsavak közül a *sahaH*, HDAC inhibitor tulajdonsága révén, az FDA által jóváhagyott kemoterápiás szer T-sejtes limfóma kezelésére. Ez ösztönözte, hogy modellül választott primer és szekunder hidroxámsavakkal (*ahaH* és *meahaH*) a négy fémorganikus kation kölcsönhatását oldat- és szilárd fázisban is megvizsgáljuk és egyes szilárd formában azonosított komplexek *in vitro* biológiai tesztjét is elvégezzük néhány humán ráksejt vonalon.

A négy fémion és a csak (O,O) koordinációra képes *meaha* rendszereiben, az eddig vizsgált kétfogú ligandumokhoz hasonlóan, csak [ML] és – kloridionok távollétében – [M(OH)L] részecskék képződése volt kimutatható a fémionok teljes hidrolízise (az $[\text{M}_2(\text{OH})_3]^+$ kétmagvú hidroxidokomplexek képződése) előtt a köztes pH-tartományban. A számolt pK_{ML} értékek (9,37 (Ru), 7,06 (Os), 9,79 (Rh), 8,02 (Ir)), amelyek az [ML]-ben a koordinált víz deprotonálódásának pH-tartományát, így a biológiai szempontból inaktívnak tekinthető [M(OH)L] képződésének kedvezményezettségét jellemzik, azt mutatják, hogy az organoruténium és -ródiium rendszerekben az [ML] protonvesztése pH 7,4-nél még elhanyagolható, de jelentős az 5d fémionok, főleg az organoozmium esetén. Az egyes fémion-*meaha* rendszerekre meghatározott stabilitási szorzat értékekből nyert speciációk alapján, amelyek már a szabad fémionok hidrolízisre való hajlamát is figyelembe veszik, a 24. ábra bal oldalán látható, hogy amíg ekvimoláris oldatokban pH 7,4-nél a két 4d fémion döntően komplexált formában van jelen (pedig a négy fémion közül az organoródiium esetén a legkisebb a $\lg\beta_{\text{ML}}$ értéke), addig az 5d fémionok szinte teljes hidrolízise történik; stabilis [ML] komplexeik csak a savas pH-tartományban léteznek. Ez összhangban van az 5.1.2. fejezetben már részletesen tárgyalt, a fémionok hidrolízishajlamát bemutató eredménnyel.

A primer hidroxamát típusú *aha* ligandummal, amely a klasszikus (O,O) kelát kialakítása mellett a deprotonált hidroxamát N atomjával is részt vehet fémionok megkötésében, az organoruténium és -ródiium rendszerekben az találtuk, hogy az [ML] mellett két- és hárommagvú részecskék is kialakulhatnak az oldatokban. A DFT számítások alapján az

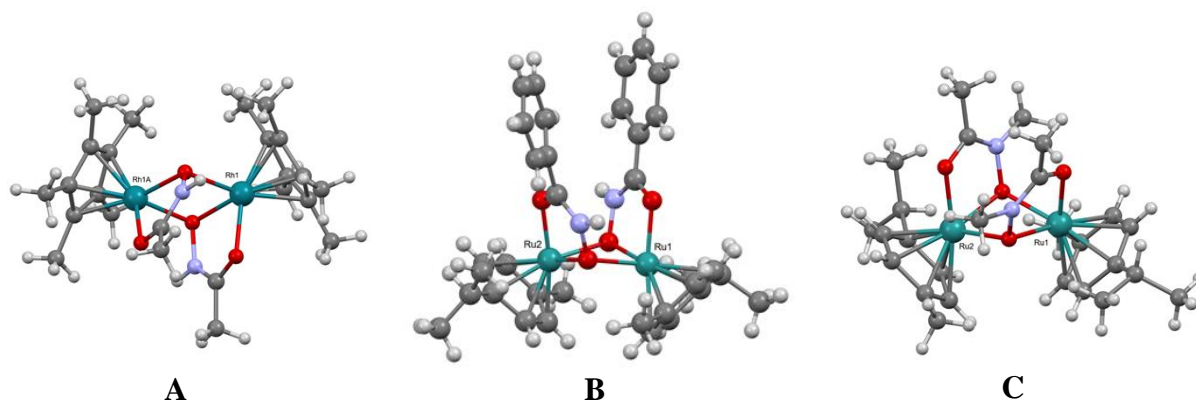
organoruténiummal képződő $[M_3H_2A_3]$ komplexben két hídhelyzetű $ahaH_{-1}$ ligandum (O,O) kelátot kialakítva kapcsolódhat egy-egy fémionhoz, míg deprotonált hidroximát N-jükkel egy másik fémionhoz kötődnek (24. ábra, jobbra). A harmadik ligandum az (O,O) kelát mellett nem koordinálódó hidroxamát NH-t tartalmaz. A gyűrűs trimer szerkezetet egy belső vízmolekula stabilizálja, amely a harmadik fémion még szabad koordinációs helyét foglalja el, másrészt pedig hidrogénkötéseket létesít két $ahaH_{-1}$ hidroxamát-O-jeivel.



24. ábra Az $[ML]$ komplex részaránya az organokation – *meaha* ekvimoláris rendszerekben pH 7,4-nél. $I = 0,20$ M KNO_3 , $c_M = 2$ mM (balra); Az organoruténium – *aha* rendszerben feltételezett $[M_3H_2L_3]^+$ komplex B3P86/GEN elméleti szinten optimalizált szerkezete (jobbra); az átláthatóság kedvéért a hexahapto kötésmódú *p-cym* ligandumokat nem tüntettem fel.

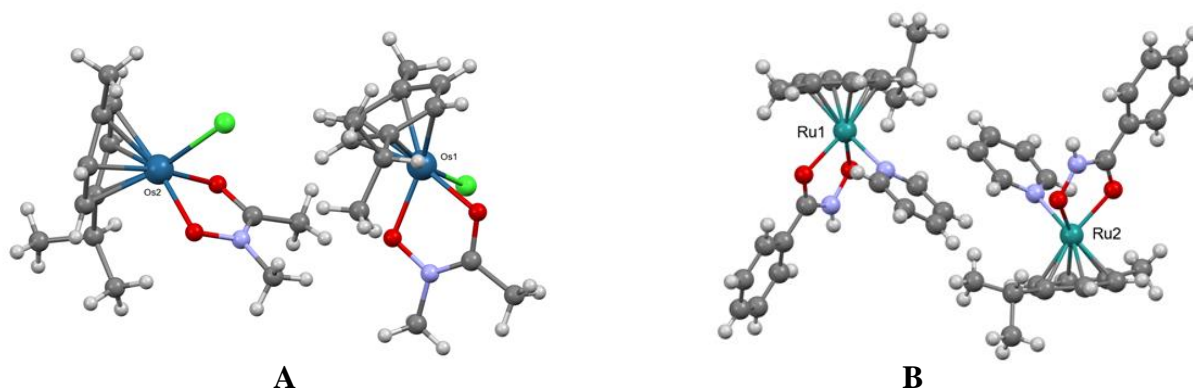
A fémion-monohidroxamát kölcsönhatások alaposabb feltérképezésére, a képződő vegyületek molekulaszervezetének megismerésére, a jelenlévő egyéb egyfogú ligandumok a képződő komplexek szerkezetére, nuklearitására, stabilitására gyakorolt hatásának megértésére 14 új organoruténium-, -ozmium és -ródiium-hidroxamátot állítottunk elő és jellemeztünk szilárd fázisban különböző analitikai (NMR, IR, elemanalízis, MS, röntgendiffrakció) módszerekkel. Eredményeink szerint a relatíve könnyen hozzáférhető $[(\eta^6-p-cym)MCl_2]_2$ ($M = Ru, Os$) vagy $[(\eta^5-Cp^*)RhCl_2]_2$ prekursorokból illetve az ezekből nyerhető triflát vagy nitrát sókból metanolban, bázis jelenlétében jó hozammal voltak előállíthatók a monohidroxamátó komplexek.

Abban az esetben, ha nem, vagy csak gyengén koordinálódni képes egyéb egyfogú ligandum volt a reakcióelegyben mind primer mind szekunder monohidroxamátokkal kétmagvú, 2:2 összetételű komplexek képződését tapasztaltuk. Példaként a 25. ábrán egy *aha*-, egy *bha*- és egy *meaha*-tartalmú komplex egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott molekulaszervezetét tüntettem fel. Az ábrán is megfigyelhető, hogy a ligandumok a karbonil oxigénjükkel egy-egy fémionhoz kapcsolódnak, míg a hidroxamát oxigének hídként kötik össze a két fémcentrumot telítve ezáltal azok koordinációs szféráját. A fémion és karbonil-O közötti kötéstávolságok egyértelműen kisebbek, mint a fémion hidroxamát-O értékek.



25. ábra A $[\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}\}_2(\mu^2\text{-aha})_2]^{2+}$ (A), a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-bha})_2]^{2+}$ (B) és a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-meaha})_2]^{2+}$ kation (C) molekulaszervezete.

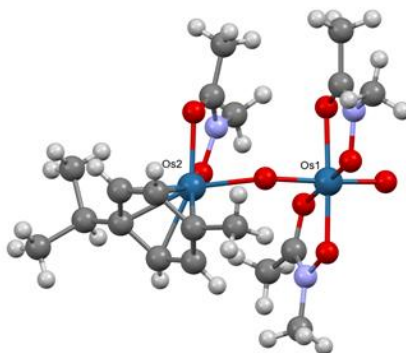
Egyéb, már erősebb kölcsönhatásra képes egyfogú segédligandumok jelenlétében úgy változik a képződő komplexek szerkezete, hogy a hidroxamátok öttagú (O,O) kelátot alakítanak ki és a harmadik koordinációs helyre az egyfogú ligandum lép be. A fentebb írottakra szolgáltat példát a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{meaha})\text{Cl}]$ és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{bha})(\text{py})]\text{CF}_3\text{SO}_3$ (26. ábra) molekulaszervezete, melyekben egy kloridion vagy piridin (*py*) koordinálódásával semleges illetve kationos, zongoraszerű szerkezetű komplexek képződtek.



26. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{meaha})\text{Cl}]$ (A) és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{bha})(\text{py})]^+$ kation (B) két-két egymástól kissé eltérő konformerjének molekulaszervezetei.

Primer hidroxamát- $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{II})]$ reakcióelegyekből azonban nem tudunk egységes terméket izolálni, amit a fémion kisebb redoxi stabilitásával értelmeztünk, összhangban a VO(IV)- vagy Fe(II)-hidroxamát rendszerekbeli, az irodalomban már leírt redoxi folyamatokkal. Ez utóbbi fémionokat a primer monohidroxamátok oxidálni képesek, a reakcióban amidok képződnek [259,260]. A megfelelő ruténium kationhoz képest az $5d$ $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{II})]$ kisebb redoxi stabilitását támasztja alá annak a vegyes vegyértékű $\text{Os}^{\text{II}}/\text{Os}^{\text{VI}}$ vegyületnek a képződése is, ami az $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{meaha})_2](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ aceton/hexán oldatából aerób körülmények között kristályosodott ki. A nyert $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{meaha})\}(\mu\text{-O})\{\text{OsO}(\text{meaha})_2\}]\text{CF}_3\text{SO}_3$ komplexben a félszendvics szerkezetű Os egységben két koordinációs helyet egy hidroxamát ligandum foglal el, míg a harmadik helyre kapcsolódó

oxocsoport egy másik, oktaéderes Os=O centrumhoz is kötődik (27. ábra). Itt az axiális helyzetű oxocsoportok mellett további két hidroxamát (O,O) kelát van jelen az Os(VI) koordinációs szférájában.



27. ábra A $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{meaha})\}(\mu\text{-O})\{\text{OsO}(\text{meaha})_2\}]^+$ molekulaszervezete.

Együttműködő partnerünk (D.A. Egan, Dublin) segítségével néhány szilárd formában elkülönített hidroxamát komplexszel ($[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{meaha})_2\}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{meaha})\text{Cl}]$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{meaha})\text{Cl}]$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Os}(\text{phebha})\text{Cl}]$, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{phebha})(\text{py})]\text{CF}_3\text{SO}_3$) biológiai tesztek is készültek. A humán eredetű A2780 és A2780cisR (ciszplatin rezisztens) petefészekrák sejtvonalakon meghatározva az IC_{50} értékeket azt tapasztaltuk, hogy a kísérletekbe bevont komplexek nem mutattak antiproliferatív hatást a vizsgált 0-200 μM koncentráció tartományban, a $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{meaha})_2\}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ kivételével ($\text{IC}_{50} = 79 \pm 2 \mu\text{M}$). A kapott eredményeket úgy értelmezhetjük, hogy ezeknek a komplexeknek, bár nagy a termodinamikai stabilitásuk, így oldatban, a millimólos koncentráció tartományban pH 7,4-nél a fémionok döntően komplexálva vannak jelen, inertségük feltehetően nem megfelelően nagy ahhoz, hogy megakadályozza különböző biotranszformációs folyamatokban való részvételüket még azelőtt, hogy a célsejteket elérnék.

5.2.2. Kettőnél több donoratomú ligandumok kölcsönhatása az organoruténium ionnal

5.2.2.1. O-donor ligandumok komplexei [K9, K13]

Az (O,O) koordinációra képes, eltérő bázicitású donoratomokat tartalmazó ligandumokkal nyert eredmények birtokában kiterjesztettük a kutatást néhány három O-donorral rendelkező vegyületre is. A citrátion (*citr*, 22. ábra) a vérérum egyik fontos kis molekulatömegű összetevője, a mitokondriumban lejátszódó citromsavciklus köztiterméke. Három karboxilátcsoportja mellett egy alkoholos OH-t is tartalmaz. (Noha a citrátionnak négy koordinációra képes donoratomja van, ezek ugyanahhoz a fémionhoz egyszerre nem képesek kötődni.) Ismert, hogy alkoholos OH-csoport nagyon gyenge sav, disszociációja vizes közegben nem játszódik le. Elsősorban hard sajátságú fémionok (pl. Al^{3+} , VO^{2+} , VO_2^+)

azonban elősegíthetik a protonvesztését komplexképződési reakciókban [261]. Az OH-csoport a komplexképződésben játszott szerepének a felderítésére egy modell trikarbonsavval, a szintén háromfogú koordinációra képes, de alkoholos hidroxilcsoportot nem tartalmazó trikarballilsavval (trikH₃, 22. ábra) is vizsgáltuk a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ kölcsönhatását.

Az organoruténium(II)-*citr* és *-trik* rendszereket összehasonlítva megállapítható, hogy a *trik* ligandummal a komplexképződés csak pH 4 körül indul, és a valamennyi vizsgált fémion-ligandum arányánál megfigyelhető (1:1 arányánál pontosan 1,5 ekvivalens) extra lúgfogyás azt mutatja, hogy pH 6,5 fölött a szabadrává vált fémion teljesen elhidrolizál, $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ képződik. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ -*citr* rendszerben ugyanakkor már pH 2 fölött kimutatható a komplexképződés és az ekvimoláris mintánál pH ~ 9-ig a pontosan egy ekvivalens extra lúgfogyás egyértelműen mutatja az alkoholos hidroxilcsoport fémion-indukált deprotonálódását és koordinálódását. A titrálási görbék kiértékelésével nyert legjobb modellek mindkét ligandummal egymagvú, különböző protonáltsági fokú részecskéket tartalmaznak (5. táblázat), az állandók alapján számolt koncentráció eloszlási görbék a 28. ábrán láthatóak.

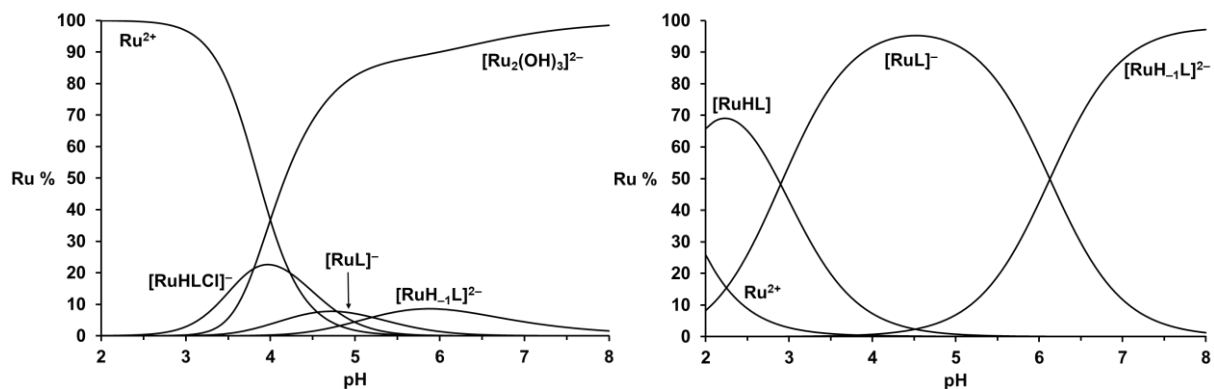
A *trik* ligandum az [MHL] komplexben két karboxilátcsoportjával koordinálódik, míg a harmadik még protonált formában van jelen. A fémion harmadik koordinációs helyét kloridionok távollétében egy vízmolekula foglalja el, mely kloridionok jelenlétében kloridionra cserélődhet. A harmadik karboxilcsoport deprotonálódásával és kötődésével alakul ki az [ML], amit a pK_{MHL} és $\lg K_{\text{HL}}$ értékek (5. táblázat, I = 0,20 M KNO₃) összehasonlítása is alátámaszt. A pH emelésével a (COO⁻, COO⁻, OH⁻) koordinációjú [MH₋₁L] vegyes hidroxido komplex képződik és a fémion teljes hidrolízise is végbemegy.

A trikarballát és citrát rendszerekben képződő komplexek megfelelő stabilitási állandóit (5. táblázat) összehasonlítva látható, hogy utóbbiak jóval nagyobbak, ami az alkoholos hidroxilcsoportnak a fémionmegkötésben való kitüntetett szerepével és így eltérő kötőmódok kialakulásával magyarázható.

5. táblázat A citromsav és trikarballilsav protonálódási állandói ($\lg K$) és $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ komplexeik stabilitási szorzat ($\lg \beta$) értékei ((„M” = $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$; I = 0,20 M; 25,0 °C).^a

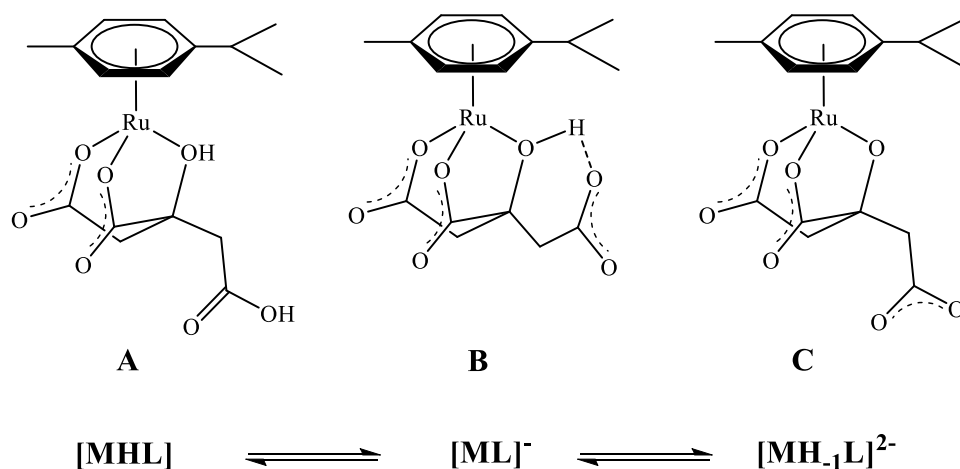
Részecske	<i>citr</i>		<i>trik</i>	
	KCl	KNO ₃	KCl	KNO ₃
$\lg K$ HL ²⁻	5,53(1)	5,56(1)	5,73(1)	5,76(2)
H ₂ L ⁻	4,25(1)	4,34(1)	4,44(1)	4,49(2)
H ₃ L	2,89(1)	3,04(1)	3,50(2)	3,55(3)
$\lg \beta$ [MHL]	12,47(1)	12,67(1)	–	9,10(3)
[MLCl]	–	–	9,97(3)	–
[ML]	9,70(1)	9,77(1)	3,5(2)	4,32(8)
[MH ₋₁ L]	3,50(5)	3,64(2)	–	-0,88(13)
pK_{MHL}	2,77	2,90	–	4,78
pK_{ML}	6,20	6,13	–	5,20

^aZárójelben a 3 σ standard deviáció értékek szerepelnek.

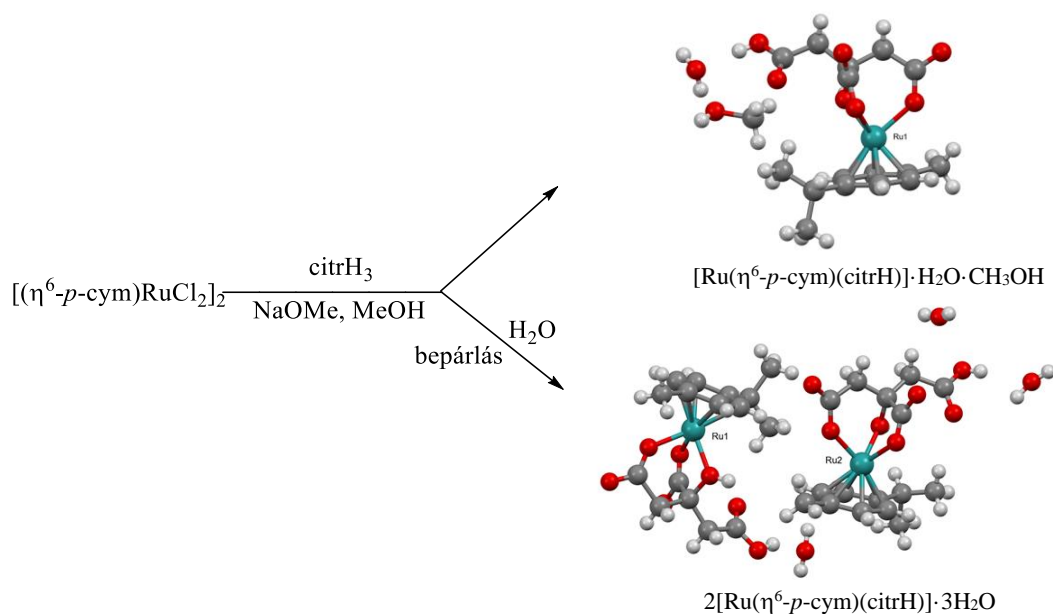


28. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}\text{-trik}$ (balra) és -citr (jobbra) 1:1 mólarányú rendszerek koncentráció eloszlási görbéi ($[\text{Ru}^{2+}] = [(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$; $c_{\text{Ru}} = 2,00 \text{ mM}$; $I = 0,20 \text{ M KCl}$).

Így a *citr* [MHL] komplexében a ligandum két karboxilátja mellett a protonált hidroxilcsoport koordinációja is valószínűsíthető (29. ábra A szerkezet). A hidroxikarbonsavak (COO^- , OH) típusú kötőmódjára számos példa található az irodalomban [261,262], illetve ezt kötőmódot a komplexből előállított egykristály molekulászerkezete is egyértelműen igazolta (lásd később). A pH emelésével képződő [ML] elvben lehetne (COO^- , COO^- , COO^-) kötőmódú a *trik* komplexéhez hasonlóan, de a β_{ML} értékek több mint 5 nagyságrendes különbsége a *citr* komplex javára, továbbá az utóbbi rendszerre számolt kis $\text{p}K_{\text{MHL}}$ érték (a citromsav $\text{lg}K_{\text{HL}}$ értékéhez képest) is azt valószínűsíti, hogy a *citr* [ML] komplexében egy intramolekuláris H-kötés alakul ki a protonált alkoholos hidroxilcsoport és a deprotonált harmadik karboxilátcsoport között (29. ábra B szerkezet). A pH növelésével, további proton disszociációval képződhet a (COO^- , COO^- , O^-) kötőmódú $[\text{MH}_1\text{L}]$, (29. ábra C szerkezet), amely pH ~ 8 -ig teljesen megakadályozza a fémion hidrolitikus folyamatait. Részletes ^1H és ^{13}C NMR vizsgálataink további bizonyítékkal szolgáltattak a javasolt részecske eloszlásokra és kötőmódokra.



29. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}\text{-citr}$ rendszerben képződő komplexek javasolt oldatbeli szerkezetei.



1. séma A citrH₃ reakciója a [(η⁶-p-cym)RuCl₂]₂ dimerrel.

A [(η⁶-p-cym)RuCl₂]₂ kiindulási vegyületet bázis jelenlétében citromsavval reagáltatva a metanolos oldatból [Ru(η⁶-p-cym)(citrH)]·H₂O·CH₃OH összetételű egykristályt tudunk kinyerni. Az anyalúgot bepárolva és a maradékot vízben oldva lassú bepárlással a 2[Ru(η⁶-p-cym)(citrH)]·3H₂O összetételű komplexhez jutottunk, amely molekulaszervezete ugyancsak az 1. sémán látható. Mindkét kristályban a ligandum a (COO⁻, COO⁻, OH) kötésmóddal telíti az organoruténium(II) koordinációs szféráját, míg a harmadik, nem koordinálódó karboxilcsoport protonált, így ez a kötésmód azonos az oldatvizsgálatok során kimutatott [MHL] részecskéével (29. ábra A szerkezet).

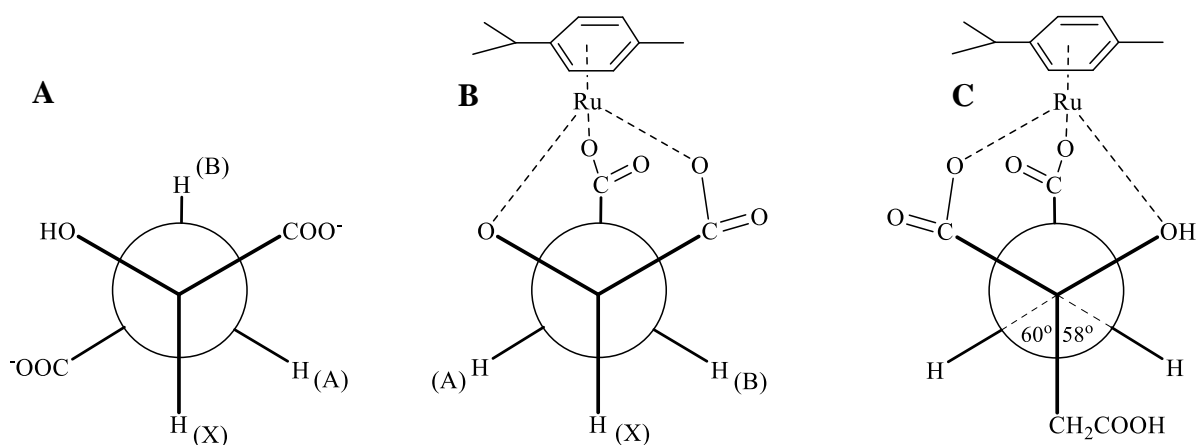
Az L-almasav (malH₂, 22. ábra) anionja, a malátion fontos szérumkomponens, a katabolizmus harmadik fázisa, a citrátkör egyik köztiterméke. A citrH₃ ligandumnál eggyel kevesebb karboxilátcsoportot tartalmazó mal organoruténiummal való kölcsönhatásának vizsgálata során a citrátéval megegyező kötésmódú 1:1 összetételű komplexek kialakulását igazoltuk vizes oldatban. Ezt NMR és MS eredményeken túl a két ligandum eltérő összetételű, de azonos kötésmódú részecskéire a 2. táblázatban definiált, ún. proton kiszorítási állandók összehasonlítása és a megfelelő értékek jó egyezése is alátámasztja (6. táblázat).

6. táblázat A feltüntetett kötésmódú komplexek képződési folyamatát jellemző, a 2. táblázatban definiált lgK_i^{*} származtatott állandók értéke néhány [(η⁶-p-cym)Ru]-hidroxikarboxilát rendszerben.

Kötésmód	<i>citr</i>	<i>mal</i>	<i>tart</i>
(COO ⁻ , COO ⁻ , OH)	-2,97 ^b	-3,07 ^c	-3,22 ^c
(COO ⁻ , COO ⁻ , O ⁻)	-6,28 ^d	-6,60 ^d	-6,50 ^d

^b i = 3; ^c i = 2; ^d i = 5.

Az organoruténium-*mal* rendszer részletes ^1H NMR vizsgálata során a szabad ligandum valamint a komplexek esetén a multipliett jelek csatolási állandóinak elemzése is nyújtott információt a lehetséges oldatbeli térszerkezetekre. A szabad malH_2 és a deprotonált *mal* anion alfa szénatomjának X jelű hidrogénje és a $-\text{CH}_2-$ csoport két, A és B jelű hidrogénjének NMR jeleihez tartozó csatolási állandókat a 7. táblázat tartalmazza. Savas pH-n a malH_2 szabadon rotálhat, így a $^3J_{\text{AX}}$ és $^3J_{\text{BX}}$ vicinális csatolási állandók értékei hasonlóak. Lúgos pH-n, a karboxilcsoportok deprotonálódásával kialakuló intramolekuláris H-kötések azonban bizonyos konformációkat stabilizálhatnak, ami a csatolási állandók jelentős megváltozását okozza. A $^3J_{\text{AX}}$ csökkenése és a $^3J_{\text{BX}}$ megnövekedése (7. táblázat) értelmezhető a 30/A ábrabeli konformer képződésével, ahol az A jelű hidrogén az X hidrogénhez képest szinklinális, míg az elektronegatív OH-csoporthoz képest antiperiplanáris helyzetű, másrészt a B jelű hidrogén az X hidrogénhez képest ugyancsak antiperiplanáris helyzetű a Newman-projekciós ábrázoláson. Az organoruténium-*mal* rendszerben $\text{pH} > 7$ esetén egyeduralkodó $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ komplex és a szabad *mal* anion NMR jeleihez tartozó csatolási állandókat összehasonlítva (7. táblázat) a $^3J_{\text{AX}}$ növekedése látható, ami az A hidrogénnek az X jelű hidrogénhez és az alkoholátcsoporthoz képest is szinklinális helyzetével értelmezhető. Az $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ komplex spektrumában a $^3J_{\text{BX}}$ értékének jelentős csökkenése alapján ugyanakkor az feltételezhető, hogy a B hidrogén az X hidrogénhez képest szinklinális, míg az elektronegatív alkoholátcsoporthoz képest antiperiplanáris helyzetű. Ha összehasonlítjuk az így elkészített, a *mal* rendszerbeli $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ komplex térszerkezetének Newman-projekciós ábrázolását (30/B ábra) az organoruténium-*citr* rendszerbeli $[\text{MHL}]$ szerkezetének Newman-projekciójával (30/C ábra), ami az utóbbi komplex röntgendiffrakcióval meghatározott molekulászerkezete alapján készült, megállapítható, hogy a két komplex térszerkezete nagyon hasonló.



30. ábra Newman-projekciós ábrázolások: a szabad *mal* anion (A), a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{malH}_{-1})]^-$ feltételezett konformációja (B) és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{citrH})]$ konformációja röntgenszerkezeti adataink alapján (C).

7. táblázat A szabad és komplexbe kötött *mal* ligandum hidrogénjeinek kémiai eltolódás (δ ; ppm) és csatolási állandó (J ; Hz) értékei különböző pH értékeken.

pH	részecske	δ (X)	δ (A)	δ (B)	$^2J_{AB}$	$^3J_{AX}$	$^3J_{BX}$
2,02	H ₂ L	4,61	2,93	2,87	16,6	4,7	6,6
10,99	L ²⁻	4,28	2,66	2,35	15,4	3,1	10,1
3,56	[ML] és [MH ₋₁ L] ⁻	4,11	2,62	2,36	18,5	4,9	–*
4,43	[ML] és [MH ₋₁ L] ⁻	3,99	2,50	2,30	18,3	5,4	1,9
8,03	[MH ₋₁ L] ⁻	3,92	2,43	2,26	18,3	5,5	1,8

*a jelek átfedése miatt nem volt számolható.

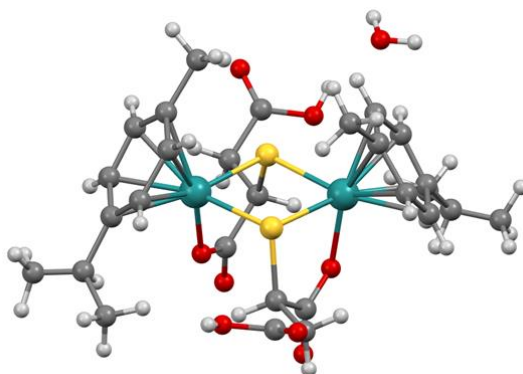
Az almasavval rokon szerkezetű, de két karboxil- és két hidroxilcsoportot tartalmazó borkósav (tartH₂) már amididentát kelátképzőként is viselkedhet. A természetben előforduló L enantiomert vizsgálva a pH-potenciometriás titrálások alapján a ligandum valóban két fémion megkötésére is alkalmas. A mérési adatok többféle speciációs modellel ugyanolyan jól illeszthetők voltak, melyek 1:1, 2:1 és 2:2 fémion-ligandum arányú, eltérő protonáltságú részecskéket tartalmaztak. A pH 2-7 tartományban a *citr* és *mal* rendszerekhez hasonlóan (COO⁻,OH) (illetve részben (COO⁻,OH,OH)) kötésmódú [MLH], (COO⁻,COO⁻,OH) koordinációjú [ML] és (COO⁻,COO⁻,O⁻) kötésmódú [MH₋₁L] van jelen. Az említett utóbbi két kötésmódot a 6. táblázatbeli megfelelő lgK* értékek egyezése is alátámasztja. A fémion feleslege mellett képződő [M₂H₋₂L]-ben a *tart* két organoruténium ionnal egy-egy (COO⁻,O⁻) kelátot hoz létre, a fémionok harmadik koordinációs helyein kloridionok vagy vízmolekulák lehetnek. A lúgos pH-tartományban előbb az [M₂H₋₃L] majd az [M₂H₋₄L] képződik az egyfogú ligandumok hidroxidionokra való cseréjével. pH 7 felett ugyancsak domináns kétmagvú részecske az oldatokban az [M₂H₋₄L₂], amelyben a két *tart*H₋₂ anion mindegyike (COO⁻,O⁻) kötésmóddal az egyik, alkoholát donoratómjával pedig a másik fémionhoz kötődhet.

5.2.2.2. Az O – S donoratom csere hatása a komplexképződésre [K13-14]

A lágy (szoft) típusúnak tekinthető félszendvics szerkezetű platinafémionok várhatóan erős kölcsönhatásra képesek S-donor ligandumokkal így kézenfekvő volt annak vizsgálata, hogy hogyan befolyásolja az alkoholát → tiolát csere egyes kis bioligandumok fémionmegkötő képességét. Ezen a részterületen a tejsav, az almasav és a borkósav két analógjait, a DL-tio-tejsavat (tiolactH₂), a DL-tioalmasavat (tiomalH₃) és a *mezo*-2,3-dimerkaptoborostyánkősavat (dmsaH₄, 22. ábra) vontuk be a kutatásba. Ugyanakkor az is ismert, hogy a gyenge nukleofilnak számító tioétercsoport nem bizonyul jelentős fémionmegkötő helynek pl. Cu(II) vagy Ni(II) komplexekben [263], így szintén terveink között szerepelt annak vizsgálata,

hogy a fenti fémorganikus kationok esetén mutatható-e ki, és ha igen, akkor milyen erősségű kölcsönhatás kis biomolekulák tioéter csoportjával. Ezekhez a vizsgálatokhoz a DL-metionint (metH) és az S-metil-L-(–)-ciszteint (mecysH) használtuk; utóbbival lehetőség nyílt az (S,O) kelát gyűrűtagszámának a komplexképződésre gyakorolt hatását is tanulmányozni.

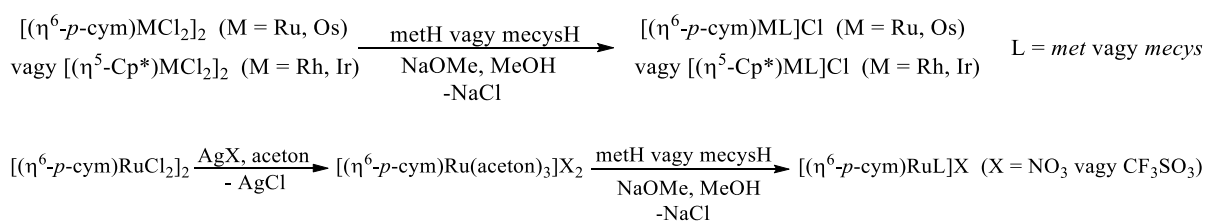
A tiolok közül az organoruténium–*tiomal* és –*dmsa* mintákban csapadék kiválása hiúsította meg az oldategyensúlyi vizsgálatokat. A *tiolact* esetén az oldatban igen nagy stabilitású komplexek képződését mutattuk ki a $0,75 < \text{pH} < 12,6$ tartományban, így megbízható stabilitási állandókat nem tudtunk meghatározni. Az ESI-MS eredmények alapján képződő 1:1, 2:2 valamint 2:3 sztöchiometriájú komplexekre rendre $(\text{COO}^-, \text{S}^-)$, $(\text{M}_2(\mu^2-\text{S}^-)_2, \text{COO}^-)$ illetve $(\text{M}_2(\mu^2-\text{S}^-)_3)$ kötésmódot tételezünk fel; az utóbbi két szerkezetben a nagyméretű tiolátcsoport hídligandumként szerepelhet. A szilárd fázisban történt vizsgálatok alapján az ambidentát *dmsa*-val rendkívül kis oldhatóságú, feltehetően $(\text{COO}^-, \text{S}^-)$ koordinációjú láncpolimer alakul ki. A *tiomal* ligandummal elkülönített egykristály röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete (31. ábra) az előbbi 2:2 komplexre javasolt kötésmódot támasztja alá.



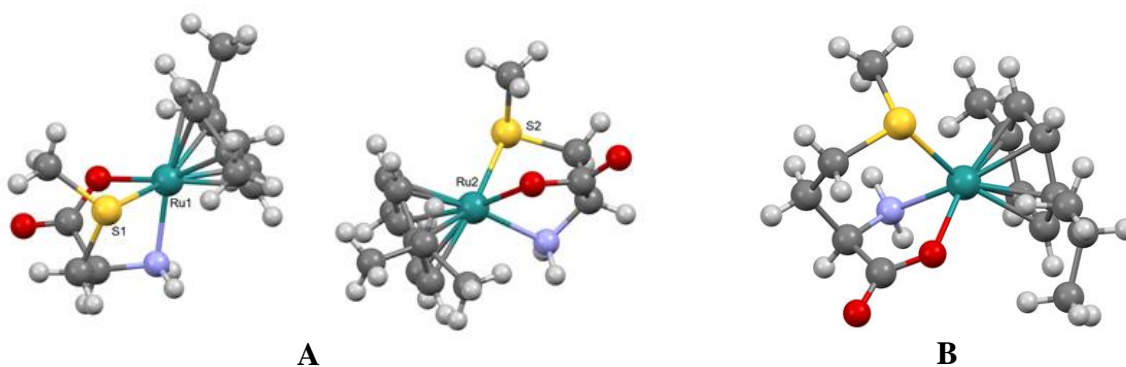
31. ábra A $[\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\text{tiomalH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ molekulaszervezete.

Mindkét tioéter ligandum (*met*, *mecys*) nagy stabilitású, 1:1 összetételű komplexet képez oldatban az organoruténium kationnal. Az $(\text{NH}_2, \text{S}, \text{COO}^-)$ kötésmódú részecskék képződése pH 2-re befejeződik és mellettük a fémion hidrolízise is teljesen visszazorul pH 11-ig. Így a képződő [ML] komplexek közelítő stabilitási szorzat értékeit a hidroxid-kompetíciót felhasználva a $12,4 < \text{pH} < 12,8$ tartományban rögzített NMR spektrumokból a komplexben kötött és a hidroxido komplex formájában jelen levő fémionhoz tartozó jelek integrálarányából számoltuk. A *met* ligandummal kapott kissé nagyobb értéket ($\lg\beta_{\text{ML}} = 17,2(2)$) a *mecys* adatához ($\lg\beta_{\text{ML}} = 16,4(4)$) viszonyítva, a *met* nagyobb összbázicitásával (*met*: $\lg\beta_{\text{H}_2\text{A}} = 11,20$; *mecys*: $\lg\beta_{\text{H}_2\text{A}} = 10,77$) valamint a *met* esetén képződő (5+6) tagú csatolt kelát nagyobb flexibilitásából adódó kissé nagyobb stabilitásával értelmeztük. Fordított a helyzet a kisebb ionméretű Ni(II) és Cu(II) esetén, melyek az (5+5) tagú csatolt kelátot létrehozó *mecys* ligandummal képeznek nagyobb stabilitású komplexet [263].

A ligandumok felhasználásával 13 új, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}]$ ($\text{M} = \text{Ru}(\text{II}), \text{Os}(\text{II})$) vagy $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}]$ ($\text{M} = \text{Rh}(\text{III}), \text{Ir}(\text{III})$) komplexet állítottunk elő (2. séma) és jellemeztünk. Ezek közül a nitrát vagy triflát elleniont tartalmazó organoruténium komplexeket két lépésben, a kiindulási $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ kloridmentesítését követően a céltermék oldatához diizopropilétert is adva különítettük el. A komplexek közül a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{L-mecys})]\text{NO}_3$ és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{DL-met})]\text{NO}_3$ röntgenkristallográfiai módszerrel meghatározott molekulaszervezetei a 32. ábrán láthatóak.



2. séma A *met* és *mecys* komplexek általános előállítási módjai.



32. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{mecys})]^+$ $\text{R}_{\text{Ru}}\text{R}_{\alpha}\text{C}\text{S}_{\text{S}}$ diasztereomerjének két egymástól kissé eltérő konformere (A), és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{DL-met})]^+$ $\text{S}_{\text{Ru}}\text{R}_{\alpha}\text{C}\text{S}_{\text{S}}$ sztereoizomere (B, az elemi cellában ugyancsak megtalálható $\text{R}_{\text{Ru}}\text{S}_{\alpha}\text{C}\text{R}_{\text{S}}$ enantiomer nincs feltüntetve).

