

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatása hidroxikarbonsavakkal és kéntartalmú analógjaikkal



TDK dolgozat

Készítette: **Hüse Dániel**
IV. vegyészmérnök BSc

Témavezető: **Dr. Buglyó Péter**
egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Debrecen, 2012

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés.....	3
2	Irodalmi előzmények.....	5
3	Célkitűzés.....	15
4	Kísérleti körülmények és vizsgálati módszerek.....	16
4.1	Felhasznált vegyszerek	16
4.2	A $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{SO}_4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ előállítása	16
4.3	Alkalmazott eszközök és módszerek	16
4.3.1	pH-potenciometria.....	16
4.3.2	UV-VIS spektrofotometria	19
4.3.3	Mágneses magrezonancia-spektroszkópia.....	19
4.3.4	Tömegspektrometria.....	20
4.3.5	Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat	21
5	Eredmények és értelmezésük	22
5.1	Oldategyensúlyi vizsgálatok	22
5.1.1	A ligandumok protonálódási folyamatai	22
5.1.2	A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – malát rendszer	23
5.1.3	A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tartarát rendszer	31
5.1.4	A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszer	40
5.2	Vizsgálatok szilárd fázisban	46
6	Összefoglalás.....	49
7	Irodalomjegyzék.....	51

1 Bevezetés

A tudomány fejlődésével egyre jobban megismerjük a szervezetünket, de egyes betegségek még mindig komoly kihívás elé állítják a kutatókat. Ilyen betegségek a daganatos megbetegedések is, amelyek kezelés nélkül halált okozhatnak. A hatásos kezelés kifejlesztése rendkívül nehéz, mert a legtöbb sejtmérge nem csak a rákos sejteket, hanem az egészséges sejteket is pusztítja. Specifikus sejtmérgek előállítására, a toxikus koncentráció megállapítása alapos és sokrétű vizsgálatokat igényel, ezek ugyanis a szervezetben rendkívül nagyszámú vegyülettel léphetnek kölcsönhatásba, reakciók során átalakulhatnak, illetve egyes helyeken feldúsulhatnak.

A daganattellenes szerek azon tulajdonságát, hogy bizonyos szövetekben felhalmozódhatnak, viszont fel is használhatjuk, hiszen ha rákos szövetekben koncentrálnak, akkor lényegében azokat fogják elpusztítani az egészséges szövetek pedig életben maradhatnak. A rákos sejtekről köztudott, hogy az anyagcseréjük lényegesen felgyorsul, tehát olyan toxikus vegyületeket alkalmazva, amelyek képesek kötődni valamilyen anyagot a sejtekbe szállító molekulához hatásos módszerhez juthatunk.

Ezt a tulajdonságát használják ki különféle ruténium komplexeknek is. Ezek közül például a NAMI-A és KP1019 nevű vegyületeknek már tart a klinikai tesztelése. Vizsgálatuk során kiderült, hogy képesek kötődni a transferrinhez, amely molekula segítségével feldúsulhatnak a nagyobb vasigényű rákos sejtekben és ott kifejthetik hatásukat.

Azt is megállapították, hogy a szervezetbe bekerülve az előbb említett Ru(III) komplexek redukálódhatnak, és a képződő Ru(II) vegyületek lesznek biológiailag aktívak. Ezért kezdtek el foglalkozni a Ru(II) vegyületeivel, amelyeket egy aromás gyűrűvel tudtak stabilizálni. Ezeket a fémorganikus vegyületeket komplexeik formájában juttatják be a szervezetbe, ahol azok disszociálhatnak és így a fémion kölcsönhatásba léphet a szervezetben található komplexképző vegyületekkel.

Ilyen biomolekulák egy csoportját képezik az (O,O) donor hidroxikarbonsavak, melyek közül a citromsavról korábbi vizsgálatokban már kiderült, hogy képes stabilan kötődni a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ ionhoz, két karboxilátcsoportján és az alkoholátcsoportján keresztül (fiziológiai pH-n). Az ehhez hasonló típusú koordináció alaposabb megismerése végett TDK dolgozatomban keretében az almasav és a plusz egy hidroxilcsoporttal rendelkező borkősav kölcsönhatását vizsgáltuk a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ komplexionnal.

A szervezetben a fémion kéndonor kismolekulákkal (cisztein, metionin) is kölcsönhatásba léphet, valamint fehérjékhez is kötődhet kén donoratomot tartalmazó részeket keresztül. De nemcsak a szervezetben megtalálható fontosabb (O,O) és (O,S) donoratomú

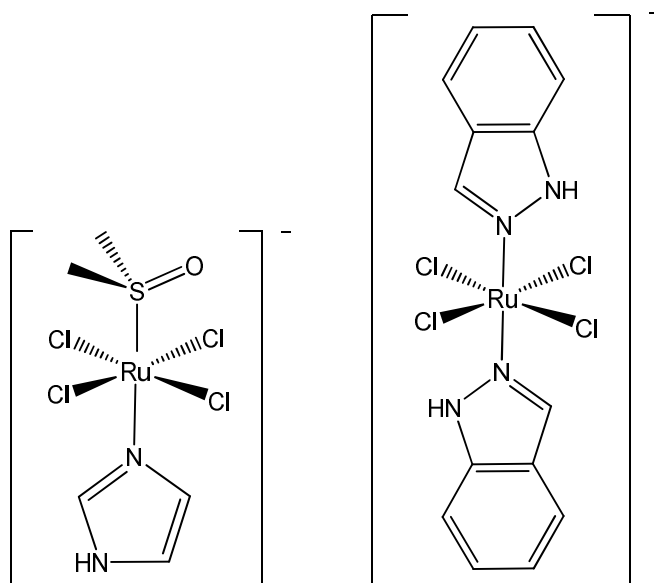
ligandumokkal vizsgálták a kölcsönhatását ezeknek a fémorganikus vegyületeknek, hanem ilyen típusú, potenciálisan rákellenes komplexeket is előállítottak. Ezen vegyületek vizsgálatakor az (O,S) donor ligandumok és a félszendvics ruténium(II) ion reakciójában képződő komplexek több esetben is biológiailag aktívabbnak bizonyultak, mint az azokkal analóg (O,O) donor ligandumokkal képződő komplexek, ami az (O,S) kelátot tartalmazó komplexek nagyobb stabilitásával magyarázható. Ezek alapján elmondható, hogy fontos területet jelent a félszendvics típusú Ru(II) vegyületek kölcsönhatásának vizsgálata kéntartalmú ligandumokkal is.

TDK dolgozatom keretein belül mi a hidroxikarbonsavak kén analógjainak, a merkaptokarbonsavaknak vizsgáltuk a kölcsönhatását a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ komplexionnal, hogy összehasonlíthassuk az egyes rendszerekben keletkező részecskék összetételét, stabilitását és kötésmódját.

2 Irodalmi előzmények

Napjaink egyik gyakori betegsége a rák, ami ellen máig nincs 100%-ban hatásos gyógymód, de vannak olyan gyógyszerek, amelyek bizonyos esetekben eredményesen alkalmazhatók. Egyes ilyen készítmények különféle Pt(II) komplexeket tartalmaznak; a terápiában leggyakrabban használatosak a ciszplatin, karboplatin és oxaliplatin. Ezek a vegyületek azonban a kezelés során gyakran káros mellékhatásokat produkálnak, sőt bizonyos daganattípusok esetén sejtrezisztencia is fellép. Ezeknél az okoknál fogva kezdtek el más fémvegyületekkel foglalkozni a kutatók.^[1]

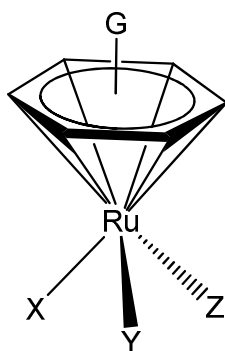
Így került előtérbe a ruténiumvegyületek kutatása is. A ruténiumnak számos oxidációs állapota ismert, de először a +3-as oxidációs állapotú fémiont tartalmazó komplexeket vizsgálták. Ebben az állapotban a Ru oktaéderes szerkezetet vesz fel, így hat koordinációs helyet képesek betölteni a ligandumok. Ezek a vegyületek a daganatos sejtekkel folytatott vizsgálatokban eredményesnek bizonyultak és kettő ilyen vegyület - a NAMI-A és a KP1019 (1. ábra) - már a klinikai kipróbálás fázisában van.^[2,3]



1. ábra. A NAMI-A és a KP1019 szerkezete.