A 32. ábrán látható szerkezetek alapján, mindkét ligandum ($\text{NH}_2, \text{S}, \text{COO}^-$) kötésmóddal koordinálódik a fémionhoz, egyezésben az oldatbeli $[\text{ML}]$ komplexek feltételezett szerkezetével. A *L-mecys*-t tartalmazó komplexben (32. ábra, A) a ligandum R abszolút konfigurációja meghatározza a fémion konfigurációját is, így az $\text{R}_{\text{Ru}}\text{R}_{\alpha}\text{C}$ diasztereoizomer van jelen. A ligandum háromfogú kötődésekor nemcsak a fémion, hanem a tioéter S is kiralitáscentrummá válik, de csak a $\text{R}_{\text{Ru}}\text{R}_{\alpha}\text{C}\text{S}_{\text{S}}$ abszolút konfigurációjú sztereoizomer van jelen, ez azonban két, kissé eltérő konformációjú izomerként. Megegyező konfigurációjú sztereoizomer képződését igazolták a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}(\text{mecys})]\text{CF}_3\text{SO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ molekulaszerkezetében is [264]. A racém ligandumú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{DL-met})]\text{NO}_3$ (32. ábra, B) kationjának elemi cellájában az $\text{S}_{\text{Ru}}\text{R}_{\alpha}\text{C}\text{S}_{\text{S}}$ sztereoizomer mellett a $\text{R}_{\text{Ru}}\text{S}_{\alpha}\text{C}\text{R}_{\text{S}}$ enantiomer is jelen van. Megelőzően azonos $\text{R}_{\text{M}}\text{S}_{\alpha}\text{C}\text{R}_{\text{S}}$ konfigurációt azonosítottak az *L-met* $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Co}(\text{L-met})]\text{FeCl}_4$ komplexében [265]. A két komplex térszerkezete nagyon hasonló; ugyanakkor az

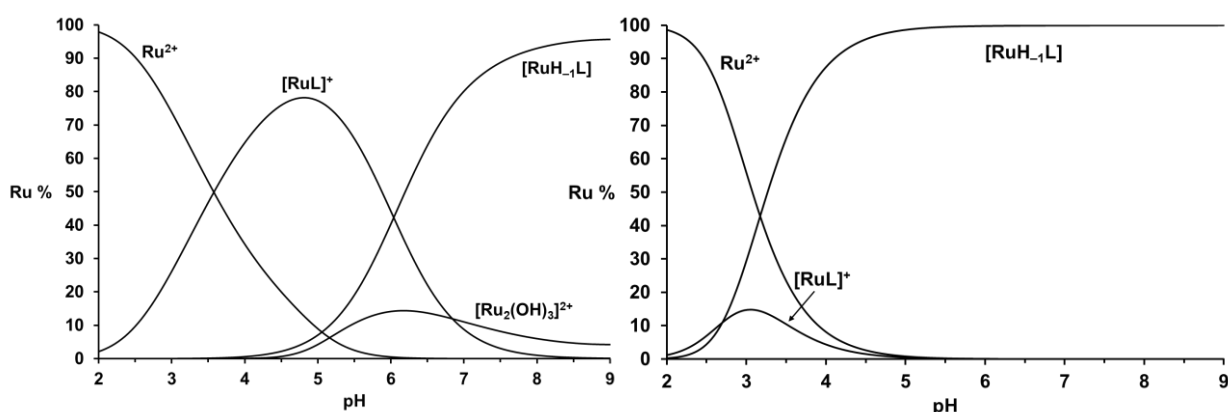
N–Ru–S szögek jelentősebb eltérése az (NH₂,S) kelátok eltérő gyűrűtagszámával értelmezhető. A szilárdan izolált komplexeket vízben vagy acetonitrilben visszaoldva - részletes NMR vizsgálatok eredményei alapján - azt tapasztaltuk, hogy a tioéter kénen történő gyors epimerizációs folyamat eredményeként beáll a termodinamikai egyensúly és pl. az [(η⁶-p-cym)Ru(mecys)]NO₃ esetén a fő R_{Ru}R_{αC}S_S izomer mellett, kis mennyiségben az alárendelt R_{Ru}R_{αC}R_S diasztereomer is megjelenik az oldatokban. Ez alapján a sztereoizomerek aránya és a diasztereomerfelesleg meghatározható volt valamennyi *met* és *mecys* komplexre.

Együttműködő partnerünk (J. Kasparkova, Brno) az MTT módszer alkalmazásával A2780 humán petefészekrák sejtvonalon tesztelte a kiválasztott [(η⁶-p-cym)Ru(L-*met*)]Cl, [(η⁵-Cp*)Rh(DL-*met*)]Cl, [(η⁵-Cp*)Ir(DL-*met*)]Cl és [(η⁶-p-cym)Ru(DL-*met*)]NO₃ komplexek citotoxicitását. A vizsgált 0-50 μM koncentráció tartományban azonban egyik vegyület sem mutatott citotoxicitást. Ez a megfigyelés ellentétes a szakirodalommal, ahol organoruténium-*met* komplexekkel jelentős toxicitást mértek. Ugyanakkor az irodalmi forrásban nem szilárd formában előzetesen jellemzett vegyületeket vizsgáltak és pontosan nem megállapítható, hogy a tesztekhez a komplexeket tartalmazó oldatok hogyan készültek, így az összehasonlítás sem megalapozott [266].

5.2.2.3. O és N donoratomokat is tartalmazó ligandumok komplexképződési folyamatai [K2, K11-12, K23, Ö2]

Megelőző eredményeink alapján, amíg a (COO⁻,O⁻) koordinációval kötődő *lact* gyenge, addig a háromfogú, (COO⁻,COO⁻,O⁻) donor *citr* és az (NH₂,S,COO⁻) kötőmód kialakítására képes tioéter-származék aminosavak a *met* és a *mecys* is hatékony ligandumai a vizsgált fémorganikus fémionoknak. A munka következő fázisában így arra kerestük a választ, hogy az aminocsoport kelátképző pozícióban való jelenléte hogyan befolyásolja a két (*lact*) vagy három O-donorral rendelkező kelátképző ligandumok fémionmegkötő képességét. Mind a DL-szerin (*serH*), mind a konstitúciós izomerje, a DL-izoszerin (*iseH*, 22. ábra) háromfogúként is képesek kötődni, de amíg az előbbivel a komplexben kialakuló (COO⁻,O⁻) kelátgyűrű hat- addig az utóbbival öttagú; ezek alkothatnak csatolt kelátot az aminocsoport részvételével. Összehasonlítás céljából a (COO⁻,NH₂) kötőmódú DL-alanint (*alaH*) is bevontuk az oldategyensúlyi vizsgálatainkba. Amíg a két háromfogú ligandum már 1:1 rendszerekben is hatékonyan képesnek bizonyult az organoruténium(II) ion hidrolízisének visszaszorítására, addig az *ala* esetén a hidrolízis termékek lassú képződését a ligandum feleslege sem volt képes megakadályozni. Mindhárom ligandummal kimutatható a feltehetően (COO⁻,NH₂) kötőmódú [ML] részecskék képződése. Az organoruténium(II)-*ala* mintákban pH 4 felett megkezdődő lassú hidrolitikus folyamatok azonban igazolják, hogy egy ilyen kötőmód nem képes visszaszorítani a fémion hidrolízisét. A *ser* de különösen az *ise* ligandummal ugyanakkor pH 11-ig gyors, reverzibilis komplexképződési folyamatokat tapasztaltunk. A titrálási görbék

lefutása nem hidrolízisre utalt, hanem az alkoholos hidroxilcsoport fémion-indukált deprotonálódását és kötődését támasztotta alá. A *ser* és *ise* rendszereiben a kiértékeléskor kapott legjobb modellek [ML] mellett [MH₁L] összetételű részecskét is tartalmaztak, melyek minden kísérleti adat szerint (COO⁻,NH₂,O⁻) kötésmódúak. A *ser* és *ise* eltérő bázicitását is figyelembe vevő, a 2. táblázatban definiált, az [MH₁L] képződésére vonatkozó proton kizorítási állandókat (lgK₅^{*}; *ser*: -8,77; *ise*: -5,82) összehasonlítva egyértelmű, hogy az *ise* jelentősen effektívebb liganduma az organoruténium(II)-nek mint a *ser*. Ugyanezt támasztják alá a két rendszerre számítható koncentráció eloszlási görbék is (33. ábra).



33. ábra A [(\eta⁶-p-cym)Ru]-*ser* (balra) és a [(\eta⁶-p-cym)Ru]-*ise* (jobbra) rendszerek számított koncentráció eloszlási görbéi, c_M = c_L = 2,0 mM; 0,20 M (KCl).

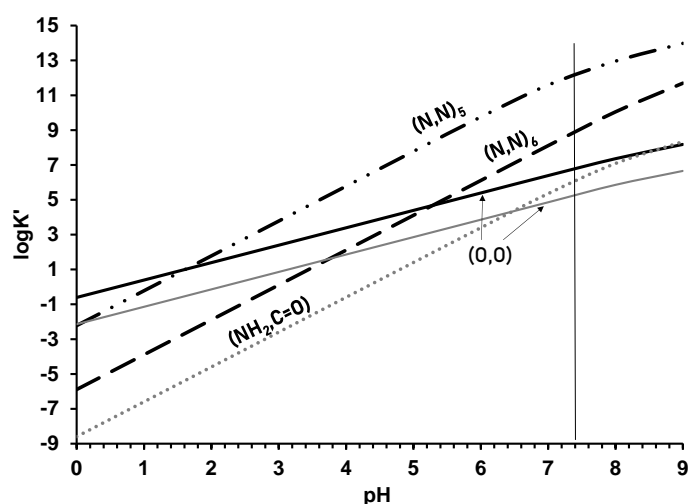
Az *ala*-val és *lact*-tal rendelkezésre álló eredményeket is figyelembe véve megállapítható, hogy sem a (COO⁻,NH₂), sem a (COO⁻,O⁻) kelát kialakulása önmagában nem eredményez nagy stabilitású komplexet a tanulmányozott organoruténium(II)-vel. Az azonos donoratomú *ser* és *ise* eltérő viselkedése azt igazolja, hogy az öttagú (COO⁻,O⁻) kelátgyűrűt tartalmazó, 5+6 tagú csatolt kelátos (COO⁻,O⁻,NH₂) kötésmód (*ise*) hatékonyabb fémionmegkötést biztosít, mint a hattagú (COO⁻,O⁻) kelátgyűrűs, 6+5 tagú csatolt kelátos (COO⁻,O⁻,NH₂) szerkezet, amit *ser* hozhat létre.

Eddigi eredményeink szerint a (COO⁻,NH₂) kötésmódra képes egyszerű aminosavak (*alaH*) nem bizonyultak hatékony fémionmegkötőknek, ugyanakkor ez a koordinációs mód egy alkoholt donorral kiegészülve (*ser*, *ise*) erős fémion-ligandum kölcsönhatást eredményezett. A kutatás folytatásaként érdeklődésünk az *idaH*₂ és foszfonát származékai felé fordult (22. ábra). Az *idaH*₂ ligandumban a fentebbihez hasonló (COO⁻,NH) kötőhely egy további karboxilátcsoporttal egészül ki, míg az *idaPH*₃ és *ida2PH*₄ mono- és difoszfonsav-származékok a karboxilátcsoport(ok) helyett foszfonát csoporto(ka)t tartalmaznak. Ezen három komplexképző félszendvics szerkezetű fémionokkal való oldatbeli kölcsönhatásának felderítésével arra is kerestük a választ, hogy az O-donorok cseréje, azok mérete, térállása és bázicitása milyen hatással van a képződő komplexek stabilitására.

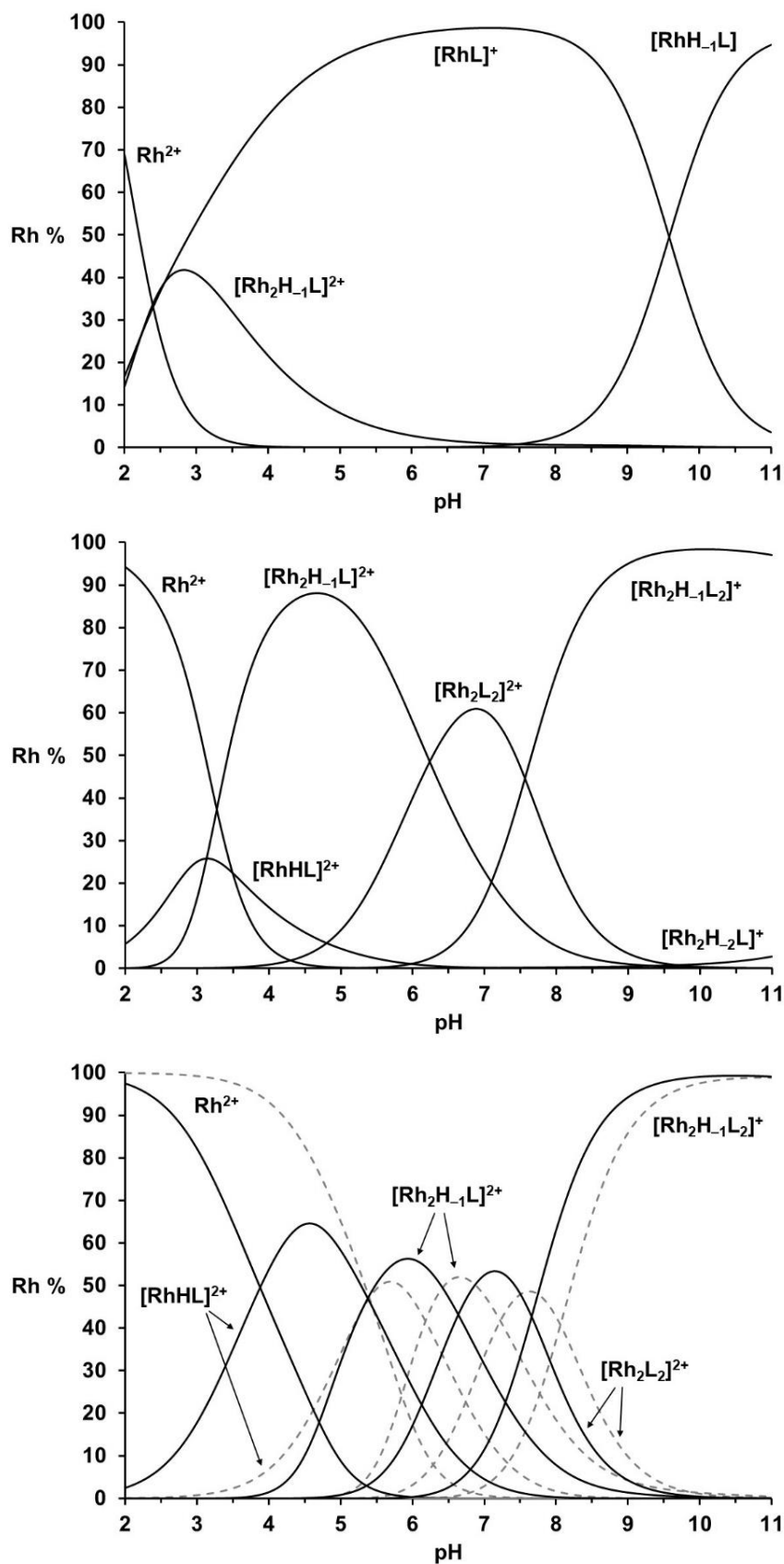
Megállapítottuk, hogy mindhárom ligandum háromfogúan (O^-, NH, O^-) (O^- = karboxilát vagy foszfonát) kötésmóddal 1:1 komplexeket hoz létre mind a négy fémorganikus kation rendszerében. Együttműködő partnerünk (Lih Norbert, Debrecen) DFT számításai is alátámasztották, hogy a foszfonátokkal képződő [MHL] és [MH₂L] részecskékben a proton(ok) a foszfonát csoport(ok)on lokalizálódnak, az iminocsoport koordinációja mellett. Az *ida* egy karboxilátcsoportjának a nagyobb bázicitású foszfonáttal való helyettesítése az *idaP* komplexeinek jelentős stabilitás növekedését okozta. Ugyanakkor további stabilitás növekedést nem tapasztaltunk az *ida2P* rendszereiben, mely oka a második, nagyméretű foszfonát koordinációjának szterikus gátoltsága, az (5+5) csatolt kelátok kialakulásának kedvezményezetlensége lehet. Ennek ellenére pH 7,4-nél a foszfonáttartalmú rendszerekben a semleges 1:1 komplexek dominálnak a millimólos koncentráció tartományban.

A megelőzően bemutatott monohidroxámsavak a vizsgált fémorganikus fémionok hatékony megkötésére képes ligandumok. Néhány szilárdan kinyert és jellemzett komplexük azonban nem mutatott rákellenes hatást a tesztelt ráksejtvonalakon, amit a komplexek nem kellően nagy inertségével értelmeztünk.

Szakirodalmi eredmények alapján N donoratom(ok) koordinációja az organoruténium vagy -ródium kationhoz a képződő vegyületek inertségének növekedésével jár együtt [130]. Ez motiválta azt, hogy a kutatómunkát a hidroxámsavak amino-származékaira is kiterjesszük. Ahogyan az Irodalmi áttekintésben már bemutatásra került, a primer hidroxámsavakban a hidroxamát-NH fémion-indukált deprotonálódása is lejátszódhat, amikor is hidroximátó komplex képződhet. Az általunk a vizsgálatokba bevont primer amino-hidroxámsavakban (α -alahaH, β -alahaH, γ -abhaH, 22. ábra) ez a hidroximát-N elvben öt-, hat- vagy héttagú (NH_2, N_{hidr}) kelát kialakítására lehet képes az aminocsoport részvételével, amellet, hogy ezek a ligandumok a szokásos hidroxamátszerű (O,O) koordinációra is képesek.



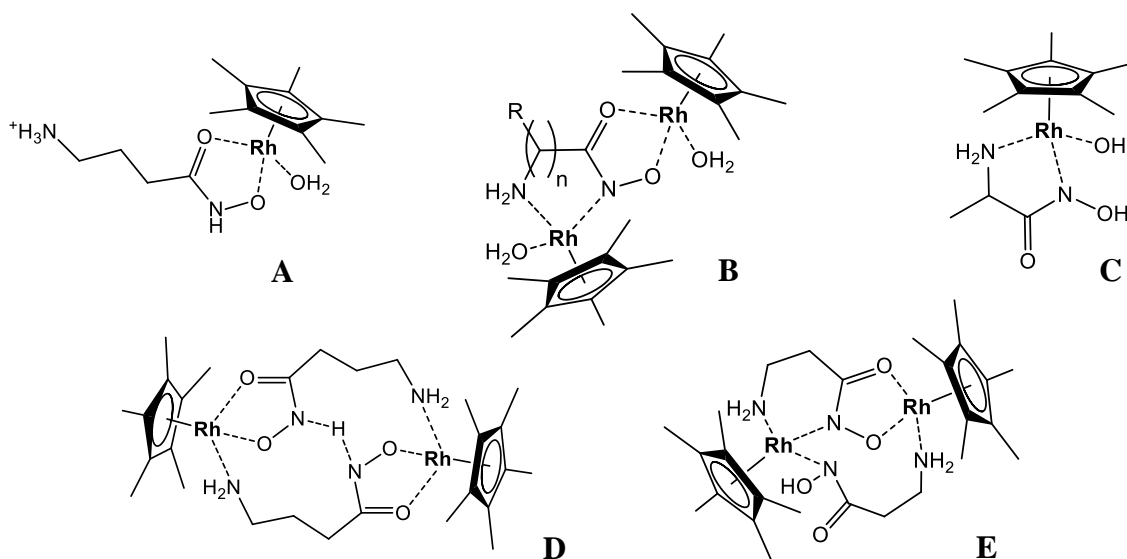
34. ábra A modell ligandumok 0,20 M KNO₃ ionerősség mellett $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+}$ ionnal képződő öttagú (*en*; - · - · -) és hattagú (N,N) (*dap*; - - -), öttagú (NH₂,CO) (GGA tripeptid; ·····) valamint az öttagú (O,O) (*aha*; —) kelátgyűrűt tartalmazó komplexei látszólagos stabilitási állandóinak ($\lg K'$) pH-függése (utóbbi rendszer esetén a szürke vonal 0,20 M KCl ionerősségre vonatkozik). A függőleges vonal pH = 7,4-et mutatja.



35. ábra A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ - α -alaha (fent); β -alaha (középen); és γ -alaha (lent) rendszerek koncentráció eloszlási görbéi. 1:1 fémion-ligandum arány, $I = 0,20$ M KNO_3 (folyamatos vonal), 0,20 M KCl (szaggatott vonal), $c_M = 2$ mM; „ Rh^{2+} ” = $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$.

Az organoródiium(II)ion monohidroxamáttal (*aha*) létrejövő (O,O) kelátjának, az *en*-nel alkotott öttagú és a *dap*-pal kialakuló hattagú (N,N) kelátjának pH-függő látszólagos stabilitását összehasonlítva (34. ábra) látható, hogy az (O,O) kötés mód csak a pH 1-3 tartományban képes konkurálni az öttagú (N,N) keláttal a fémion megkötésében, míg a hattagú (N,N) kelátos komplex stabilitása jelentősen kisebb; itt széles pH-tartományban összemérhető az (O,O) és (N,N) kelátok stabilitása.

A három aminohidroxamát rendszerre meghatározott egyes modellek alapján készített koncentráció eloszlási görbék összehasonlítása (35. ábra) azt mutatja, hogy az α -*alaha* kivételével a kölcsönhatás az [MHL] komplex képződésével indul, melyben a β - és γ -származék (O,O) kötés módú (36. ábra, A). Összhangban a 34. ábrán bemutatottakkal, az α -*alaha* rendszerében ilyen kötés módú részecske képződése gyakorlatilag nem kimutatható. Mindhárom ligandummal mérhető mennyiségű $[M_2H_{-1}L]$ van jelen, melyek egy-egy (O,O) és (NH_2, N_{hidr}) kötés módú fémiont tartalmaznak (36. ábra, B). Amíg ez a részecske domináns a β -*alaha* mintákban a kétféle kötés mód széles pH-tartományban összemérhető stabilitása miatt, addig az α -*alaha*-val a pH növelésével az (NH_2, N_{hidr}) kelátot tartalmazó [ML] (36. ábra, C) lesz az uralkodó komplex széles pH-tartományban. Ugyanakkor a γ -származékkal kialakuló héttagú (NH_2, N_{hidr}) kelát kis stabilitása miatt olyan 2:2 komplex képződik nagyobb pH-n, melyben a két ligandum 1-1 fémionhoz egy (O,O) keláttal és az aminocsoporton keresztül fejláb elrendezéssel kapcsolódik.



36. ábra Az organoródiium-aminohidroxamát rendszerekben képződő néhány komplex javasolt oldatbeli szerkezete. Az „A” szerkezetnél a lánchossz különböző lehet az egyes ligandumok esetén.

Az $[M_2L_2]$ deprotonálódása az $[M_2H_{-1}L_2]$ képződését eredményezi, melyben feltehetően egy intramolekuláris H-kötés stabilizálja a szerkezetet (36. ábra, D). Az ugyanilyen összetételű, a β -származékkal képződő részecskék esetén azonban a látszólagos állandók

összehasonlítása alapján is azt feltételezzük, hogy megmarad az $[M_2H_{-1}L]$ -beli stabil (O,O) és (NH_2, N_{hydr}) kötésmódú alapváz (36. ábra, B), és ehhez kötődik egy második ligandum előbb egy ($[M_2L_2]$), majd két N-donoratomjával ($[M_2H_{-1}L_2]$), 36. ábra, E). A javasolt összetételeket és kötésmódokat ESI-MS és NMR adatok, illetve DFT számítások eredményei is alátámasztották.

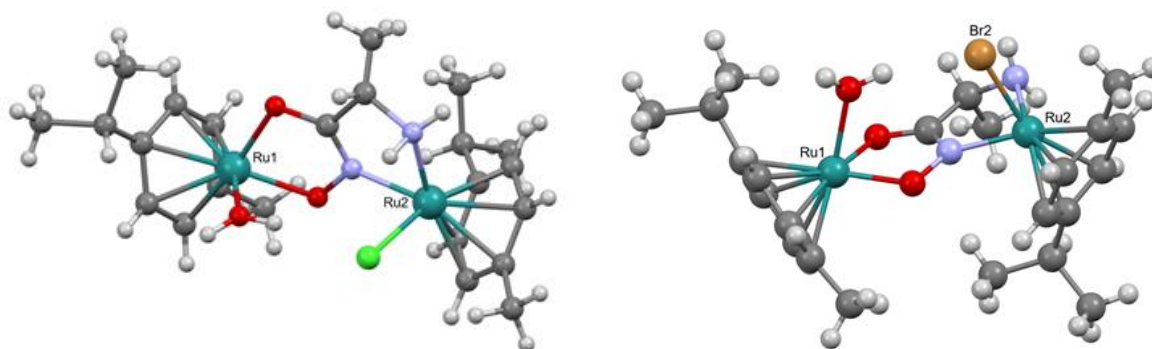
A hasonló organoruténium(II) rendszerekben lassú komplexképződést tapasztaltunk az α - és β -*alaha*-val, mely csak közelítő állandók meghatározását és modellek felállítását tette lehetővé. Ezzel a fémionnal hasonlóan lassú egyensúlyi folyamatok N-donor ligandumokkal jól ismertek a szakirodalomban [130]. Az organoruténiumra nyert ezen közelítő modellek lényegében megegyeztek a megfelelő előbb bemutatottakkal. A γ -*alaha*-val, a megfelelően gyors komplexképződési folyamatok révén nyert pontos állandók lehetővé tették a organoródiium és -ruténium rendszerek összehasonlítását. A savas-semleges pH-tartományban mindkét fémionnal $[MHL]$ és $[M_2H_{-1}L]$ van jelen. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})RuHL]$ nagyobb stabilitása megegyezik a monohidroxamátoknál tapasztalt trenddel. A pH növelésével, az NMR adatok alapján, $[ML]$ és kötési izomere, $[M_2L_2]$ képződhet az organoruténiummal; utóbbi kötésmódja megegyezhet az organoródiiummal képződőével. A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})Ru]^{2+}$ ionnal ugyanakkor az $[MH_{-1}L]$ képződése valamint az $[M_2H_{-1}L]$ deprotonálódására jellemző állandó kisebb értéke ($pK_{Ru_2H_{-1}L} = 7,95$; $pK_{Rh_2H_{-1}L} = 9,28$) egyértelműen utal ezen fémion nagyobb hidrolízis hajlamára.

Az aminoszavak, függetlenül az aminocsoport helyzetére a molekulában, hatékony megkötői a félszendvics szerkezetű vizsgált fémionoknak, oldatban pH 11-ig egyik esetben sem volt kimutatható a fémionok hidrolízise.

Az organoruténium valamint a -ródiium modelljének tekinthető organoirídium kationnal három új α -*alaha* komplexet állítottunk elő és karakterizáltunk, valamint a ruténium vegyületek szerkezetét röntgendiffrakcióval is jellemeztük (37. ábra). Amíg az $[(\eta^5\text{-}Cp^*)Ir(\alpha\text{-alaha})Br]$ egymagvú és az organoródiium oldategyensúlyi eredményeivel megegyezően a nagy stabilitású öttagú (NH_2, N_{hydr}) kelátot tartalmazza, addig a kétmagvú organoruténium komplexek szerkezetei az oldatban ugyancsak detektált $[M_2H_{-1}L]$ részecskebeli $(NH_2, N_{hydr})+(O,O)$ csatolt kelátos ligandum koordinációra szolgáltatnak közvetlen bizonyítékot.

Együttműködő partnerünk (J. Kasparkova, Brno) csoportjában megvizsgálták a fenti három komplex *in vitro* rákellenes hatását A2780 és A2780cisR petefészekrák, MCF-7 emlőrák, és HeLa méhnyakrák sejtvonalakon, továbbá a ruténium-komplexeket SKOV-3 petefészekrák és HCT116 vastagbélrák, míg az irídium-komplexet DU145 prosztaták és A549 tüdőrák sejtvonalakon is. Egyik esetben sem tapasztaltak 100 μ M-nál kisebb IC_{50} értéket, ami alapján a komplexek inaktívnak tekinthetők. A $[(\eta^5\text{-}Cp^*)Ir(\alpha\text{-alaha})Br]$ komplexszel valamint a referenciaként használt ciszplatinnal az A2780 sejtvonalon végzett sejtfelvételi vizsgálatok az igazolták, hogy a sejtek 2,4-szer több irídiumot vettek fel, mint platinát (44 ± 2

vs. 18 ± 3 pmol/ 10^6 sejt). Ez, az Ir komplex sejtmembránon való könnyű átjutására utal, egyezésben irodalmi eredményekkel [150], ugyanakkor azt igazolja, hogy az irídium vegyületnek a platinaétól eltérő lehet a hatásmechanizmusa, vagy csak korlátozott a lehetséges biológiai célpontokkal való kölcsönhatása.



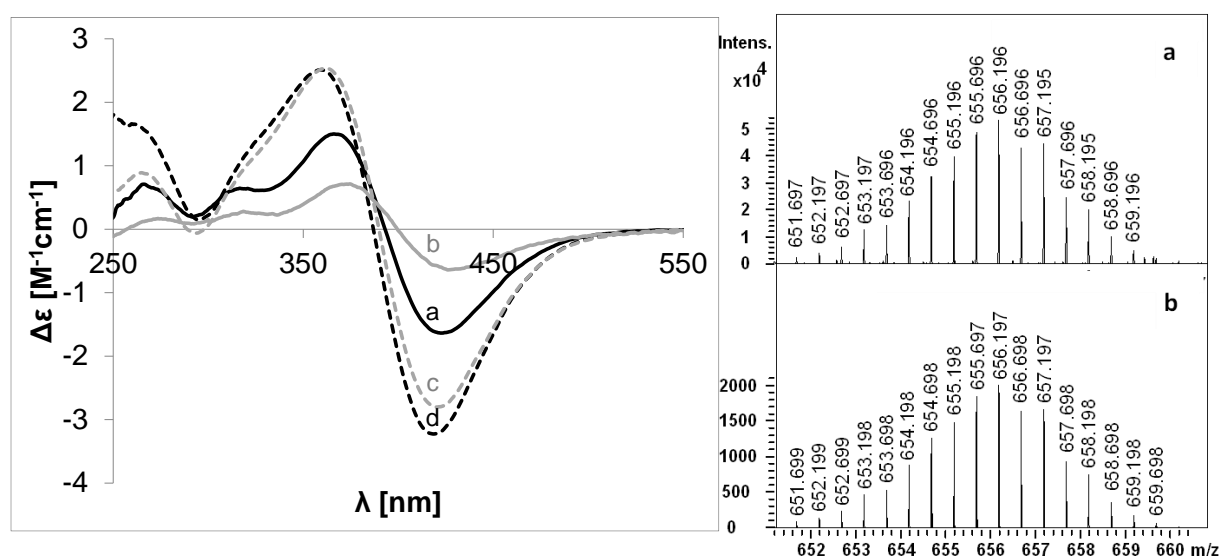
37. ábra A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_1)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]^+$ (balra) és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]_2(\mu^2\text{-}\alpha\text{-alahaH}_1)(\text{H}_2\text{O})\text{Br}]^+$ (jobbra) molekulaszervezetei.

5.2.2.4. Imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok komplexképző folyamatai [K3, K24-25]

A szervezetbe juttatott várhatóan rákellenes hatású fémkomplexek a vérérszumban nagy molekulatömegű fehérjékkel (HSA, HTf) is kölcsönhatásba kerülhetnek. Ezek a fehérjék a felületükön hisztidil oldalláncokat tartalmaznak, melyek részt vehetnek a szérumban szállítódó fémiontartalmú vegyületek megkötésében. A hisztidil oldallánc egyes konzervált peptidszekvenciák része is lehet; pl. a jól ismert hisztidil-alanil-valil (HAV) aminosav hármast tartalmazó szintetikus peptidok gátolják a sejtek adhéziós folyamatait és apoptotikus hatásukat is kimutatták [267,268]. Az imidazolgyűrűt tartalmazó hisztidil oldallánccal való kölcsönhatás felderítésére vizsgáltuk meg egy egyszerű modellként választott ligandum, az 1-metil-imidazol (*meim*, 22. ábra) valamint terminálisan védett, hisztidintartalmú oligopeptidek $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ -megkötő képességét. Részben egyedi mintás pH-metriás, NMR, UV-vis, MS módszerek kombinált alkalmazásával megállapítottuk, hogy lassú komplexképződési folyamatokban a *meim* hatékony liganduma a fémionnak, már 1:3 fémion ligandum arány mellett sincs pH 7,4-nél mérhető hidrolízis. A fiziológiás körülményekhez közelebb álló 0,20 M kloridion koncentráció alkalmazásakor ugyanakkor vegyes ligandumú $[\text{ML}_x\text{Cl}_{(3-x)}]^{(x-1)+}$ ($x = 1-2$) típusú részecskék képződését mutattuk ki oldatban, ami azt igazolja, hogy a kloridion mérhető mértékben kompetitora az ugyancsak egyfogó *meim* ligandumnak.

Ugyancsak tanulmányoztuk olyan összetettebb modellvegyületek (terminálisan védett oligopeptidek) és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ kölcsönhatását, amelyek három His egységet eltérő pozícióban tartalmaztak (Ac-HHH-NH₂, Ac-HAHH-NH₂, Ac-HAHAH-NH₂ és Ac-H*AH*AH*-NH₂; H* = N³-metil-L-hisztidil, 22. ábra). Habár az Ac-HHH-NH₂ esetén a csapadékképződés megakadályozta a további vizsgálatokat, a másik három ligandum lassú

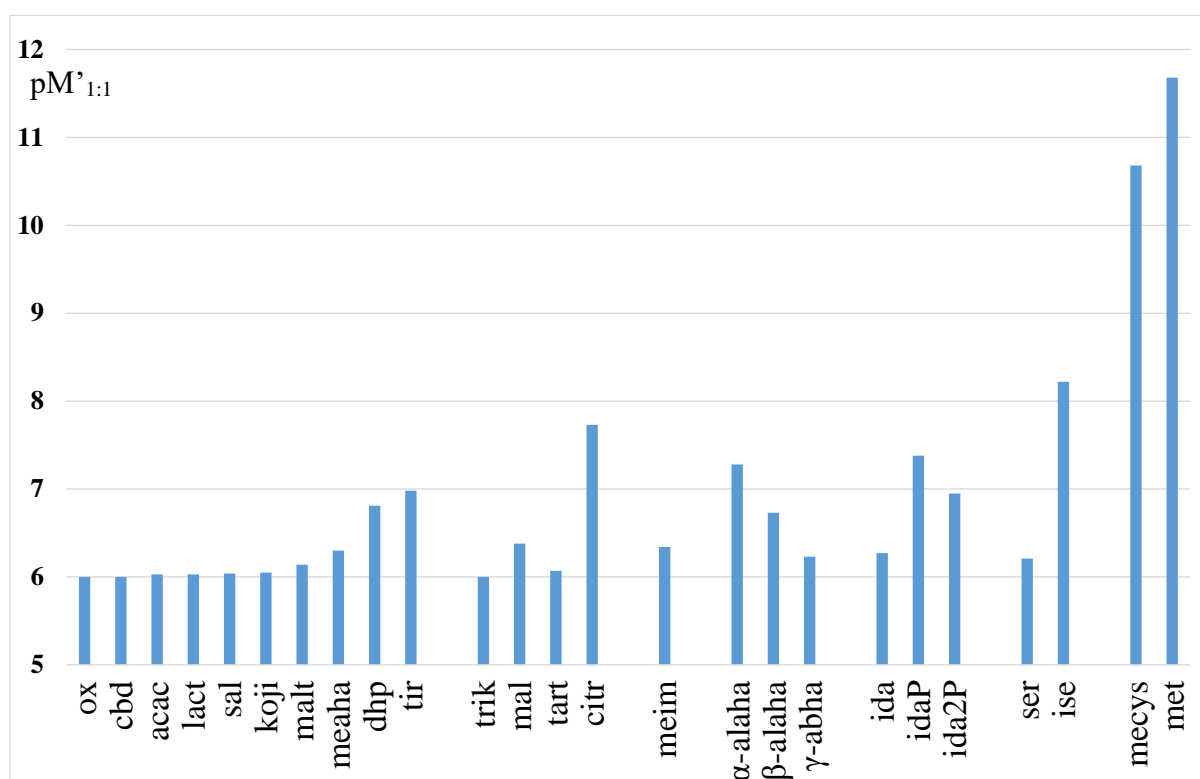
folyamatokban a három imidazolcsoportjával kötődik az 1:1 összetételű komplexekben a gyengén savas, semleges pH-tartományban. Mindez arra utal, hogy a His oldalláncok elhelyezkedésének nincs jelentős szerepe az Ac-HAHH-NH₂ és Ac-HAHAH-NH₂ fémion megkötésében fiziológias körülmények között. Az Ac-H*AH*AH*-NH₂ modell peptiddel kapott NMR és DFT eredmények is az imidazolgyűrű N¹ koordinációját támasztották alá. Az enyhén lúgos pH-tartományban a [(η⁶-*p*-cym)Ru]²⁺-Ac-HAHH-NH₂ és az -Ac-HAHAH-NH₂ oldatokban rögzített eltérő CD görbék a koordinációs módok eltérését sugallják; az előbbi rendszerben feltételezhető a peptidcsoport deprotonálódása és kötődése a fémionhoz. A szabad amino terminust tartalmazó HAVAHHH-NH₂ heptapeptid illetve a csak hisztaminszerű (NH₂,N_{im}) kötémódra képes modell, a HisAla organoruténium ionnal való kölcsönhatását vizsgálva és összehasonlítva, a CD spektrumok (38. ábra, balra) azonos lefutásából arra következtettünk, hogy a heptapeptiddel is hisztaminszerű kötémódú 1:1 komplex képződik igen lassú folyamatokban. ESI-MS mérések azt is igazolták, hogy fémion feleslege esetén [M₂LH₋₁Cl] is képződik (38. ábra, jobbra). A kétmagvú komplex összetétele közvetett módon a ligandum valamelyik amidcsoportjának deprotonálódását és így a második fémionhoz (N_{im},N_{amid}) kelát kialakításával való koordinálódását támasztja alá.



38. ábra A [(η⁶-*p*-cym)Ru]²⁺-HAVAHHH-NH₂ 1:1 arányú minta (pH = 2,65) (a), a [(η⁶-*p*-cym)Ru]²⁺-HAVAHHH-NH₂ 2:1 arányú minta (pH = 3,07) (b), a [(η⁶-*p*-cym)Ru]²⁺-HisAla 1:1 arányú minta (pH = 2,15) (c) és a [(η⁶-*p*-cym)Ru]²⁺-HisHis 1:1 arányú minta (pH = 2,59) (d) CD görbék (balra) valamint a [(η⁶-*p*-cym)Ru]²⁺-HAVAHHH-NH₂ 2:1 arányú minta ESI-MS spektrumának részlete (pH = 2,70) (a) és az [(M₂LH₋₁)Cl]²⁺ = [C₃₅H₄₉N₁₆O₇(RuC₁₀H₁₄)₂Cl]²⁺ (M = 1312,3931) kationra számolt izotópeloszlás (b) (jobbra).

5.2.3. Az oldategyensúlyi vizsgálatokba bevont ligandumok organoruténium megkötésének összehasonlító elemzése

Az 5.2.1. fejezetben az (O,O) koordinációra képes ligandumok organoruténium(II)-megkötése már összehasonlításra került az un. protonkiszorítási állandók elemzésével. Az előző fejezetekben megvizsgált különböző számú és minőségű donoratomot tartalmazó ligandumok fémionmegkötő hatékonyságának közvetlen jellemzésére a 4.5.1. fejezetben már definiált $pM'_{1:1}$ értékek szolgálnak, amelyek az adott fémion-ligandum rendszerekben pH 7,4-nél a ligandumhoz nem kötött (szabad vagy hidroxido komplexek formájában jelen levő) organoruténium kation mennyiségét (egyensúlyi koncentrációjának tízes alapú negatív logaritmusát) adják meg. Ezek az értékek a 39. ábrán láthatóak.



39. ábra. Néhány $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -ligandum rendszerre számolható $pM'_{1:1}$ érték. ($c_M = c_L = 1,0 \mu M$; pH = 7,4; 0,20 M KCl; 25,0 °C).

A 39. ábrán szereplő $pM'_{1:1}$ adatok értelmezéséhez érdemes megjegyezni, hogy a megadott ligandum és fémion koncentrációk mellett $pM'_{1:1} = 6$ esetén a fémion teljes mennyisége nincs komplexbe kötve, $pM'_{1:1} = 7$ esetén ez az érték már csak 10%, míg $pM'_{1:1} = 8$ esetén a fémion 1%-a nem komplexált. Az értékek elemzése alapján megállapítható, hogy a kétfogú (O,O) donor ligandumokra korábban tett megállapításokon túl (lásd 43-44. oldal), híg oldatban, az adott pH-n a nagy bázicitású donoratomokat tartalmazó *tir* is hatékony liganduma a fémionnak. A háromfogú O-koordinációra képes ligandumok kapcsán összehasonlítva a *citr* vagy *mal* anionok valamint a (COO^-,COO^-) kötés módú dikarbonsavak (oxH_2 és $cbdH_2$), a (COO^-,O^-) kötés módot létrehozó *lact* vagy a (COO^-,COO^-,COO^-) koordinációjú *trik* anion

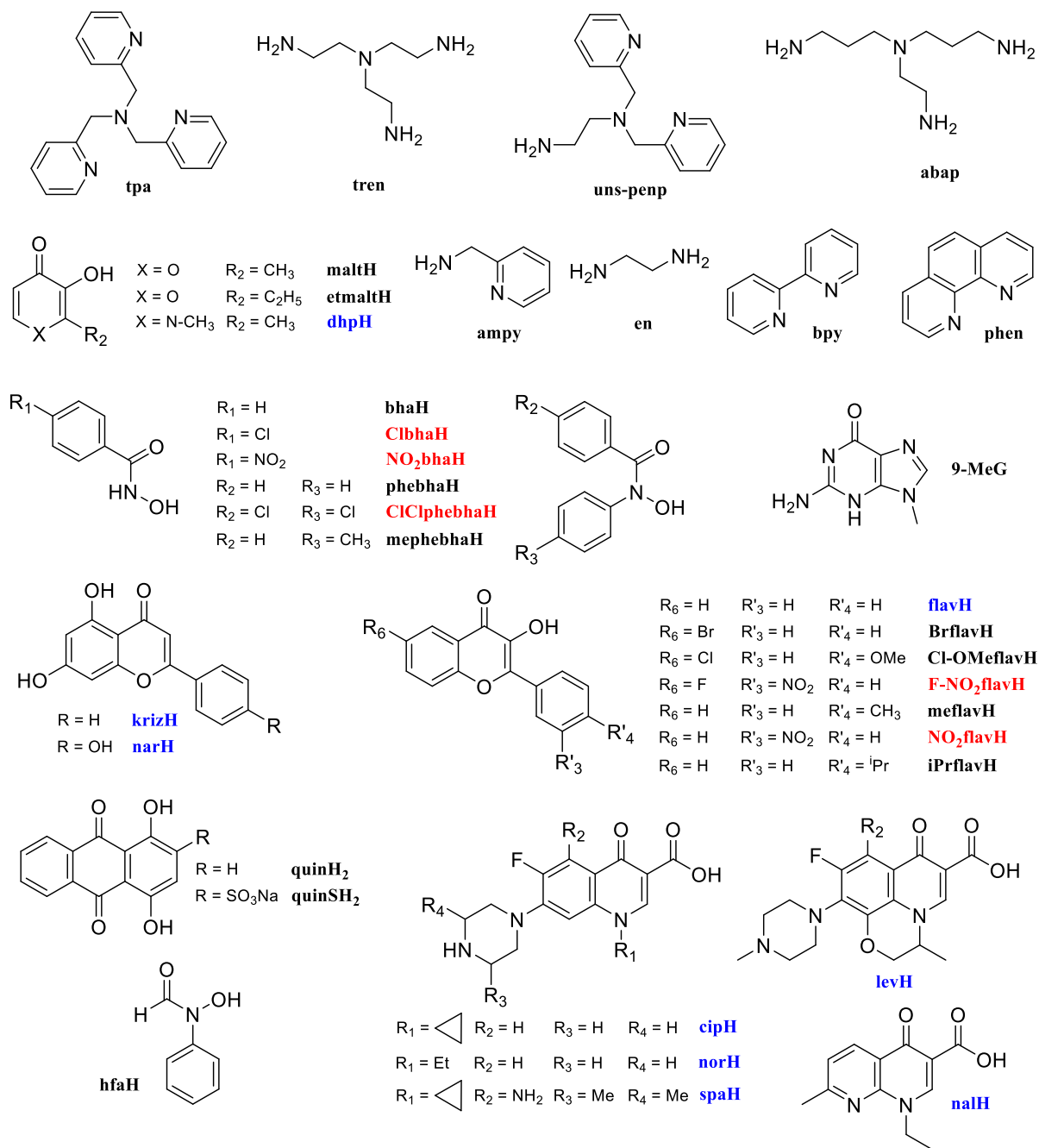
fémionmegkötő képességét, megállapítható, hogy az 5+6 tagú csatolt kelátgyűrűk képződésével létrejövő (COO^- , COO^- , O^-) koordináció kialakulásának lehetősége teszi igen hatékony kelátorrá a *citr* és kisebb mértékben a *mal* ligandumokat az organoruténium(II) kation számára. Az aminosavak közül az α -alaha \rightarrow γ -abha irányban történő fémionmegkötő képesség csökkenése korrelál a képződő (NH_2 , N_{hidr}) kelátok stabilitás csökkenésével, mely a gyűrűtagszám növekedésének a következménye. A karboxilát-foszfónát csere az *ida* és származékai (*idaP*, *ida2P*) esetén növeli utóbbiak organoruténium ion megkötési képességét, de az *idaP*-hez tartozó legnagyobb $\text{pM}'_{1:1}$ érték azt is mutatja, hogy az *ida2P*-ben a két foszfónátcsoport jelenléte, feltehetően sztérikus okok miatt, már kevésbé hatékony kelátot eredményez. A tioétertartalmú ligandumok kiugróan nagy $\text{pM}'_{1:1}$ értékei azt támasztják alá, hogy már a kis bázicitású tioétercsoport jelenléte is – csatolt kelátok részeként – kimagasló fémionmegkötést eredményez, ami a szoft karakterű fémion kéndonorhoz való nagy affinitásával értelmezhető.