A kutatások során arra a következtetésre jutottak, hogy a szervezetben a Ru(III) Ru(II)-vé redukálódik. A Ru(II) forma azonban sokkal reaktívabb és oxidációra érzékeny, illetve a stabil komplexei vízben rosszul oldódtak. Viszont ez az oxidációs állapota a ruténiumnak úgy is stabilizálható, ha egy úgynevezett félszendvics vegyületet hozunk létre. Ezek olyan fémorganikus vegyületek, melyekben a Ru(II)ionhoz egy aromás rendszer kötődik hexahapto koordinációval, hat egyenrangú fém-szén kötést létrehozva. Az ilyen komplexek „zongoraszék” geometriájúak (2. ábra). A fémion fennmaradó három szabad koordinációs

helyéből általában kettőt (N,N), (N,O) vagy (O,O) donoratomú kelátképző ligandum tölt be a maradék egyet pedig egy egyfogú ligandum, például halogenidion.



2. ábra. A zongoraszék geometria szemléltetése.

Ezeknek a ruténium komplexeknek a tulajdonságait, biológiai aktivitását az arén, az egyfogú illetve a kétfogú ligandum egyaránt befolyásolja. Ahhoz, hogy olyan molekulát tervezhessünk, amely a szervezetbe bekerülve elsősorban a rákos sejteket pusztítja el, fel kell tártani, hogy egy bizonyos szerkezeti változtatás a ligandumokban miért és hogyan befolyásolja a biológiai aktivitást. Azt is meg kell még ismernünk, hogy a szervezetben hogyan viselkedik majd a vegyületünk.

Az arén szerepe a Ru(II) stabilizálása mellett az, hogy hidrofób jelleget ad a komplexnek, amely így könnyebben át tud jutni a sejtmembránon. Ezt a feltevést arra alapozták, hogy valamilyen polárisabb aromás vegyületet alkalmazva (amid, észter vagy alkoholszármazék) lényegesen kisebb sejttotoxicitást tapasztaltak. Ezzel ellentétben az apoláris jelleget növelve (kondenzált gyűrűs rendszerek, policiklusos aromás szénhidrogének) nagyobb biológiai aktivitás volt észlelhető.

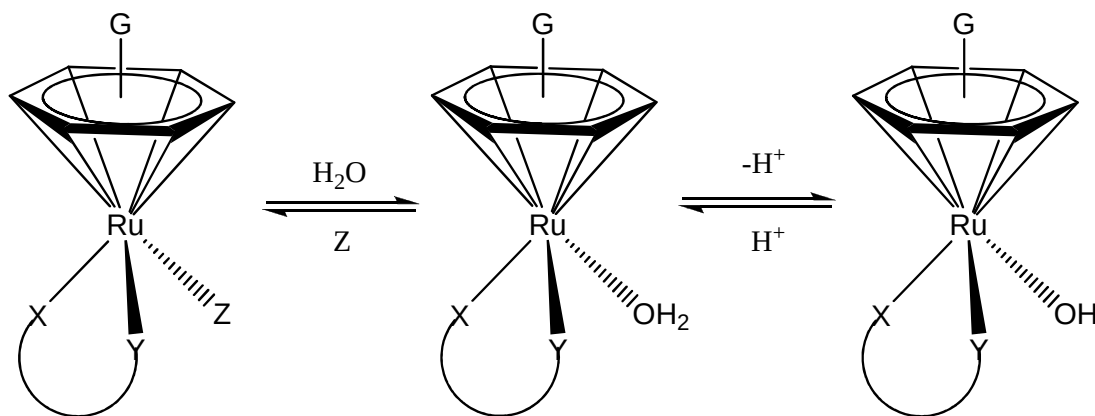
Az (N,N) donor ligandumok közül az alifás diaminok alkalmazása eredményes volt, ugyanis ezek olyan primer aminocsoportot tartalmaznak, amely képes sztereospecifikus hidrogén- kötésre a DNS-beli guaninnal. Az 1,2-diaminobenzollal alkotott komplexek szintén jó aktivitást mutattak. Ezzel ellentétben az olyan ligandumokat tartalmazó komplexek, amelyekben nem volt NH csoport, például bipyridin vagy fenantrolin, biológiailag inaktívnak bizonyultak.

Az (N,O) donor ligandumok közül az aminosavakkal alkotott komplexek nem mutattak biológiai aktivitást. Ez a gyors hidrolízissel és fiziológiás körülmények között a különféle akvakomplexek és hidroxokomplexek nagy arányával magyarázható.

Az (O,O) donor ligandumok, mint például a pentán-2,4-dion és származékainak Ru komplexei annak ellenére mutattak közepes vagy jó aktivitást, hogy hidrogénkötés kialakítására képes donoratomokat nem tartalmaznak.^[4]

Ezeket a szereket klorokomplexeik formájában juttatjuk be a szervezetbe – $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arén})\text{Cl}(\text{L})]$ – de a klorokomplexek nem elég reaktívak ahhoz, hogy a kellő hatást kifejtsék. A szervezetbe bekerülve azonban hidrolizálni fognak (3. ábra) és $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arén})\text{H}_2\text{O}(\text{L})]$ összetételű akvakomplexszé alakulnak, amelyek már elég reaktívak. A hidrolízis sebességét és a képződő akvakomplex arányát a kloridion koncentráció illetve a ruténiumhoz kapcsolódó arén valamint a kelátképző ligandum egyaránt befolyásolja. A szervezeten belül a klorid-koncentráció a vérérum, sejtplazma, sejtmag irányában csökken így egy megfelelő tulajdonságú komplexszel elérhető, hogy az akvakomplex aránya a sejtmagban érje el a maximumot, a vérérumban pedig minimális legyen.^[5]

Az akvakomplex tovább tud alakulni hidroxokomplexé, $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arén})(\text{L})(\text{OH})]$ (3. ábra), amelyről kimutatták, hogy kevésbé reaktív. Az átalakulás sebességét a koordinálódó vízmolekula pK_s értéke határozza meg. Ez az érték a kapcsolódó ligandumtól függően elég széles határok közt változhat. Tehát ha mérjük az akvakomplexben koordinálódó víz pK_s értékét következtetni tudunk, hogy alkalmazható-e majd a gyógyászatban.^[1]



3. ábra. Az akvakomplex kialakulása és hidrolízise. Z: halogenidion, X-Y kétfogú ligandum.

A szervezetbe kerülve nem csak a kloridion képes lecserélődni, hanem teljes mértékben disszociálhat a molekula szabad ligandumra illetve a fémionra így, ezek a részecskék kölcsönhatásba is léphetnek a vérérumban, szövetnedvekben, sejtplazmában található nagy (transzferrin, albumin) illetve kis molekulatömegű (oxalát, laktát, citrát, malát) vegyületekkel. Ezek a kölcsönhatások különböző mértékben befolyásolhatják a ligandumcsere sebességét, ezáltal az adott komplex biológiai aktivitását is, így feltárásuk elengedhetetlen a molekulatervezésben és ugyanezért érdemes oldategyensúlyi vizsgálatokat is végezni különféle vérben is megtalálható potenciális ligandumokkal.

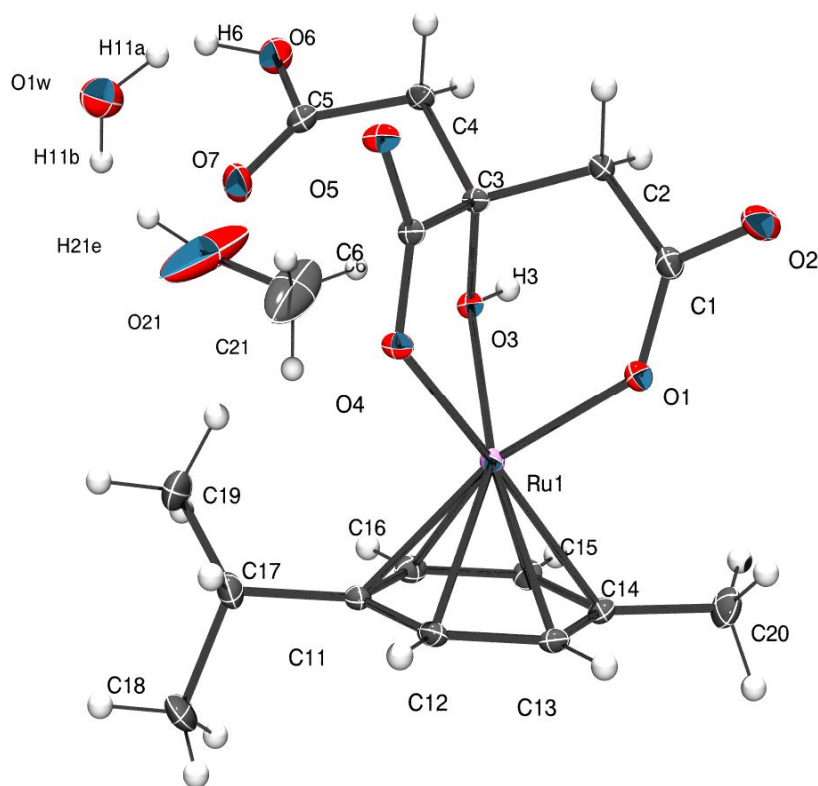
A Debreceni Egyetemen a Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportban részletesen megvizsgálták a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kation ($p\text{-cimol}$ = 1-izopropil-4-metilbenzol) viselkedését vizes oldatban és meghatározták a protonvesztési folyamatokban képződő