5.3. Vegyes ligandumú Co(III) komplexek előállítása és vizsgálata

5.3.1. A Co(III) komplexek szintézise és analitikai jellemzése [K7, K15-18]

Koordinálódásra képes donoratomokkal is rendelkező rákellenes hatású nemfémes vegyületek szelektivitásának növelésére ígéretes megoldást nyújthat azok inert kobalt(III) komplexek formájában való szervezetbe juttatása. Az oxigénhiányos rákos szövetekben bekövetkezhet ezeknek a „prodrug” molekuláknak a szelektív redukciója, majd a képződő labilis Co(II) komplex disszociációja a gyógyszermolekula szabaddá válását eredményezheti. A megfelelő Co(III) komplexek kifejlesztéséhez fontos feltérképezni azokat a paramétereket, amelyek alapvetően befolyásolják ezen „prodrug” molekulák redoxi sajátságait. A szakirodalmi előzmények alapján a $4N+2O$ donoratom környezet biztosítja a megfelelő, a biológiai rendszerekben fennálló redukciós potenciál tartományhoz (-200 – (-400) mV) közel eső értékeket [16,74]. Annak felderítésére, hogy az N donoratomú ligandum(ok) fogszáma (4 vagy 2), a donoratomok minősége, a képződő kelátok száma és gyűrűmérete hogyan befolyásolja a redoxi tulajdonságokat négy tripodális tetraamint tartalmazó $[Co(4N)X_2]Cl$ ($4N = tren, tpa, uns-penp, abap$; $X = Cl^-, NO_2^-$) valamint $[Co(2N)_2Cl_2]Cl$ ($2N = en, ampy, bpy, phen$) általános összetételű prekursor komplexet preparáltunk (40. ábra). Ugyancsak előállítottunk olyan új, vegyes ligandumú komplexeket, amelyek koordinációs szférájában az N donor ligandum(ok) mellett önmagukban is bioaktív 2O donor (antibakteriális, illetve enzim inhibitor vagy effektív vas(III)-megkötő képessége révén rákellenes hatású) ligandumokat tartalmaznak. A tervezett kétfémes Co/platinafém komplexek ambidentát ligandumainak kialakításához szükséges 2O donor, építőegységként használni tervezett kelátképzőkkel is előállítottunk és vizsgáltunk vegyületeket.

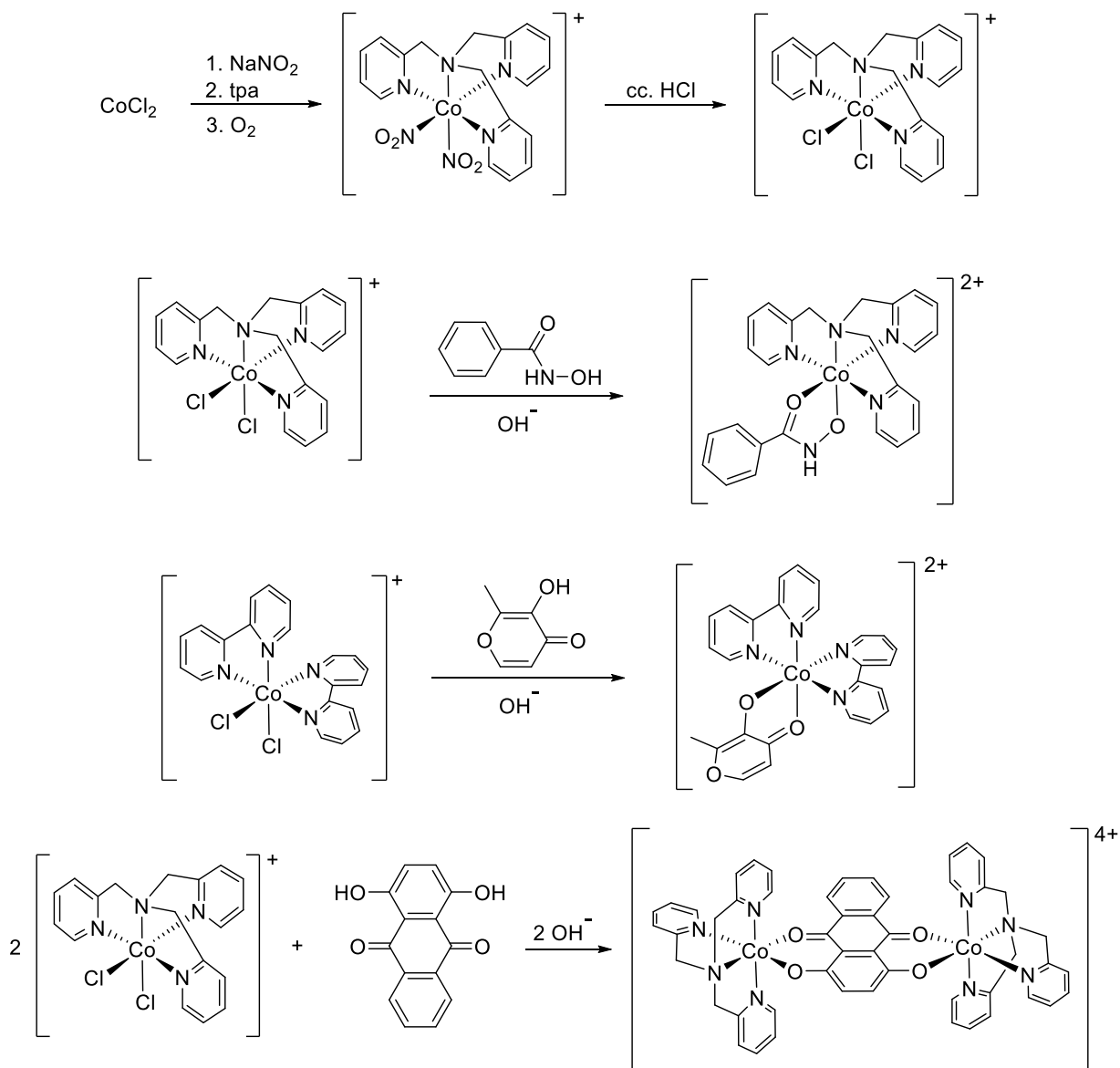
A kereskedelmi forgalomban nem elérhető 2O ligandumok (40. ábra) szintézisének fő lépéseit a Kísérleti részben már bemutattam, a részleteket és analitikai jellemzésüket a megfelelő közleményeink tartalmazzák. A $[Co(4N)(2O)]X_2$ ($4N = tren, tpa$; $X = Cl^-, ClO_4^-, BF_4^-, PF_6^-$) valamint $[Co(2N)_2(2O)]X_2$ ($2N = en, ampy, bpy, phen$; $X = Cl^-, ClO_4^-$) komplexek és prekursoraik előállításának általános menetét egy-egy példával a 3. sémán mutatom be. A $[Co(2N)_2Cl_2]Cl$ prekursorok előállításakor a koordinációs szférában található kloridionok elhelyezkedésétől függően az oldatokban *cisz* és *transz* izomerek vannak egymással egyensúlyban. A klorido komplex 2O ligandummal való reakciója hatására a koordinációs szférában történő átrendeződéssel azonban ezek az egyensúlyok a vegyes ligandumú komplexképződés irányába tolhatók el. A szintézisek során víz vagy metanol oldószert használtunk, a meglehetősen inert komplexek kialakulását több órás melegítéssel valamint a felszabaduló proton bázissal való megkötésével segítettük elő. A komplexek szilárdan való kinyeréséhez nagy térkitöltésű anionokat használtunk. A flavonoláto komplexek esetén a me-



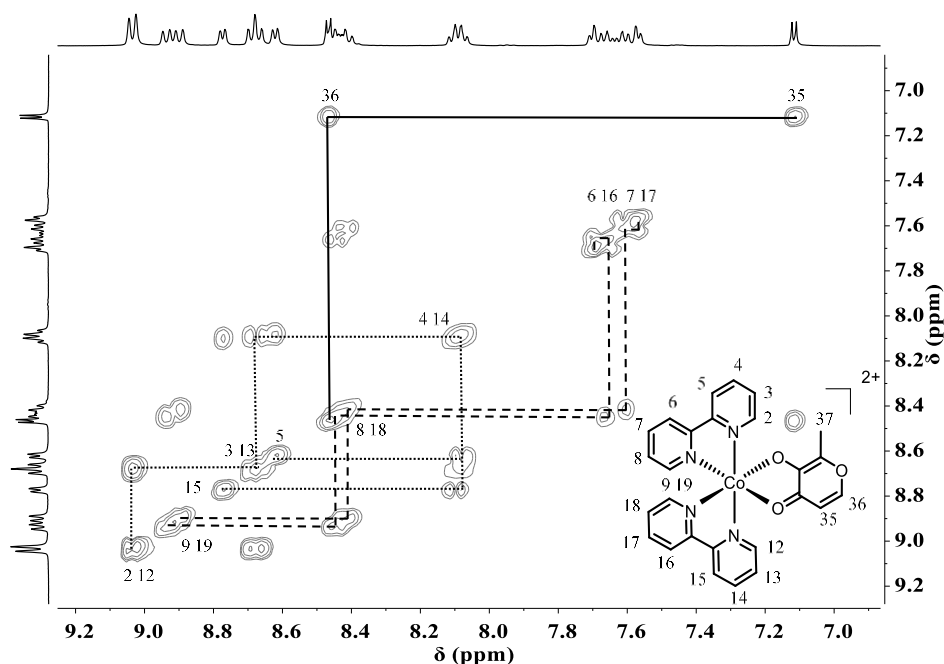
40. ábra A kobalt(III) prekursorok és 2O ligandumot is tartalmazó komplexeik képzésére használt (bio)molekulák semleges formáinak szerkezeti képletei és a dolgozatban használt névrövidítései. A névrövidítések végén szereplő H-ek a feltüntetett szerkezetre vonatkozóan a disszociációs protonok számára utalnak. Színekódok: piros – a kutatáshoz kifejlesztett új molekula; kék – endogén/igazolt biológiai hatású vegyület; fekete – kémiai modellvegyület.

tanolos reakcióelegy vízre való cseréje tette lehetővé egységes termék elkülönítését. A szilárd komplexek jellemzésére az elemanalízis és MS mellett elsősorban NMR-t használtunk. Az *en* vagy *tren*-tartalmú vegyületek esetén szinte minden esetben a teljes jel hozzárendelés megtörtént az NMR spektrumokban, mert a 2O ligandumok döntően aromás protonokat

tartalmaztak. A *bpy*-, *phen*- és *tpa*-tartalmú komplexek spektrumaiban az aromás tartománybeli jelentős jelátfedések miatt 2D technikákat is alkalmaztunk. Szemléltetésképpen a 41. ábrán a $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$ COSY spektrumának aromás tartományát mutatom be. Az ábrán három különböző spinrendszer azonosítható, melyek a *malt*, és a két *bpy* ligandum gyűrűprotonjaihoz rendelhetők. Az aszimmetrikus *malt* koordinálódása a két *bpy* megfelelő protonjainak kémiai árnyékoltságát nem azonos módon változtatja meg, ami az adott kémiai eltolódás értékek kismértékű eltérését eredményezi a spektrumban.



3. séma A prekursor valamint az egy- és kétmagú komplexek általános szintézisútja a $[\text{Co}(\text{tpa})\text{Cl}_2]^+$, a $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{bha})]^{2+}$, a $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{malt})]^{2+}$ és a $[\text{Co}(\text{tpa})_2(\text{quin})]^{4+}$ kationok példájával szemléltetve.



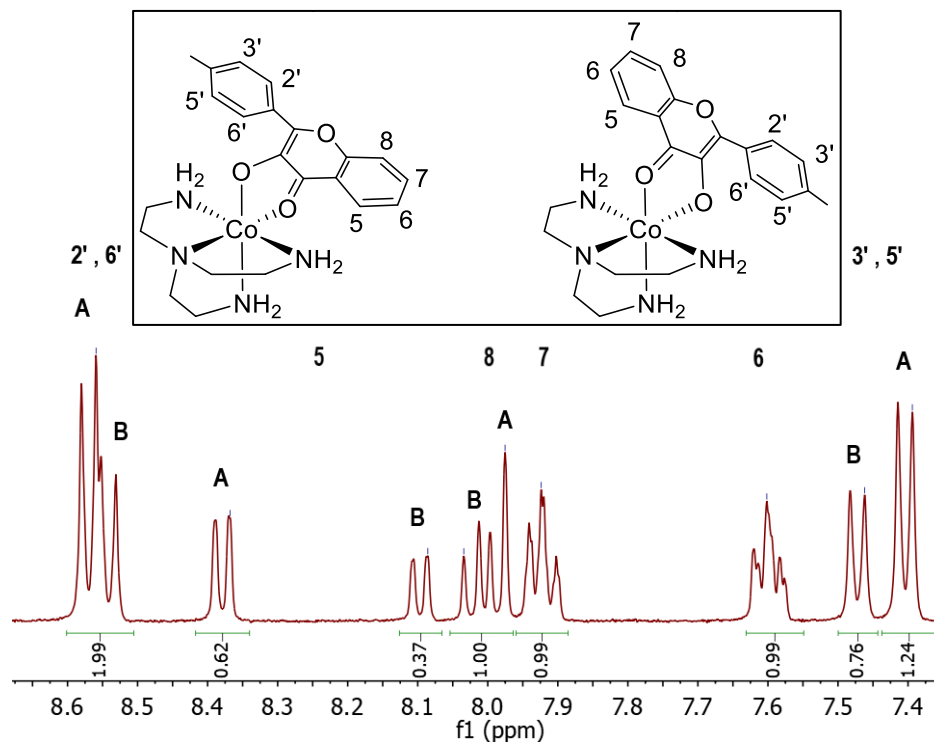
41. ábra A $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$ COSY spektrumának aromás tartománya d^6 -DMSO-ban (a folytonos vonal a *malt*, a szaggatott illetve pontozott vonalak a két *bpy* gyűrűprotonjai által alkotott spinrendszereket jelölik).

5.3.2. A Co(III) komplexek izomériája [K7, K15-18]

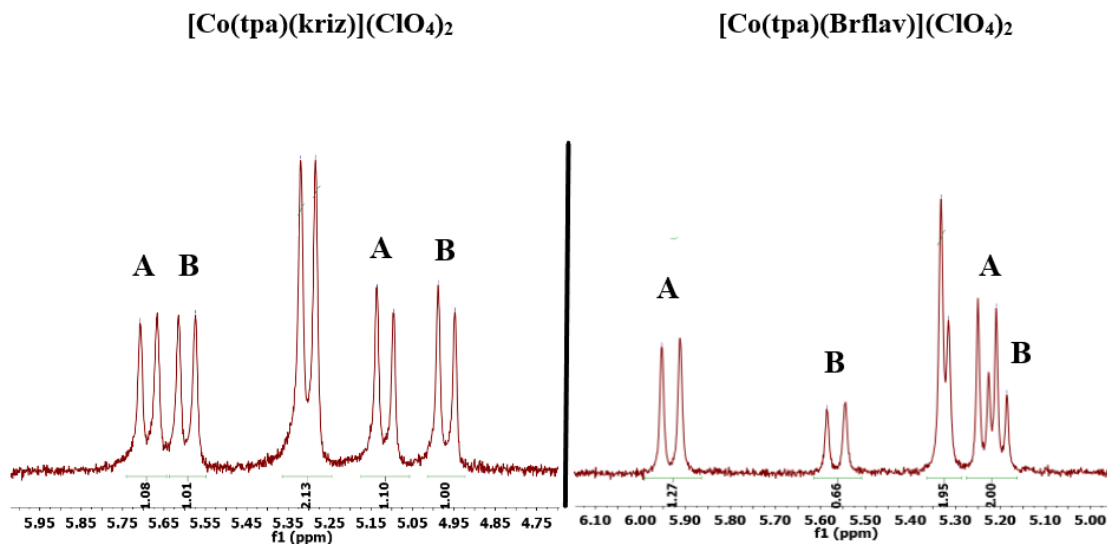
Az aszimmetrikus 2O ligandumot tartalmazó $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{2+}$ ($4\text{N} = \text{tren}, \text{tpa}$) típusú komplexek oldatában két geometriai izomer (*cisz* és *transz*) lehet jelen a négyfogú N-donor ligandum apikális N-jének és a 2O ligandum koordinálódó, eltérő O donoratombjai térállása alapján [73,74], melyek a lassú ligandumcsere következtében megkülönböztethetőek az NMR spektrumban. Reprezentatív példaként a 42. ábrán bemutatott spektrumban mindkét izomer (A és B) jeleinek hozzárendelése látható, melyhez COSY méréseket is végeztünk. Az azonos kémiai környezetben levő 3' és 5' protonok mindkét izomerben egy-egy dublettet adnak a 7,4–7,5 ppm tartományban, a jel integrálok alapján az A és B izomer aránya $\sim 1:0,6$. A 2' és 6' protonokhoz rendelhető ugyancsak egy-egy dublett esetén már jelentős azok átfedése a 8,5–8,6 ppm tartományban. A koordinálódó O-donoratomoktól legtávolabb eső, a flavonolváz 6 és 7 hidrogénjeinek a jelei lényegében nem válnak el egymástól a két izomerben, de felhasadásuk alátámasztja az izomerek meglétét. A 5 helyzetű protonok esetén tapasztalható a legnagyobb eltérés a kémiai eltolódás értékekben (8,10 és 8,38 ppm), mely a ligandumhoz kötődő $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ egység térbeli közelsége miatti legnagyobb árnyékoltság eltérést okozó hatásával értelmezhető a két izomerben.

A $[\text{Co}(\text{tpa})(2\text{O})]^{2+}$ összetételű komplexekben az izomer arányok meghatározására elsősorban a *tpa* ligandumok CH_2 -csoportjai NMR jeleinek vizsgálata adott felvilágosítást. A 43. ábra az A és B izomerekhez tartozó jelek jelentős aránykülönbségét szemlélteti. A vizsgált

$[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{2+}$ ($4\text{N} = \text{tren}, \text{tpa}$; $2\text{O} = \text{hidroxamát}, \text{flavonolát}, \text{kinolonát}$) komplexekben az A:B izomer arány az 1:1 – 1:7 tartományban változott.



42. ábra A $[\text{Co}(\text{tren})(\text{meflav})]^{2+}$ kation két izomerjének (A és B) szerkezete és ^1H NMR spektrumának aromás tartománya d^6 -DMSO-ban.

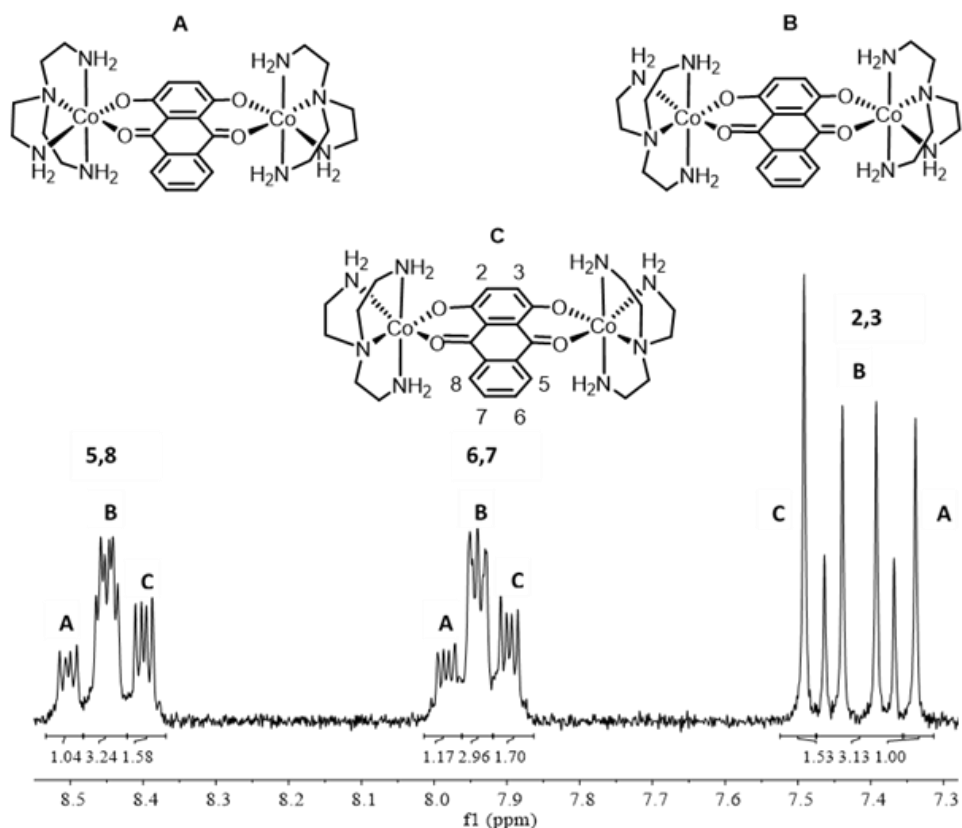


43. ábra A $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{kriz})](\text{ClO}_4)_2$ és $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{Brflav})](\text{ClO}_4)_2$ oldatában eltérő arányban jelen levő A és B izomerek NMR jelei.

A már említett $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{2+}$ ($2\text{N} = \text{en}, \text{bpy}, \text{phen}$) általános összetételű komplexek esetén két optikai izomer képződése lehetséges, amelyek jelenléte nem okoz jelduplázódást az

^1H NMR spektrumokban. Ha azonban a 2N ligandum aszimmetrikus (pl. *ampy*), akkor itt is eltérő NMR spektrális viselkedéssel rendelkező összesen négy geometriai izomer képződhet.

A quinH₂ ligandummal képződő kétmagvú $[(\text{Co}(4\text{N}))_2(\text{quin})]^{4+}$ (4N = *tren*, *tpa*) komplexekkel összesen három geometriai izomer jöhet létre, melyek közül kettő szimmetrikus egy pedig aszimmetrikus szerkezetű. A lehetséges szerkezeteket és a $[(\text{Co}(\text{tren}))_2(\text{quin})]^{4+}$ kationra az egyes izomerekhez asszignálható NMR jeleket a 44. ábra mutatja be. A beazonosítást megkönnyítette, hogy a tren ligandum protonjai csak az NMR spektrum alifás tartományában rezonálnak. Amíg a 2 és 3 jelű gyűrűprotonok a szimmetrikus szerkezetű A és C izomerekben azonos kémiai környezetben vannak, így szingulettet adnak a spektrumban, addig az aszimmetrikus B izomerben egymással csatolva egy AB kvartettet hoznak létre. A három izomer előbbi jeleinek integrálarányát összehasonlítva megállapítható, hogy az aszimmetrikus szerkezetű B izomer képződik a legnagyobb mennyiségben.

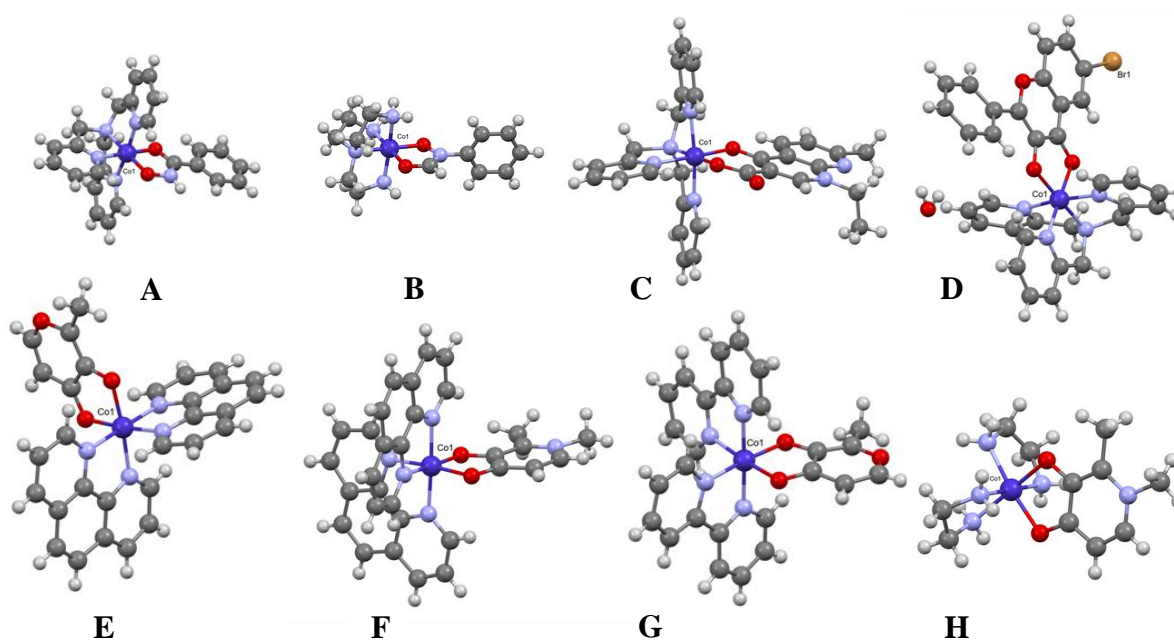


44. ábra A $[(\text{Co}(\text{tren}))_2(\text{quin})]^{4+}$ kation lehetséges szimmetrikus (A, C) és aszimmetrikus (B) geometriai izomerjeinek szerkezetei és a D_2O -ban rögzített ^1H NMR spektrumának aromás tartománya a jel hozzárendelésekkel.

5.3.3. Az új ligandumok és a Co(III) komplexek molekulászerkezete [K7, K15-18]

Az újonnan előállított NO_2flavH , MeflavH valamint a gskH ligandumok oldataiból sikerült egykristályokat növesztenünk. A meghatározott molekulászerkezetek is egyértelműen igazolták sikeres szintézisüket. A prekursorok és a vegyes ligandumú Co(III) komplexek közül

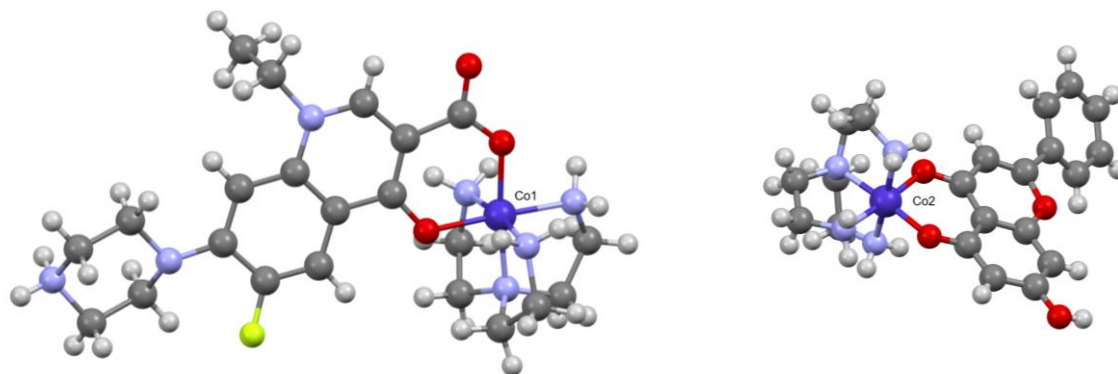
ugyancsak több esetben tudunk röntgendiffrakciós analízisre is alkalmas egykristályokat elkülöníteni, így elsőként határoztuk meg a $[\text{Co}(\text{uns-penp})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ illetve $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]\text{X}_2$ ($4\text{N} = \text{tren}, \text{tpa}$; $2\text{O} = \text{hidroxamát}, \text{flavonolát}, \text{kinolonát}$) és $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]\text{X}_2$ ($2\text{N} = \text{bpy}, \text{phen}$; $2\text{O} = \text{malt}, \text{dhp}$) általános összetételű vegyületek 19 képviselőjének a molekulászerkezetét. A vegyes ligandumú $\text{Co}(\text{III})$ komplexek a várt oktaédes szerkezetűek (45. ábra), az O/N–Co–N/O kötésszögek ($86\text{--}95^\circ$ illetve $177\text{--}183^\circ$) alapján enyhén torzult geometriájúak. Valamennyi esetben a koordinálódó flavonoláto, kinolináto és hidroxamáto ligandumok OH csoportjuk deprotonálódásával hoznak létre öt- vagy hattagú kelátot a fémmionnal. A vizsgált komplexekben a $\text{C}=\text{O}\cdots\text{Co}$ kötéstávolságok ($1,89\text{--}1,92 \text{ \AA}$) szignifikánsan nagyobbak voltak mint a $\text{C}\text{--}\text{O}\cdots\text{Co}$ kötéstávolságok ($1,87\text{--}1,91 \text{ \AA}$) és a CCDC 5.41 verziószámú adatbázisában szereplő hasonló fémvegyületek megfelelő adatainak ($\text{C}=\text{O}\cdots\text{M} = 2,14(15) \text{ \AA}$; $\text{C}\text{--}\text{O}\cdots\text{M} = 2,02(17) \text{ \AA}$) alsó tartományába esnek. A megvizsgált szerkezetekben az $\text{O1}\text{--}\text{Co}\text{--}\text{O2}$ kötésszögek rendre 90° -nál kisebbnek adódtak, míg a $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{nal})]^{2+}$ komplexben ez az érték $93,2^\circ$ volt. Az eltérés a képződő kelátgyűrűk tagszámával értelmezhető: amíg az előbbi ligandumok öt-, a *nal* hattagú kelátot képez a fémmionnal.



45. ábra A $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{hfa})]^{2+}$ (A), a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{hfa})]^{2+}$ (B), a $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{nal})]^{2+}$ (C), a $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{Brflav})]^{2+}$ (D) valamint a Λ - $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{malt})]^{2+}$ (E), Δ - $[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{dhp})]^{2+}$ (F), Λ - $[\text{Co}(\text{bipy})_2(\text{malt})]^{2+}$ (G) és a Δ - $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{dhp})]^{2+}$ (H) kationok molekulászerkezetei (a jobb átláthatóság kedvéért az ellenionokat nem tüntettem fel).

Összhangban az elemanalízis eredményekkel, a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{meflav})]^{2+}$ és a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{iPrflav})]^{2+}$ kationok vegyes Cl^- és ClO_4^- ellenionokkal míg a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{nor})]^{2+}$ ion Cl^- és PF_6^- anionokkal kristályosodott. Az utóbbi vegyület esetén két kation volt az elemi cellában, de a cella a várt négy ellenion helyett ötöt tartalmazott. Ez alapján azt feltételeztük, hogy a kristályban a két koordinálódó norfloxacin anion közül az egyik valamelyik N donoratomján protonált állapotú. Hasonlóan összetett, két kationt és két Cl^- illetve ClO_4^-

elleniont magában foglaló elemi cellájú egykristályt különítettünk el a *tren*-t és krizint tartalmazó oldatból (46. ábra).

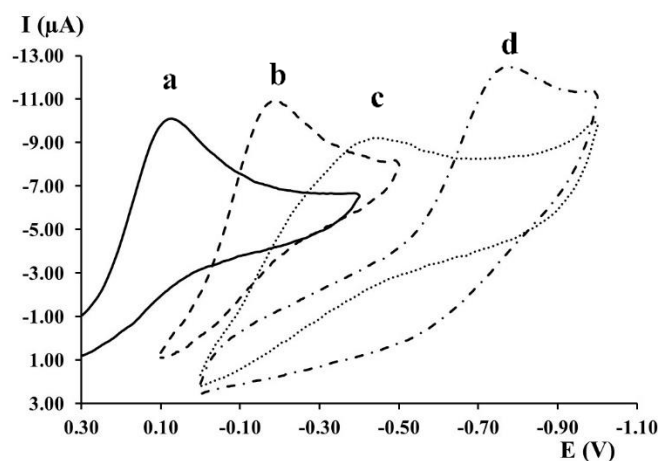


46. ábra A $[\text{Co}(\text{tren})(\text{norH})]^{3+}$ (balra) és a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{kriz})]^{2+}$ kationok (jobbra) molekulaszervezetei (a jobb átláthatóság kedvéért az ellenionokat és az oldószer molekulákat nem tüntettem fel).

5.3.4. A Co(III) komplexek redoxi tulajdonságai [K7, K15-18]

Az előzőekben bemutatott és jellemzett 4N és 2O donoratomú Co(III) komplexek redukálhatóságát számos tényező, pl. a koordinálódó donoratomok minősége, bázicitása, a képződő kelátok száma és gyűrűmérete, a komplexbeli ligandumok esetleges szubsztituenseinek a változtatása is befolyásolja, ami így a várhatóan hipoxia-aktivált komplexek redoxi sajátságainak finomhangolását teszi lehetővé. A ciklikus voltammetriás mérések során az oldatbeli részecskék (szabad ligandumok vagy Co(III) komplex kationok) redukciójával a katódos csúcspotenciál (E_{pc}) értékét mértük, majd a mintát oxidálva az anódos csúcspotenciált (E_{pa}) határoztuk meg. Irreverzibilis vagy nagyon lassú oxidációs folyamatoknál az E_{pa} meg sem jelenik a voltammogrammon. Valamely fém oxidáltabb és redukáltabb formáját tartalmazó adott ligandumú komplexek esetén minél kisebb (negatívabb) a meghatározott E_{pc} értéke, annál nagyobb a különbség a fémion oxidáltabb és redukáltabb formáját tartalmazó komplexek stabilitásában az előbbi javára. Ez azt jelenti, hogy minél kisebb az E_{pc} értéke a vizsgált Co(III) komplexek esetén, annál stabilabb, nehezebben redukálható lesz a tanulmányozott vegyület. Az E_{pc} értékének növekedése mögött a redukció során képződő Co(II) komplex forma megnövekedett stabilitása vagy a kiindulási Co(III) komplex kisebb stabilitása egyaránt állhat.

A szabad ligandumok közül a NO_2flavH , $\text{F-NO}_2\text{flavH}$, valamint a kétmagvú komplexeket képező quinH_2 és quinSH_2 ligandumok vizsgálatokor tapasztaltunk redoxi aktivitást. A flavonolok esetén a -900 mV körül jelentkező, a nitrocsoport redukciójával értelmezhető E_{pc} nem zavarta a Co(III) komplexek vizsgálatát. Egyezésben szakirodalmi adatokkal [269,270], mindkét quinizarin ligandummal reverzibilis redoxi folyamatokat detektáltunk a -450 – (-800) mV tartományban, melyek ugyancsak jól elkülönültek a komplexek tanulmányozásakor detektált Co(III)/Co(II) átmenetektől (lásd később).



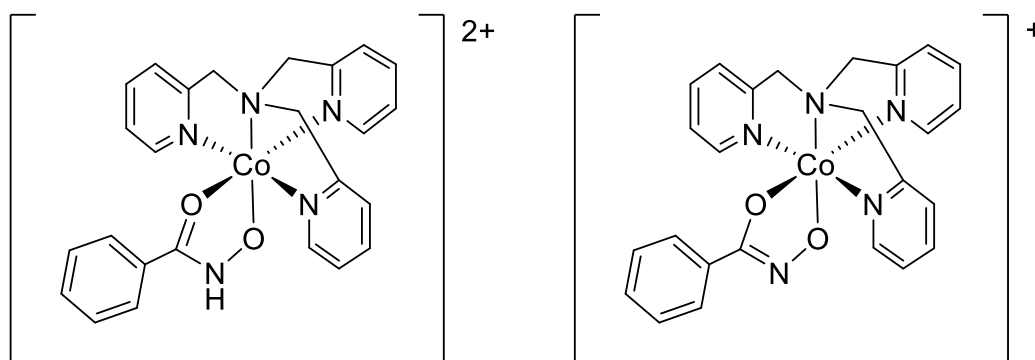
47. ábra A $[\text{Co}(\text{tpa})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (a), $[\text{Co}(\text{uns-penp})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ (b), $[\text{Co}(\text{tren})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (c) és a $[\text{Co}(\text{abap})\text{Cl}_2]\text{ClO}_4$ (d) ciklikus voltammogramjai, $\text{Ag}/\text{AgCl}/3\text{M NaCl}$ referencia elektródhoz viszonyítva, vizes közegben ($v = 200 \text{ mV/s}$, $c_M = 1,0 \text{ mM}$, $I = 0,20 \text{ M KNO}_3$).

A 4N donor ligandum hatásának feltérképezésére részletesen vizsgáltuk négy tripodális tetraamin $[\text{Co}(4\text{N})\text{X}_2]\text{Y}$ ($4\text{N} = \text{tren}, \text{tpa}, \text{uns-penp}, \text{abap}$; $\text{X} = \text{H}_2\text{O}, \text{Cl}^-, \text{NO}_2^-$; $\text{Y} = \text{Cl}^-, \text{ClO}_4^-$) általános összetételű prekursor komplexeinek a redoxi tulajdonságait. Valamennyi vegyület esetében a fémion irreverzibilis redukcióját tapasztaltuk (47. ábra). A meghatározott katódos csúcspotenciál értékeket (E_{pc}) összehasonlítva (8. táblázat) megállapítható, hogy a legnagyobb E_{pc} érték a *tpa* esetén detektálható. Ez, a ligandum σ -donor, π -akceptor sajátosságával értelmezhető, amely következtében itt alakul ki a legkisebb elektronsűrűség a központi $\text{Co}(\text{III})$ ionon. Egy piridilcsoportot aminocsoportra cserélve, az *uns-penp* komplexében mintegy 250 mV-os E_{pc} csökkenés tapasztalható, míg a három alifás N-donort tartalmazó *tren* esetén további 250 mV-os csökkenés mutatja a $\text{Co}(\text{III})$ komplex stabilitásának növekedését a $\text{Co}(\text{II})$ forma rovására. Az *abap* esetén megfigyelt nagyon kis E_{pc} érték további stabilitás növekedésre utal, ami a komplexben képződő (5+6+6) csatolt kelátok kisebb feszülésével és/vagy ezen tripodális ligandum összbázicitásának növekedésével értelmezhető [271]. Az E_{pc} alapján az *abap* komplex bioredukciója valószínűleg nem történhet meg. A komplexek koordinációs szférájában a kloridionokat nitritionra cserélve az E_{pc} értékek jelentős csökkenését tapasztaltuk, amit a nitrition nagyobb bázicitásával, jobb elektrondonor tulajdonságával értelmeztünk.

2O donor modellként hidroxamátokat választva ugyancsak megvizsgáltuk, hogy egy adott ligandumcsalád esetén a protonáltság és a szubsztituensek hogyan befolyásolják a vegyes ligandumú $\text{Co}(\text{III})$ komplex redukálhatóságát. A 8. táblázat adatait elemezve megállapítható, hogy a primer hidroxamátok közül a *bha* ligandummal előállított hidroxamátó és hidroximátó (bhaH_{-1}) komplexek (48. ábra) közül az utóbbiak mind *tren* mind *tpa* komplexeik formájában túl stabilak, ugyanakkor a $[\text{Co}(\text{tpa})\text{bha}]^{2+}$ E_{pc} értéke a bioredukcióhoz megkívánt potenciál tartományba esik.

8. táblázat Vegyes ligandumú kobalt(III) komplexek E_{pc} értékei Ag/AgCl/3M NaCl és normál hidrogénelektrodra (H_2/H^+) vonatkoztatva.

Komplex	E_{pc} (mV) Ag/AgCl/ 3M NaCl	E_{pc} (mV) H_2/H^+
[Co(tren)Cl ₂]Cl	-439	-230
[Co(tpa)Cl ₂]Cl	72	281
[Co(uns-penp)(H ₂ O)Cl]Cl ₂	-182	27
[Co(abap)Cl ₂]ClO ₄	-773	-564
[Co(tren)(NO ₂) ₂]Cl	-568	-359
[Co(tpa)(NO ₂) ₂]Cl	-175	34
[Co(tren)(bha)](ClO ₄) ₂	-780	-571
[Co(tren)(bhaH ₋₁)]ClO ₄	-999	-790
[Co(tren)(Clbha)](ClO ₄) ₂	-782	-573
[Co(tren)(NO ₂ bha)](ClO ₄) ₂	-726	-517
[Co(tren)(phebha)](ClO ₄) ₂	-572	-363
[Co(tren)(ClClphebha)](ClO ₄) ₂	-570	-361
[Co(tren)(mephebha)](ClO ₄) ₂	-550	-341
[Co(tpa)(bha)](ClO ₄) ₂	-427	-218
[Co(tpa)(bhaH ₋₁)](ClO ₄)	-687	-478
[Co(tpa)(phebha)](ClO ₄) ₂	-224	-15
[Co(en) ₂ Cl ₂]Cl	-367	-158
[Co(ampy) ₂ Cl ₂]Cl	-108	101
[Co(phen) ₂ Cl ₂]Cl	90	299
[Co(bpy) ₂ Cl ₂]Cl	142	351

**48. ábra** A hidroxamátó $[Co(tpa)(bha)]^{2+}$ (bal) és a hidroximátó ligandumú $[Co(tpa)(bhaH_{-1})]^{+}$ (jobb) kationok szerkezeti képletei.