részecskék stabilitási állandóit pH-potenciometriás, $^1\text{H-NMR}$, UV-VIS és ESI-MS módszerekkel. Ezen vizsgálatok során megállapították, hogy kloridion jelenlétében 4-es pH alatt két klorokomplex van jelen az oldatban: $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\mu^2\text{-Cl})_3]^+$ és $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Cl})]^+$. Ezekből a fémion hidrolízisekor kétmagvú, vegyes kloro-hidroxo illetve trihidroxokomplexek képződnek, reverzibilis folyamatokban: $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\mu^2\text{-OH})(\mu^2\text{-Cl})_2]^+$, $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\mu^2\text{-OH})_2(\mu^2\text{-Cl})]^+$ és $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$.^[6]

Ezek mellett, olyan (O,O) kelátképző molekulákat vizsgáltak, amelyek vagy a vérszérumban megtalálhatóak vagy rákellenes komplexeit már előállították. A vizsgált ligandumok 1:1 összetételű komplexet képeztek a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ -nal. A képződött komplexekben két koordinációs helyet a ligandum foglalt el, a harmadik helyet pedig egy víz molekula. Ez a koordinálódó vízmolekula deprotonálódni képes, ami a kapcsolódó (O,O) ligandumtól függően különböző pH-án következett be. A vizsgálatokból azt a következtetést vonták le, hogy az öttagú kelátok (oxalát) stabilabbak, mint a hattagúak (ciklobután-1,1-dikarboxilát), valamint, ha a koordinálódó O donoratomok mentén delokalizáció jelentkezik, akkor az extrastabilitást okozhat a komplexben. Attól függően, hogy a komplexképző milyen bázicitású donor atomokat tartalmaz, a komplexek hidrolízise illetve kialakulása különböző pH-kon ment végbe. A kísérletek alapján megállapítható, hogy a kis bázicitású O donoratomot tartalmazó ligandumok savas pH-án képesek kötni a fémiont, de a hidroxokomplexek is kisebb pH-án alakulnak ki. Ezzel ellentétben a nagy bázicitású donoratomot tartalmazó ligandumok csak gyengén savas pH-án képesek megkötni a fémiont, de a hidrolízis és a hidroxokomplexek képződése is nagyobb pH-án következik be.

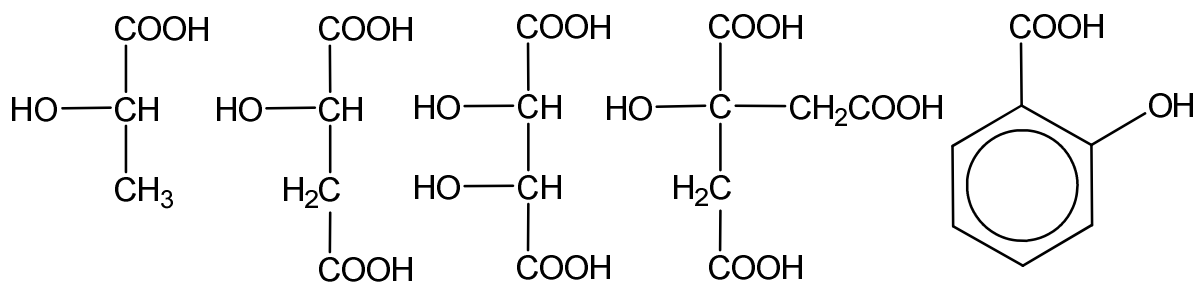
A vizsgált hidroxikarbonsavak közül a tejsav illetve a szalicilsav (5. ábra) esetén azt tapasztalták, hogy savas pH-án a ligandum a karboxilátcsoportján valamint a hidroxilcsoportján keresztül kötődik a fémionhoz, míg a harmadik koordinációs helyet egy vízmolekula foglalja el. A pH növelésével előbb az alkoholos (illetve fenolos) OH deprotonálódásával egy $(\text{COO}^-, \text{O}^-)$ kötésmódú részecske képződik, amely a koordinálódó víz deprotonálódásával egy vegyes hidroxokomplexszé alakul (pH = 6-ra). Viszont ezek a részecskék nem elég stabilak ahhoz, hogy megakadályozzák a fémion hidrolízisét, azaz a $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\mu^2\text{-OH})_3]^+$ komplex kialakulását fiziológiás (pH = 7,4) illetve afölötti pH-án.^[7] Ezzel szemben a citromsavval (5. ábra) történő vizsgálatok során egy igen stabil 1:1 összetételű komplex képződését tapasztaltuk, amely még fiziológiás pH fölött is képes megakadályozni a fémion hidrolízisét. Ez azzal magyarázható, hogy a citrátion háromfogú ligandumként, $(\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}_{\text{citrát}})$ koordinációval kötődik a félszendvics ruténium(II) ionhoz, így betöltve az összes szabad koordinációs helyét. Ezt a szilárdfázisú vizsgálatok során, a komplexből előállított egykristály röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározása is