Az összeségében túl negatív E_{pc} értékkel jellemezhető $[Co(tren)bha]^{2+}$ komplexekben a hidroxamát fenilcsoportját para helyzetben szubsztituálva (*Clbha*, *NO₂bha*) csak a nitro szubsztituenssel észleltük az E_{pc} kismértékű növekedését. A szekunder *phebha* komplexe

esetén azonban már több mint 200 mV-os elmozdulást tapasztaltunk a bioredukció szempontjából kedvező irányba. Az N-fenilcsoport további módosítása (*CIClphhebha*, *mephebha*) számottevően már nem befolyásolta a kobalt(III) komplexek redukálhatóságát.

Mivel egyes tripodális tetraamin ligandumú Co(III) komplexek a lehetséges bioredukció szempontjából túl stabilnak bizonyultak, megvizsgáltuk a $4N \rightarrow 2 \times 2N$ ligandumcsere hatását a modell vegyes ligandumú Co(III) komplexek redoxi sajátságaira. A 2N ligandum donoratomjai típusa szerepének tisztázására *en*, *ampy*, *bpy* and *phen* ligandumú komplexeket állítottunk elő. A 8. táblázat adatait elemezve megállapítható, hogy mind az alifás (*tren* vs. 2 en) mind az aromás (*tpa* vs. 2 bpy) N-donor ligandumokkal az E_{pc} értékek a pozitívabb tartományba tolhatók el $2 \times 2N$ koordináció esetén, ami az adott vegyület – a csatolt kelátok hiánya miatti – kisebb stabilitásával értelmezhető. A $2 \times 2N$ típusú Co(III) komplexeknél is megfigyelhető, hogy az alifás N-donor(ok) viszontkoordinációra képes aromás N-donor(ok)ra való cseréje ($en \rightarrow ampy \rightarrow phen, bpy$), a redukció után képződő Co(II) forma nagyobb stabilitása miatt, az E_{pc} értékek fokozatos növekedését és a *phen*- és *bpy*-tartalmú vegyületek esetén a redoxi reakció reverzibilitását okozza (az E_{pa} értékek nem szerepelnek a 8. táblázatban).

9. táblázat Vegyes ligandumú kobalt(III) komplexek katódos (E_{pc}) és – ahol az regisztrálható volt – anódos (E_{pa}) csúcspotenciál értékei normál hidrogénelektrodra (H_2/H^+) vonatkoztatva.

Komplex	E_{pc}	E_{pa}
	(mV)	
	(H_2/H^+)	
$[Co(en)_2(malt)](ClO_4)_2$	-295	–
$[Co(phen)_2(malt)](ClO_4)_2$	250	437
$[Co(phen)_2(etmalt)](ClO_4)_2$	253	437
$[Co(phen)_2(dhp)](ClO_4)_2$	41	–
$[Co(bpy)_2(malt)](ClO_4)_2$	212	358
$[Co(bpy)_2(etmalt)](ClO_4)_2$	223	352
$[Co(bpy)_2(dhp)](ClO_4)_2$	46	–
$[Co(ampy)_2(malt)](ClO_4)_2$	-124	–
$[Co(tren)(malt)](ClO_4)_2$	-370	–
$[Co(tren)(etmalt)](ClO_4)_2$	-383	–
$[Co(tren)(dhp)](ClO_4)_2$	-473	–
$[Co(tpa)(etmalt)](ClO_4)_2$	-149	–
$[Co(tpa)(dhp)](ClO_4)_2$	-250	–
$[Co(tpa)(malt)](ClO_4)_2$	-108	–
$[Co(phen)_2(bha)](ClO_4)_2$	306	406
$[Co(bpy)_2(bha)](ClO_4)_2$	206	354

A 9. táblázatban az önmagukban is biológiai hatással rendelkező, kiváló vas(III)-megkötő *dhp* és szerkezeti analógjai, a *malt* és *etmalt* vegyes ligandumú 2x2N és 4N típusú Co(III) komplexeinek katódos és anódos csúcspotenciál értékei szerepelnek. A *malt*-tartalmú vegyületek redoxi sajátságainak vizsgálata azért is indokolt volt, mert ez a ligandumot kiindulási vegyületként használtuk a későbbiekben bemutatásra kerülő ambidentát, kelátképző ligandumok egyik típusa előállítására.

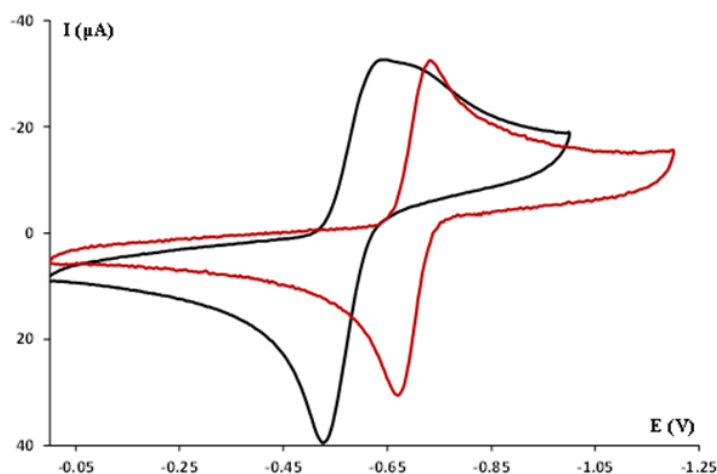
A megelőzőekben már említett összefüggéseken túl a 9. táblázat adatai is alátámasztják, hogy egy adott 2O donor ligandum komplexei közül a csatolt kelátokat kialakítani képes tripodális aminok (*tren*, *tpa*) vegyületei sokkal jobban képesek a fémion +3-as oxidációs számának a stabilizálására mint a kétfogú 2N ligandumok. A *malt*, *etmalt* és *dhp* azonos N donor kelátképzővel alkotott komplexeinek redukálhatósága a *malt* ~ *etmalt* >> *dhp* sorrendben csökken. Ez a trend, vagyis a Co(III) forma növekvő stabilitása, megegyezik az O-donor ligandumok savi disszociációs állandóinak növekvő sorrendjével ($pK_{\text{maltH}}: 8,44$; $pK_{\text{etmaltH}}: 8,49$; $pK_{\text{dhpH}}: 9,78$), a komplexben kötődő O-donor ligandumok növekvő bázicitásával. Az is megfigyelhető, hogy a 2O donor ligandum cseréje (pl. *etmalt/dhp*) jobban megváltoztatja az E_{pc} értékeket 2x2N ligandumú vegyületekben, mint a tripodális ligandumot tartalmazókban, ami ugyancsak szempont lehet a redoxi sajátságok szabályozásakor.

10. táblázat Vegyes ligandumú kobalt(III) komplexek katódos (E_{pc}) és anódos (E_{pa}) csúcspotenciál értékei normál hidrogénelektrodra (H_2/H^+) vonatkoztatva.

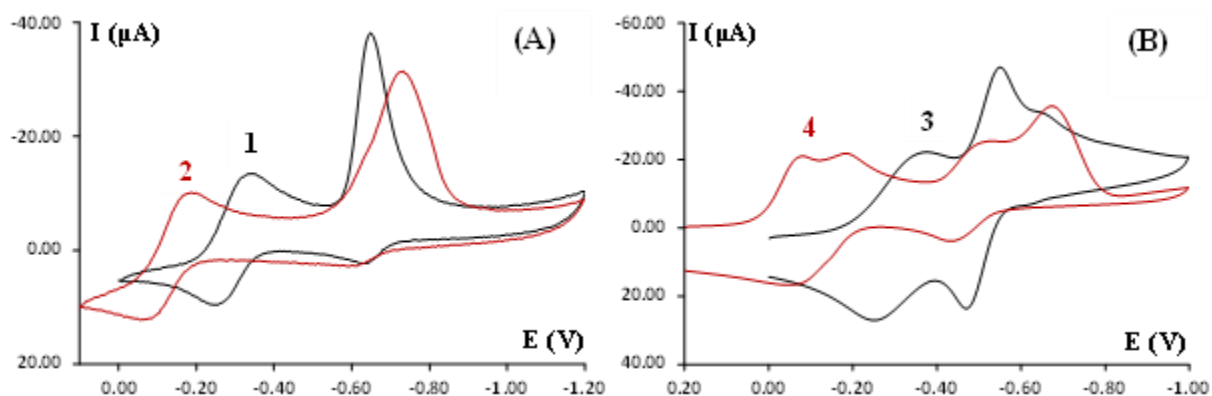
Bioligandum		<i>tren</i> komplex	<i>tpa</i> komplex	
		E_{pc} (mV)	E_{pc} (mV)	E_{pa} (mV)
flavonol	flavH	-206	51	197
	F-NO ₂ flavH	-194	71	309
	NO ₂ flavH	-175	80	252
	meflavH	-187	57	185
	Cl-OMeflavH	-264	–	–
	BrflavH	-285	69	241
	iPrflavH	-291	29	187
	krizH	-331	-3	94
	narH	-532	–	–
kinolon	levH	-222	35	288
	nalH	-231	61	309
	cipH	-242	31	329
	norH	-252	35	292
	spaH	-133	–	–

Az antibakteriális illetve rákellenes hatású kinolonátokat és flavonolátokat tartalmazó vegyes ligandumú Co(III) komplexek E_{pc} és E_{pa} értékeit a 10. táblázatban foglaltuk össze. A 10. táblázat adatai alapján, a 2O donorok minőségét változtatva általánosságban megállapítható, hogy a kinolonát és flavonolát ligandumú komplexek E_{pc} és E_{pa} értékei nagyjából ugyanabba a tartományba esnek annak ellenére, hogy a kinolonáto komplexekben a karbonil és karboxilát oxigén donoratomok hattagú, míg a flavonoláto komplexek többségében a karbonil és fenolát oxigének öttagú kelátgyűrűt tudnak létrehozni. Mindez arra utal, hogy a kétféle 2O donorú ligandumcsalád eltérő koordinációs módja kisebb mértékben határozza meg a vegyes ligandumú Co(III) vegyületek redoxi tulajdonságait mint a 4N donor minősége. A flavonolátok közül azonban a *kriz* de főleg a *nar* komplexeire nyert legnegatívabb E_{pc} értékek az sugallják, hogy az itt kialakuló hattagú kelátok jobban képesek a Co(III) forma stabilizálására mint az azonos donoratomú öttagú kelátok. A koordinálódó flavonoláto ligandumok szubsztituenseinek hatását vizsgálva – egyezésben szakirodalmi adatokkal [74,75] – az figyelhető meg, hogy az elektronszívó tulajdonságú nitrocsoport az E_{pc} értékét növeli; a központi Co(III) a csökkent elektronsűrűség következtében könnyebben redukálhatóvá válik. Az elektronküldő metil-, izopropil- vagy metoxicsoportot tartalmazó flavonolátokra ellentétes a tendencia. A kinolonáto ligandumok szubsztituensei nem befolyásolják lényegesen a vegyes ligandumú komplexek redoxi tulajdonságait, de a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{spa})]^{2+}$ -ra meghatározott szignifikánsan nagyobb E_{pc} érték a *spa* ligandum nem koordinálódó aminocsoportjának elektronküldő sajátságára vezethető vissza.

A kétmagvú komplexek kialakítására képes *quin* és *quinS* ligandumok erősen lúgos körülmények mellett rögzített CV görbéi (50. ábra) azt mutatták, hogy reverzibilis redoxi reakciókban vesznek részt a vizsgált feszültség tartományban. A *quinSH*₂ esetén tapasztalható, a csúcspotenciálok mintegy 150 mV-os eltolódása a pozitívabb potenciál tartományba a szulfonátcsoport elektronszívó tulajdonságával értelmezhető. A négy *quin*- illetve *quinS*-tartalmú komplex CV görbéit (51. ábra) egymással illetve a megfelelő szabad ligandumok voltammogrammaival (50. ábra) összevetve látszik, hogy a komplexek esetén további reverzibilis csúcsok is detektálhatók (11. táblázat), melyek a Co(III)/Co(II) redoxi átmenetekhez kell, hogy tartozzanak. Ezek a 0–(-400) mV tartományban észlelhető csúcspotenciálok jó egyezést mutatnak az egymagvú, korábban bemutatott 2O donorú Co(III) komplexek megfelelő adataival, ahol a ligandumok nem mutattak redoxi aktivitást. Szakirodalmi adatok alapján hasonló viselkedést mutat a Ru(II)-*quin* rendszer is [270]. A korábbi, egymagvú, vegyes ligandumú Co(III) komplexek CV görbéihez képest viszont eltérés az, hogy nemcsak a *tpa*-tartalmú, de a $[(\text{Co}(\text{tren}))_2(\text{quin})]^{4+}$ és $[(\text{Co}(\text{tren}))_2(\text{quinS})]^{3+}$ kationok redukciója is reverzibilis, ahogy azt az 51. ábrán megjelenő E_{pa} csúcsok igazolják. A reverzibilitás azt jelenti, hogy ezen komplexek redukált formái sem disszociálnak, ami mögött a ligandumok nagy bázicitása és így a kobalt komplexeik nagyobb termodinamikai stabilitása állhat.



50. ábra A quinSH₂ (fekete) és quinH₂ (piros) CV görbéi (pH ~ 11,5, vizes közeg, Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektród, 200 mV/s pásztázási sebesség).



51. ábra A [(Co(tren))₂(quin)](ClO₄)₄ (**1**), [(Co(tpa))₂(quin)](ClO₄)₄ (**2**), [(Co(tren))₂(quinS)](PF₆)₃ (**3**) és [(Co(tpa))₂(quinS)](ClO₄)₃ (**4**) CV görbéi (pH ~ 5,0; vizes közeg, Ag/AgCl/3M NaCl referencia elektród, 200 mV/s pásztázási sebesség).

11. táblázat A kétmagvú *quin* és *quinS* komplexek Co(III)/Co(II) átmeneteihez tartozó katódos csúcspotenciál (E_{pc}) értékek normál hidrogénelektrodra (H₂/H⁺) vonatkoztatva.

komplex	E_{pc} (mV)
[(Co(tren)) ₂ (quin)](ClO ₄) ₄	-131
[(Co(tpa)) ₂ (quin)](ClO ₄) ₄	27
[(Co(tren)) ₂ (quinS)](PF ₆) ₃	-159
[(Co(tpa)) ₂ (quinS)](ClO ₄) ₃	131 18

Összefoglalva a Co(III) komplexek redoxi sajátosságaira nyert eddigi eredményeinket megállapítható, hogy általában véve a *tren*-tartalmú Co(III) komplexek megfelelőbb jelöltek lehetnek hipoxia általi aktiválásra, mint a *tpa* analógok, mert E_{pc} értékeik közelebb esnek a hipoxiás szövetekben mérhető $-200 - (-400)$ mV potenciál tartományhoz. A *tpa*-tartalmú komplexek redukciója, a nagyobb E_{pc} értékeikből fakadó könnyebb redukálhatóságuk miatt, feltehetően már az egészséges szövetekben is lejátszódna, ami nem biztosítana szelektivitást. A *tren* komplexek további előnye, hogy redukójuk az esetek túlnyomó többségében irreverzibilis, ami jobban elősegítheti a hatásos bioligandum szabaddá válását. Ugyanakkor mind az N- mind az O-donor ligandumok módosítása számos effektuson keresztül befolyásolhatja a redukálhatóságot, ami további finomszabályozást tehet lehetővé.

5.3.5. A Co(III) komplexek biológiai vizsgálatának eredményei [K7, K16-18, K26]

Hazai és külföldi együttműködő partnereink (Erdődi Ferenc, Debrecen; J. Kasparikova, Brno; S. Bonnet, Leiden) segítségével lehetőségünk volt az előállított vegyületek egy részével biológiai vizsgálatok végzésére.

A kétmagvú *quin* komplexek (44. ábra) vastagbélrák (HCT116), emlő adenokarcinóma (MCF-7), petefészekrák (A2780) és ciszplatin rezisztens változata (A2780R) valamint méhnyakrák (HeLa) humán sejtvonalakon meghatározott IC_{50} értékeit a 12. táblázat tartalmazza.

12. táblázat A *quin* komplexek és a karboplatin MTT módszerrel meghatározott *in vitro* citotoxicitása (IC_{50} értékei).

IC_{50} (μ M)	HCT116	MCF-7	A2780	A2780R	HeLa
[Co(<i>tren</i>) ₂ (<i>quin</i>)](ClO ₄) ₄	56,3 ± 0,6	26 ± 3	39 ± 2	34 ± 3	30 ± 3
[Co(<i>tpa</i>) ₂ (<i>quin</i>)](ClO ₄) ₄	28 ± 6	15,1 ± 0,8	16 ± 4	19,6 ± 0,2	26,4 ± 0,1
karboplatin	76 ± 6	73 ± 5 ^a	21 ± 2 ^a	83 ± 5 ^a	46 ± 4

^a [272]

A 12. táblázat adatait elemezve megállapítható, hogy mindkét Co(III) komplex összeségében hatékonyabbnak bizonyult, mint a karboplatin, míg kettejük közül a *tpa*-tartalmú vegyület nagyobb aktivitása igazolódott. Ugyan a sejtfelvételi vizsgálatok a [Co(*tpa*)₂(*quin*)](ClO₄)₄ mintegy 30%-kal eredményesebb sejtbe jutását mutatták, a két komplex lipofilicitása és topoizomeráz I enzim gátló tulajdonságai nem különböztek egymástól. DNS hasító tulajdonságaik azonban jelentős eltérést mutattak: amíg ez a *tren* komplex esetén nem volt kimutatható, addig a *tpa* analóg, különösen biológiai redukálószer jelenlétében, (egyezésben könnyebb redukálhatóságával, 11. táblázat) hatékonyan volt képes a

DNS hasítására. Ez az eltérés magyarázatul szolgálhat a $[\text{Co}(\text{tpa})_2(\text{quin})](\text{ClO}_4)_4$ nagyobb citotoxicitására és fontos lehet a redukтивabb, hipoxiás környezetben történő szelektív aktiválódás szempontjából is.

A $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]\text{X}_2$ általános összetételű, egymagvú komplexek közül a 13. táblázat a kiválasztott vegyületek HeLa méhnyakrák sejtvonalon meghatározott IC_{50} értékeit tartalmazza.

13. táblázat Néhány 4N és 2x2N típusú Co(III) komplex valamint a ciszplatin és karboplatin MTT módszerrel meghatározott *in vitro* citotoxicitása (IC_{50} értékei) HeLa sejtvonalon.

#	Komplex	IC_{50} , μM
1	$[\text{Co}(\text{tren})(\text{dhp})](\text{ClO}_4)_2$	> 200
2	$[\text{Co}(\text{tpa})(\text{dhp})](\text{ClO}_4)_2$	> 200
3	$[\text{Co}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$	$37,1 \pm 2,3$
4	$[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$	$23,3 \pm 2,1$
5	$[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{dhp})](\text{ClO}_4)_2$	$9,7 \pm 1,2$
6	$[\text{Co}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$	$4,4 \pm 1,5$
7	$[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{malt})](\text{ClO}_4)_2$	$3,8 \pm 1,2$
8	$[\text{Co}(\text{phen})_2(\text{dhp})](\text{ClO}_4)_2$	$3,4 \pm 1,2$
	ciszplatin	$16,3 \pm 1,2$
	karboplatin	46 ± 4

Az összehasonlítás céljából a 13. táblázatban ugyancsak szereplő **1** és **2** komplexek, amelyek 4N donor tripodális amint tartalmaztak, nem mutattak aktivitást, ami az erősen negatív E_{pc} értékekkel (9. táblázat), tehát nehéz redukálhatóságukkal értelmezhető. Valamennyi vizsgált 2x2N donorú vegyület ugyanakkor hatékonyabbnak bizonyult a karboplatinnál és kettő kivételével a ciszplatinnál. A koordinálódó kloridiont (**3**) 2O donor ligandumra cserélve a citotoxikusság növekedése volt tapasztalható a *bpy* (**4**, **5**) származékoknál, de ez a hatás elhanyagolható a *phen* komplexeinél. A **6-8** vegyületek aktivitása arra enged következtetni, hogy a *phen* ligandum jelenléte döntően hozzájárul a citotoxicitásukhoz.

Együttműködő partnerünk (S. Bonnet, Leiden) segítségével a flavonolató ligandumokat tartalmazó egymagvú Co(III) komplexek számos képviselőjének citotoxicitását A431 humán laphámrák és A549 tüdő adenokarcinóma sejtvonalakon, normoxiás (21% O_2) és hipoxiát modellező (1% O_2 koncentráció) környezetben is volt lehetőségünk vizsgálni.

A 14. táblázat adatait elemezve megállapítható, hogy – korábbi eredményekkel összhangban [75] – a prekursor kloridokomplexek nem mutattak aktivitást, míg a vizsgált komplexek döntő többségével az A549 sejtvonalon nyertünk kisebb IC_{50} értékeket. Amíg a szabad flavonolok közül a *kriz*, *flav* és *meflav* (gyakorlatilag) nem bizonyult citotoxikusnak a vizsgált koncentráció tartományban, addig a *Brflav*, *NO₂flav* és *F-NO₂flav* – ugyan csak az A549 sejtvonalon mutatott – de az előbbi ligandumokénál már sokkal nagyobb aktivitást. Noha

a gyógyszermolekulák gyakran tartalmaznak F-szubsztituenset, a *NO₂flav* és *F-NO₂flav* ligandumok gyakorlatilag megegyező IC₅₀ értékei azt támasztják alá, hogy ebben az esetben a F-szubsztituens jelenlétének nincs mérhető hatása. Más oldalról eredményeink azt igazolják, hogy a flavonolátok szubsztituáltsága általánosságban jelentősen befolyásolja citotoxicitásukat, összhangban szakirodalmi adatokkal [172].

14. táblázat A Co(III)-flavonoláto komplexek és egyes prekurzoraik valamint a ciszplatin SRB módszerrel meghatározott *in vitro* citotoxicitása (IC₅₀ értékei) A431 és A549 sejtvonalakon normoxiás és hipoxiás (1% O₂) körülmények között.

IC ₅₀ (μM)	A431		A549	
	normoxia	hipoxia	normoxia	hipoxia
[Co(tren)Cl ₂]Cl	>100	>100	>100	>100
[Co(tpa)Cl ₂]Cl	>100	>100	>100	>100
[Co(tren)(flav)](ClO ₄) ₂	>100	>100	>100	>100
[Co(tpa)(flav)](ClO ₄) ₂	45 ± 3	47 ± 6	8,3 ± 1,1	21 ± 3
[Co(tren)(mefflav)](ClO ₄) ₂	44 ± 4	88 ± 14	>100	>100
[Co(tpa)(mefflav)](ClO ₄) ₂	17 ± 2	26 ± 4	14 ± 1	17 ± 11
[Co(tpa)(Brflav)](ClO ₄) ₂	13 ± 1	17 ± 2	6,8 ± 0,9	8,9 ± 3,5
[Co(tren)(kriz)](ClO ₄) ₂	>100	>100	>100	>100
[Co(tpa)(kriz)](ClO ₄) ₂	68 ± 16	64 ± 14	34 ± 3	33 ± 4
[Co(tren)(F-NO ₂ flav)](ClO ₄) ₂	>100	>100	72 ± 15	48 ± 8
[Co(tpa)(F-NO ₂ flav)](ClO ₄) ₂	15 ± 2	22 ± 4	5,2 ± 0,7	6,9 ± 1,2
[Co(tpa)(NO ₂ flav)](ClO ₄) ₂	14 ± 3	23 ± 4	6,3 ± 1,0	7,3 ± 1,4
[Co(tren)(Brflav)](ClO ₄) ₂	55 ± 11	91 ± 39	89 ± 12	73 ± 20
krizH	>100	>100	>100	>100
flavH	>100	>100	36 ± 7	>100
mefflavH	>100	>100	>100	>100
BrflavH	84 ± 29	>100	7,0 ± 1,0	12 ± 7
NO ₂ flavH	64 ± 7	>100	15 ± 3	17 ± 3
F-NO ₂ flavH	>100	>100	16 ± 2	15 ± 3
ciszplatin	3,2 ± 0,7	5,6 ± 1,3	1,8 ± 0,2	2,4 ± 0,6

A komplexekre kapott eredmények alapján látható, hogy a *tpa* vegyületei citotoxikusabbak mint a megfelelő *tren* ligandumú Co(III) komplexek; ami egybevág irodalmi megfigyelésekkel [75]. A *tren*- és a *tpa*-tartalmú flavonoláto komplexek megoszlási hányadosait (lgD_{7,4}) meghatározva az is kiderült, hogy a *tpa* komplexek lipofilebbek mint a *tren*-t tartalmazók. Ez az jelenti, hogy a sejtek könnyebben felvehetik a *tpa* komplexeket, ami értelmezheti azok nagyobb aktivitását. Szignifikáns hipoxia-szelektivitást ugyanakkor csak a

kevésbé citotoxikus $[\text{Co}(\text{tren})(\text{F-NO}_2\text{flav})](\text{ClO}_4)_2$ komplex, míg enyhe hipoxia-szelektivitást a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{Brflav})](\text{ClO}_4)_2$ komplex esetén tapasztaltunk. Az is látható az adatokból, hogy éppen ezek a vegyületek tartalmazzák a szabad formájukban legaktívabb flavonolátokat. A 10. táblázatban bemutatott, a fenti komplexekre meghatározott redukciós potenciál értékeket is figyelembe véve, az eddigiek egy lehetséges magyarázata az lehet, hogy a lipofilebb *tpa* komplexek könnyebben juthatnak be a sejtekbe és fejthetik ki citotoxikus hatásukat, de a *tren* komplexekénél könnyebb redukálhatóságuk miatt nem mutatnak hipoxia-szelektivitást. A *tren* komplexek – E_{pc} értékeik alapján – elvben alkalmasak lehetnek hipoxia-aktiválásra, ez figyelhető meg a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{F-NO}_2\text{flav})](\text{ClO}_4)_2$ és a $[\text{Co}(\text{tren})(\text{Brflav})](\text{ClO}_4)_2$ esetén, de feltehetően rosszabb sejtfelvételi tulajdonságuk miatt (hidrofilebb jelleg), rákellenes hatásuk kisebb, mint a *tpa* analógoké. További megfigyelés, hogy egy adott flavonolát *tpa* komplexére mindig kisebb IC_{50} értéket kaptunk, mint a szabad ligandumra, tehát a ligandumok aktivitása növelhető komplexálásukkal. Ez a sejtfelvételi tulajdonságok megváltozásán túl arra is utalhat, hogy a Co(III) komplex redukcióját a *quin* komplexekhez hasonlóan szabad gyökök képződése kíséri, növelve a citotoxikusságot.

A flavonolátó komplexek itt bemutatott vizsgálati eredményei arra engednek következtetni, hogy jobb hipoxia-szelektivitást a *tpa*-származékok E_{pc} értékeinek negatívabbá tételével vagy a *tren*-származékok lipofilitásának a növelésével lehetne elérni.

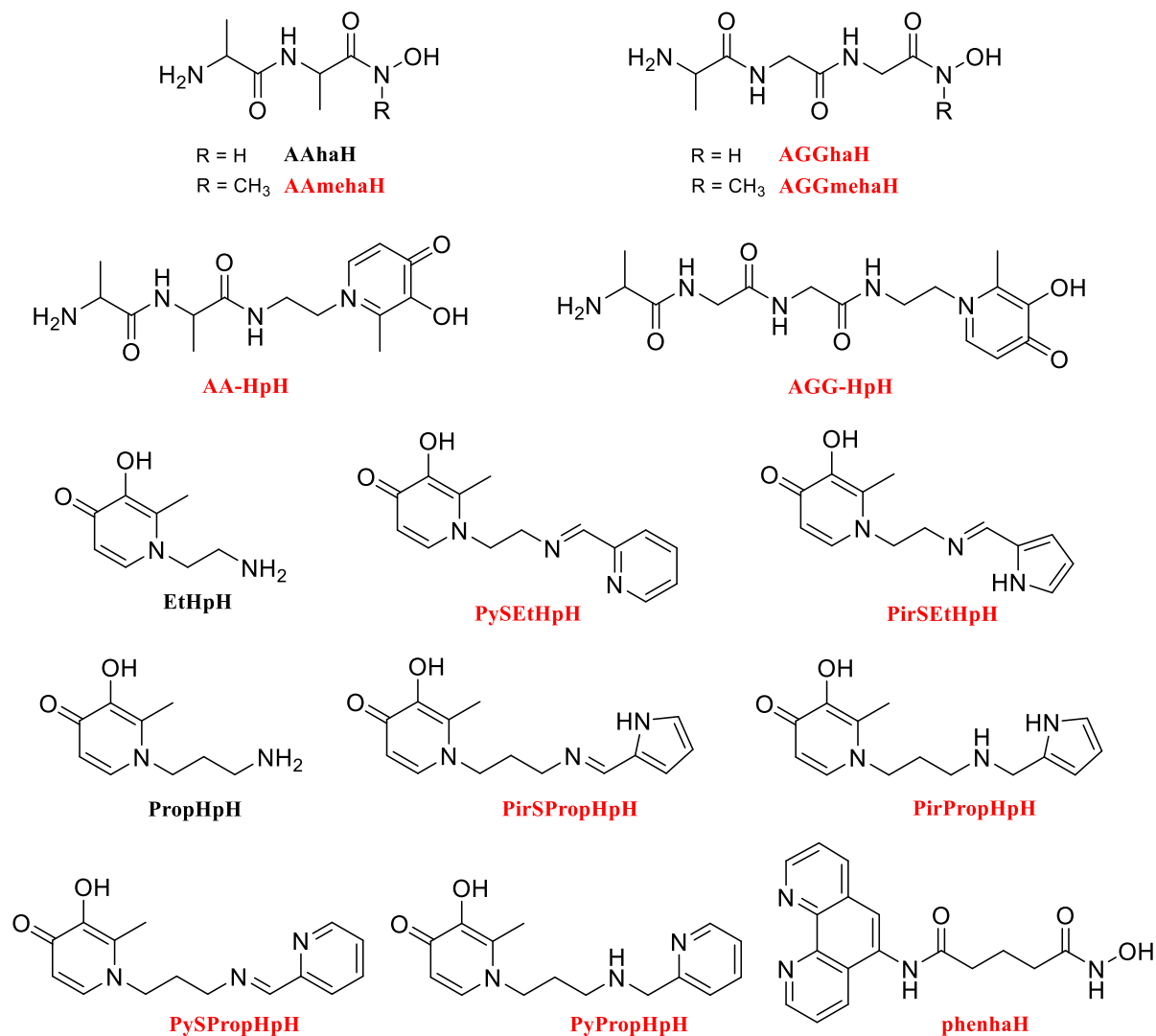
5.4. A tervezett Co/platinafém kétfémes komplexek ambidentát ligandumai és fémionmegkötő sajátosságai

A várhatóan rákellenes hatású vegyületek szelektivitása elvben úgy is növelhető, ha a biológiai hatásért felelős molekularészletet – pl. az (O,O) kelát kialakítására képes hidroxamátot vagy piridinonátot – Co(III)-mal komplexálva juttatjuk a szervezetbe és az a rákos szövetben fellépő hipoxia következtében válik csak szabaddá és fejt ki enzimgátló vagy a sejt vasháztartását megzavaró hatását, a fémkomplex szelektív redukciója után. További hatékonyság remélhető, ha ezek a ligandumok, szerkezeti módosításuk után, egy igazoltan rákellenes hatású másik, például platinacsoportbeli fémion megkötésére is alkalmassá válnak. Az 5.3.4. fejezetben bemutatottak szerint, redoxi szempontból a $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ ionhoz (4N = tripodális tetraamin) a tervezett ligandumok (O,O) keláttal való koordinációja elvárt, ami egybevág e fémion inkább hardabb sajátosságával. A tervezett platinafémionok megkötésére, azok lágy (szoft) karaktere miatt, (N,N) kelátképző molekularészlet kialakítása látszott célravezetőnek. Az 5.2.1. fejezetben ismertetett eredmények azonban arra világítottak rá, hogy a felhasználni tervezett organoruténium és -ródiium kationok O-donor ligandumokkal való kölcsönhatása is jelentős, így a használni tervezett fémionok donortom preferenciájának felderítése egy elkülönült (O,O) és (N,N) kötési helyeket is tartalmazó ligandum esetén fontos információval szolgálhat a szilárd formában előállítandó komplexek szintézisének kivitelezéséhez. A kutatás során szintetizált és jellemzett új, hidroxamát- vagy hidroxipiridinonát alapú ligandumok szerkezeti képletei az 52. ábrán láthatók, szintézisük lényegi lépéseit a 4.2. Kísérleti részben foglaltuk össze, további részleteket az eredeti közlemények tartalmaznak [K4,5,6,8].

5.4.1. A ligandumok protonálódási folyamatai [K4-6, K27-30, Ö2]

Az új, ambidentát ligandumok protonálódási állandóit a 15. táblázat tartalmazza. Az első négy ligandum, a peptidhidroxámsavak két állandója a terminális amino- és a hidroxamátcsoporthoz protonálódásához köthető. Noha a két folyamat erősen átfedő, a mikroállandók NMR-rel történt meghatározása (53. ábra; balra) alapján elmondható, hogy a kisebb makroállandó értékek döntően az amino-, a nagyobbak pedig a hidroxamátcsoporthoz rendelhetők.

Valamennyi hidroxipiridinon konjugátum ligandum esetén (15. táblázat) a $\lg K_1$ értékek a piridinonyűrű egyik alkoholátcsoporthoz, a $\lg K_2$ értékek az AA-HpH és az AGG-HpH esetén a terminális aminocsoporthoz (53. ábra, jobbra), míg a piridin- vagy pirrolszármazék esetén a láncközi szekunder aminocsoporthoz rendelhetők. A legkisebb, $\lg K_3$ értékek pedig valamennyi ligandum esetén a piridinonyűrű másik alkoholátcsoporthoz jellemzik. A PyPropHpH ligandum a piridingyűrűjén is képes protonálódásra; az ehhez rendelhető folyamat állandójának értéke, $\lg K_4$, azonban kisebb, mint 1,5. A piridíniumcsoporthoz erősen savas karakterét a deprotonálódása után a szekunder ammóniumcsoporthoz kialakuló



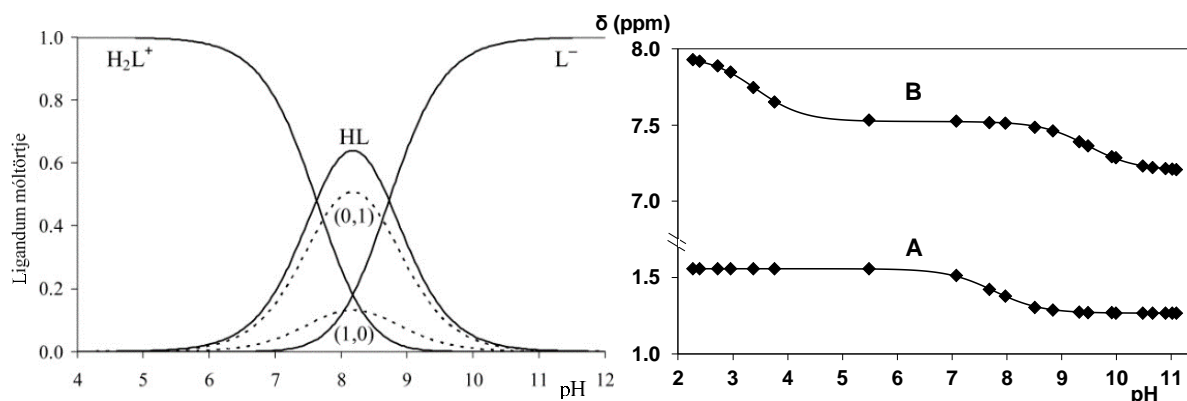
52. ábra A kétfémes komplexek képzésére használt ligandumok és prekursoraik semleges formáinak szerkezeti képletei valamint a dolgozatban használt névrövidítései. A névrövidítések végén szereplő H-ek a feltüntetett szerkezetre vonatkozóan a disszociábilis protonok számára utalnak. Színekódok: piros – a kutatáshoz kifejlesztett új molekula; fekete – kémiai modellvegyület.

15. táblázat Az ambidentát ligandumok protonálódási állandói, 25,0 °C, I = 0,20 M (KCl/KNO₃).^a

ligandum	$\lg K_1$	$\lg K_2$	$\lg K_3$
AAhaH	8,89(1)	7,77(1)	–
AamehaH	8,70(1)	7,77(1)	–
AGGhaH	8,82(1)	7,74(1)	–
AGGmehaH	8,57(1)	7,69(1)	–
AA-HpH	9,64(1)	7,88(2)	3,22(3)
AGG-HpH	9,46(1)	7,74(2)	3,32(4)
PyPropHpH ^b	9,78(1)	7,72(2)	3,20(3)
PirPropHpH	9,83(1)	8,57(1)	3,19(1)

^aZárójelben a 3 σ standard deviáció értékek szerepelnek; ^b $\lg K_4 < 1,5$.

belső H-kötés jelenlétével értelmeztük. A PirPropHpH pirrolgyűrűje igen gyenge sav, a mérhető pH-tartományban nem képes deprotonálódni, de ismert, hogy lágy (*soft*) karakterű fémionok elősegíthetik a protonvesztését, ha kelátképző helyzetben egyéb donortatom is jelen van a fémkomplexben.



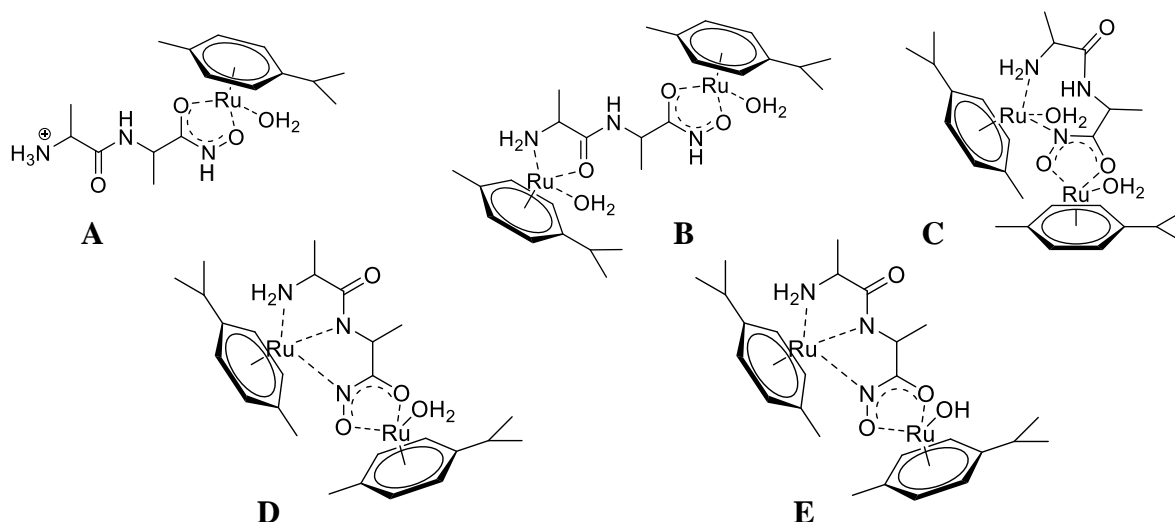
53. ábra A H^+ -AAha rendszerben képződő makro- és mikrorészecskék koncentráció eloszlási görbéi; (0,1) a terminális ammónium-, míg (1,0) a hidroxámsavcsoport protonvesztésével képződő mikrorészecskét jelöli; $c_L = 1$ mM, 25,0 °C (balra); az AGG-HpH ligandum alanil metil (A) és a piridinongyűrű N-je melletti hidrogénjének (B) kémiai eltolódás értékei a pH függvényében (jobbra).

5.4.2. Komplexképződési folyamatok az organoruténium és -ródium ionokkal

5.4.2.1. Kölcsönhatások dipeptidhidroxámsavakkal [K29, Ö2]

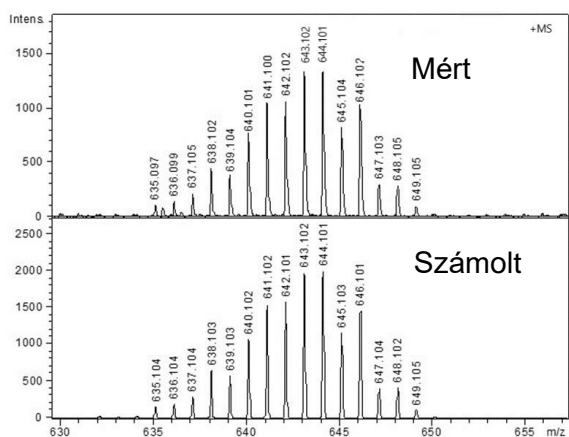
A pH-metriás, NMR és MS eredmények alapján az AAhaH mindkét fémionnal ugyanolyan összetételű, nagy stabilitású komplexeket képez. A kölcsönhatás egy (O,O) koordinációjú [MHL] részecske kialakulásával kezdődik (54. ábra, A szerkezet) és ez a kötésmód végig megmarad a mérhető pH-tartományban nagy látszólagos stabilitása miatt. Emiatt mindkét fémion rendszereiben már 1:1 fémion – ligandum aránynál is különböző protonáltsági fokú, kétmagvú komplexek lesznek a dominánsak. A pH növelésével képződő, a hidroximát- és a peptid-N-t is magukban foglaló kötésmódú $[M_2H_xL]$ ($x = 0-3$) részecskék legvalószínűbb oldatbeli szerkezetét (B - E), – az organoruténium példáján bemutatva – ugyancsak az 54. ábra tartalmazza. Reprezentatív példaként az 55. ábrán az organoruténium-AAha rendszerben azonosított $[M_2H_2L]^+$ kation (54. ábra, D) mért és számolt izotópeloszlását mutatom be.

A peptidhidroxámsavak primer képviselőinek hidroxamát-NH-ja is deprotonálódhat és a fenti példa is igazolta fontos szerepét a fémionmegkötésben. Az N-metil molekularészletet tartalmazó szekunder származékok esetén a fémionnal való kölcsönhatás értelemszerűen nem lehetséges. Emiatt nem meglepő, hogy az AAmehaH ligandummal az $[M_2L]$ komplexen kívül csak 1:1 összetételű, [MHL], [ML] és $[MH_{-1}L]$ részecskéket detektáltunk mindkét fémion rendszereiben.

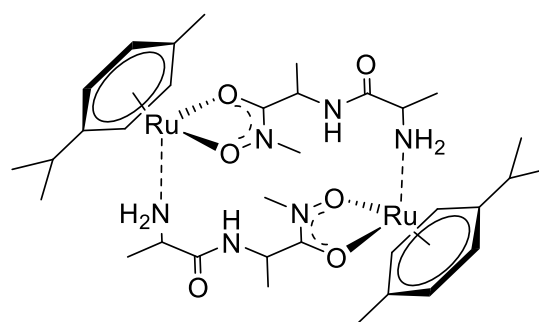


54. ábra Az organoruténium-AAha rendszerben képződő komplexek javasolt oldatszerkezete.

A primer és a szekunder hidroxámsavval képződő [MHL] komplexek összevethető stabilitási szorzat értékei (AAhaH: $\lg\beta_{\text{RuHL}} = 16,09$; $\lg\beta_{\text{RhHL}} = 15,54$; AAmehaH: $\lg\beta_{\text{RuHL}} = 17,53$; $\lg\beta_{\text{RhHL}} = 15,89$;) alapján a szekunder hidroxamáttal is (O,O) kötőmód valószínűsíthető ebben a részecskében. A megfelelő pK_{MHL} értékek (Ru: 5,92; Rh: 6,41) és az AAmehaH $\lg K_2$ értékének (15. táblázat) összehasonlításával belátható, hogy az [ML] komplexekben a terminális aminocsoport is részt vesz a koordinációban. A hidroxamát- és az aminocsoport egyidejű kötődése ugyanahhoz a félszendvics szerkezetű fémionhoz szterikus okok miatt azonban nem lehetséges, így valamilyen oligomer szerkezet kell, hogy kialakuljon.



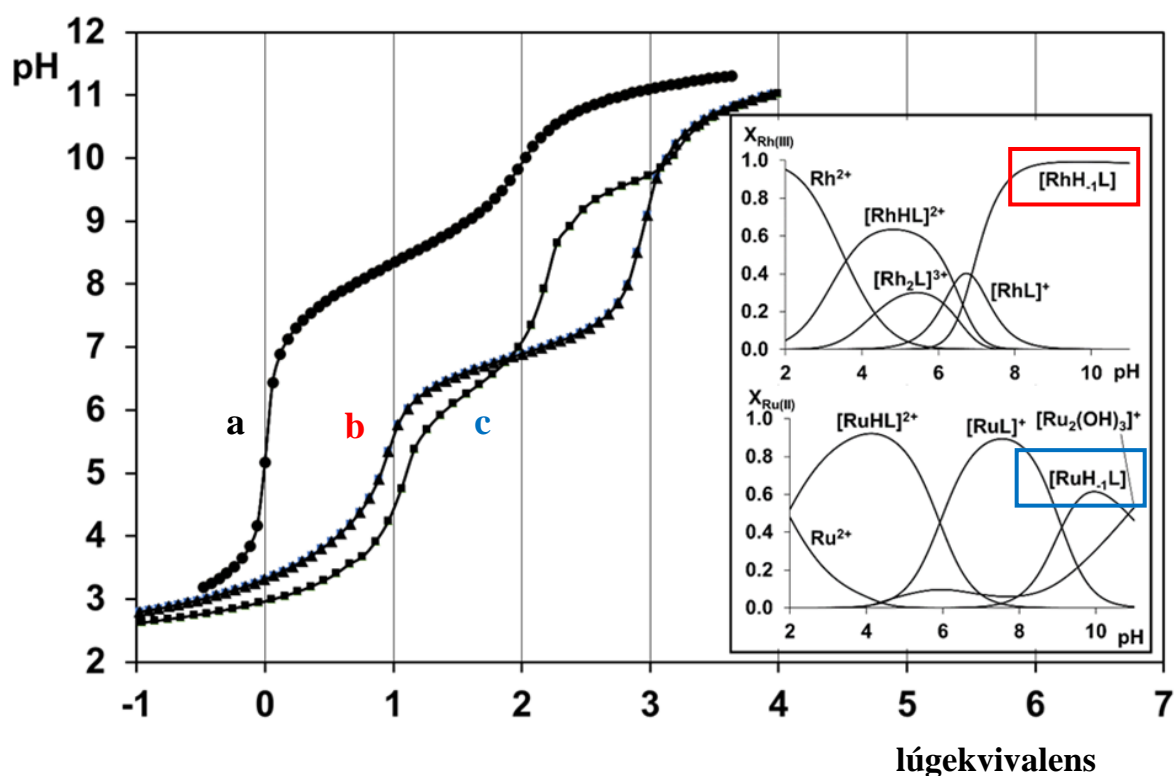
55. ábra Az organoruténium-AAha rendszerben detektált $[\text{M}_2\text{H}_2\text{L}]^+$ ion mért és számított izotópeloszlása, pH = 8,01.



56. ábra Az organoruténium-AAmeha rendszerben képződő $[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$ komplex javasolt oldatszerkezete.

A legegyszerűbb feltételezett kötőmód az 56. ábrán látható. A pH további növelésével mindkét fémionnal $[\text{MH}_2\text{L}]$ összetételű részecskék képződnek. Az 57. ábrán a két fémionnal kapott titrálási görbék jelentősen eltérő lefutása és a modellek alapján számolt koncentráció

eloszlási görbék (57. ábra, beszűrt eloszlások) eltérése is azt igazolja, hogy ezeknek a komplexeknek lényegesen más a kötésmódja. Az eloszlások azt is mutatják, hogy amíg az organoródiummal nincs mérhető $[M_2(OH)_3]^+$ képződés, addig a hidroxidokomplex képződése jelentős a pH növelésével a másik fémion rendszerében. Mindezek alapján, amíg az $[MH_{-1}L]$ részecskében az organoródiium ionnal (NH_2, N_{amid}, O_{hydr}) koordináció a legvalószínűbb, addig a hidrolízisre jóval hajlamosabb organoruténium esetén a hidroxamát (O,O) kelát mellett egy hidroxidion jelenléte feltételezhető a fémion koordinációs szférájában.



57. ábra A H^+ –AAmeha (a), a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ –AAmeha (b) és a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ –AAmeha (c) 1:1 rendszerek titrálási görbéi. Beszűrt ábrák: a fémionokkal képződő komplexek koncentráció eloszlási görbéi 1:1 arányánál, $c_L = 1,80$ mM. Negatív lúgekvivalens savfelesletet jelent a mintákban.

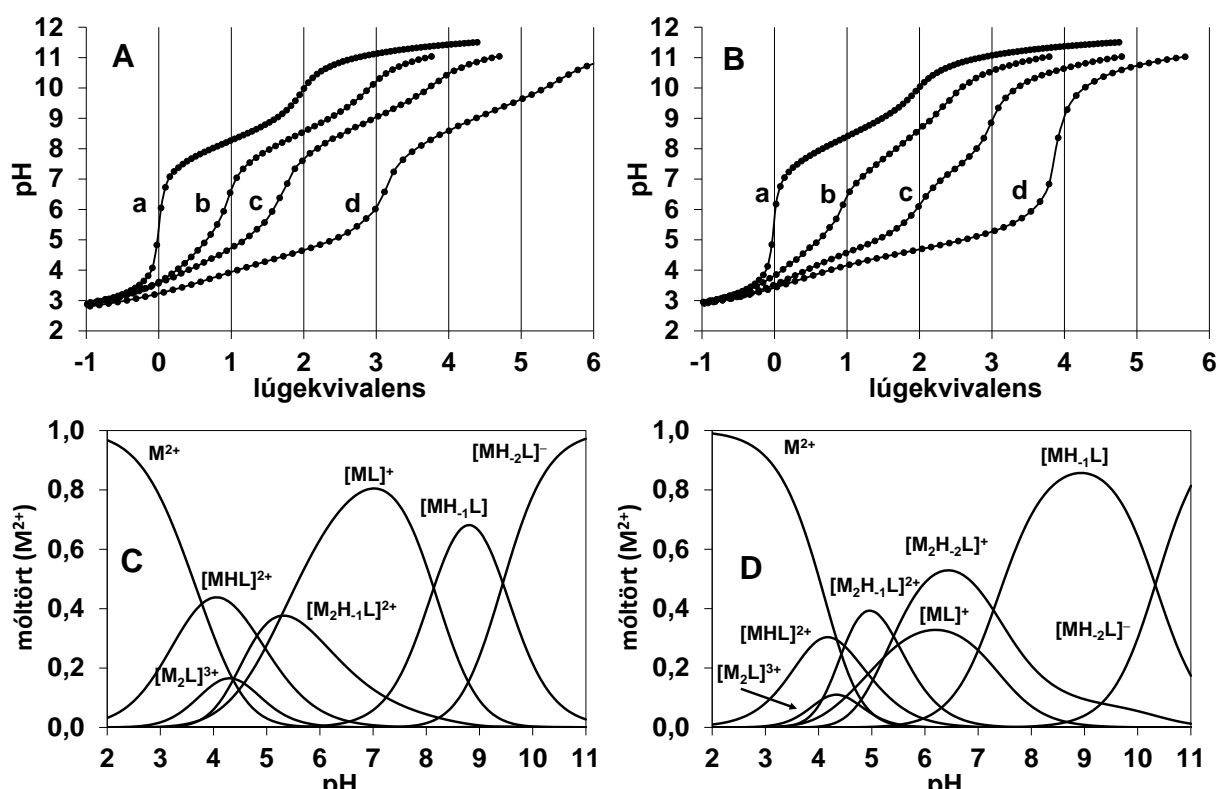
5.4.2.2. Kölcsönhatások tripeptidhidroxámsavakkal [K29, Ö2]

Koordinációs kémiai szempontból a vizsgált tripeptidhidroxámsavak (AGGhaH, AGGmeHaH, lásd 52. ábra) már két amidcsoportot tartalmaznak, így azok fémion-indukált deprotonálódásával egy újabb, (NH_2, N_{amid}, N_{amid}) kötésmód is megvalósulhat a komplexképződés során.

Mindkét ligandummal igen lassú komplexképződési folyamatokat tapasztaltunk az organoruténium rendszerekben, stabilitási állandókat csak a $2,0 < \text{pH} < 6,0$ tartományból tudtunk számolni. Az NMR adatok elemzésével megállapítottuk, hogy a megelőzőkhez hasonlóan a kölcsönhatás itt is a hidroxamát (O,O) kelátot tartalmazó $[MHL]$ komplexek

képződésével indul. Amíg azonban a primer hidroxamát-származékkal egy [ML] részecske is detektálható volt, melyben – az NMR alapján – a terminális aminocsoport is koordinálódik, addig a szekunder származékkal pH 6-ig ilyen nem volt kimutatható. Az eltérést okozhatja az utóbbi ligandum N-metilcsoportjának sztérikus hatása.

A labilisabb komplexeket képező organoródiom rendszereiben a megfelelően gyors egyensúly beállások lehetővé tették a teljes mérhető pH-tartomány vizsgálatát. Az 58. ábrán a különböző fémion–ligandum arányú minták titrálási görbéit valamint az 1:1 aránynál képződő részecskék koncentráció eloszlási görbéit tüntettem fel. Az egyes rendszerekben képződő komplexek összetételét, stabilitási szorzat értékeiket és legvalószínűbb koordinációs módjukat a 16. táblázat tartalmazza.



58. ábra Az AGGmehaH (A) és AGGhaH (B) ligandumokkal rögzített titrálási görbék a $H^+ - L$ (a) valamint a $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+} - L$ 1:2 (b), 1:1 (c) és 2:1 (d) arányú rendszerekre; a $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+} - AGGmeha$ (C) és $[(\eta^5-Cp^*)Rh]^{2+} - AGGha$ (D) rendszerekben képződő komplexek koncentráció eloszlási görbéi 1:1 aránynál, $c_L = 1,62$ mM. Negatív lúgekivalens savfelesleget jelent a mintákban.

A 16. táblázat adatai, az 58. ábrán bemutatottak valamint az eredeti közleményekben elemzett és itt terjedelmi okok miatt nem bemutatott, részletes NMR vizsgálatok eredményei alapján a következő megállapításokat tehetjük. Noha a 16. táblázatban bemutatott modellek majdnem azonosak, a két rendszerre számolt koncentráció eloszlási görbék a köztes pH-tartományban eltérnek egymástól. Mindkét rendszerben a komplexképződés a ligandumok hidroxamátszerű (O,O) koordinációjával kezdődik pH 2 felett. A pH növelésével párhuzamos folyamatokban a ligandumok egy második fémion megkötésével kétmagvú részecskéket

hoznak létre úgy, hogy az (O,O) kelát is megmarad és N-koordinációjú komplexek képződnek a terminális aminocsoport és először a peptidkötés karbonilcsoportja majd az aminocsoport és a szomszédos amidcsoport deprotonált N-jének részvételével. Nagyobb pH-n mindkét ligandummal a hidroxamát kelát kiszorul a fémion megkötéséből és visszaprotonálódik az [ML] (pontosabban az [MH(H₋₁L)]), illetve deprotonált de nem kötődő formában lesz jelen az [MH₋₁L] részecskében.

16. táblázat A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-AGGha}$ és -AGGmeha rendszerekben képződő komplexek összetétele, stabilitási állandók ($\lg\beta$) és legvalószínűbb kötésmódjuk, 25,0 °C, I = 0,20 M KNO₃.^a

komplex	AGGha		AGGmeha	
	$\lg\beta$	kötésmód	$\lg\beta$	kötésmód
[MHL] ²⁺	15,35(4)	(O,O)	15,53(4)	(O,O)
[ML] ⁺	10,42(6)	(NH ₂ ,N _{amid})	10,56(7)	(NH ₂ ,N _{amid})
[MH ₋₁ L]	3,42(4)	(NH ₂ ,N _{amid} ,N _{hidr})	2,42(6)	(NH ₂ ,N _{amid} ,)
[MH ₋₂ L] ⁻	-6,91(3)	(NH ₂ ,N _{amid} ,N _{amid})	-7,02(7)	(NH ₂ ,N _{amid} ,N _{amid})
[M ₂ L] ³⁺	13,6(1)	(O,O) + (NH ₂ ,CO)	14,0(1)	(O,O) + (NH ₂ ,CO)
[M ₂ H ₋₁ L] ²⁺	9,53(3)	(O,O) + (NH ₂ ,N _{amid})	9,62(5)	(O,O) + (NH ₂ ,N _{amid})
[M ₂ H ₋₂ L] ⁺	4,12(3)	(O,O) + (NH ₂ ,N _{amid} ,N _{hidr})	–	

^aZárójelben a 3σ standard deviáció értékek szerepelnek.

pH 8-9 felett mindkét ligandummal a nagy termodinamikai stabilitású, (NH₂,N_{amid},N_{amid}) kötésmódú [MH₋₂L] komplexek válnak uralkodóvá. A primer hidroxámsav származék, az AGGhaH, egy további, deprotonálódás után koordinálódni képes donoratomot, a hidroxamát-N-t is tartalmazza. Ez az erős fémionmegkötő molekularészlet az [M₂H₋₂L] és [MH₋₁L] komplexekben az (NH₂,N_{amid},N_{hidr}) csatolt kelátok részeként ugyancsak koordinálódik a fémionhoz, ami a nagyobb pH-tartomány felé tolja az [MH₋₂L] képződését a szekunder hidroxamáthoz képest (vö. az 58/C és D ábrán az eloszlási diagramok lúgos pH-tartományát).

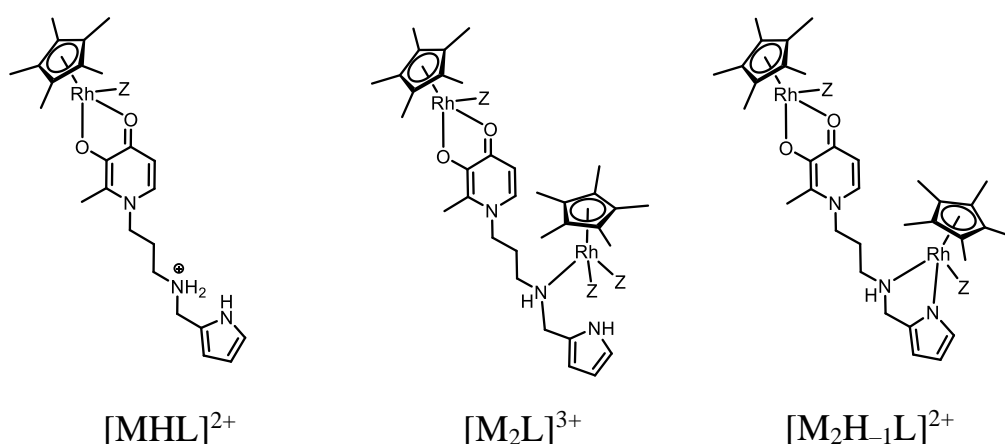
5.4.2.3. A hidroxipiridinon konjugátumok komplexképző tulajdonságai [K6]

A hidroxipiridinon-származékok közül az elkülönült (pirrol-2-il)-metilamino és (piridin-2-il)-metilamino egységet tartalmazó, etil vagy propil összekötő láncú Schiff-bázisok és redukált változataik (52. ábra) kölcsönhatását vizsgáltuk az organoródiium és -ruténium ionokkal.

A rövidebb összekötő láncú Schiff-bázisok, a PySEtHpH és PirSEtHpH valamint a $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$ reakciójában azonban nem kaptunk egységes szilárd terméket, az elkülönített anyag NMR spektruma redoxi reakció lejátszódására utalt. Mivel a ligandumok NaBH₄-es redukciója során sem tudtunk egységes termékhez jutni, így vizsgálatainkat a tiszta formában

nyerhető, propil összekötő láncú PirPropHpH és PyPropHpH (52. ábra) redukált Schiff-bázisok tanulmányozásával folytattuk.

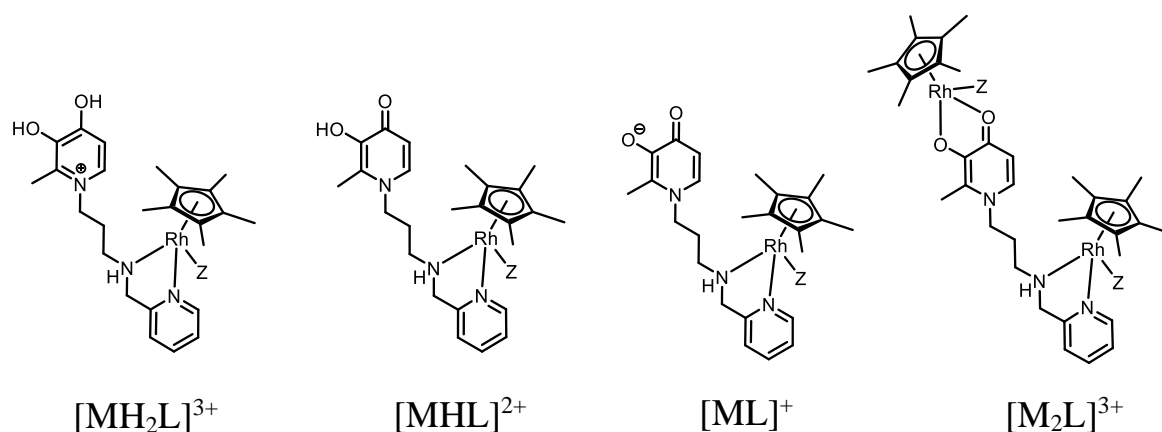
A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-PirPropHp}$ rendszerben, a vizsgálható (csapadékmentes) $2 < \text{pH} < 8$ tartományban, az NMR információk alapján megállapítottuk, hogy a kölcsönhatás a döntően (O,O) koordinációjú [MHL] képződésével kezdődik pH 3 felett (59. ábra). 2:1 fémion-ligandum aránynál a ligandum képes egy második fémion megkötésére és előbb $[\text{M}_2\text{L}]$, majd $[\text{M}_2\text{H}_{-1}\text{L}]$ azonosítható az oldatban. A N-donor(ok) koordinálódására közvetlen bizonyítékot szolgáltatott a közöttük elhelyezkedő metilénsoport NMR jele multiplicitásának megváltozása: a szabad ligandum spektrumában detektálható szingulett helyett egy AB kvartett jelenik meg a komplexek képződésekor. Az $[\text{M}_2\text{H}_{-1}\text{L}]$ részecskében tehát megtörténik a pirrolgyűrű fémion-indukált deprotonálódása és koordinálódása (59. ábra).



59. ábra Az organoródiium-*PirPropHp* rendszerben kialakuló domináns komplexek legvalószínűbb oldatbeli kötismódja; Z = Cl⁻/H₂O; a megadott össztlétések a Z = H₂O esetre vonatkoznak.

A $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}\text{-PirPropHp}$ minták csapadék kiválása miatt csak pH 7-ig voltak vizsgálhatók. Eredményeink szerint ebben a rendszerben is a hidroxipiridinonát egység koordinálódik a fémionhoz és (O,O) kelátot tartalmazó [MHL] képződik. 2:1 fémion-ligandum mólarányú mintában a ligandum azonban nem volt képes második fémion megkötésére, a pH növelésével annak teljes hidrolízisét mutatták mind az NMR mind az ESI-MS eredmények.

A pirrolgyűrűt piridinre cserélve, a *PyPropHp* gyökeresen eltérő fémionmegkötő képességét tapasztaltuk. A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-PyPropHp}$ rendszerben már pH 2 alatt teljes komplexképződés volt kimutatható a ligandum (N,N) koordinációjával (60. ábra). A pH növelésével, az $[\text{MH}_2\text{L}]$ -ből a nem koordinálódó hidroxipiridinon egység protonvesztési folyamataiban [MHL] és [ML] képződött. Az (N,N) kötismódot az NMR információ (a szekunder aminocsoportot és a piridingyűrűt összekötő metilénsoport jelének szingulettől AB kvartetté történő felhasadása) mellett a $\text{p}K_{\text{MH}_2\text{L}} = 3,13$ és $\text{p}K_{\text{ML}} = 9,54$ értékeknek a szabad ligandum piridinongyűrűje hidroxilcsoportjaihoz tartozó $\text{lg}K_3 = 3,20$ és $\text{lg}K_1 = 9,78$ értékekkel való megfelelő egyezése is alátámasztotta.

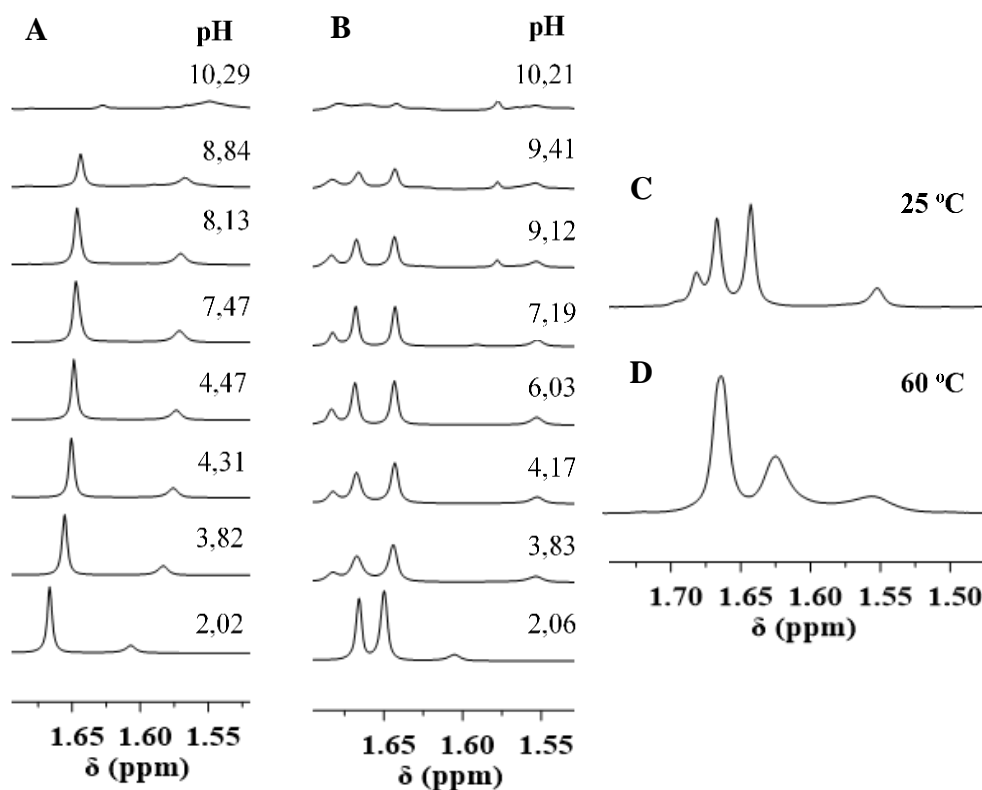


60. ábra Az organoródiium-*PyPropHp* rendszerben kialakuló domináns komplexek legvalószínűbb oldatbeli kötőmódja; Z = Cl⁻/H₂O; a megadott összetöltések a Z = H₂O esetre vonatkoznak.

2:1 fémion-ligandum arányú mintákban a $3,5 < \text{pH} < 9,4$ tartományban az egymagvú komplexeken túl az $[M_2L]$ (60. ábra) képződése is kimutatható volt. A vegyes, (N,N) és (O,O) kötőmódot az előbbieken említett AB kvartett megléte és a piridinongyűrű protonjainak a nagyobb térerő irányába történő elmozdulása is alátámasztotta.

Az organoródiium kation Cp* protonjai NMR jelének pH-függését vizsgálva a 61/A ábrán látható, hogy 1:1 aránynál két jel detektálható, melyek integrál aránya állandó. Mivel az egymagvú $[MH_xL]$ ($x = 0-2$) komplexekben (60. ábra) az aszimmetrikus (N,N) kelát kialakulásakor fémközpontú kiralitás jön létre, és kötődése következtében a szekunder aminocsoport N-je is kiralitás centrummá válik, a 61/A ábrán a két jel megfeleltethető a képződő két diasztereomernek. 2:1 aránynál, a $3,83 < \text{pH} < 9,41$ tartományban, ahol az $[M_2L]$ van jelen, már két kis és két nagy intenzitású jel figyelhető meg; pH 9 felett pedig egy további új jel 1,58 ppm-nél részleges hidrolízisre utal (61/B ábra). Megállapítható, hogy az 1,685 és 1,670 pm-nél illetve az 1,645 és 1,555 ppm-nél látható jelpárok integrálaránya is állandó, azok az (N,N) és az (O,O) koordinált fémionokhoz rendelhetők az $[M_2L]$ komplex két (fő és mellék) izomerjében.

Az aszimmetrikus (O,O) kelát képződésével a három sztereogén centrumot tartalmazó $[M_2L]$ -nek összesen nyolc sztereoizomerje lehetséges, de ezek közül kettő-kettő diasztereomer viszonyban áll egymással, így NMR-rel nem megkülönböztetők. Az izomerek képződését a minták NMR spektrumának hőmérsékletfüggése is alátámasztotta. A 61/C-D ábrák alapján, 60 °C-on a kisebb térerőnél levő jelek összeolvadása és a másik két jel jelentős szélesedése látható, ami a ligandumcsere folyamatok sebességének növekedésével értelmezhető. Mivel az (O,O) kelátos organoródiium komplexek labilisabbak mint az (N,N) kötőmódúak, így a melegítés hatására egybeolvadt két NMR jel feltehetően az (O,O) koordinált, a másik kettő pedig az (N,N) kötőmódú $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}$ kationhoz tartozhat.



61. ábra A Cp* protonok NMR jeleinek pH-függése a 0,93:1 (A) és a 2:1 (B) fémion-ligandum arányt tartalmazó $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-PyPropHp}$ mintákban ($c_L = 5 \text{ mM}$). A Cp* protonok NMR jelei a 2:1 fémion-ligandum arányú $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]^{2+}\text{-PyPropHp}$ mintában 25 °C-on (C) és 60 °C-on (D), pH = 4,35. A B ábrán pH 9 felett az 1,58 ppm-nél látható jel a $\{[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Rh}]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$ hidroxidkomplexhez tartozik.

5.4.3. Komplexképződési folyamatok Pd(II)-ionnal

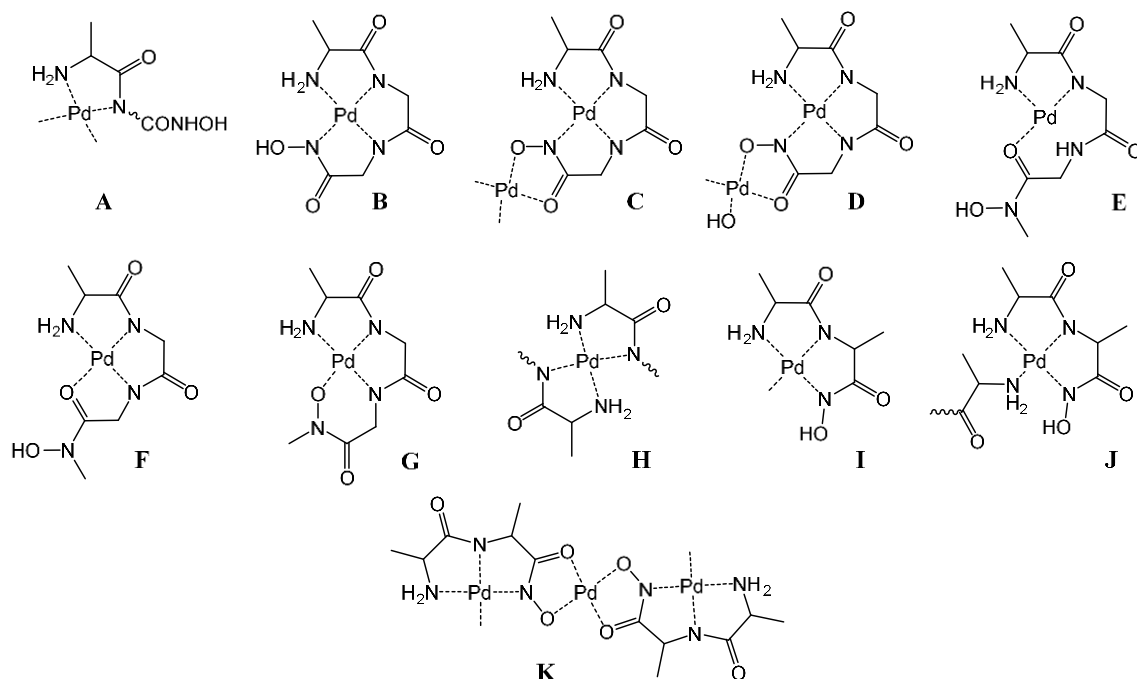
5.4.3.1. Kölcsönhatások peptidhidroxámsavakkal [K28, Ö2]

A tanulmányozott Pd(II)-ion koordinációs kémiai szempontból a Pt(II) modelljének tekinthető, komplexképzési folyamatai azonban gyorsabbak, így könnyebben vizsgálhatók. Az organoruténium vagy -ródium kationnal ellentétben a Pd(II) síknégyszetes geometriájú komplexeiben négy donoratom kapcsolódhat a központi fémionhoz. Az Irodalmi bevezetésben már részletezettek alapján vizsgálatainkat a $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ -ionnal, 0,10 M KCl + 0,10 M KNO_3 ionerősség mellett végeztük.

A kutatásba bevont mind a négy peptidhidroxámsavval (52. ábra) erős kölcsönhatást tapasztaltunk, ugyanakkor nagyon eltérő sebességű folyamatokban a komplexképződés mellett – az AGGhaH kivételével – irreverzibilis hidrolitikus és redoxi reakciók lejátszódását is

észleltük. Ezeknek a melléreakcióknak a mértéke annál nagyobb volt, minél kevesebb N-donoratomot tartalmazott az adott ligandum.

A speciációs modellek és NMR adatok alapján, valamint összhangban irodalmi Pd(II)-oligopeptid rendszerekre kapott eredményekkel [227], erősen savas körülmények között, mindkét tripeptidhidroxámsav ($\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}}$) kötésmódú [ML] komplexet (62. ábra, A) képez, miközben a hidroxámsavcsoport még protonált (így a pontos összetétel $[\text{MH}(\text{LH}_{-1})]$). Az AGGmeHaH esetén, az N-metilcsoport NMR jelének eltolódása a hidroxámsavcsoport karbonil-O-jének kötődésére is utalhat (62. ábra, E). A pH emelésével, erősen kooperatív folyamatokban $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ majd $[\text{MH}_{-2}\text{L}]$ részecskék lesznek jelen, de amíg a primer hidroxámsavval igen stabil ($\lg\beta_{\text{MH}_{-2}\text{L}} = 13,98(6)$), ($\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}}, \text{N}_{\text{amid}}, \text{N}_{\text{hidr}}$) koordinációjú (62. ábra, B), addig a szekunder származékkal kisebb stabilitású ($\lg\beta_{\text{MH}_{-2}\text{L}} = 12,2(1)$), ($\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}}, \text{N}_{\text{amid}}, \text{O}_{\text{hydr}}$) kötésmódú (62. ábra, G) komplexek mutathatók ki a mintákban. Ugyanilyen egymástól eltérő koordinációjú komplexek képződését tapasztaltuk a Cu(II)-ionnal is a fenti két ligandum rendszereiben [Ö1]. Mivel az AGGHaH $[\text{MH}_{-2}\text{L}]$ komplexében a hidroxámsavcsoport szabad, így itt kétmagvú részecskék (62. ábra, C és D) is képződhetnek, míg erre a másik ligandummal nincs lehetőség. Az AGGmeHaH ligandummal 1:2 fémion-ligandumú mintákban bisz komplex nagyon lassú képződését is megfigyeltük az NMR spektrumokban. Mivel ehhez a részecskéhez egy NMR jelcsoport rendelhető, így feltehetően szimmetrikus szerkezetű (62. ábra, H).



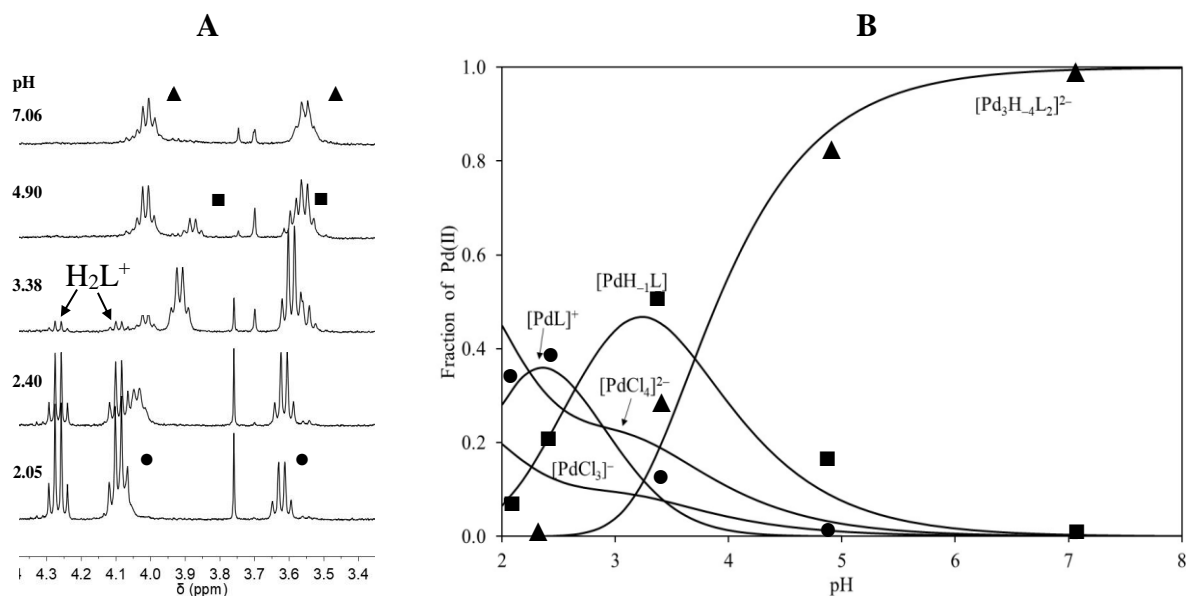
62. ábra A Pd(II)-peptidhidroxamát rendszerekben azonosított komplexek javasolt oldatbeli kötésmódja. A fémion üresen hagyott koordinációs helyeit kloridionok vagy vízmolekulák foglalhatják el.

A dipeptidhidroxámsavak közül az AAhaH stabil, ($\text{NH}_2, \text{N}_{\text{amid}}, \text{N}_{\text{hidr}}$) koordinációjú $[\text{MH}_{-1}\text{L}]$ komplexet képez pH 5 körül (62. ábra, I), az előzőekhez hasonlóan a donoratomok

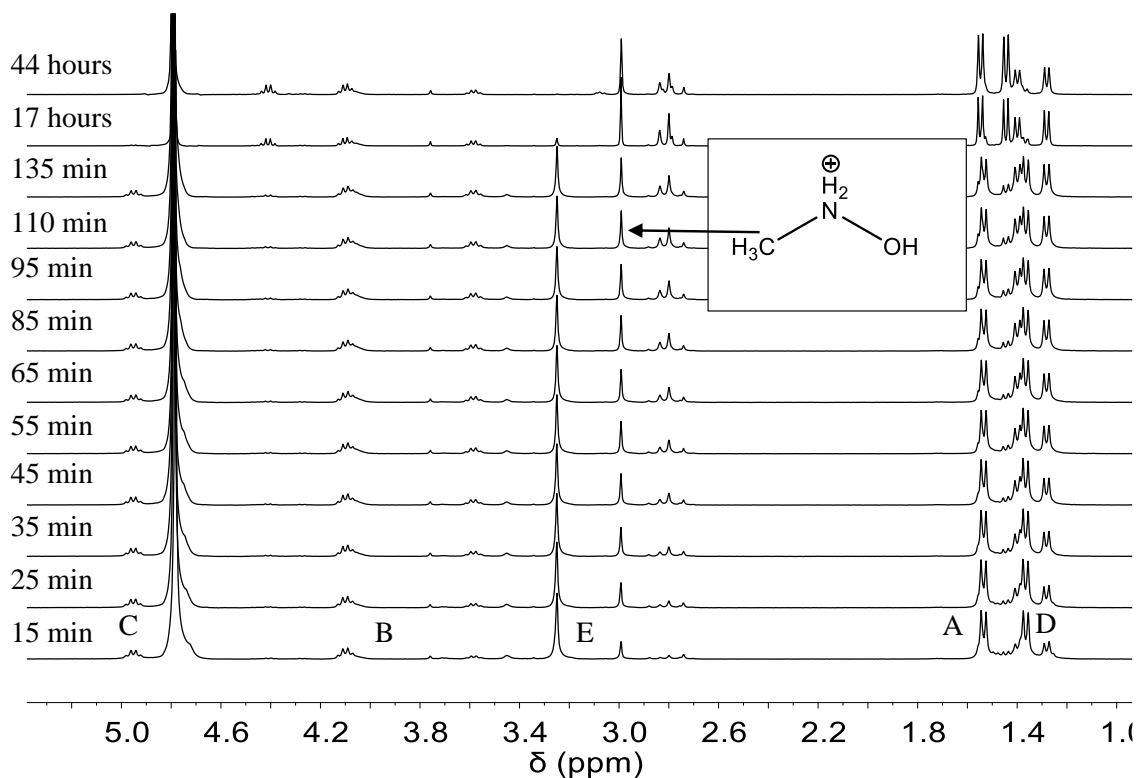
kötődése erősen kooperatív folyamatokban történik. Egy elkülönült lépcsőben a nem kötődő hidroxámsavcsoport deprotonálódásával képződik az $[MH_2L]$ részecske pH 8 felett. 1:2 fémion-ligandum arányú mintákban bisz-komplex is kimutatható (62. ábra, J), a második ligandum egyfogú, a terminális aminocsoporton keresztüli kötődésével. Ellentétben az AGGhaH-val, a dipeptid analóg csak fél ekvivalens fémionfelesleg megkötésére képes, és – a korábban vizsgált Cu(II)-rendszerhez hasonlóan – hárommagvú $[M_3H_4L_2]$ összetételű, szimmetrikus szerkezetű komplex jön létre ebben a rendszerben (62. ábra, K). A pH-potenciometriás modellt az NMR mérések is alátámasztották (63. ábra). Noha a frissen összeállított minták titrálási görbéi kiértékelhetők voltak, több órás állás után a visszasavanyított mintákat újra titrálva, azt tapasztaltuk, hogy 1:1 aránynál a nem koordinálódó hidroxámsavcsoport protonvesztéséhez tartozó, az $[MH_2L]$ képződését kísérő lúgfogyasztó folyamat nem detektálható.

A szekunder dipeptidhidroxámsavval már a friss mintás pH-potenciometriás titrálások során elemi Pd kiválását tapasztaltuk pH 4,5 felett, ami megghiúsította az oldategyensúlyi vizsgálatokat.

Ugyanezt tapasztaltuk az NMR mérések során (64. ábra), ahol a spektrumok elemzése rámutatott, hogy az idő előre haladtával detektálható új jelek szabad N-metil-hidroxiilammónium iontól és a Pd(II)-alanil-alanin komplextől származnak. Feltehetően a hidroxiilammónium ion redukálta a Pd(II)-t, ami a fémkiválást okozta a mintákban.



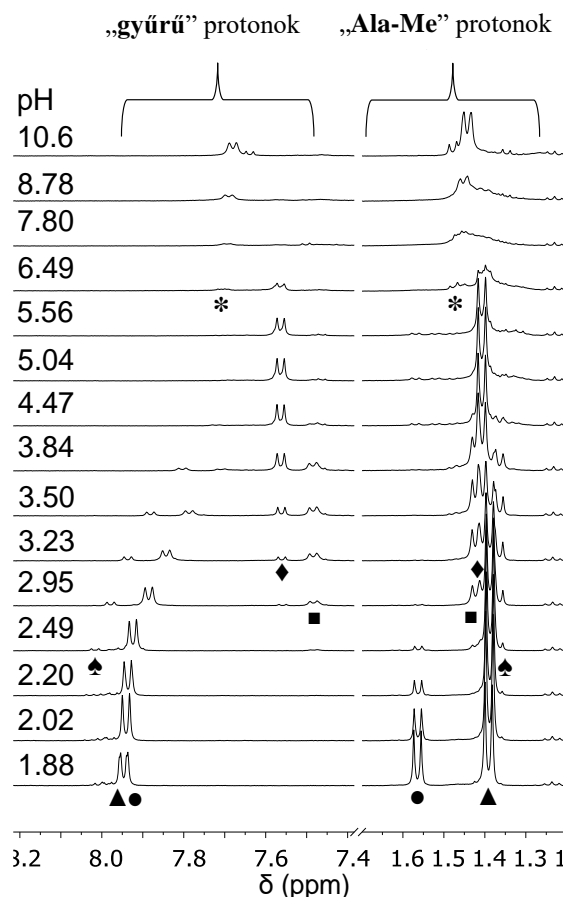
63. ábra A Pd(II)-AAha rendszerben különböző pH értékeken regisztrált ¹H NMR spektrumok alifás tartománya 1,5:1 fémion-ligandum arány mellett (A); a rendszer koncentráció eloszlási görbéi (folytonos vonalak, $c_L = 5$ mM) és az NMR jelintegrálokból számolt, az egyes komplexek móltörtjét mutató jelek; [PdL] (●), [PdH₋₁L] (■), [Pd₃H₋₄L₂] (▲).



64. ábra A Pd(II)-*Aameha* 1:1 rendszerben különböző időpontokban rögzített ^1H NMR spektrumok. A jelek hozzárendelése: "A" és "D" alanil metilek, "C" és "B" alanil metinek, "E" hidroxamát metil. A nyíllal jelölt jelek a képződő N-metil-hidroxilammónium ionhoz tartoznak.