megegerősítette (4. ábra). Azt is megállapítottuk, hogy körülbelül $\text{pH} = 6$ fölött az alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódása is lejátszódik, egy $(\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{O}^-_{\text{citrát}})$ kötésmódú komplexet eredményezve. ^[8,9]



4. ábra. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7)] \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ röntgendiffrakciós képe. ^[8,9]

Ezekből az eredményekből fény derült arra, hogy a több karboxilátcsoport mellett a hidroxilcsoportnak is fontos szerepe van abban, hogy stabil komplex képződjön a hasonló típusú (O,O) donor ligandumokkal. Az ilyen típusú vegyületek kémiájának pontosabb megismerése végett merült fel a hasonló koordinációra képes almasav valamint a még egy plusz hidroxilcsoporttal rendelkező borkősav (5. ábra) és a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatásának a vizsgálata.



5. ábra. Hidroxi-karbonsavak: tejsav, almasav, borkősav, citromsav, szalicilsav.

Az almasav (2-hidroxi-butándisav) (5. ábra) királis vegyület, a két enantiomer (L-(–) és D-(+)) közül a természetben csak az L enantiomer fordul elő. A malátion ($\text{mal} = \text{C}_4\text{O}_5\text{H}_4^{2-}$) az emberi vérben is megtalálható (koncentrációja: $7,5\text{--}67 \mu\text{mol/dm}^3$),^[10] a szervezetben fontos szerepet játszik ugyanis a katabolizmus harmadik fázisának, a citromsavciklusnak az egyik köztiterméke. A malátionnak három oxigén donoratomja van, melyekkel egyszerre képes a fémionokhoz kötődni, így rendkívül jó komplexképző tulajdonságú. Ennél fogva számos átmeneti fémmel vizsgálták a kölcsönhatását. Ezek közül a Pt(II) komplexeiről az úgynevezett malatoplatina(II) vegyületekről megállapították, hogy a ciszplatinhoz hasonlóan sejtméregként hatnak. Ezekben a vegyületekben a malátion két karboxilátcsoportjával koordinálódik a Pt(II) ionhoz, míg a másik két koordinációs helyet valamilyen N donoratomú ligandum foglalja el (pl. etiléndiamin).^[11] A VO(IV) – malát rendszer oldategyensúlyi vizsgálatai során egymagvú komplexek képződését írták le, kezdetben a ligandum ($\text{COO}^-, \text{OH}_{\text{mal}}$), illetve ($\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}_{\text{mal}}$) koordinációval kötődik fémionhoz, körülbelül 4-es pH-ig, majd e fölötti pH-án a fémionhoz kötött alkoholos hidroxilcsoport is deprotonálódik.^[12] A Co(II) és Zn(II) esetében ligandum felesleget alkalmazva egymagvú malát komplexek képződését tapasztalták, pH = 3 alatt ($\text{COO}^-, \text{OH}_{\text{mal}}$), míg e fölötti pH-án ($\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}_{\text{mal}}$) koordinációval. 1:1 arányban reagáltatva a fémiont és a malátiont, dimer, illetve a Co(II) esetében tetramer komplexeket is előállítottak.^[13,14] Nikkel(II)-vel $[\text{Ni}(\text{mal})(\text{H}_2\text{O})_3]$ összetételű komplex képződését írták le, melyben a malátion két karboxilátcsoportjával és az alkoholos hidroxilcsoportjával kötődik a fémionhoz.^[15]