Részletesebben megvizsgálva a másik három peptidhidroxámsav rendszereiben a komplexképződés mellett savas pH-n esetlegesen lejátszódó ligandum hidrolízist és az azt követő redoxi reakciót, megállapítottuk, hogy a 4N-donor AGGhaH kivételével, mindhárom rendszerben bekövetkezhetnek ezek folyamatok. Amíg azonban a 3N donor AGGmehaH ligandummal bomlás csak napok, és az ugyancsak 3N donorú AAhaH mintáiban is órák után volt tapasztalható, addig ezek az irreverzibilis folyamatok a 2N donor *AamehaH* esetén bizonyultak a leggyorsabbnak.

5.4.3.2. A Pd(II) és peptid-piridinon konjugátumok között feltárt kölcsönhatások [K5, K30]



65. ábra A Hp egység N melletti gyűrű-protonjának és az alanil-Me protonok NMR jeleinek pH-függése a Pd(II)-AGG-Hp 2:1 rendszerben, $c_L = 5,0$ mM. Jelölések: szabad ligandum (●), $[PdHL]^{2+}$ (▲), $[PdL]^+$ (♣), $[Pd_2H_{-1}L]^{2+}$ (■), $[Pd_2H_{-2}L]^+$ (◆), $[Pd_2H_{-3}L]$ (*).

Mivel erre vonatkozóan nem találtunk adatot a szakirodalomban, a fenti ligandumok (O,O) donor molekularészlete fémionmegkötésének modellezésére megvizsgáltuk a Pd(II)-*dhp* (22. ábra) rendszert is. Az eredmények erős kölcsönhatásra utaltak: már pH 2-nél 1:1 összetételű stabil komplex van jelen oldatban, majd pH 5-nél, aránytól függetlenül kiválik a csekély vízdoldhatóságú $[ML_2]$.

A Pd(II)-AGG-Hp rendszerben a lassú komplexképződés nem tette lehetővé pontos speciációs modellt felállítását, de a jól strukturált titrálási görbék és a részletes NMR vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy 1:1 fémion-ligandum aránynál (NH_2, N_{amid}) kötésmódú $[MHL]$ képződik már pH < 2 esetén. A minták savasságát csökkentve, párhuzamos folyamatokban a nem kötődő piridinogyűrű kétlépéses deprotonálódásával és a peptidcsoportok protonvesztésével és koordinálódásával végül ($NH_2, N_{amid}, N_{amid}, N_{amid}$) kötésmódú, nagy stabilitású $[MH_3L]$ volt kimutatható. A köztes pH-tartományban, kis mennyiségben $[M_2H_{-2}L_2]$ is detektálható, melyben egy-egy fémionhoz az egyik ligandum

A megelőző fejezetben bemutatottak szerint, savas körülmények között a Pd(II) elősegítheti a hidroxámsavcsoport hidrolízisét, így az AGGHaH kivételével a peptidhidroxámsavak nem igazán alkalmasak Co/Pd kétfémes komplexek ligandumainak. (A sokkal lassabb ligandumcsere folyamatokra képes Pt(II) vonatkozásában jelenleg nincsenek adataink az ezen ligandumokkal való kölcsönhatásokra.) Így érdeklődésünk a peptid-piridinon konjugátum ligandumok felé fordult, ahol egy tripeptid- és egy dipeptidlánchoz egy etilén csoporton keresztül kapcsoltuk a hidroxipiridinon egységet. Amíg az AGG-HpH-ban négy, addig az AA-HpH ligandumban három, a fémion megkötésére képes N-donor található (52. ábra). Ugyancsak bevontuk a vizsgálatokba az elkülönült (pirrol-2-il)-metilamino és (piridin-2-il)-metilamino egységet tartalmazó PirPropHpH illetve PyPropHpH ligandumokat is.

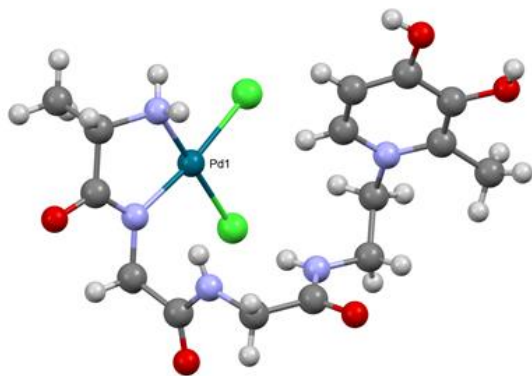
(NH₂,N_{amid}), a másik (O,O) keláttal kötődik. Ahogy az a 65. ábrán látható NMR, valamint MS eredmények is alátámasztották, 2:1 fémion-ligandum arány mellett, a pH > 2,5 tartományban döntően kétmagvú komplexek vannak jelen az oldatban, melyekben a második fémiont a piridinonátgyűrű köti (O,O) koordinációval.

Az (O,O) kötésmódú hidroxamát illetve piridinonát egységet is tartalmazó AGGhaH és AGG-HpH Pd(II)-vel való kölcsönhatását összehasonlítva megállapítható, hogy mindkét ligandummal a peptidváz az elsődleges fémion kötőhely, de egy második Pd(II) hatékony megkötésére is alkalmasak, (O,O) koordinációval. A 4N koordinációjú részecskék képződésének kedvezményezettségét mutató pK_{MH-1L} értékek (AGGhaH: 5,0; AGG-HpH: 8,3) alapján a hidroxamát-származékkal már kisebb pH-megvalósulhat egy ilyen kötésmód. Ez egyrészt a hidroxamát-N kisebb bázicitásával, másrészt, a hidroxamáthoz képest a hidroxipiridinonáttal képződő (O,O) kelát nagyobb stabilitása miatti, a két kötőhely erősebb versengésével értelmezhető.

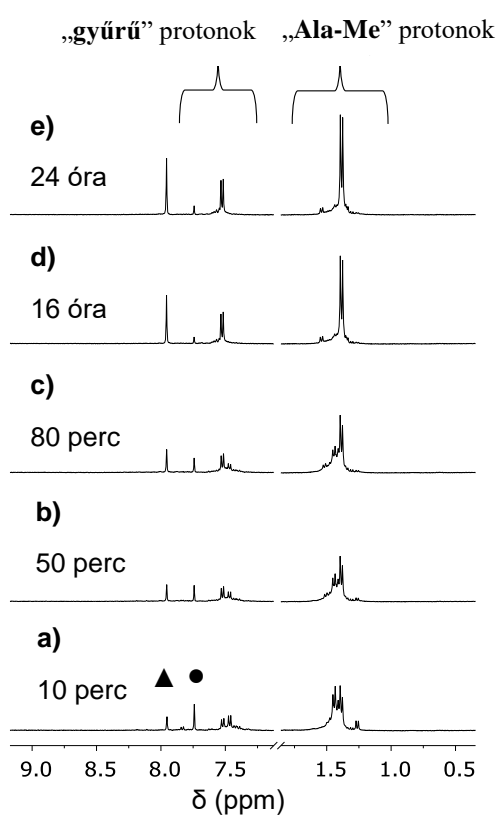
A Pd(II)-AGG-Hp 2,6-os pH-jú vizes oldatából sikerült egykristályokat növesztünk. A röntgendiffrakciós vizsgálat és az elemanalízis is azt igazolta, hogy a szilárd anyag [PdHLC₂] \cdot 2H₂O (pontosabban [PdH₂(LH₋₁)Cl₂] \cdot 2H₂O) összetételű. A síknégyszetes geometriájú komplexben (66. ábra) a ligandum (NH₂,N_{amid}) keláttal kapcsolódik a fémionhoz és még két kloridion van a koordinációs szférában. A ligandum piridinon egysége teljesen protonált. A szerkezet érdekessége, hogy ciszplatin-szerű (2N + 2Cl) a kötésmódja annak ellenére, hogy az oldatvizsgálatok az N-donorok kooperatív deprotonálódási folyamataira utalnak. Ezen komplex Pt(II) analógja – mivel a ligandum O-donoratomjai szabadok és így alkalmasak lehetnek egy inert [Co(4N)]³⁺ (4N = tripodális amin) megkötésére – elvben alkalmas lehet hipoxia-aktiválással nagyobb szelektivitás elérésére daganatos szövetben.

Ugyancsak megvizsgáltuk a szilárd formában elkülönített vegyület komplexképzési reakcióját 9-metil-guaninnal, a DNS-sel való kölcsönhatás modellezésére. A 67. ábrán az AGG-HpH ligandum alanil-metil („Ala-Me”) és a piridinongyűrűjének N-atomjával szomszédos szénhez kapcsolódó hidrogénatom („gyűrű”) jelei mellett megfigyelhető a mintához adott 9-metil-guanin aromás protonjának szingulett jele (●). Utóbbi jel intenzitásának csökkenése mellett egy újonnan megjelenő szingulett (▲), mely intenzitása az idő múlásával folyamatosan növekedett, a komplexben kötött 9-metil-guaninhoz rendelhető.

A 67. ábrán az is látható, hogy a [PdH₂(LH₋₁)Cl₂] \cdot 2H₂O és a 9-metil-guanin feloldása utáni mintegy 80 percen többféle részecske/izomer van jelen az oldatban. 24 óra elteltével azonban a „gyűrű” és „Ala-Me” protonok kémiai eltolódás értékei megegyeztek az AGG-HP [PdHL] komplexének megfelelő jeleivel, ami arra enged következtetni, hogy a 24 óra állás után a 9-metil-guaninnal kialakult vegyes ligandumú komplexben az AGG-Hp (NH₂,N_{amid}) kötésmódja, míg a guanin N(7) koordinációja valósul meg. A fémion negyedik koordinációs helyét kloridion, vízmolekula vagy az AGG-HP ligandum karbonil O-je foglalhatja el.



66. ábra Az AGG-Hp-val képződő $[\text{PdH}_2(\text{LH}_-1)\text{Cl}_2]$ molekulaszervezete.



67. ábra A $[\text{PdH}_2(\text{LH}_-1)\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} - 9$ -metilguanin 1:1 minták ^1H NMR spektrumainak időfüggése, $\text{pH} = 7,0$. A jelmagyarázatot lásd a szövegben.

A (piridin-2-il)-metilamino egységet tartalmazó PyPropHpH ligandum Pd(II)-vel alkotott rendszereiben már egészen kis (0,8 mM) koncentrációnál is csapadékkiválást tapasztaltunk a teljes mérhető pH-tartományban, mely megghiúsította a részletes oldategyensúlyi vizsgálatokat. ESI-MS mérésekkel ugyanakkor egy olyan $[\text{M}_2\text{L}_2]^{2+}$ összetételű kationt azonosítottunk ($m/z = 378,0431$; számolt: 378,0428), amelyben – a DFT számítások alapján – a ligandumok fej-láb elrendeződéssel, (O,O) és (N,N) kötésmóddal kapcsolódnak egy-egy Pd(II)-ionhoz telítve annak koordinációs szféráját.

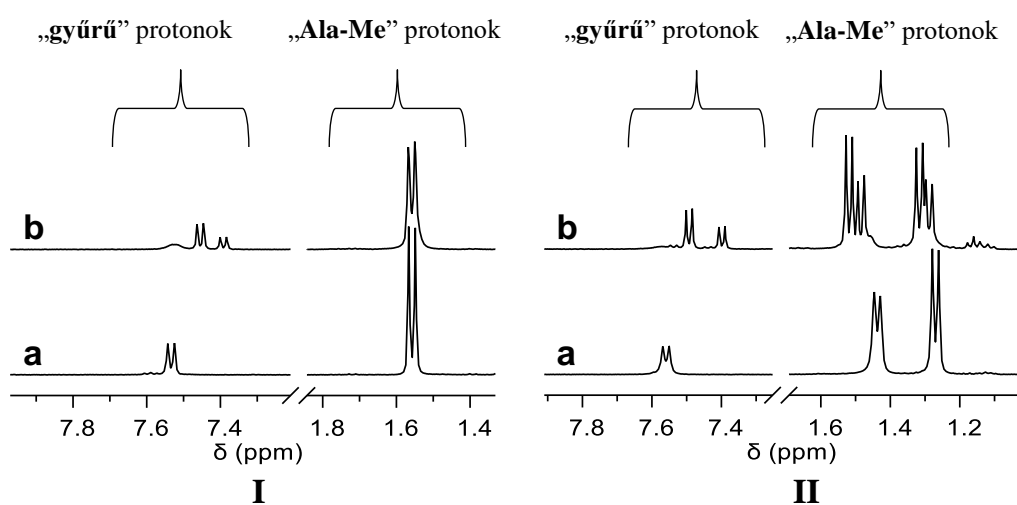
Az AA-HpH ligandummal, mely szerkezeténél fogva egy N-donorral kevesebbet tartalmaz, mint a tripeptid konjugátum, az előzőekben bemutatottakhoz hasonló komplexképződési folyamatokat detektáltunk. 1:1 fémion-ligandum arányú mintákban a ligandum peptidváza a Pd(II) kötőhelye és a pH növelésével a nem koordinálódó piridinon egység protonvesztése is lejátszódik. Fémion felesleg esetén azonban kétmagvú komplexek is képződnek. Mivel a maximálisan rendelkezésre álló három N-donor nem telíti a Pd(II) koordinációs szféráját, az AGG-HpH-től eltérően, lúgos körülmények között, vegyes hidroxido-komplexek is jelen lesznek a rendszerben.

Megvizsgálva a di- és tripeptid-származékban a második amidcsoport deprotonálódásának kedvezményezettségét, megállapítható, hogy az utóbbi ligandum Pd(II) komplexében ez a folyamat már kisebb pH-n lejátszódik. Amíg az AGG-Hp-ben a kérdéses amidkötés két aminosav reakciójában képződött, addig az AA-Hp-ben ez a csoport közvetlenül egy alkilánhoz kapcsolódik, ami az utóbbi kissé nagyobb savasságát okozhatja. A peptidváz szerkezeti változtatása ílymódon ezen ligandumok fémionmegkötő tulajdonságainak finomhangolását teszi lehetővé.

5.4.4. Az ambidentát peptid-konjugátum ligandumok komplexképződési folyamatai [Co(4N)]³⁺- és [Co(2N)₂]³⁺-ionokkal Pd(II) távol- és jelenlétében [K5, K30]

Az különösen (O,O) és (N,N) kelátképző molekularészleteket is tartalmazó új ligandumokkal a Co(III) kölcsönhatását is vizsgáltuk a fémion donoratom preferenciájának megismerésére. A kutatásba a rendkívül inert [Co(4N)]³⁺ (4N = *tren*, *tpa*) és [Co(2N)₂]³⁺ (2N = *phen*, *bpy*) ionokat vontuk be, melyekben a ligandum(ok) négy koordinációs helyet foglalt(ak) el, disszociációjuk reakció körülményeink között (3-4 óra melegítés 40-60 °C-on) nem volt kimutatható. Mivel a komplexképződés rendkívül lassú volt, oldatfázisban NMR módszerrel követtük a reakció előrehaladását és rögzítettük az egyensúlyi minták spektrumait illetve kíséreltük meg a komplexek szilárd formában történő kinyerését. Ugyancsak tanulmányoztuk, hogy hogyan befolyásolja a Co(III)-ligandum kölcsönhatásokat Pd(II) jelenléte.

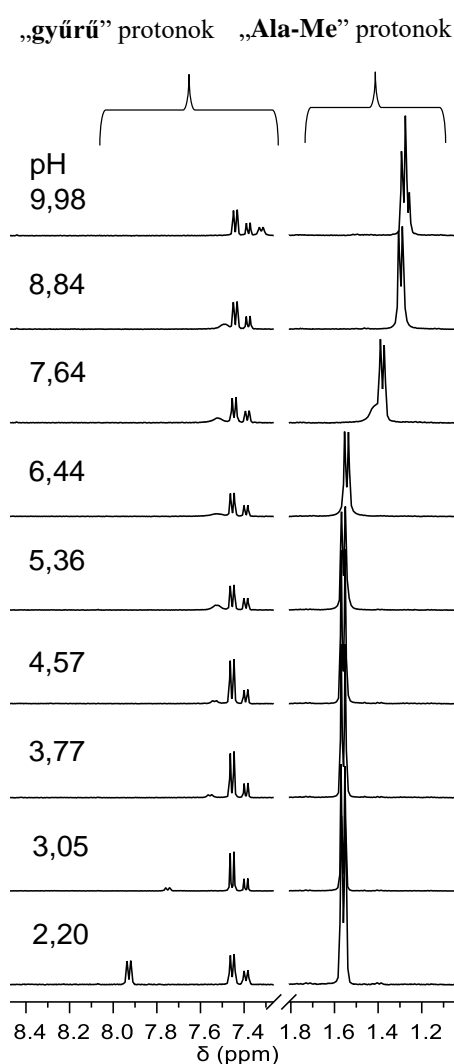
A peptid-piridinon konjugátumok (AGG-HpH és AA-HpH) [Co(*tren*)]³⁺-ionnal való kölcsönhatását vizsgálva azonos viselkedést tapasztaltunk. Reprezentatív példaként a 68. ábra a ligandumok ¹H NMR spektrumának részletét (a N-ek koordinációjára informatív alanil-metil („Ala-Me”) és az (O,O) koordinációra informatív piridinonyűrű N-atomjával szomszédos szénhez kapcsolódó hidrogénatom („gyűrű”) jelei) mutatja a fémion távol- és jelenlétében. A 68. ábrán látható, hogy mindkét rendszerben, a fémion jelenlétében, a piridinonyűrű hidrogénjének jele a nagyobb térerősség irányába tolódott, ugyanakkor az alanil metilcsoport(ok) jele(i) a hosszabb láncú ligandumnál nem, míg a másikonál kismértékben ellentétes irányba tolódtak. Ezek a változások a piridinon egység (O,O) koordinációjával értelmezhetők. Bizonyos jelek megkettőződése valamint az összetartozó jelek intenzitás arányának állandósága is alátámasztja az aszimmetrikus (O,O) kötődés miatt az izomerek képződését.



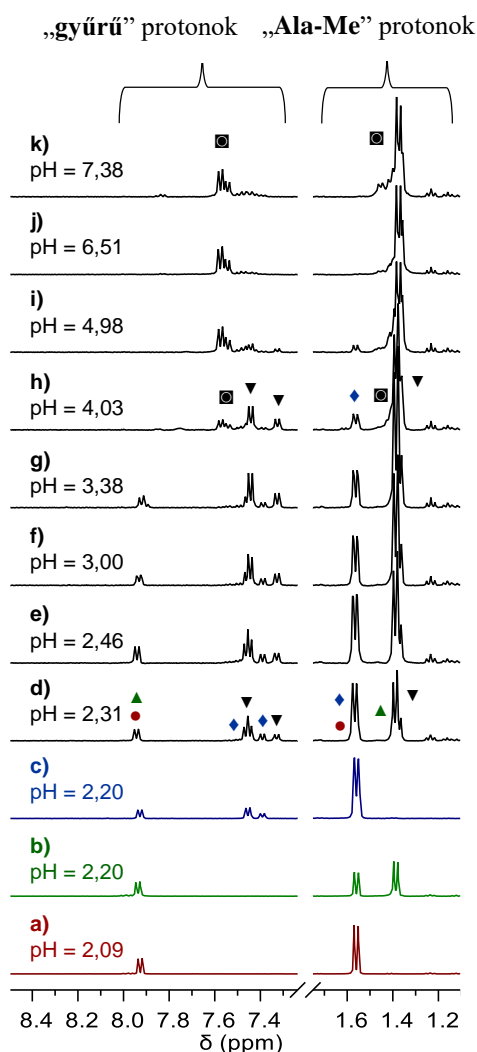
68. ábra Az AGG-HpH (I) és AA-HpH (II) ligandumok ¹H NMR spektrumainak részletei ekvimoláris [Co(*tren*)]³⁺ ion távol- (a) és jelenlétében (b), c_L = 10,0 mM; pH ~ 5,5.

A képződő $[\text{Co}(\text{tren})\text{AGG-Hp}]^{n+}$ pH-függő NMR spektrumain (69. ábra) az is megfigyelhető, hogy a vizsgált pH-tartományban a gyűrűproton két jelének kémiai eltolódás értéke állandó, míg a pH növelésével a szabad terminális ammóniumcsoport deprotonálódása a jelének a nagyobb térerősség irányába való elmozdulását okozza. (A 2,20 pH-jú oldatban rögzített spektrumban a 7,93 ppm-nél található dublett nem koordinálódó AGG-Hp-hoz tartozik, ami felveti annak lehetőségét, hogy ilyen körülmények között a Co-komplex részben disszociálhat.) Ugyanígy viselkedést tapasztaltunk a dipeptid konjugátummal is.

Az *AA-Hp* ligandummal a fentiekkel megegyező viselkedést tapasztaltunk. Eredményeink alapján megállapítható, hogy mindkét peptid-piridinon konjugátum alkalmas lehet Co(III)/Pd(Pt) kétfémes komplexek szintézisére.

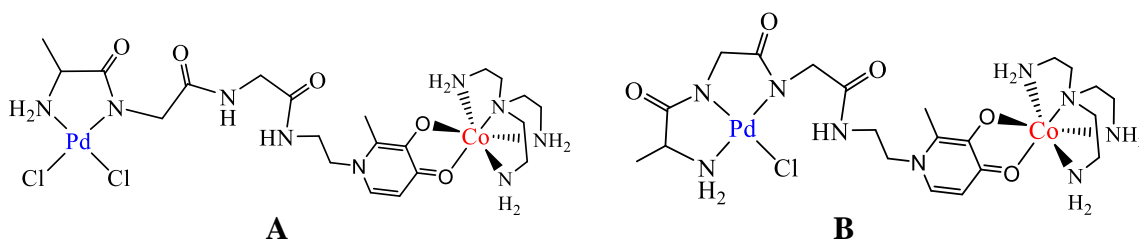


69. ábra A $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}\text{-AGG-Hp}$ 1:1 molarányú rendszer pH-függő ^1H NMR spektrumainak részletei.



70. ábra A $\text{H}^+\text{-AGG-Hp}$ (a), a Pd(II)-AGG-Hp (b), valamint a $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}\text{-AGG-Hp}$ 1:1 (c) és a $\text{Pd(II)-}[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}\text{-AGG-Hp}$ 1:1:1 (d-k) rendszerek különböző pH-értékeken regisztrált ^1H NMR spektrumainak részletei.

A $[\text{Co}(\text{tren})\text{AGG-Hp}]^{n+}$ komplex oldatához Pd(II)-t adva és a kétfémes minta NMR spektrumának pH-függését vizsgálva (70. ábra) látható, hogy a pH 2,31-nél rögzített spektrumban a kis mennyiségű szabad ligandum (piros) a $[\text{Co}(\text{tren})\text{AGG-Hp}]^{n+}$ (kék) és a $[\text{PdAGG-Hp}]$ (zöld) jelei mellett két új dublett (▼) detektálható az aromás tartományban. A pH növelésével ezek intenzitásának növekedése, majd pH 4 felett a csökkenése tapasztalható, miközben az intenzitásarányuk állandó és megegyezik a $[\text{Co}(\text{tren})\text{AGG-Hp}]^{n+}$ komplex két izomerjének arányával. Az „Ala-Me” dublettek közül a nagyobb térerősségnél jelentkező jel intenzitásnövekedése ugyancsak azt támasztja alá, hogy a (▼) jelű részecske egy olyan kétfémes részecske, melyben a Pd(II) (NH_2 , N_{amid}) kötésmóddal kapcsolódik a $[\text{Co}(\text{tren})\text{AGG-Hp}]^{n+}$ komplexhez (71/A ábra). A pH továbbnövelésével megjelenő és pH 7 felett kizárólagosan jelen levő új jelek (70. ábra, ◼) a 3N kötésmódú Pd(II)-t tartalmazó, heterodinukleáris komplexhez (71/B ábra) rendelhetők.



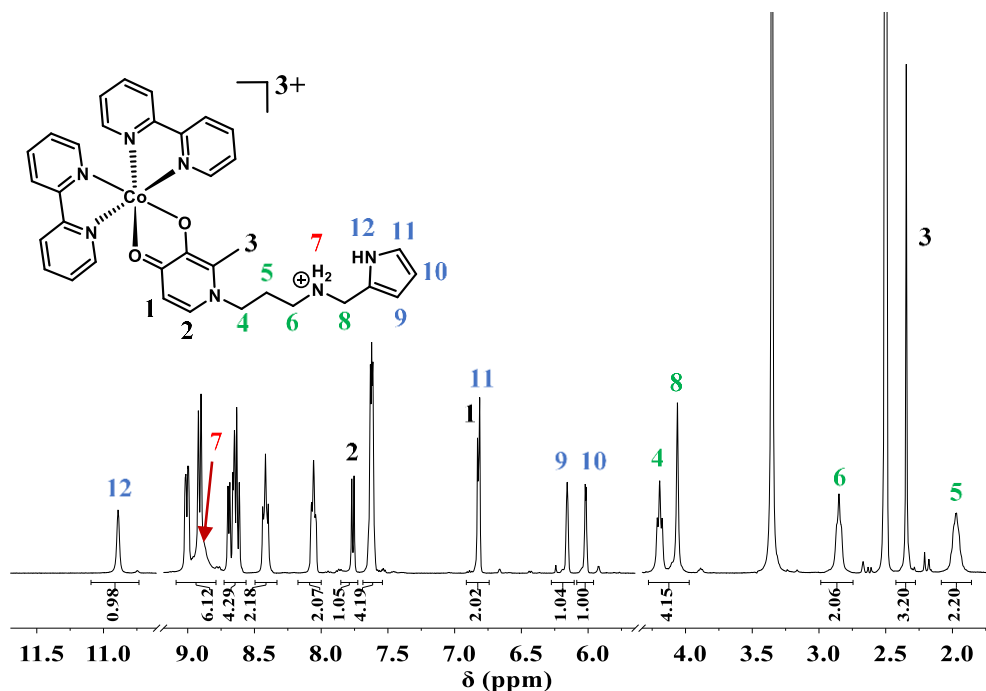
71. ábra Az AGGEtHpH $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ - és Pd(II)-tartalmú kétmagvú komplexeinek javasolt oldatszerkezete.

5.4.5. Az ambidentát ligandumok komplexképződési folyamatai $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ - és $[\text{Co}(2\text{N})_2]^{3+}$ -ionokkal organoruténium vagy organoródiium ionok távol- és jelenlétében [K8]

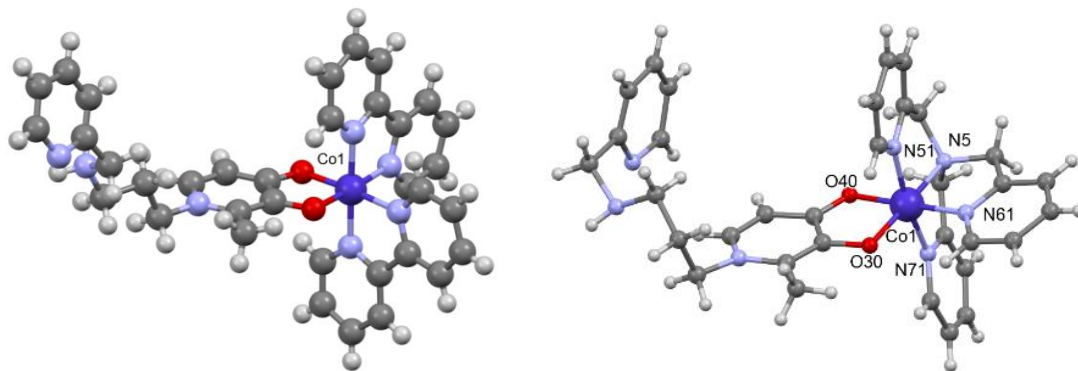
A nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló PyPropHpH és PirPropHpH ligandumokkal szilárdan is előállítottunk és jellemeztünk csak kobalt egységet, illetve fémorganikus platinafémiont is tartalmazó komplexeket a fémionok kötési helyének felderítésre. A megfelelő $[\text{Co}(4\text{N})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ ($4\text{N} = \text{tren}, \text{tpa}$) vagy $[\text{Co}(2\text{N})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ ($2\text{N} = \text{phen}, \text{bpy}$) vegyületeket 1-3 ekvivalens bázis jelenlétében reagáltattuk a ligandumokkal és ClO_4^- vagy BF_4^- ellenionnal kristályosítottuk a termékeket. Azonosságukat és tisztaságukat NMR, elemanalízis és MS módszerekkel ellenőriztük. Példaként a 72. ábra a $[\text{Co}(\text{bpy})_2\text{PirPropHpH}](\text{ClO}_4)_3$ NMR spektrumában mutatja be a jelek hozzárendelését [273].

A 72. ábrán látható, hogy a pirrolgyűrűt és a szekunder aminocsoportot összekötő metilénecsoport jelének (8) multiplicitása szingulett, ami bizonyítja, hogy a Co-tartalmú kation nem (N,N) koordinációjú. A szekunder aminocsoport protonált állapotára a 8,95-8,90 ppm tartományban megfigyelhető, kb. kettes integrál értékkel rendelkező kiszélesedett jel is utal. Néhány esetben röntgendiffrakciós analízisre alkalmas egykristályokat is sikerült elkülönítenünk a reakcióelegyekből. A 73. ábrán látható $[\text{Co}(\text{bpy})_2\text{PyPropHpH}](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

[273] és $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}]\text{Cl}(\text{BF}_4)_2$ [274] molekulászerkezete is alátámasztja a Co(III)-tartalmú kation kizárólagos (O,O) kötésmódját ezzel a ligandum családdal is.

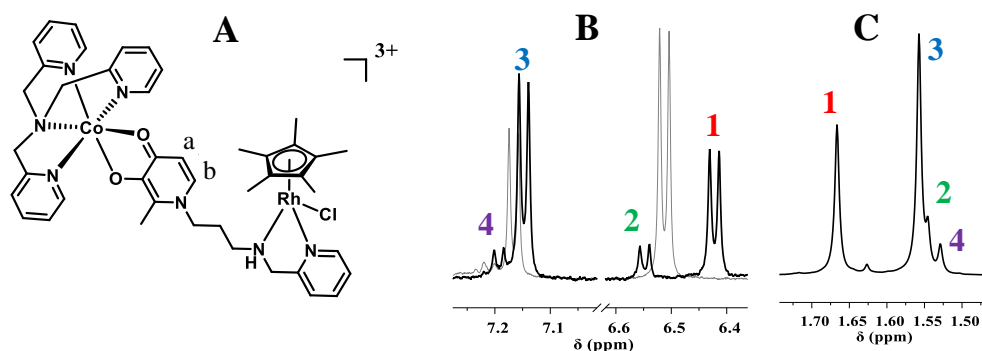


72. ábra A $[\text{Co}(\text{bpy})_2\text{PirPropHpH}](\text{ClO}_4)_3$ $d^6\text{-DMSO}$ -ban rögzített $^1\text{H-NMR}$ spektruma [273]. Az aromás tartományban a nem beazonosított jelek a komplexben kötött *bpy* protonjaihoz tartoznak.



73. ábra A $[\text{Co}(\text{bpy})_2\text{PyPropHpH}](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (balra) [273] és a $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}]\text{Cl}(\text{BF}_4)_2$ (jobbra) [274] kationjainak molekulászerkezetei.

Néhány, fentiekben bemutatott Co(III) komplexszel megkíséreltük heterodinukleáris Co/Ru vagy Co/Rh vegyületek előállítását. A $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}](\text{ClO}_4)_3$ és $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}_2]_2$ vizes közegben lejátszódó reakciójával képződő $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}(\text{PyPropHp})\text{Co}(\text{tpa})](\text{ClO}_4)_3$ -ot szilárd formában nyertük; elemanalízis, NMR és MS adatok is alátámasztották összetételét. Szemléltetésül a komplex és prekuzora, a $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}](\text{ClO}_4)_3$ NMR spektrumainak összehasonlítása a 74. ábrán szerepel.



74. ábra A $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}(\text{PyPropHp})\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ kation feltételezett szerkezete (A), a $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}]^{3+}$ (szürke) és a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}(\text{PyPropHp})\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ (fekete) d^6 -DMSO-ban mért ^1H NMR spektrumában a piridinongyűrű „a” hidrogénjének (B) valamint a Cp^* hidrogénjeinek jelei (C). A B és C ábrán az összetartozó izomerek jeleit azonos színű számmal jelöltük.

A 74/B ábrán látható, hogy a kiindulási $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}]^{3+}$ ionban a piridinongyűrű „a” hidrogénjéhez két dublett (szürkével ábrázolva) tartozik, mivel a PyPropHpH ligandum $[\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ -ionhoz való koordinálódása aszimmetrikus (O,O) kelátot eredményez, így két izomer képződik. Az organoródium kation kötődésével a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}(\text{PyPropHp})\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ ionban (74/A ábra) az előbbi jelek kis eltolódása és duplázódása látszik (74/B ábra, feketével ábrázolva) és ugyancsak négy jel figyelhető meg a Cp^* tartományban (74/C ábra). A 74/B és C ábrákon a megfelelő jelek aránya jó közelítéssel állandó, ami egybevágg azzal, hogy a $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}(\text{PyPropHp})\text{Co}(\text{tpa})]^{3+}$ kationnak négy enantiomerje van jelen az oldatban. Ahogyan azt az 5.4.2.3. fejezetben már bemutattuk az organoródium (N,N) koordinációjával mind a fémion mind a szekunder aminocsoport N-je sztereogén centrummá válik, így összesen nyolc sztereoizomer lehetséges, de ezek közül kettő-kettő diasztereomer viszonyban áll egymással, így NMR-rel nem megkülönböztethetőek [273].

Ugyancsak előállítottunk egy új, fenantrolin-hidroxámsav konjugátumot a phenhaH-t (52. ábra) és vizsgáltuk Co(III)-mal és az organoruténium(II)-ionnal való kölcsönhatását szilárd fázisban. Megállapítottuk, hogy egy ekvivalens bázis jelenlétében, a vizsgált $[\text{Co}(\text{4N})]^{3+}$ (4N = tren, tpa) ionokhoz a ligandum mindig hidroxamát (O,O) keláttal kötődik, $[\text{Co}(\text{4N})\text{phenha}](\text{ClO}_4)_2$ képződik, bázis távollétében nincs reakció. Azt, hogy (N,N) kötés módú vegyület nem képződik, a $[\text{Co}(\text{4N})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ és a phenhaH-t modellező 1,10-phenantrolin közötti reakció (feltehetően szterikus okok miatti) hiánya illetve az új, ambidentát ligandummal izolált termék elemösszetétele (a koordinálódó hidroxamát negatív töltése miatti két perklorát ellenion jelenléte) is igazolta. A ligandum és az organoruténium prekursor, $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}_2]_2$, közötti reakcióban az (N,N) kötés módú $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{phenhaH})]\text{Cl}$ képződött, egyezésben egy hasonló szerkezetű ligandummal kapott eredménnyel [151]. A heterodinukleáris komplexek előállítására a ligandumot az organoruténium dimerrel reagáltattuk majd a termék izolálása nélkül adtuk a reakcióelegyhez $[\text{Co}(\text{4N})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ -ot.

Analitikai jellemzésük után a szilárdan nyert $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{phenha})\text{Co}(\text{4N})](\text{PF}_6)_3$ összetételű vegyületek *in vitro* citotoxicitását együttműködő partnerünk (J. Kasparikova, Brno) csoportjában határozták meg méhnyakrák (HeLa), emlő adenokarcinóma (MCF-7), emlőrák (MDA-MB-231) és vastagbélrák (HCT116) humán sejtvonalakon.

17. táblázat A phenhaH Co(III) és Co(III)/Ru(II) komplexeinek valamint a ciszplatin MTT módszerrel meghatározott *in vitro* citotoxicitása (IC_{50} értékei).

#	IC_{50} (μM)	HeLa	MCF7	MDA-MB231	HCT116
1	$[\text{Co}(\text{tpa})(\text{phenha})](\text{ClO}_4)_2$	29 ± 4	26 ± 3	24 ± 4	51 ± 7
2	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{phenha})\text{Co}(\text{tren})](\text{PF}_6)_3$	61 ± 7	40 ± 5	30 ± 5	109 ± 9
3	$[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}(\text{phenha})\text{Co}(\text{tpa})](\text{PF}_6)_3$	30 ± 5	16 ± 3	18 ± 2	30 ± 3
	ciszplatin	$14,8 \pm 0,1$	17 ± 1	42 ± 5	$6,7 \pm 0,1$

A 17. táblázat adataiból messzemenő következtetéseket levonni megalapozatlan lenne, de az adatok azért azt mutatják, hogy a három új vegyület közül a **3**-as Co(tpa)/Ru komplex volt a legcitotoxikusabb, adatai két sejtvonalon jobbak/hasonlóak, mint a ciszplatin esetén, míg a **2**-es Co(tren)/Ru analóg tűnik összeségében a legkevésbé aktívnek. Az is látható, hogy mindhárom komplex kisebb IC_{50} értéket produkált az agresszív, háromszoros negatív emlőrák MDA-MB231 sejtvonalon mint a ciszplatin, de a helyzet fordított a HTC116 sejtvonalon.

6. Összefoglalás

Az egyes ráktípusok kemoterápiája során használt Pt(II) komplexek súlyos mellékhatásokat okozhatnak, mert nem szelektívek. A szelektivitás növelésére egyebek mellett megoldást jelenthetnek olyan, több támadási pontú fémkomplexek, melyek csak a daganatban aktiválódva, a sejt többféle élettani folyamatába beavatkozva fejthetik ki rákellenes hatásukat. A daganatban kialakuló hipoxia a normál sejtektől redukтивabb környezetet hoz létre, ami megfelelő redoxipotenciállal rendelkező, inert Co(III) komplexekbe kötött, igazoltan rákellenes hatású ligandumok szelektív felszabadulását okozhatja. Alkalmos ligandumok lehetnek pl. a flavonolok, az enzim inhibitor tulajdonságú hidroxámsavak vagy a Fe(III) nagy stabilitású komplexbe kötésével a rákos sejtek vas-háztartását megzavarni képes hidroxipiridinonok és az említett hidroxámsavak. Utóbbi két ligandum család szerkezeti módosításával olyan új, (O,O) és (N,N) kötőhelyeket is tartalmazó ambidentát komplexképző molekulák tervezhetők és állíthatók elő, melyek a Co(III)-hoz kötődő eredeti molekuláris részletük mellett egy másik, rákellenes hatású komplexeket létrehozó, pl. platinacsoportbeli fémek félszendvics szerkezetű fémorganikus kationjainak a megkötésére is alkalmasak és így szelektivitásuk elvben tovább növelhető. A heterodinukleáris komplexek eredményes szintézise megköveteli annak ismeretét, hogy az említett fémionoknak milyen az affinitása az egyes kötőhelyekhez, valamint, hogy milyen paraméterek hogyan befolyásolják a Co(III)-tartalmú molekuláris részlet redoxi tulajdonságait és annak hangolhatóságát. A szerkezetbe juttatott fémtartalmú készítmények ugyancsak disszociálhatnak és reakcióba léphetnek a kis vagy nagy molekulatömegű biomolekulákkal. Ez is indokolta azokat az oldatkémiai vizsgálatokat, amelyek a kutatásba bevont organoruténium(II), -ozmium(II), -ródiium(III) és -irídium(III) ionok hidrolitikus sajátságainak számszerűsítésére, majd az adatok felhasználásával elsősorban a modellként választott $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}]^{2+}$ kation és O-donor kis (bio)molekulák közötti kölcsönhatás felderítésére irányultak. Dolgozatomban emellett a kétfémes komplexek építőköveiként szolgáló Co(III) komplexek szintézisével, analitikai jellemzésével és redoxi sajátságainak a felderítésével továbbá új, ambidentát ligandumok előállításával, fémionmegkötésük vizsgálatával és humán ráksejtvonalakon nyert *in vitro* citotoxicitásukkal kapcsolatos eredményeinket foglaltam össze. Az eredmények és az azok elemzése alapján levont fontosabb következtetések az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Potenciometria, NMR, UV-látható spektrofotometria és ESI-TOF-MS módszerek kombinált alkalmazásával elsőként a szakirodalomban részletesen megvizsgáltuk egyes félszendvics szerkezetű organoruténium(II), -ozmium(II) és -irídium(III) kationok vizes közegben lejátszódó hidrolitikus folyamatait és meghatároztuk a képződő részecskék összetételét és termodinamikai stabilitási állandóit.

1.1. Megállapítottuk, hogy 0,20 M KNO₃ ionerősség mellett a pH növelésével a fémionok [$\{(\eta^6\text{-arén})\text{M}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{+}$ (M = Ru, Os) illetve [$\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}_2(\mu^2\text{-OH})_2\text{+}$ és [$\{(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{Ir}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{+}$] összetételű hidroxido komplexeket képeznek. Részletes vizsgálatokkal megmutattuk, hogy 0,20 M KCl ionerősség esetén a [$(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\text{+}$] kationban pH 2,0-nél a koordinálódó kloridionok fokozatosan hidroxidion(ok)ra cserélődnek a pH emelésével, ami végülis ugyancsak a [$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{+}$] képződéséhez vezet. Kloridionok jelenléte a hidrolízist valamelyest visszaszorítja.

1.2. A megfelelő *4d/5d* platinafémion párokat összehasonlítva a nehéz platinafémionok nagyobb hidrolízishajlamát igazoltuk, míg az arén/arenil összevetésben az arenil ligandumú fémionok (Rh/Ir) kisebb hidrolízishajlamát a Cp* rendszer nagyobb elektronküldő képességével értelmeztük.

1.3. Kimutattuk, hogy a hexahapto kötőmódú aromás rendszer elektronküldő képességének a változtatásával a [$(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\text{+}$] (arén = benzol, toluol, *p*-cimol, 1,3,5-triizopropil-benzol) kationok hidrolízis hajlama hangolható: az aromás gyűrűhöz kapcsolódó elektronküldő csoportok számának növelésével az akva komplexben a koordinálódó vízmolekulák savassága csökken.

1.4. Igazoltuk, hogy a félszendvics szerkezetű [$(\eta^6\text{-arén})\text{Ru}\text{+}$] (arén = benzol, toluol, *p*-cimol, 1,3,5-triizopropil-benzol) fémionok DFT számításokkal nyert megfelelő molekulaszervezeti adatai (pl. kötéstávolság vagy töltés értékek) valamint a hidroxido komplexeik stabilitási szorzat értékei között lineáris összefüggés áll fenn, ami lehetővé teszi molekulaszervezeti adatok ismeretében a hidrolitikus tulajdonságok jóslását, vagy fordítva, a hidroxido komplex stabilitási szorzatának ismeretében a fenti paraméterek értékeinek becslését.

2. Számszerűen jellemeztük mintegy 50, elsősorban O donoratomú kis (bio)ligandum valamint a fenti négy fémorganikus kation illetve Pd(II) rendszereiben végbemenő komplexképződési folyamatokat, meghatározva a képződő részecskék stabilitási szorzat értékeit és legvalószínűbb oldatbeli szerkezetét. Részletes összehasonlító vizsgálatokkal feltártuk a ligandumok O donoratomjainak egyéb (N vagy S) donoratomokkal való kiegészítésének vagy cseréjének a hatását a fémion megkötésükre. Számos rendszerben a képződő komplexek kötőmódját a szilárd formában elkülönített egykristályok molekulaszervezetének meghatározásával is alátámasztottuk.

2.1. Rámutattunk, hogy a csak kis (pl. *ox*, *cbd*) vagy kis és nagy (pl. *lact*, *sal*) bázicitású O donoratomokat tartalmazó kétfogú ligandumok nem képesek megakadályozni a modellként vizsgált [$(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\text{+}$] ion hidrolízisét; fiziológias körülmények között döntően a biológiai inaktív [$\{(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}\}_2(\mu^2\text{-OH})_3\text{+}$] van jelen.

2.2. Igazoltuk, hogy a kétfogú (O,O) donor ligandumok közül a nagy bázicitású és deprotonált formában konjugált szerkezetű anionokat képező hidroxámsavak, hidroxipiron és hidroxipiron-

piridinon-származékok (*aha*, *bha*, *meaha*, *malt*, *dhp*) hatékony fémionmegkötők. Kimutattuk, hogy a heterodinukleáris komplexek építőköveiként is használt monohidroxamátokkal - egyéb egyfogú ligandumok távollétében - kétmagú $[M_2A_2]^{2+}$ összetételű részecskék képződnek szilárd fázisban a vizsgált fémorganikus kationokkal.

2.3. Megállapítottuk, hogy a *citr* vagy *mal* anionok valamint a (COO^-, COO^-) kötés mód kialakítására képes dikarbonsavak (H_2Ox és H_2cbd), a (COO^-, O^-) kötés módot létrehozó *lact* vagy a (COO^-, COO^-, COO^-) koordinációjú *trik* anion fémionmegkötő képességét összehasonlítva az 5+6 tagú csatolt kelátgyűrűk képződésével létrejövő (COO^-, COO^-, O^-) kötés mód kialakulásának lehetősége teszi igen hatékony kelátorrá a *citr* és részben a *mal* ligandumokat az organoruténium(II) ion számára.

2.4. Igazoltuk, hogy az aminocsoportot is tartalmazó összes vizsgált háromfogú ligandum (*ser*, *ise*, aminohidroxamátok, *mecys*, *met*, *ida*, *idaP*, *ida2P*) hatékony megkötői a tanulmányozott fémorganikus kationoknak. Felismertük, hogy *ise* rendszerében a koordinálódó aminocsoporttal csatolt, öttagú (COO^-, O^-) kelát kialakulása kimagasló fémionmegkötést eredményez a *ser*-rel képződő analóg, de hattagú (COO^-, O^-) keláttal szemben. Rámutattunk, hogy a primer aminohidroxamátok fémionmegkötésében alapvető szerepet játszik a képződő (N,N) kelátok gyűrűtagszámtól függő stabilitása: amíg az α -származék ekvimoláris oldatokban széles pH-tartományban öttagú (N,N) keláttal kötődik az organoruténium és -ródiium ionokhoz, addig a β - és γ -származékkal (N,N) és (O,O) kötés módú kétmagvú komplexek a dominánsok pH < 7 esetén. A kis bázicitású tioéter donoratomot tartalmazó *met* és *mecys* is nagy stabilitású (S,NH₂,COO⁻) kötés módú 1:1 komplexeket képez a vizsgált fémorganikus kationokkal. A ligandumok koordinációját a szilárd formában jellemzett komplexek szerkezete is alátámasztotta. Megállapítottuk, hogy az *ida* és foszfonát származékai is nagy stabilitású, (O^-, NH, O^-) kötés módú (O^- = karboxilát vagy foszfonát) 1:1 komplexeket képeznek mind a négy fémorganikus kationnal. Az *ida* egy karboxilátcsoportjának a nagyobb bázicitású foszfonáttal való helyettesítése az *idaP* komplexeinek jelentős stabilitás növekedését okozta.

2.5. Kimutattuk, hogy a szérum nagy molekulatömegű fehérjéinek felszínén található hisztidil oldalláncok fémionmegkötését modellező *meim* és terminálisan védett, három His egységet különböző pozícióban tartalmazó oligopeptidek is - lassú folyamatokban - erős kölcsönhatásra képesek a vizsgált organoruténium ionnal a gyengén savas pH-tartományban, maximálisan három imidazolcsoport koordinációjával. Ugyanakkor pH 7 körül a $[(\eta^6-p-cym)Ru]^{2+}$ -Ac-HAHH-NH₂ és az -Ac-HAHAH-NH₂ minták eltérő CD görbéi azt sugallják, hogy az előbbi rendszerben lejátszódhat a peptidcsoport deprotonálódása és kötődése a fémionhoz. Igazoltuk, hogy a szabad amino terminusú HAVAHHH-NH₂ és a modell HisAla azonos, hisztaminszerű (NH₂,N_{im}) koordinációval képes az organoruténium ion megkötésére igen lassú folyamatokban.

2.6. Megállapítottuk, hogy ha három eltérő donorcsoport koordinálódik a vizsgált félszendvics szerkezetű fémionokhoz, akkor azok sztereogén centrummá válnak és enantiomerek

képződnek. Ha a koordinálódó csoportok valamelyike tioéter kén vagy aszimmetrikus szekunder aminocsoport, akkor az S vagy N donoratombok ugyancsak sztereogén centrummá válnak és diasztereomer komplexek jöhetnek létre. Felismertük, hogy számos, szilárdan elkülönített és röntgendiffrakciós módszerrel jellemzett *mecys* és *met* komplexet visszaoldva azok S-epimerjei képződtek gyors folyamatokban, lehetővé téve a diasztereomerfelesleg meghatározását a termodinamikai egyensúly beállása után.

3. A tervezett heterodinukleáris komplexek építőköveiként új, várhatóan hipoxia-aktiválódásra képes $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ illetve $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ (4N = tripodális amin, 2N = (N,N) donor kelátképző ligandum, 2O = (O,O) donor (bio)ligandum) általános összetételű kobalt(III) komplexeket állítottunk elő, jellemeztünk és feltártuk a redoxi tulajdonságaikat befolyásoló legfontosabb tényezőket.

3.1. Részben újonnan szintetizált, igazoltan biológiai aktivitással rendelkező flavonolok, (retro)hidroxámsavak, kinolonok, továbbá hidroxipiridinonok és quinizarin-származékok felhasználásával összesen 52 új, $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$, $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ vagy $[(\text{Co}(4\text{N}))_2(\text{quin})]^{4+}$ összetételű Co(III) komplexet állítottunk elő és jellemeztünk széleskörűen NMR, IR, ESI-MS és elemanalízis módszerekkel. Két ligandum és 15 komplex esetén az elkülönített egykristályok röntgendiffrakciós vizsgálatával azok molekulaszervezetét és az oktaédres komplexek abszolút konfigurációját is meghatároztuk.

3.2. NMR módszerrel igazoltuk, hogy a lassú ligandumcsere következtében a $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ összetételű komplexek esetén két, míg a kétmagvú $[(\text{Co}(4\text{N}))_2(\text{quin})]^{4+}$ oldatában három geometriai izomer képződhet, utóbbiak közül egy aszimmetrikus, kettő pedig szimmetrikus szerkezetű. A szimmetrikus 2N donor kelátképzőt tartalmazó $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{n+}$ összetételű komplexek csak optikai izomereket hoznak létre, de az aszimmetrikus *ampy* vegyes ligandumú $[\text{Co}(\text{ampy})_2(2\text{O})]^{n+}$ komplexének négy geometriai izomerje létezhet.

3.3. Részletes ciklikus voltammetriás vizsgálatokkal feltérképeztük a vegyes ligandumú Co(III) komplexek redoxi tulajdonságait. Az eredmények elemzése alapján a következő megállapításokat tehetjük:

3.3.1. A 4N ligandumú komplexekben a piridil-N-ek fokozatos alifás N-re való cseréje (*tpa* → *uns-penp* → *tren*) a katódos csúcspotenciál (E_{pc}) fokozatos csökkenését, a Co(III) forma stabilitásának növekedését okozza. Az *abap* komplex további stabilitás növekedése a *tren*-éhez képest az *abap*-pal képződő (5+6+6) csatolt kelátgyűrűs szerkezet kiugró stabilitásával illetve a ligandum nagyobb összbázicitásával értelmezhető.

3.3.2. A $[\text{Co}(4\text{N})(2\text{O})]^{n+}$ összetételű komplexekben 4N = *tpa* esetén az E_{pc} mindig pozitívabb, mint a *tren* komplexeknél, mert előbbi ligandummal viszontkoordináció valósul meg, ami csökkenti a Co(III) centrum elektronsűrűségét így a Co(III) és Co(II) komplex formák stabilitás különbsége csökken, a redukált forma jobban stabilizálódik mint a *tren* esetén.

3.3.3. A $4N \rightarrow 2 \times 2N$ csere (adott 2O donor és azonos típusú N donor (alifás vagy aromás) esetén) növeli az E_{pc} értékét, ami – a 4N donorokkal kialakuló csatolt kelátok hiányában – az extra stabilitás megszűnésével értelmezhető.

3.3.4. A 2N donor ligandumokkal az $en \rightarrow ampy \rightarrow phen, bpy$ sorrendben az alifás N-ek aromás N-re való cseréje az E_{pc} fokozatos növekedésével jár és a bpy valamint $phen$ komplexei esetén reverzibilissé is teszi a redoxi folyamatokat, ami a piridil-N-tartalmú ligandumokkal megvalósuló viszontkoordinációval magyarázható.

3.3.5. Egy adott 2O donor ligandum másikra való cseréje nagyobb változást okoz egy $2 \times 2N$ összetételű, mint egy 4N-tartalmú, vegyes ligandumú Co(III) komplex E_{pc} értékében (azonos típusú N esetén), továbbá hasonló szerkezetű 2O ligandumok növekvő bázicitása (pl. piridinonok vagy flavonolátok) korrelál a vegyes ligandumú komplexeik csökkenő E_{pc} értékeivel.

3.3.6. A flavonolátó ligandumok elektronszívó tulajdonságú szubsztituensei (nitrocsoport) a nem szubsztituált flavonolátéhoz képest növelik, míg az elektronszolgáltatók (alkil, metoxi) csökkentik az adott Co(III) komplex E_{pc} értékét, ami a koordinálódó O-donorok bázicitásának megváltozásával értelmezhető.

4. A tervezett heterodinukleáris, várhatóan hipoxia-aktivált komplexek előállításához szükséges új, ambidentát, (N,N) és (O,O) kelátok képzésére egyaránt alkalmas ligandumokat állítottunk elő, jellemeztünk és vizsgáltuk félszendvics szerkezetű fémorganikus fémionokkal, Pd(II)-ionnal valamint $[Co(4N)]^{3+}$ és $[Co(2N)_2]^{3+}$ ionokkal való kölcsönhatásukat, hogy felderítsük a fémionok donoratom preferenciáját.

4.1. Kilenc olyan új, ambidentát ligandumot állítottunk elő és jellemeztük sav-bázis tulajdonságaikat, amelyek elkülönült (pirrol-2-il)-metilamino és (piridin-2-il)-metilamino, fenantrolin vagy peptid vázuk által (N,N), míg hidroxamát vagy hidroxipiridinonát csoportjuk révén (O,O) koordinációval egyszerre két fémion megkötésére képesek.

4.2. Kimutattuk, hogy az organoruténium vagy -ródiom kationok és a peptidhidroxámsavak kölcsönhatása a ligandumok (O,O) koordinációjával indul, majd a pH emelésével a terminális aminocsoport és peptid-nitrogén(ek) kötik a fémionokat; az AAhaH és AGGhaH esetén a hidroxamát-N kötődése is megvalósul.

4.3. Megállapítottuk, hogy ekvimoláris oldatban a peptidhidroxamátok a Pd(II)-iont a peptidváz N-jein keresztül koordinálják már pH 2-n, de – az AGGmehaH kivételével – fémion felesleg megkötésére is alkalmasak a hidroxamátcsoportok részvételével.

4.4. Igazoltuk, hogy – az AGGhaH kivételével – valamennyi Pd(II)-peptidhidroxamát rendszerben a hidroxámsavcsoport fémion katalizált hidrolízise is lejátszódik a komplexképződéssel párhuzamosan; a képződő hidroxilamin pedig a Pd(II) feleslegét elemi palládiummá redukálja. Kimutattuk, hogy a hidrolízis és redoxi reakció sebessége annál

nagyobb volt, minél kevesebb N-donort tartalmazott a ligandum (AAhaH ~ AGGmeHaH < AAmehaH).

4.5. Részletes NMR vizsgálatokkal támasztottuk alá, hogy a (pirrol-2-il)-metilamino egységet tartalmazó PirPropHpH az organoruténium és -ródiium ionokat is (O,O) koordinációval köti a savas pH-tartományban, azonban második fémion kismértékű komplexálása az (N,N) kötőhelyen csak a hidrolízisre kevésbé hajlamos organoródiium kationnal lehetséges. A piridin-2-il származék PyPropHpH ugyanakkor igen hatékony (N,N) donor ligandumnak bizonyult: már pH 2-re befejeződött az (N,N) kötőmódú komplexek képződése, az organoródiium ionnal gyors, míg a ruténium ionnal igen lassú folyamatokban. A pH növelésével mindkét fémionnal kétmagvú komplexek is kimutathatók voltak.

4.6. Igazoltuk, hogy a di- és tripeptid hidroxipiridinon konjugátumok (AA-HpH, AGG-HpH) elsődleges Pd(II)-kötőhelyei a peptidvázak N-atomjai, de egy második fémion hatékony megkötésére is alkalmasak a hidroxipiridinon egység (O,O) koordinációjával. Az AGG-HpH ligandummal szilárd formában elkülönített Pd(II) komplex molekulaszervezete ciszplatin-szerű (2N + 2Cl) kötőmódot tárt fel szabad hidroxipiridinon egységgel.

4.7. Kimutattuk, hogy vizes oldatokban valamennyi új, ambidentát ligandum – lassú folyamatokban – kizárólag (O,O) kötőmóddal kapcsolódik $[\text{Co}(4\text{N})]^{3+}$ vagy $[\text{Co}(2\text{N})_2]^{3+}$ összetételű ionokhoz. A szilárdan is elkülönített komplexek közül a $[\text{Co}(\text{bpy})_2(\text{PyPropHpH})](\text{BF}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ és $[\text{Co}(\text{tpa})\text{PyPropHpH}]\text{Cl}(\text{BF}_4)_2$ molekulaszervezeteinek röntgendiffrakciós meghatározásával az (O,O) koordinációt közvetlenül is igazoltuk.

4.8. NMR mérésekkel bizonyítottuk, hogy a di- és tripeptid hidroxipiridinon konjugátumokat $[\text{Co}(\text{tren})]^{3+}$ majd $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ ionokkal reagáltatva olyan heterodinukleáris komplexek képződnek vizes oldatban, melyekben az előbbi fémion (O,O), míg az utóbbi (NH₂,N_{amid}), a pH növelésével pedig (NH₂,N_{amid},N_{amid}) kelátokban lesz található.

4.9. $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{PyPropHpH})]^{3+}$ ionok vizes oldatát organoródiium vagy -ruténium dimerrel reagáltatva kétfémes $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{PyPropHp})(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{RhCl}](\text{ClO}_4)_3$ illetve $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{PyPropHp})(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}](\text{ClO}_4)_3$ összetételű komplexeket állítottunk elő és jellemeztünk. Ugyancsak sikeresen szintetizáltuk az új phenhaH ligandum $[\text{Co}(\text{tpa})(\text{phenha})(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}](\text{PF}_6)_3$ illetve $[\text{Co}(\text{tren})(\text{phenha})(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{RuCl}](\text{PF}_6)_3$ összetételű komplexeit és igazoltuk, hogy bennük a Co(III) (O,O), míg a Ru(II) egység (N,N) koordinált.

5. Hazai és nemzetközi együttműködés keretében felderítettük számos új komplex, prekursor és ligandum *in vitro* citotoxicitását különböző humán ráksejt vonalakon.

5.1. Egyes, a tesztekbe bevont hidroxamát, aminohidroxamát, *mecys* vagy *met* ligandumokat tartalmazó organoruténium, -ozmium, -ródiium és -irídium komplexek nem bizonyultak citotoxikusnak a tesztelt különböző ráksejt vonalakon. A kapott eredményeket úgy

értelmeztük, hogy ezeknek a komplexeknek, bár nagy a termodinamikai stabilitásuk, így oldatban, a millimólos koncentráció tartományban pH 7,4-nél a fémionok döntően komplexálva vannak jelen, inertségük feltehetően nem megfelelően nagy ahhoz, hogy megakadályozza különböző biotranszformációs folyamatokban való részvételüket még azelőtt, hogy a célsejteket elérnék.

5.2. Megállapítottuk, hogy a kobalt(III) vegyületek közül mindkét $[\text{Co}(4\text{N})_2(\text{quin})](\text{ClO}_4)_4$ ($4\text{N} = \textit{tren}, \textit{tpa}$) komplex citotoxikusabbnak bizonyult, mint a karboplatin, míg kettejük közül a *tpa*-tartalmú vegyület nagyobb aktivitása igazolódott. Kimutattuk, hogy a *tren* komplexszel ellentétben a *tpa* analóg, különösen biológiai redukálószeres jelenlétében – egyezésben könnyebb redukálhatóságával – hatékonyan képes a DNS hasítására. Ez az eltérés magyarázatul szolgálhat a $[\text{Co}(\textit{tpa})_2(\text{quin})](\text{ClO}_4)_4$ nagyobb citotoxicitására és fontos lehet a redukívabb, hipoxiás környezetben történő szelektív aktiválódás szempontjából is.

5.3. Kimutattuk, hogy a $[\text{Co}(2\text{N})_2(2\text{O})]^{2+}$ ($2\text{N} = \textit{phen}, \textit{bpy}, 2\text{O} = \textit{malt}, \textit{dhp}$) általános összetételű, egymagvú komplexek hatékonyabbnak bizonyultak a karboplatinnál, többségük a ciszplatinnál is. A belső szférás kloridiont 2O donor ligandumra cserélve a citotoxikusság növekedése volt tapasztalható a *bpy* származékoknál, de ez a hatás elhanyagolható volt a *phen* komplexeinél, ami arra enged következtetni, hogy a *phen* ligandum jelenléte döntően hozzájárul utóbbi vegyületek citotoxicitásához.

5.4. A Co(III)-flavonoláto komplexek *in vitro* citotoxicitását több sejtvonalon, normoxiás és hipoxiás körülmények között is kimutattuk. Megállapítottuk, hogy ezen komplexek esetén is a *tpa* származékoknak van nagyobb aktivitása, mely mértéke valamennyi esetben nagyobb volt, mint a szabad ligandumé. Az a megfigyelés, hogy hipoxia-szelektivitást azonban csak két *tren* komplex esetén észleltünk, azzal magyarázható, hogy a *tpa* komplexek nagyobb lipofilicitásuk révén nagyobb mennyiségben jutnak be a sejtekbe, mint a *tren* analógok, ugyanakkor a *tpa* származékok redukációs potenciál értéke túl pozitív a hipoxia-szelektivitás létrejöttéhez.

5.5. Megállapítottuk, hogy a heterodinukleáris komplexek közül a $[\text{Co}(4\text{N})(\textit{phenha})(\eta^6\text{-p-cym})\text{RuCl}](\text{PF}_6)_3$ ($4\text{N} = \textit{tren}, \textit{tpa}$) összetételű vegyületek a ciszplatinéval összevethető citotoxicitást mutattak méhnyakrák (HeLa), emlő adenokarcinóma (MCF-7), emlőrák (MDA-MB-231) és vastagbélrák (HCT116) humán sejtvonalakon; különösen aktívnak bizonyultak az agresszív, háromszorosan negatív emlőrák MDA-MB-231 sejtvonalon.

7. Az eredmények lehetséges alkalmazásai

Az egyes ráktípusok kemoterápiájában jelenleg is használt Pt(II) komplexek – szelektivitásuk hiánya miatt – súlyos mellékhatásokat okoznak, emiatt áttörést jelenthet a fémtartalmú gyógyszerkészítmények alkalmazhatóságát illetően a szelektívebb, kisebb dózisban is hatékony, több támadási pontú fémkomplexek kifejlesztése.

Ezek a vegyületek a szervezetben kölcsönhatásba kerülhetnek a testfolyadékok nagy és kis molekulatömegű komponenseivel, így a biotranszformációs folyamataikat befolyásoló koordinációs kémiai információk szisztematikus feltárása hozzájárulást jelenthet biológiai hatásuk jobb megértéséhez. Ehhez kapcsolódóan az értekezés számos, elsősorban félszendvics szerkezetű fémorganikus, platinacsoportbeli fémion és kis (bio)ligandumok rendszereinek oldategyensúlyi viszonyait, a képződő asszociátumok összetételét, stabilitását befolyásoló tényezőket rendszerezi.

A várhatóan rákellenes hatású, szelektív aktiválódáson alapuló fémtartalmú vegyületek kifejlesztésének egy ígéretes iránya lehet a hipoxia-aktivált Co(III) komplexek alkalmazása, melyek oxigénhiányos körülmények melletti szelektív aktiválódásának megértéséhez fontos új ismereteket szolgáltathatnak a modellként szintetizált és a bioligandumú Co(III) komplexek szerkezetének, redoxi sajátságainak és kinetikai viselkedésének valamint előzetes *in vitro* rákellenes hatásának a feltérképezése.

Több támadási pontú, így várhatóan kisebb koncentrációban is hatékony és így kevesebb mellékhatást okozó heterodinukleáris komplexek hatékony szintéziséhez továbbá farmakokinetikai viselkedésük jobb megértéséhez és szabályozásához nyújthatnak támpontot az ambidentát ligandumokkal és komplexképző tulajdonságaikra vonatkozó eredmények.

Ugyan az értekezésben összefoglalt munka döntően kémiai és alapkutató jellegű, de a taglalt eredmények, feltárt trendek, összefüggések értékes hozzájárulást jelenthetnek ígéretes, új, fémtartalmú gyógyszerjelölt molekulák kifejlesztéséhez.

8. Irodalomjegyzék

8.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Folyóirat cikkek

- K1 A.J. Godó, A.C. Bényei, B. Duff, D.A. Egan, **P. Buglyó***
Synthesis and X-ray diffraction structures of novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes.
RSC Advances, **2012**, 2, 1486-1495.
- K2 P.L. Parajdi-Losonczy, A.C. Bényei, É. Kováts, I. Timári, T.R. Muchova, J. Kasparikova, **P. Buglyó***
[[η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ binding capability of aminohydroxamates – A solution and solid state study.
J. Inorg. Biochem., **2016**, 160, 236-245.
- K3 Zs. Bihari, V. Ugone, E. Garribba, N. Lihi, **P. Buglyó***
Complex formation between [[η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ and oligopeptides containing three histidyl moieties.
J. Organomet. Chem., **2016**, 823, 116-125.
- K4 **P. Buglyó***, E.M. Nagy, E. Farkas, I. Sóvágó, D. Sanna, G. Micera
New insights into the metal-peptide hydroxamate interactions: Metal complexes of primary hydroxamic acid derivatives of common dipeptides in aqueous solution.
Polyhedron, **2007**, 26, 1625-1633.
- K5 A. Ozsváth, R. Diószegi, A.C. Bényei, **P. Buglyó***
Pd(II)-complexes of a novel pyridinone based tripeptide conjugate: Solution and solid state studies.
Dalton Trans., **2020**, 49, 9254-9267.
- K6 S. Nagy, A. Ozsváth, A.C. Bényei, E. Farkas, **P. Buglyó***
Donor atom preference of organoruthenium and -rhodium cations on the interaction with novel ambidentate (N,N) and (O,O) chelating ligands in aqueous solution.
Molecules, **2021**, 26, 3586.
- K7 M. Kozsup, X. Zhou, E. Farkas, A.C. Bényei, S. Bonnet, T. Patonay, K. Kónya, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and cytotoxicity studies of Co(III)-flavonolato complexes.
J. Inorg. Biochem., **2021**, 217, 111382.
- K8 I. Nagy, E. Farkas, J. Kasparikova, H. Kostrhunova, V. Brabec, **P. Buglyó***
Synthesis and characterization of (Ru(II), Co(III)) heterobimetallic complexes formed with a 1,10-phenanthroline based hydroxamic acid conjugate.
J. Organomet. Chem., **2020**, 916, 121265.
- K9 L. Bíró, D. Hüse, A.C. Bényei, **P. Buglyó***
Interaction of [[η^6 -*p*-cym)Ru(H₂O)₃]²⁺ with citrate and tricarballyate ions in aqueous solution; X-ray crystal structure of novel half-sandwich Ru(II)-citrate complexes.
J. Inorg. Biochem., **2012**, 116, 116-125.
- K10 **P. Buglyó***, E. Farkas
Novel half-sandwich Ru(II)-hydroxamate complexes: Synthesis, characterization and equilibrium study in aqueous solution.

- Dalton Trans.*, **2009**, 8063-8070.
- K11 L. Bíró, E. Balogh, **P. Buglyó***
Interaction between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and DL-serine or DL-isoserine: The role of the side chain alcoholic OH group in metal ion binding.
J. Organomet. Chem., **2013**, 734, 61-68.
- K12 P.L. Parajdi-Losonczy, **P. Buglyó***, H. Skakalova, J. Kasparikova, N. Lihi, E. Farkas*
Half-sandwich type rhodium–aminohydroxamate complexes: the role of the position of the amino group in metal ion binding.
New J. Chem., **2018**, 42, 7659-7670.
- K13 D. Hüse, L. Bíró, J. Patalenszki, A.C. Bényei, **P. Buglyó***
Complex formation between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and hydroxycarboxylates or their sulphur analogues: The role of thiolate group in metal ion binding.
Eur. J. Inorg. Chem., **2014**, 5204-5216.
- K14 J. Patalenszki, L. Bíró, A.C. Bényei, T.R. Muchova, J. Kasparikova, **P. Buglyó***
Half-sandwich complexes of ruthenium, osmium, rhodium and iridium with DL-methionine or S-methyl-L-cysteine: A solid state and solution equilibrium study.
RSC Advances, **2015**, 5, 8094-8107.
- K15 **P. Buglyó***, I. Kacsir, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A.C. Bényei, É. Kováts, E. Farkas*
Tuning the redox potentials of ternary cobalt(III) complexes containing various hydroxamates.
Inorg. Chim. Acta, **2018**, 472, 234-242.
- K16 M. Kozsup, E. Farkas, A.C. Bényei, J. Kasparikova, H. Crlikova, V. Brabec, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and biological evaluation of Co(III) complexes with quinolone drugs.
J. Inorg. Biochem., **2019**, 193, 94-105.
- K17 M. Kozsup, O. Dömötör, S. Nagy, E. Farkas, É.A. Enyedy, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and albumin binding capabilities of quinizarin containing ternary cobalt(III) complexes.
J. Inorg. Biochem., **2020**, 204, 110963.
- K18 S. Nagy, E. Tóth, I. Kacsir, A. Makai, A.C. Bényei, **P. Buglyó***
Effect of the replacement of tripodal 4N donors by two 2N chelators on the redox and cytotoxic activity of maltolato and deferipronato containing Co(III) complexes.
J. Inorg. Biochem., **2021**, 111372.
- K19 L. Bíró, E. Farkas, **P. Buglyó***
Hydrolytic behaviour and chloride ion binding capability of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – A solution equilibrium study.
Dalton Trans., **2012**, 41, 285-291.
- K20 L. Bíró, A.J. Godó, Zs. Bihari, E. Garribba, **P. Buglyó***
Tuning the hydrolytic properties of half-sandwich type organometallic cations in aqueous solution.
Eur. J. Inorg. Chem., **2013**, 3090-3100.
- K21 L. Bíró, E. Farkas, **P. Buglyó***
Complex formation between $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ and (O,O) donor ligands with biological relevance in aqueous solution.

Dalton Trans., **2010**, 39, 10272-10278.

- K22 **P. Buglyó***, P.L. Parajdi-Losonczy, A.C. Béneyi, N. Lihi, L. Bíró, E. Farkas*
Versatility of coordination modes in complexes of monohydroxamic acids with half-sandwich type ruthenium, rhodium, osmium and iridium cations.
ChemistrySelect, **2017**, 2, 8127-8136.
- K23 L. Bíró, B. Tóth, N. Lihi, E. Farkas, **P. Buglyó***
Interaction between $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ($\text{M}^{\text{II}} = \text{Ru, Os}$) or $[(\eta^5\text{-Cp}^*)\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ($\text{M}^{\text{III}} = \text{Rh, Ir}$) and phosphonate derivatives of iminodiacetic acid: A solution equilibrium and DFT study.
Molecules, **2023**, 28, 1477.
- K24 Zs. Bihari, Z. Nagy, **P. Buglyó***
 $[(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ binding capability of N-methylimidazole to model the interaction between the metal ion and surface histidine residues of peptides.
J. Organomet. Chem., **2015**, 782, 82-88.
- K25 B.D. Balogh, Zs. Bihari, **P. Buglyó***, G. Csire, Z. Kerekes, M. Lukács, I. Sóvágó, K. Várnagy*
Metal binding selectivity of an N-terminally free multihistidine peptide, HAVAHHH-NH₂.
New J. Chem., **2019**, 43, 907-916.
- K26 H. Crlikova, H. Kostrhunova, J. Pracharova, M. Kozsup, S. Nagy, **P. Buglyó***, V. Brabec, J. Kasparkova*
Antiproliferative, DNA binding and cleavage properties of dinuclear Co(III) complexes containing the bioactive quinizarin ligand.
J. Biol. Inorg. Chem., **2020**, 25, 339-350.
- K27 **P. Buglyó***, E.M. Nagy, I. Sóvágó, A. Ozsváth, D. Sanna, E. Farkas*
Metal ion binding capability of secondary (N-methyl) *versus* primary (N-H) dipeptide hydroxamic acids.
Polyhedron, **2016**, 110, 172-181.
- K28 A. Ozsváth, E. Farkas, R. Diószegi, **P. Buglyó***
Versatility and trends in the interaction between Pd(II) and peptidehydroxamic acids.
New J. Chem., **2019**, 43, 8239-8249.
- K29 A. Ozsváth, L. Bíró, E.M. Nagy, **P. Buglyó***, D. Sanna, E. Farkas*
Trends and exceptions in the interaction of hydroxamic acid derivatives of common di- and tripeptides with some 3d and 4d metal ions in aqueous solution.
Molecules, **2019**, 24, 3941.
- K30 L. Bíró, A. Ozsváth, R. Kapitány, **P. Buglyó***
Pd(II) binding strength of a novel ambidentate dipeptide-hydroxypyridinonate ligand; a solution equilibrium study.
Molecules, **2022**, 27, 4667.

Összefoglaló közlemények

- Ö1 L. Bíró, **P. Buglyó***, E. Farkas*
Factors determining the metal ion binding ability and selectivity of hydroxamate based compounds.
Curr. Med. Chem., **2021**, 28, 7209-7237.

- Ö2 L. Bíró, **P. Buglyó**, E. Farkas*
 Diversity in the interaction of amino acid- and peptide-based hydroxamic acids with some platinum group metals in solution.
Molecules, **2022**, *27*, 669.

8.2. Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott előadások

1. L. Bíró, E. Farkas, I. Nagy, S. Nagy, A. Ozsváth, A. C. Bényei, **P. Buglyó**, Donor atom preference of metal ions with biological relevance to construct heterobimetallic complexes having likely hypoxia activation, 2nd European NECTAR Conference, Lisbon, Portugal, 2021.08.25-27.
2. A. Ozsváth, E. Farkas, R. Diószegi, **P. Buglyó**, Versatility in the interaction between Pd(II)-ions and peptide hydroxamic acids, ISMEC 2019, Debrecen, Hungary, 2019.06.11-14.
3. **P. Buglyó**⁵, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A. Ozsváth, A. C. Bényei, E. Farkas, Cobalt(III) complexes with likely hypoxia-activation to carry biomolecules, ISABC15, Nara, Japan, 2019.06.2-5.
4. **P. Buglyó**⁵, A. Ozsváth, M. Kozsup, I. Nagy, S. Nagy, A. C. Bényei, E. Farkas, Pd(II)-peptidehydroxamate interactions to develop potentially hypoxia-activated bimetallic complexes, Eurobic14, Birmingham, UK, 2018.08.26-30.
5. **P. Buglyó**⁵, Model Studies for the biotransformation reactions of half-sandwich type platinum metal complexes, ISMEC 2018, Florence, Italy, 2018.06.3-7.
6. **P. Buglyó**⁵, Modeling biotransformation reactions of half-sandwich platinum metal complexes, 8th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, Moscow, Russian Federation, 2016.09.4-8.
7. **P. Buglyó**, Platinum metal – bioligand interactions: a solution equilibrium and solid state approach, EUROBIC 13, Budapest, Hungary, 2016.08.30-09.01.
8. **P. Buglyó**, E. Farkas, Interaction between platinum metals and hydroxamates, 4th Whole Action Meeting COST Action CM1105, Palma de Mallorca, Spain, 2016.04.28-29.
9. **P. Buglyó**, A.C. Bényei, L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzski, Interaction between half-sandwich type platinum metal ions and S-donor bioligands, ISABC13, Galway, Ireland, 2015.06.12-15.
10. **P. Buglyó**, L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzski, Zs. Bihari, E. Balogh, A. C. Bényei, $[(\eta^6\text{-arene})\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) binding strengths of small biomolecules capable of tridentate coordination, 3rd Whole Action Meeting COST Action CM1105, Zurich, Switzerland, 2014.08.22-23.
11. L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzski, Zs. Bihari, E. Balogh, A. Cs. Bényei, **P. Buglyó**, Interaction between half-sandwich type platinum metal ions and bioligands capable of tridentate coordination, 7th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, Vienna, Austria, 2014.07.22-25.
12. L. Bíró, D. Hüse, J. Patalenzski, A. C. Bényei, **P. Buglyó**, Interaction between $[\text{M}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ (M = Ru, Os) cations and hydroxy-carboxylates or their sulphur analogues, 2nd Whole Action Meeting COST Action CM1105, Barcelona, Spain, 2013.09.9-10.

⁵ meghívott előadó

13. L. Bíró, D. Hüse, A. Bényei, **P. Buglyó**, Interaction of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ with an important serum component, citrate: a solution equilibrium and solid state study, 6th International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, Toronto, Canada, 2012.07.8-12.
14. **P. Buglyó**, L. Bíró, E. Garribba, Zs. Bihari, Tuning the hydrolytic properties of half-sandwich type organometallic cations in aqueous solution, ISMEC2012, Lisbon, Portugal, 2012.06.18-22.
15. **P. Buglyó**, L. Bíró, A. J. Godó, E. Farkas, A. Bényei, Novel half-sandwich Os(II)- and Ru(II)-hydroxamate complexes: synthesis, solid state characterization and solution studies, ICBIC15, Vancouver, Canada, 2011.08.6-12.
16. **P. Buglyó**, L. Bíró, A. J. Godó and E. Farkas, Novel half-sandwich Ru(II)- and Os(II)-hydroxamate complexes: studies in the solid state and in aqueous solution, COST D39 „Metallo-Drug Design and Action” Final Whole Action Meeting, Dublin, Ireland, 2011.07.5-6.
17. **P. Buglyó**, L. Bíró and E. Farkas, Solution behaviour of $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ toward (O,O) donor ligands of biological Importance, EUROBIC10, Thessaloniki, Greece, 2010.06.22-26.
18. **P. Buglyó**, Novel Ru(II)-hydroxamate complexes: solid state and solution studies, COST D39 WG Meeting, Debrecen, Hungary, 2009.09.24-25.
19. **P. Buglyó**, Synthesis and characterization of new Ru(II)-hydroxamate complexes, COST D39 WG Meeting, Leiden, The Netherlands, 2007.09.25-27.

8.3. Az értekezés anyagához kapcsolódó egyéb közlemények

1. I. Kacsir, A. Sipos, E. Major, N. Bajusz, A. Bényei, **P. Buglyó**, L. Somsák, G. Kardos, P. Bai*, É. Bokor*
Half-sandwich type platinum-group metal complexes of C-glucosaminyl azines: syntheses, antineoplastic and antimicrobial activities.
Molecules, **2023**, *28*, 3058.
2. I. Kacsir, A. Sipos, T. Kiss, E. Major, N. Bajusz, E. Tóth, **P. Buglyó**, L. Somsák, G. Kardos, P. Bai*, É. Bokor*
Half-sandwich type osmium, ruthenium, iridium and rhodium complexes with bidentate glycosyl heterocyclic ligands induce cytostasis in platinum-resistant ovarian cancer cells and bacteriostasis in Gram-positive multiresistant bacteria.
Front. Chem., **2023**, *11*, 1086267.
3. B. Balázs, Z. Tóth, I. Kacsir, A. Sipos, **P. Buglyó**, L. Somsák, É. Bokor*, G. Kardos*, P. Bai*
Targeting multiresistant Gram-positive bacteria by ruthenium, osmium, iridium and rhodium half-sandwich type complexes with bidentate monosaccharide ligands
Front. Chem., **2022**, *10*, 868234.
4. I. Kacsir, A. Sipos, A. Bényei, E. Janka, **P. Buglyó**, L. Somsák, P. Bai*, É. Bokor*
Reactive oxygen species production is responsible for antineoplastic activity of osmium, ruthenium, iridium and rhodium half-sandwich type complexes with bidentate glycosyl heterocyclic ligands in various cancer cell models.
Int. J. Mol. Sci., **2022**, *23*, 813.
5. I. Kacsir, A. Sipos, G. Ujlaki, **P. Buglyó**, L. Somsák, P. Bai*, E. Bokor*
Ruthenium half-sandwich type complexes with bidentate monosaccharide ligands show antineoplastic activity in ovarian cancer cell models through reactive oxygen species production.

Int. J. Mol. Sci., **2021**, 28, 7209-7237.

6. I. Nagy, G. Ferenczik, L. Bíró, E. Farkas, A. C. Bényei, **P. Buglyó***
Metal complexation of deferasirox derivatives: a solid state and equilibrium study
Polyhedron, **2020**, 190, 114780.
7. A. Ryan, M-C. Fitzgerald, A. Ozsváth, B. Twamley, **P. Buglyó**, B. Murphy, D. Griffith*
Ni(II), Pd(II) and Pt(II) Complexes of the hedgehog pathway inhibitor, GANT61-D.
Inorg. Chem., **2019**, 58, 16075-16086.
8. Zs. Bihari, F. Vultos, C. Fernandes, L. Gano, I. Santos, J. D. G. Correia, **P. Buglyó***
Synthesis, characterization and biological evaluation of a ⁶⁷Ga-labeled (η^6 -Tyr)Ru(η^5 -Cp) peptide complex with the HAV motif.
J. Inorg. Biochem., **2016**, 160, 189–197.

8.4. Az értekezésben felhasznált irodalom

- [1] N. Graf, S.J. Lippard, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2012**, *64*, 993-1004.
- [2] K.D. Mjos, C. Orvig, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 4540–4563.
- [3] R.G. Kenny, C.J. Marmion, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 1058-1137.
- [4] X. Wang, X. Wang, S. Jin, N. Muhammad, Z. Guo, *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 1138-1192.
- [5] E.J. Anthony, E.M. Bolitho, H.E. Bridgewater, O.W.L. Carter, J.M. Donnelly, C. Imberti, E.C. Lant, F. Lermyte, R.J. Needham, M. Palau, P.J. Sadler, H. Shi, F.-X. Wang, W.-Y. Zhang, Z. Zhang, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 12888-12917.
- [6] C. Zhang, C. Xu, X. Gao, Q. Yao, *Theranostics*, **2022**, *12*, 2115-2132.
- [7] A.K. Renfrew, E.S. O'Neill, T.W. Hambley, E.J. New, *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, *375*, 221-233.
- [8] J. O'Neill, Tackling drug-resistant infections globally: Final report and Recommendations. 2016
- [9] <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>
- [10] A. Mandic, J. Hansson, S. Linder, M.C. Shoshan, *J. Biol. Chem.*, **2003**, *278*, 9100–9106.
- [11] a) Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a leading Anticancer Drug, Ed. B. Lippert, Wiley-VCH, **1999**; b) P.D. O'Dowd, D.F. Sutcliffe, D.M. Griffith, *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, 215439.
- [12] K.S.M. Smalley, R. Contractor, N.K. Haass, A.N. Kulp, G.E. Atilla-Gokcumen, D.S. Williams, H. Bregman, K.T. Flaherty, M.S. Soengas, E. Meggers, M. Herlyn, *Cancer Res.*, **2007**, *67*, 209–217.
- [13] K.H. Thompson, C. Orvig, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, *100*, 1925-1935.
- [14] C. Volkmann, T. Bschor, S. Köhler, *Front. Psychiatry*, **2020**, *11*, 377.
- [15] M. Dijkstra, H. Schueffl, I. Poetsch, P. Heffeter, C.R. Kowol, Metal-Based Prodrugs Activated by Cancer-Specific Stimuli, in: *Targeted Metallo-drugs: Design, Development and Modes of Action*, Eds. E. Farkas, C. Marmion, CRC Press, **2023**, pp. 1-38.
- [16] D. Zou, L. Shao, D.R. Spitz, *Adv. Cancer Res.*, **2014**, *122*, 1-67.
- [17] G. Saito, J.A. Swanson, K.D. Lee, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2003**, *55*, 199-215.
- [18] J.B. Zhou, Y. Kang, L. Chen, H. Wang, J.Q. Liu, S. Zeng, L.S. Yu, *Front. Pharmacol.*, **2020**, *11*, 1-17.
- [19] M.T. Kuo, *Antioxid. Redox Signal.*, **2009**, *11*, 99-133.
- [20] A.V. Klein, T.W. Hambley, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 4911-4920.
- [21] E. Reisner, V.B. Arion, B.K. Keppler, A.J.L. Pombeiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2008**, *361*, 1569-1583.
- [22] C. Sanchez-Cano, M.J. Hannon, *Dalton Trans.*, **2009**, 10702-10711.
- [23] M.V. Liberti, J.W. Locasale, *Trends Biochem. Sci.*, **2016**, *41*, 211-218.
- [24] S.K. Parks, W. Mueller-Klieser, J. Pouysségur, *Annu. Rev. Cancer Biol.*, **2020**, *4*, 141-158.
- [25] E. Wexselblatt, D. Gibson, *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, *117*, 220-229.
- [26] S. Dilruba, G.V. Kalayda, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2016**, *77*, 1103-1124.
- [27] H. Anderson, J. Wagstaff, D. Crowther, R. Swindell, M.J. Lind, J. McGregor, M.S. Timms, D. Brown, P. Palmer, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **1988**, *24*, 1471-1479.
- [28] T.J. O'Rourke, G.R. Weiss, P. New, H.A. Burris 3rd, G. Rodriguez, J. Eckhardt, J. Hardy, J.G. Kuhn, S. Fields, D.D. Von Hoff, *Anticancer drugs*, **1994**, *5*, 520-526.
- [29] R.J. Schilder, F.P. Lacreata, R.P. Perez, S.W. Johnson, J.M. Brennan, A. Rogatko, S. Nash, C. McAleer, T.C. Hamilton, D. Roby, R.C. Young, R.F. Ozols, P.J. O'Dwyer, *Cancer Res.*, **1994**, *54*, 709-717.
- [30] K.D. Tutsch, R.Z. Arzoomanian, D. Alberti, M.B. Tombes, C. Feierabend, H.I. Robins, D.R. Spriggs, G. Wilding, *Invest. New Drugs*, **1999**, *17*, 63-72.
- [31] C.N. Sternberg, P. Whelan, J. Hetherington, B. Paluchowska, P.H. Slee, K. Vekemans, P. Van Erps, C. Theodore, O. Koriakine, T. Oliver, D. Lebwohl, M. Debois, A. Zurlo, L. Collette, Genitourinary Tract Group of the EORTC, *Oncology*, **2005**, *68*, 2-9.
- [32] A. Bhargava, U.N. Vaishampayan, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2009**, *18*, 1787-1797.
- [33] F. Žák, J. Turánek, A. Kroutil, P. Sova, A. Mistr, A. Poullová, P. Mikolin, Z. Žák, A. Kašná, D. Záluská, J. Neča, L. Šindlerová, A. Kozubík, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 761-763.