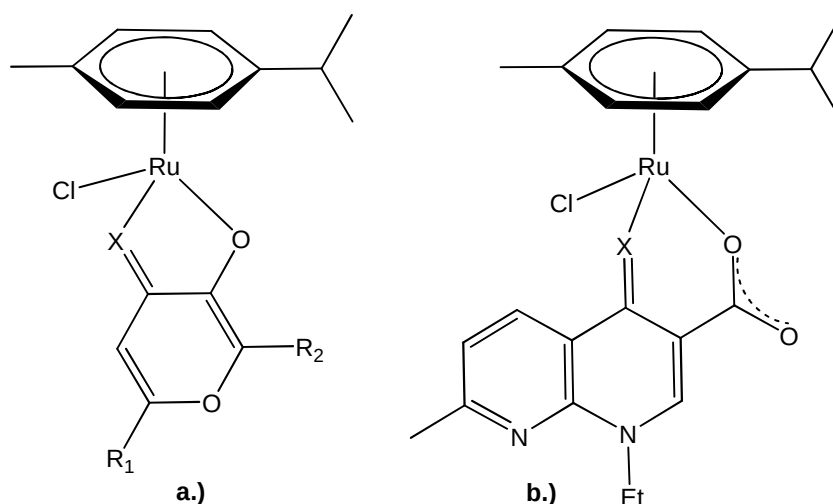
A borkősav (2,3-dihidroxi-butándisav) (5. ábra) szintén királis vegyület, három sztereoizomere létezik: L-(+), D-(–) és mezo, melyek komplexképző tulajdonsága sztereokémiai okok miatt némileg eltérő. A borkősav savmaradék ionja, a tartarátion ($\text{tart} = \text{C}_4\text{O}_6\text{H}_4^{2-}$) négy oxigén donoratommal rendelkezik (két karboxilát és két hidroxilcsoport). Ráadásul, hard fémionhoz kötődve a nagyon kis savasságú hidroxilcsoportjai is deprotonálódhatnak, akár már 3-5 körüli pH-án. Ennek köszönhetően egy tartarátion akár két fémionnal is kialakíthat stabil kelátgyűrűt, kétmagvú komplex vegyületeket eredményezve, erre a szakirodalomban több példa is található.^[16] Az Al(III) – tartarát rendszerben 1:1, 1:2 és 1:3 összetételű egymagvú és 2:2 összetételű kétmagvú részecskék képződését írták le, valamint azt is megállapították, hogy a fémionhoz koordinálódó alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódása már 1,5 körüli pH-án megindul.^[17] A VO(IV) – L-, D-, illetve DL-tartarát rendszerekben 2:2 összetételű kétmagvú komplexek képződése a meghatározó: $[(\text{VO})_2(\text{tart})_2\text{H}_{-n}]$ ($n = 1\text{--}4$). Ezzel szemben a VO(IV) – mezo-tartarát rendszerben sztérikus okok miatt elsősorban hárommagvú részecskék képződnek.^[18] A Cu(II) ionnal történt vizsgálatok során azt állapították meg, hogy pH < 4 esetén az egymagvú részecskék

egyensúlyban vannak a dimer komplexekkel, majd 4 fölötti pH-án a két illetve többmagvú részecskék képződése válik kedvezményezetté. ^[19]

A ruténium – malát illetve tartarát közvetlen kölcsönhatására vonatkozóan viszonylag kevés adat található a szakirodalomban. Az egyik ilyen kutatás trisz(2,2'-bipiridil)ruténium(II) és hidroxikarbonsavak (többek között almasav és borkősav) elektrokémiai oxidációja során fellépő elektro-kemilumineszcencia (ECL) jelenségét vizsgálta a hidroxikarbonsavak koncentráció meghatározása kapcsán. ^[20] Egy másik kutatás az almasav és a borkősav nátrium sójának alkáli-hexacianoferrát(III)-al történő oxidálását vizsgálta ruténium(VIII) katalizátor mellett. Az eredményeik alapján a katalízis mechanizmusában fontos lépés egy aktivált komplex képződése a szubsztrát és a Ru(VIII) között. ^[21] Bizonyos típusú ruténium-tartarát komplexeket C=C illetve C=O kötések tartalmazó molekulák (pl. sztirol, aceton) hidrogénező katalizátoraként vizsgálták, ilyen komplex a $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{tart})(2,2'\text{-bipiridil})_2$ összetételű vegyület is. ^[22]

Félszendvics fémorganikus ruténium(II) és malát illetve tartarát közötti kölcsönhatásra vonatkozóan nem találtam adatot a szakirodalomban.