- [34] P. Bouchal, J. Jarkovsky, K. Hrazdilova, M. Dvorakova, I. Struharova, L. Hernychova, J. Damborsky, P. Sova, B. Vojtesek, *Proteome Sci.* **2011**, *9*, 68.
- [35] P.W. Stacpoole, N.V. Nagaraja, A.D. Hutson, *J. Clin. Pharmacol.*, **2003**, *43*, 683-691.
- [36] S. Bonnet, S.L. Archer, J. Allalunis-Turner, A. Haromy, C. Beaulieu, R. Thompson, C.T. Lee, G.D. Lopaschuk, L. Puttagunta, S. Bonnet, G. Harry, K. Hashimoto, C.J. Porte, M.A. Andrade, B. Thebaud, E.D. Michelakis, *Cancer Cell*, **2007**, *11*, 37-51.
- [37] S. Dhar, S.J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2009**, *106*, 22199-22204.
- [38] K. Suntharalingam, Y. Song, S.J. Lippard, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2465-2468.
- [39] J. Neuzil, *Br. J. Cancer*, **2003**, *89*, 1822-1826.
- [40] C.-W. Shiau, J.-W. Huang, D.-S. Wang, J.-R. Weng, C.-C. Yang, C.-H. Lin, C. Li, C.-S. Chen, *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 11819-11825.
- [41] R. Raveendran, J.P. Braude, E. Wexselblatt, V. Novohradsky, O. Stuchlikova, V. Brabec, V. Gandin, D. Gibson, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 2381-2391.
- [42] M. Schultz, S. Dutta, K.D. Tew, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1997**, *26*, 91-104.
- [43] D.M. Townsend, K.D. Tew, *Oncogene*, **2003**, *22*, 7369-7375.
- [44] W.H. Ang, I. Khalaila, C.S. Allardyce, L. Juillerat-Jeanneret, P.J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1382-1383.
- [45] V. Novohradsky, L. Zerzankova, J. Stepankova, O. Vrana, R. Raveendran, D. Gibson, J. Kasparkova, V. Brabec, *Biochem. Pharmacol.*, **2015**, *95*, 133-144.
- [46] J. Yang, X. Sun, W. Mao, M. Sui, J. Tang, Y. Shen, *Mol. Pharmaceutics*, **2012**, *9*, 2793-2800.
- [47] V. Novohradsky, L. Zerzankova, J. Stepankova, O. Vrana, R. Raveendran, D. Gibson, J. Kasparkova, V. Brabec, *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *140*, 72-79.
- [48] J. Ma, H. Liu, Z. Xi, J. Hou, Y. Li, J. Niu, T. Liu, S. Bi, X. Wang, C. Wang, J. Wang, S. Xie, P.G. Wang, *Front. Chem.*, **2018**, *6*, 1-15.
- [49] N. Muhammad, N. Sadia, C. Zhu, C. Luo, Z. Guo, X. Wang, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 9971-9974.
- [50] Y. Yuan, Y. Chen, B.Z. Tang, B. Liu, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3868-3870.
- [51] Y. Yuan, R.T.K. Kwok, B.Z. Tang, B. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2546-2554.
- [52] A. Massaguer, A. González-Cantó, E. Escribano, S. Barrabés, G. Artigas, V. Moreno, V. Marchán, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 202-212.
- [53] Q. Peña, A. Wang, O. Zaremba, Y. Shi, H.W. Scheren, J.M. Metselaar, F. Kiessling, R.M. Pallares, S. Wuttke, T. Lammers, *Chem. Soc. Rev.*, **2022**, *51*, 2544-2582.
- [54] S. Leijen, S.A. Burgers, P. Baas, D. Pluim, M. Tibben, E. van Werkhoven, E. Alessio, G. Sava, J.H. Beijnen, J.H.M. Schellens, *Invest. New Drugs*, **2015**, *33*, 201-214.
- [55] M. Cocchietto, S. Zorzet, A. Sorc, G. Sava, *Invest. New Drugs*, **2003**, *21*, 55-62.
- [56] A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 7817-7823.
- [57] I. Pötsch, D. Baier, B.K. Keppler, W. Berger, in *Metal-Based Anticancer Agents*, Eds. A.V.A. Casini, S.M. Meier-Menches, RSC Publishing, **2019**, pp. 308-347.
- [58] S. Monro, K.L. Colon, H. Yin, J. Roque III, P. Konda, S. Gujar, R.P. Thummel, L. Lilge, C.G. Cameron, S.A. McFarland, *Chem. Rev.*, **2018**, *119*, 797-828.
- [59] L.L. Parker, S.M. Lacy, L.J. Farrugia, C. Evans, D.J. Robins, C.C. O'Hare, J.A. Hartley, M. Jaffar, I.J. Stratford, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 5683-5689.
- [60] R.I. Maurer, P.J. Blower, J.R. Dilworth, C.A. Reynolds, Y. Zheng, G.E. Mullen, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1420-1431.
- [61] C.R. Munteanu, K. Suntharalingam, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 13796-13808.
- [62] Lide, D. L.; CRC Handbook of Chemistry and Physics, Standard Reference Data. National Institute of Standards and Technology **2003-2004**, *8*, 24.
- [63] J.Y.-C. Chang, G.-L. Lu, R.J. Stevenson, P.J. Brothers, G.R. Clark, K.J. Botting, D.M. Ferry, M. Tercel, W.R. Wilson, W.A. Denny, D.C. Ware, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, 7688-7698.
- [64] Y. Chen, Y. Jia, W. Song, L. Zhang, *Front. Pharmacol. Rev.*, **2018**, *9*, 1-12.
- [65] B.A. Teicher, M.J. Abrams, K.W. Rosbe, T.S. Herman, *Cancer Res.*, **1990**, *50*, 6971-6975.
- [66] D.C. Ware, P.J. Brothers, G.R. Clark, W.A. Denny, B.D. Palmer, W.R. Wilson, *Dalton Trans.*, **2000**, 925-932.
- [67] M. Mathuber, M. Gutmann, M. La Franca, P. Vician, A. Laemmerer, P. Moser, B.K. Keppler, W. Berger, C.R. Kowol, *Inorg. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 2468-2485.

- [68] C. Karnthaler-Benbakka, D. Groza, K. Kryeziu, V. Pichler, A. Roller, W. Berger, P. Heffeter, C.R. Kowol, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2014**, *53*, 12930-12935.
- [69] M. Mathuber, H. Schueffl, O. Dömötör, C. Karnthaler, É.A. Enyedy, P. Heffeter, B.K. Keppler, C.R. Kowol, *Inorg. Chem.*, **2020**, *59*, 17794-17810.
- [70] M. Caban, B. Koblmüller, D. Groza, H.H. Schueffl, A. Terenzi, A. Tolios, T. Mohr, M. Mathuber, K. Kryeziu, C. Jaunecker, C. Pirker, B.K. Keppler, W. Berger, C.R. Kowol, P. Heffeter, *Cancer Letters*, **2023**, *565*, 216237.
- [71] D.C. Ware, B.G. Siim, K.G. Robinson, W.A. Denny, P.J. Brothers, G.R. Clark, *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 3750-3757.
- [72] C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2002**, *3*, 207-214.
- [73] T.W. Failes, T.W. Hambley, *Dalton Trans.*, **2006**, 1895-1901.
- [74] T.W. Failes, C. Cullinane, C.I. Diakos, N. Yamamoto, J.G. Lyons, T.W. Hambley, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 2974-2982.
- [75] P.D. Bonnitcha, B.J. Kim, R.K. Hocking, J.K. Clegg, P. Turner, S.M. Neville, T.W. Hambley, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 1293-1304.
- [76] B.P. Green, A.K. Renfrew, A. Glenister, P. Turner, T.W. Hambley, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 15897-15907.
- [77] M. Jung, D.E. Kerr, P.D. Senter, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1997**, *330*, 173-176.
- [78] I. Ott, K. Schmidt, B. Kircher, P. Schumacher, T. Wiglenda, R. Gust, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 622-629.
- [79] I. Ott, R. Gust, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **2007**, *340*, 117-126.
- [80] P.A. Asbell, S.P. Epstein, J.A. Wallace, D. Epstein, C.C. Stewart, R.M. Burger, *Cornea* **17**, **1998**, 550-557.
- [81] J.A. Schwartz, E.K. Lium, S.J. Silverstein, *J. Virol.*, **2001**, *75*, 4117-4128.
- [82] M. Gil-Moles, I. Ott, Transition Metal-Based Antiviral Agents Against SARS-CoV-2 and Other Pathogenic Viruses, in: *Targeted Metallo-drugs: Design, Development and Modes of Action*, Eds. E. Farkas, C. Marmion, CRC Press, **2023**, pp. 105-138.
- [83] L.R. Gahan, J.M. Harrowfield, *Polyhedron*, **2015**, *94*, 1-51.
- [84] C. Behm, P. Boreham, I. Creaser, B. Korybutdaszkiewicz, D. Maddalena, A. Sargeson, G. Snowdon, *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1009-1030.
- [85] G.W. Walker, R.J. Geue, A.M. Sargeson, C.A. Behm, *Dalton Trans.*, **2003**, 2992-3001.
- [86] A.S. Naura, N.R. Kalla, R.P. Sharma, R. Sharma, *Biol. Trace Elem. Res.*, **2007**, *119*, 147-165.
- [87] A.S. Naura, R. Sharma, *Drug Chem. Toxicol.*, **2009**, *32*, 293-299.
- [88] E. Amtmann, M. Zöller, H. Wesch, G. Schilling, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2001**, *47*, 461-466.
- [89] Y.Y. Scaffidi-Domianello, A.A. Legin, M.A. Jakupec, V.B. Arion, V.Y. Kukushkin, M.S. Galanski, B.K. Keppler, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 10673-10681.
- [90] S. Zorbas-Seifried, C.G. Hartinger, K. Meelich, M. Galanski, B.K. Keppler, H. Zorbas, *Biochemistry*, **2006**, *45*, 14817-14825.
- [91] S.M. Valiahdi, A.E. Egger, W. Miklos, U. Jungwirth, K. Meelich, P. Nock, W. Berger, C.G. Hartinger, M. Galanski, M.A. Jakupec, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2013**, *18*, 249-260.
- [92] D.P. Nowotnik, E. Citkovic, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2009**, *61*, 1214-1219.
- [93] A.K. Varkouhi, M. Scholte, G. Storm, H.J. Haisma, *J. Control. Release*, **2011**, *151*, 220-228.
- [94] J. Du, L.A. Lane, S. Nie, *J. Control. Release*, **2015**, *219*, 205-214.
- [95] R.J. Needham, P.J. Sadler, in *The Periodic Table II: Catalytic, Materials, Biological and Medical Applications*, ed. D.M.P. Mingos, Springer International Publishing, Cham, **2019**, pp. 175-201.
- [96] L. Dadci, H. Elias, U. Frey, A. Hörnig, U. Koelle, A.E. Merbach, H. Paulus, J.S. Schneider, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 306-315.
- [97] A. Cusanelli, L. Nicula-Dadci, U. Frey, A.E. Merbach, *Chimica*, **1996**, *50*, 618-620.
- [98] Y. Geldmacher, M. Oleszak, W.S. Sheldrick, *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, *393*, 84-102.
- [99] L.D. Dale, J.H. Tocher, T.M. Dyson, D.I. Edwards, D.A. Tocher, *Anticancer Drug Des.*, **1992**, *7*, 3-14.
- [100] Y.N.V. Gopal, D. Jayaraju, A.K. Kondapi, *Biochemistry*, **1999**, *38*, 4382-4388.

- [101] R.E. Morris, R.E. Aird, P.D. Murdoch, H.M. Chen, J. Cummings, N.D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D.I. Jodrell, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3616-3621.
- [102] R.E. Aird, J. Cummings, A.A. Ritchie, M. Muir, R.E. Morris, H. Chen, P.J. Sadler, D.I. Jodrell, *Br. J. Cancer*, **2002**, *86*, 1652-1657.
- [103] F. Wang, H.M. Chen, S. Parsons, L.D.H. Oswald, J.E. Davidson, P.J. Sadler, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5810-5820.
- [104] A.M. Pizarro, A. Habtemariam, P.J. Sadler, in *Medicinal Organometallic Chemistry*, ed. G. Jaouen and N. Metzler-Nolte, Springer, Heidelberg, **2010**, pp. 21-56.
- [105] H.M. Chen, J.A. Parkinson, S. Parsons, R.A. Coxall, R.O. Gould, P.J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3064-3082.
- [106] H.M. Chen, J.A. Parkinson, R.E. Morris, P.J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 173-186.
- [107] F. Wang, A. Habtemariam, E.P.L. van der Geer, R. Fernández, M. Melchart, R.J. Deeth, R. Aird, S. Guichard, F.P.A. Fabbiani, P. Lozano-Casal, I.D.H. Oswald, D.I. Jodrell, S. Parsons, P.J. Sadler, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2005**, *102*, 18269-18274.
- [108] I. Romero-Canelón, M. Mos, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 7874-7880.
- [109] Y. Fu, M.J. Romero, A. Habtemariam, M.E. Snowden, L. Song, G.J. Clarkson, B. Qamar, A.M. Pizarro, P.R. Unwin, P.J. Sadler, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 2485-2494.
- [110] C.S. Allardyce, P.J. Dyson, D.J. Ellis, S.L. Heath, *Chem. Commun.*, **2001**, 1396-1397.
- [111] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurenczy, T.J. Geldbach, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4161-4171.
- [112] C. Scolaro, T.J. Geldbach, S. Rochat, A. Dorcier, C. Gossens, A. Bergamo, M. Cocchietto, I. Tavernelli, G. Sava, U. Rothlisberger, P.J. Dyson, *Organometallics*, **2006**, *25*, 756-765.
- [113] A. Dorcier, W.H. Ang, S. Bolaño, L. Gonsalvi, L. Juillerat-Jeannerat, G. Laurenczy, M. Peruzzini, A.D. Phillips, F. Zanobini, P.J. Dyson, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4090-4096.
- [114] C.A. Vock, C. Scolaro, A.D. Phillips, R. Scopelliti, G. Sava, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 5552-5561.
- [115] A.K. Renfrew, A.D. Phillips, E. Tapavicza, R. Scopelliti, U. Rothlisberger, P.J. Dyson, *Organometallics*, **2009**, *28*, 5061-5071.
- [116] A.E. Egger, C.G. Hartinger, A.K. Renfrew, P.J. Dyson, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2010**, *15*, 919-927.
- [117] M. Groessl, C.G. Hartinger, P.J. Dyson, B.K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, *102*, 1060-1065.
- [118] C. Scolaro, C.G. Hartinger, C.S. Allardyce, B.K. Keppler, P.J. Dyson, *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, *102*, 1743-1748.
- [119] C.S. Allardyce, P.J. Dyson, *Platinum Metals Rev.*, **2001**, *45*, 62-69.
- [120] A. Bergamo, A. Masi, P.J. Dyson, G. Sava, *Int. J. Oncol.*, **2008**, *33*, 1281-1289.
- [121] S.M. Meier-Menches, C. Gerner, W. Berger, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 909-928.
- [122] W.H. Ang, E. Daldini, C. Scolaro, R. Scopelliti, L. Juillerat-Jeannerat, P.J. Dyson, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 9006-9013.
- [123] B. Cebrian-Losantos, A.A. Krokhin, I.N. Stepanenko, R. Eichinger, M.A. Jakupec, V.B. Arion, B.K. Keppler, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 5023-5033.
- [124] A.F.A. Peacock, A. Habtemariam, R. Fernandez, V. Walland, F.P.A. Fabbiani, S. Parsons, R.E. Aird, D.I. Jodrell, P.J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1739-1748.
- [125] A.F.A. Peacock, A. Habtemariam, S.A. Moggach, A. Prescimone, S. Parsons, P.J. Sadler, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 4049-4059.
- [126] A. Dorcier, P.J. Dyson, C. Gossens, U. Rothlisberger, R. Scopelliti, I. Tavernelli, *Organometallics*, **2005**, *24*, 2114-2123.
- [127] A. Dorcier, W.H. Ang, S. Bolano, L. Gonsalvi, L. Juillerat-Jeannerat, G. Laurenczy, M. Peruzzini, A.D. Phillips, F. Zanobini, P.J. Dyson, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4090-4096.
- [128] C.C. Konkankit, S.C. Marker, K.M. Knopf, J.J. Wilson, *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 9934-9974.
- [129] A.F.A. Peacock, P.J. Sadler, *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 1890-1899.
- [130] P.C.A. Bruijninx, P.J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.*, **2009**, *61*, 1-62.

- [131] H. Hanif, M.V. Babak, C.G. Hartinger, *Drug Discov. Today*, **2014**, *19*, 1640-1648.
- [132] S.H. Rijt, A.F.A. Peacock, P.J. Sadler, in *Platinum and Other Heavy Metal Compounds in Cancer Chemotherapy*, eds. A. Bonetti, R. Leone, F. Muggia, S.B. Howell, Humana Press, Totowa, **2009**, pp. 73-79.
- [133] C.A. Wootton, C. Sanchez-Cano, H.-K. Liu, M.P. Barrow, P.J. Sadler, P.B. O'Connor, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 3624-3632.
- [134] A. Kuzwernhart, W. Kandioller, C. Bartel, S. Bächler, R. Trondl, G. Mühlgassner, M.A. Jakupec, V.B. Arion, D. Marko, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4839-4841.
- [135] A. Kuzwernhart, W. Kandioller, S. Bächler, C. Bartel, S. Martic, M. Buczkowska, G. Mühlgassner, M.A. Jakupec, H.-B. Kraatz, P.J. Bednarski, V.B. Arion, D. Marko, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 10512-10522.
- [136] S.M. Meyer, M. Hanif, Z. Adhireksan, V. Pichler, M. Novak, E. Jirkowsky, M.A. Jakupec, V.B. Arion, C.A. Davey, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1837-1846.
- [137] E. Păunescu, M. Soudani, P. Martin, R. Scopelliti, M. Lo Bello, P.J. Dyson, *Organometallics*, **2017**, *36*, 3313-3321.
- [138] G. Agonigi, T. Riedel, M.P. Gay, L. Biancalana, E. Oñate, P.J. Dyson, G. Pampaloni, E. Păunescu, M.A. Esteruelas, F. Marchetti, *Organometallics*, **2016**, *35*, 1046-1056.
- [139] P. Štarha, Z. Trávníček, J. Vančo, Z. Dvořák, *Molecules*, **2018**, *23*, 1-16.
- [140] K.J. Kilpin, S. Crot, T. Riedel, J.A. Kitchen, P.J. Dyson, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 1443-1448.
- [141] Y. Fu, A. Habtemariam, A.M. Pizarro, S.H. van Rijt, D.J. Healey, P.A. Cooper, S.D. Shnyder, G.J. Clarkson, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8192-8196.
- [142] S.D. Shnyder, Y. Fu, A. Habtemariam, S.H. van Rijt, P.A. Cooper, P.M. Loadman, P.J. Sadler, *Med. Chem. Commun.*, **2011**, *2*, 666-668.
- [143] A. Ballesta, F. Billy, J.P.C. Coverdale, J.-I. Song, C. Sanchez-Cano, I. Romero-Canelón, P.J. Sadler, *Metallomics*, **2019**, *11*, 1648-1656.
- [144] C. Sanchez-Cano, I. Romero-Canelón, Y. Yang, I.J. Hands-Portman, S. Bohic, P. Cloetens, P.J. Sadler, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 2512-2516.
- [145] M. Groessel, E. Reisner, C.G. Hartinger, R. Eichinger, O. Semenova, A.R. Timerbaev, M.A. Jakupec, V.B. Arion, B.K. Keppler, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2185-2193.
- [146] C.A. Riedl, L.S. Flocke, M. Hejl, A. Roller, M.H. Klose, M.A. Jakupec, W. Kandioller, B.K. Keppler, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, 528-541.
- [147] H. Kostrhunova, J. Florian, O. Novakova, A.F.A. Peacock, P.J. Sadler, V. Brabec, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 3635-3643.
- [148] A. Bergamo, A. Masi, A.F.A. Peacock, A. Habtemariam, P.J. Sadler, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.*, **2010**, *104*, 79-86.
- [149] J.J. Soldevila-Barreda, A. Habtemariam, I. Romero-Canelón, P.J. Sadler, *J. Inorg. Biochem.*, **2015**, *153*, 322-333.
- [150] Z. Liu, A. Habtemariam, A.M. Pizarro, S.A. Fletcher, A. Kisova, O. Vrana, L. Salassa, P.C.A. Bruijninx, G.J. Clarkson, V. Brabec, P.J. Sadler, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3011-3026.
- [151] J.M. Cross, T.R. Blower, N. Gallagher, J.H. Gill, K.L. Rockley, J.W. Walton, *ChemPlusChem.*, **2016**, *81*, 1276-1280.
- [152] M.A. Scharwitz, I. Ott, Y. Geldmacher, R. Gust, W.S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 2299-2309.
- [153] Y. Geldmacher, R. Rubbiani, P. Wefelmeier, A. Prokop, I. Ott, W.S. Sheldrick, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 1023-1031.
- [154] Y. Geldmacher, K. Splith, I. Kitanovic, H. Alborzina, S. Can, R. Rubbiani, M.A. Nazif, P. Wefelmeier, A. Prokop, I. Ott, S. Wölfl, I. Neundorf, W.S. Sheldrick, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2012**, *17*, 631-646.
- [155] L. Shadap, J.L. Tyagi, K.M. Poluri, E. Pinder, R.M. Phillips, W. Kaminsky, M.R. Kollipara, *Polyhedron*, **2020**, *176*, 114293.
- [156] S. Adhikari, O. Hussain, R.M. Phillips, M.R. Kollipara, *J. Organomet. Chem.*, **2018**, *854*, 27-37.
- [157] M. Gras, B. Therrien, G. Süß-Fink, A. Casini, F. Edefe, P.J. Dyson, *J. Organomet. Chem.*, **2010**, *695*, 1119-1125.

- [158] R.K. Gupta, G. Sharma, R. Pandey, A. Kumar, B. Koch, P.Z. Li, Q. Xu, D.S. Pandey, *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 13984-13996.
- [159] Z. Almodares, S.J. Lucas, B.D. Crossley, A.M. Basri, C.M. Pask, A.J. Hebden, R.M. Phillips, P.C. McGowan, *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 727-736.
- [160] N.R. Palepu, S.L. Nongbri, J.R. Premkumar, A.K. Verma, K. Bhattacharjee, S.R. Joshi, S. Forbes, Y. Mozharivskyj, R. Thounaojam, K. Aguan, M.R. Kollipara, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2015**, 20, 619-638.
- [161] A. Kumar, A. Kumar, R.K. Gupta, R.P. Paitandi, K.B. Singh, S.K. Trigun, M.S. Hundal, D.S. Pandey, *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 801, 68-79.
- [162] S. Thangavel, M. Paulpandi, H.B. Friedrich, K. Murugan, S. Kalva, A.A. Skelton, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, 159, 50-61.
- [163] P. Štarha, Z. Dvořák, Z. Trávníček, *J. Organomet. Chem.*, **2018**, 872, 114-122.
- [164] A. Lapasam, E. Pinder, R.M. Phillips, W. Kaminsky, M.R. Kollipara, *J. Organomet. Chem.*, **2019**, 899, 120887.
- [165] T.T. Thai, B. Therrien, G. Süß-Fink, *Inorg. Chem. Comm.*, **2009**, 12, 806-807.
- [166] U. Sliwinska, F.P. Pruchnik, S. Ulaszewski, M. Latocha, D. Nawrocka-Musial, *Polyhedron*, **2010**, 29, 1653-1659.
- [167] O. Dömötör, V.F.S. Pape, N.V. May, G. Szakács, É.A. Enyedy, *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 4382-4396.
- [168] R. Pettinari, F. Marchetti, C. Pettinari, F. Condello, A. Petrini, R. Scopelliti, T. Riedel, P.J. Dyson, *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 20523-20531.
- [169] J. Markham, J. Liang, A. Levina, R. Mak, B. Johannessen, P. Kappen, C.J. Glover, B. Lai, S. Vogt, P.A. Lay, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 1812-1823.
- [170] W. Su, X. Wang, X. Lei, Q. Xiao, S. Huang, P. Li, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 833, 54-60.
- [171] A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, J. Fawcett, D.R.J. Russell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 3709-3713.
- [172] A. Kurzwernhart, S. Mokesch, E. Klapproth, M.S. Adib-Ravazi, M.A. Jakupec, C.G. Hartinger, W. Kandioller, B.K. Keppler, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 240-246.
- [173] N. Raja, N. Devika, G. Gupta, V.L. Nayak, A. Kamal, N. Nagesh, B. Therrien, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 794, 104-114.
- [174] M. Schmidlehner, L.S. Flocke, A. Roller, M. Hejl, M.A. Jakupec, W. Kandioller, B.K. Keppler, *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 724-733.
- [175] C.M. Hackl, M.S. Legina, V. Pichler, M. Schmidlehner, A. Roller, O. Dömötör, É.A. Enyedy, M.A. Jakupec, W. Kandioller, B.K. Keppler, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 17269-17281.
- [176] S. Harringer, B. Hapfl, M. Ozenil, C. Kast, M. Hejl, D. Wernitznig, A.A. Legin, A. Schweikert, N. Gajic, A. Roller, G. Koellensperger, M.A. Jakupec, W. Kandioller, B.K. Keppler, *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, 5419-5433.
- [177] K.K.-W. Lo, K.Y. Zhang, *RSC Adv.*, **2012**, 2, 12069-12083.
- [178] J.M. Hearn, I. Romero-Canelón, B. Qamar, Z. Liu, I. Hands-Portman, P.J. Sadler, *ACS Chem. Biol.*, **2013**, 8, 1335-1343.
- [179] C.-H. Leung, H.-J. Zhong, D.S.-H. Chan, D.-L. Ma, *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, 257, 1764-1776.
- [180] Z. Liu, P.J. Sadler, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 47, 1174-1185.
- [181] A.J. Millett, A. Habtemariam, I. Romero-Canelón, G.J. Clarkson, P.J. Sadler, *Organometallics*, **2015**, 34, 2683-2694.
- [182] S. Betanzos-Lara, Z. Liu, A. Habtemariam, A.M. Pizarro, B. Qamar, P.J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 3897-3900.
- [183] V. Novohradsky, L. Zerzankova, J. Stepankova, A. Kisova, H. Kostrhunova, Z. Liu, P.J. Sadler, J. Kasparkova, V. Brabec, *Metallomics*, **2014**, 6, 1491-1501.
- [184] P. Salgame, A.S. Varadhachary, L.L. Primiano, J.E. Fincke, S. Muller, M. Monestier, *Nucleic Acids Res.*, **1997**, 25, 680-681.
- [185] Z. Liu, I. Romero-Canelón, A. Habtemariam, G.J. Clarkson, P.J. Sadler, *Organometallics*, **2014**, 33, 5324-5333.
- [186] G. Ludwig, M. Mojić, M. Bulatović, S. Mijatović, D. Maksimović-Ivanić, D. Steinborn, G. Kaluđerović, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2016**, 16, 1455-1460.

- [187] J. Yellol, S.A. Pérez, A. Buceta, G. Yellol, A. Donaire, P. Szumlas, P.J. Bednarski, G. Makhouloufi, C. Janiak, A. Espinosa, J. Ruiz, *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 7310-7327.
- [188] Z.-d. Mou, N. Deng, F. Zhang, J. Zhang, J. Cen, X. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *138*, 72-82.
- [189] A.C. Carrasco, V. Rodríguez-Fanjul, A. Habtemariam, A.M. Pizarro, *J. Med. Chem.*, **2020**, *63*, 4005-4021.
- [190] A.R. Kapdi, I.J.S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 4751-4777.
- [191] T. Lazarević, A. Rilak, Z.D. Bugarčić, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *142*, 8-31.
- [192] J.L. Butour, S. Wimmer, F. Wimmer, P. Castan, *Chemico-Biological Interactions*, **1997**, *104*, 165-178.
- [193] E. Ulukaya, F. Ari, K. Dimas, M. Sarimahmut, E. Guney, N. Sakellaridis, V.T. Yilmaz, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2011**, *137*, 1425-1434.
- [194] E. Ulukaya, F. Ari, K. Dimas, E.I. Ikitimur, E. Guney, V.T. Yilmaz, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 4957-4963.
- [195] F. Darabi, H. Hadadzadeh, J. Simpson, A. Shahpiri, *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 9081-9097.
- [196] P. Štarha, *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, *431*, 213690.
- [197] F. Pelletier, V. Comte, A. Massard, M. Wenzel, S. Toulot, P. Richard, M. Picquet, P. Le Gendre, O. Zava, F. Edafe, A. Casini, P.J. Dyson, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 6923-6933.
- [198] C. Mu, K.E. Prosser, S. Harrypersad, G.A. MacNeil, R. Panchmatia, J.R. Thompson, S. Sinha, J.J. Warren, C.J. Walsby, *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 15247-15261.
- [199] Z. Mendoza, P. Lorenzo-Luis, F. Scalambra, J.M. Padrón, A. Romerosa, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 8009-8012.
- [200] V. Ramu, M.R. Gill, P.J. Jarman, D. Turton, J.A. Thomas, A. Das, C.A. Smythe, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 9185-9197.
- [201] M. Wenzel, E. Bigaeva, P. Richard, P. Le Gendre, M. Picquet, A. Casini, E. Bodio, *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *141*, 10-16.
- [202] B.T. Elie, Y. Pecheny, F. Uddin, M. Contel, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2018**, *23*, 399-411.
- [203] C. Ouyang, L. Chen, T.W. Rees, Y. Chen, J. Liu, L. Ji, J. Long, H. Chao, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 6268-6271.
- [204] N. Roy, U. Sen, Y. Madaan, V. Muthukumar, S. Varddhan, S.K. Sahoo, D. Panda, B. Bose, P. Paira, *Inorg. Chem.*, **2020**, *59*, 17689-17711.
- [205] D. Havrylyuk, A. Hachey, E. Glazer, Light-Activated Drugs for Photodynamic and Photoactivated Therapy, in: *Targeted Metallo-drugs: Design, Development and Modes of Action*, Eds. E. Farkas, C. Marmion, CRC Press, **2023**, pp. 39-65.
- [206] C. Zhang, R. Guan, X. Liao, C. Ouyang, T.W. Rees, J. Liu, Y. Chen, L. Ji, H. Chao, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 12547-12550.
- [207] O. Dömötör, S. Aicher, M. Schmidlehner, M.S. Novak, A. Roller, M.A. Jakupec, W. Kandioller, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, É.A. Enyedy, *J. Inorg. Biochem.*, **2014**, *134*, 57-65.
- [208] M.S. Eisen, A. Haskel, H. Chen, M.M. Olmstead, D.P. Smith, M.F. Maestre, R.H. Fish, *Organometallics*, **1995**, *14*, 2806-2812.
- [209] A. Nutton, P.M. Baily, P.M. Maitlis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, 1997-2002.
- [210] Enyedy Éva Anna, MTA Doktori Értekezés, **2019**
- [211] A. Kurzwernhart, W. Kandioller, É.A. Enyedy, M. Novak, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 6193-6202.
- [212] É.A. Enyedy, G.M. Bognár, T. Kiss, M. Hanif, C.G. Hartinger, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *734*, 38-44.
- [213] É.A. Enyedy, É. Sija, T. Jakusch, C.G. Hartinger, W. Kandioller, B.K. Keppler, T. Kiss, *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, *127*, 161-168.
- [214] É.A. Enyedy, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, M.S. Novak, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, W. Kandioller, *J. Coord. Chem.*, **2015**, *68*, 1583-1601.
- [215] É. Sija, C.G. Hartinger, B.K. Keppler, T. Kiss, É.A. Enyedy, *Polyhedron*, **2014**, *2014*, 51-58.
- [216] O. Dömötör, V.F.S. Pape, N.V. May, G. Szakács, É.A. Enyedy, *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 4382-4396.
- [217] O. Dömötör, C. M. Hackl, K. Bali, A. Roller, M. Hejl, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, W. Kandioller, É.A. Enyedy, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, *846*, 287-295.

- [218] J.M. Poljarević, T.G. Gál, N.V. May, G. Spengler, O. Dömötör, A.R. Savić, S. Grgurić-Šipka, É.A. Enyedy, *J. Inorg. Biochem.*, **2018**, *181*, 74-85.
- [219] É.A. Enyedy, J.P. Mészáros, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, B.K. Keppler, W. Kandioller, *J. Inorg. Biochem.*, **2015**, *152*, 93-103.
- [220] G. Nogueira, O. Dömötör, A. Pilon, M.P. Robalo, F. Avecilla, M.H. Garcia, É.A. Enyedy, A. Valente, *J. Organomet. Chem.*, **2016**, *820*, 20-29.
- [221] J.P. Mészáros, O. Dömötör, C.M. Hackl, A. Roller, B.K. Keppler, W. Kandioller, É.A. Enyedy, *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 11174-11184.
- [222] J.P. Mészáros, J.M. Poljarević, G.T. Gál, N.V. May, G. Spengler, É.A. Enyedy, *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, *195*, 91-100.
- [223] O. Dömötör, M.A. Kiss, G.T. Gál, N.V. May, G. Spengler, M. Nové, A.Č Gašparović, É. Frank, É.A. Enyedy, *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, *202*, 110883.
- [224] J.P. Mészáros, H. Kovács, G. Spengler, F. Kovács, É. Frank, É.A. Enyedy, *J. Inorg. Biochem.*, **2023**, *244*, 112223.
- [225] I. Sóvágó, C. Kállay, K. Várnagy, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 2225-2233.
- [225] I. Sóvágó, K. Várnagy, N. Lihi, Á. Grenács, *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, *327-328*, 43-54.
- [227] G.C. Ágoston, T. Kowalik Jankowska, I. Sóvágó, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, *18*, 3295-3302.
- [228] S.L. Best, T.K. Chattopadhyay, M.I. Djuran, R.A. Palmer, P.J. Sadler, I. Sóvágó, K. Várnagy, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 2587-2596.
- [229] V. Józai, Z. Nagy, K. Ósz, D. Sanna, G. Di Natale, D. La Mendola, G. Pappalardo, E. Rizzarelli, I. Sóvágó, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, *100*, 1399-1409.
- [230] B. Bóka, Z. Nagy, K. Várnagy, I. Sóvágó, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *83*, 77-89.
- [231] G. Winkhaus, H. Singer, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *7*, 487-491.
- [232] R.A. Zelonka, M.C. Baird, *Canadian J. Chem.*, **1972**, *50*, 3063-3072.
- [233] M.A. Bennett, A.K. Smith, *Dalton Trans.*, **1974**, 233-241.
- [234] M.A. Bennett, T.N. Huang, T.W. Matheson, A.K. Smith, *Inorg. Synth.*, **1982**, *21*, 74-78.
- [235] J.W. Hull Jr., W.L. Gladfelter, *Organometallics*, **1984**, *3*, 605-613.
- [236] D.A. Brown, R.A. Geraty, J.D. Glennon, N.N. Choileain, *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1159-1164.
- [237] B. Monzyk, A.L. Crumbliss, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4670-4675.
- [238] B. Monzyk, A.L. Crumbliss, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4670-4675.
- [239] P. Buglyó, T. Kiss, E. Kiss, D. Sanna, E. Garribba, G. Micera, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 2275-2282.
- [240] Z. Tyeklár, R.R. Jacobson, N. Wei, N.N. Murthy, J. Zubieta, K.D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2611-2689.
- [241] A. Irto, P. Cardiano, K. Chand, R.M. Cigala, F. Crea, C. De Stefano, L. Gano, S. Sammartano, M.A. Santos, *J. Inorg. Biochem.*, **2018**, *186*, 116-129.
- [242] E. Kimura, S. Young, J.P. Collman, *Inorg. Chem.*, **1970**, *9*, 1183-1191.
- [243] H.F. Bauer, W.C. Drinkard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5031-5032.
- [244] W.C. Ferneliuss, *Inorg. Synth.*, **1946**, *2*, 222-224.
- [245] S. Ghosh, A.C. Barve, A.A. Kumbhar, A.S. Kumbhar, V.G. Puranik, P.A. Datar, U.B. Sonawane, R.R. Joshi, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, *100*, 331-343.
- [246] D.J. Ayeres, D.A. House, W.T. Robinson, *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, *277*, 234-242.
- [247] G.S. Girolami, T.B. Rauchfuss, R.J. Angelici, *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry*, 3rd Ed., University Science Books, Sausalito, CA, **1999**
- [248] W.A. Kiel, R.G. Ball, W.A.G. Graham, *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *383*, 481-496.
- [249] L. Zékány, I. Nagypál, PSEQUAD. In *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, Ed. D.J. Leggett, Springer US: Boston, MA, **1985**, pp 291-353.
- [250] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1985**, *6*, 1195-1200.
- [251] H.M. Irving, M.G. Miles, L.D. Pettit, *Anal. Chim. Acta*, **1967**, *38*, 475-488.
- [252] G. Eriksson, *Anal. Chim. Acta*, **1979**, *112*, 375-383.
- [253] G. Gran, *Acta Chem. Scand.*, **1950**, *4*, 559-577.
- [254] Z. Szakacs, M. Kraszni, B. Noszal, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2004**, *378*, 1428-1448.
- [255] H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512-7515.

- [256] A. Krezel, W. Bal, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 161-166.
- [257] J.I. Wirgau, I. Spasojevic, H. Boukhalfa, I. Batinic-Haberle, A.L. Crumbliss, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 1464-1473.
- [258] K.J. Takeuchi, M.S. Thompson, D.W. Pipes, T.J. Meyer, *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 1845-1851.
- [259] E. Farkas, É.A. Enyedy, I. Pócsi, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1957-1966.
- [260] P. Buglyó, N. Pótári, *Polyhedron*, **2005**, 24, 837-845.
- [261] T. Kiss, P. Buglyó, D. Sanna, G. Micera, P. Decock, D. Dewaele, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 239, 145-153.
- [262] G. Micera, D. Sanna, A. Dessí, T. Kiss, P. Buglyó, *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, 123, 573-577.
- [263] I. Sóvágó, Gy. Petőcz, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1987**, 1717-1720.
- [264] M. Scharwitz, T. van Almsick, W.S. Sheldrick, *Acta, Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2007**, 63, 230-232.
- [265] W.S. Sheldrick, E. Hauck, S. Korn, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 467, 283-292.
- [266] F.A. Egbewande, L.E.H. Paul, B. Therrien, J. Furrer, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 1174-1184.
- [267] P. Kiptoo, E. Sinaga, A.M. Calcagno, H. Zhao, N. Kobayashi, U.S.F. Tambunan, T.J. Siahaan, *Mol. Pharmaceutics*, **2011**, 8, 239-249.
- [268] V. Noe, J. Willems, J. Vandekerckhove, F.V. Roy, E. Bruyneel, M. Mareel, *J. Cell Sci.*, **1999**, 112, 127-135.
- [269] P.S. Guin, S. Das, P.C. Mandal, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2008**, 3, 1016-1028.
- [270] D. Nematollahi, A. Sayadi, F. Varmaghani, *J. Electroanal. Chem.*, **2012**, 671, 44-50.
- [271] A.G. Blackman, *Polyhedron*, **2005**, 24, 1-39.
- [272] V. Novohradsky, J. Zajac, O. Vrana, J. Kasparikova, V. Brabec, *Oncotarget*, **2018**, 9, 28456-28473.
- [273] Nagy S., Ph.D. Értekezés, Debreceni Egyetem, Kémia Tudományok Doktori Iskola, **2021**.
- [274] T. Ba Tran, A.C. Bényei, P. Buglyó, *nem közölt eredmények*

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném kifejezni őszinte köszönetemet **Farkas Etelka** és **Kiss Tamás** professzoroknak, akik szakmai pályámon elindítottak, hallgatóként majd kezdő munkatársként bevezettek a kutatómunka rejtelmeibe, pályafutásom során munkámat mindvégig figyelemmel kísérték, sokoldalúan támogatták és azt jelenleg is önzetlenül segítik.

Az, hogy hogy 35 éve ugyanazon a tanszéken dolgozom, annak is köszönhető, hogy olyan tanszékvezetők mellett végezhettem feladataimat, mint **Brücher Ernő**, **Sóvágó Imre**, **Fábián István** és **Gáspár Attila** professzorok, akik nyugodt, emberi légkört teremtettek a tanszéki oktató- és kutatómunkához.

Köszönöm a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoport jelenlegi és korábbi tagjainak, mindenekelőtt **Várnagy Katalin** és **Sóvágó Imre** professzoroknak valamint **Kállay Csilla** egyetemi docensnek, hogy munkámat értékes tanácsaikkal segítették és hozzá baráti légkört biztosítottak. Köszönöm **Gönczy Árpádné** és néhai **Hüse Ilona** vegyésztechnikusoknak a kísérleti munka során nyújtott szakavatott segítségüket.

Az értekezésben összefoglalt eredmények nem jöhettek volna létre doktorandusz hallgatók szorgalmas munkája nélkül. Külön köszönöm egykori hallgatóm, majd munkatársam **Földi-Bíró Linda** több mint egy évtizedes gondos és precíz munkáját, valamint az ugyancsak PhD fokozatot szerzett **Nagy Eszter Márta**, **Bihari Zsolt**, **Parajdi-Losonczy Péter László**, **Kozsup Máté**, **Nagy Imre**, **Ozsváth András** és **Nagy Sándor** értékes hozzájárulását az összefoglalt eredményekhez.

Megköszönöm valamennyi TDK, BSc vagy MSc szakdolgozó hallgatómnak szorgalmas és eredményes munkájukat.

Köszönetet mondok együttműködő partnereimnek, **Erdődi Ferenc** (Debrecen), **Enyedy Éva Anna** (Szeged), **Maria Amélia Santos** (Lisszabon), **Jana Kasparkova** (Brno), **Denise Egan** (Dublin), **Celine Marmion** (Dublin), **Sylvestre Bonnet** (Leiden), **Eugenio Garribba** (Sassari) professzoroknak, **Bényei Attila** (Debrecen), **Lihi Norbert** (Debrecen) egyetemi docenseknek és **Darren Griffith** (Dublin) egyetemi adjunktusnak egyes szintetikus, a röntgenkrisztallográfiai, a számítási kémiai valamint biológiai területen, elsősorban a humán ráksejtvonalakon végzett tesztekkel kapcsolatos értékes segítségükért.

Köszönettel tartozom a COST (D39, CM1105), az OTKA (K76142, K112317, FK125067, MEC_R141257, K146656), a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0043 és a GINOP-2.3.1-15-2016-00008 által nyújtott anyagi támogatásért.

Köszönöm családtagjaim szerető támogatását.

Az értekezést szüleim emlékének ajánlom.