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ ion (N,N), (N,O) illetve (O,O) donoratomú ligandumokkal alkotott vegyületeit korábban nagy számban vizsgálták, míg (O,S) illetve (S,S) donor ligandumokat tartalmazó komplexekről nem található sok adat a szakirodalomban. Ugyanakkor Hartinger és munkatársai a 3-hidroxil-2-metil-4H-pirán-4-tion valamint a 5-hidroxil-2-metil-4H-pirán-4-tion és a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ reakciójában képződő 1:1 összetételű komplexek (6a. ábra) vizsgálata során rávilágítottak arra, hogy Ru-S kötést tartalmazó vegyületek tulajdonságait is érdemes alaposan tanulmányozni. Ugyanis kutatásaik során megállapították, hogy in vitro kísérletekben a fent említett két komplex vegyület lényegesen hatékonyabban gátolta a rákos sejtek szaporodását, mint az oxigén tartalmú analógjaik. ^[23] Hasonló aktivitásnövekedést tapasztaltak, amikor a nalidixsav és a vele kén analóg tionalidixsav félszendvics ruténium(II) komplexének (6b. ábra) antiproliferatív (sejtszaporodásgátló) hatását hasonlították össze néhány rákos sejten. Mindkét esetben a megnövekedett aktivitást az okozta, hogy a kisebb stabilitású (O,O) kelátot stabilabb (O,S) kelátra cserélték, aminek következtében a fémion nem hidrolizált el fiziológiai körülmények között. ^[24]



6. ábra. a.) A piron ($X = O$) és a tiopiron ($X = S$) származékokkal képződő félszendvics ruténium(II) komplexek szerkezete. ($R_1 = H$, $R_2 = Me$ vagy $R_1 = Me$, $R_2 = H$)^[23]
b.) A nalidixsavval ($X = O$) és a tionalidixsavval ($X = S$) képződő félszendvics ruténium(II) komplexek szerkezete.^[24]

A félszendvics ruténium(II) vegyületek kölcsönhatásának vizsgálata (O,S) donoratomú ligandumokkal azért is fontos, mert a szervezetben is található ilyen kismolekulák szabadon illetve nagy molekulákban kötött formában. Ezért korábban már kéntartalmú aminosavakkal (cisztein, metionin), tripeptidekkel (glutathion), illetve fehérjékkel és azok fragmens polipeptidjeivel (albumin és fragmensei) is vizsgálták potenciálisan rákellenes fémorganikus ruténium(II) komplexek kölcsönhatását. A $[Ru(\eta^6\text{-bifenil})Cl(en)]^+$ (en = etiléndiamin) és a metionin közötti reakcióban csak lassan és kis koncentrációban képződött gyenge Ru–S(tioéter) kötést tartalmazó komplex a kloridion szubsztitúciójával. A cisztein viszont több lépésben, lassú folyamatban (48 óra alatt a fémion 50 %-a reagált el) az etiléndiamint is ki tudta szorítani a kiindulási komplexből, végeredményben egy kétmagvú részecskét képezve. A vizsgálatok során nagy cisztein felesleget alkalmazva redoxireakciók lejátszódását is tapasztalták.^[25] A tripeptid glutathion (GSH) (γ -L-Glu-L-Cys-Gly) és a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) kompetícióját is vizsgálták a $[Ru(\eta^6\text{-bifenil})Cl(en)]^+$ -hoz való kötődésért. Nem pufferelt körülmények között ($pH \sim 3$) egymagvú intermediereként keresztül lassú folyamatban egy stabil $[Ru(\eta^6\text{-bifenil})]_2(GS-\mu-S)_3^{2-}$ összetételű komplex képződött. Ezzel szemben fiziológiás körülmények között ($pH = 7$, $c_{NaCl} = 22 \text{ mM}$, $T = 310 \text{ K}$) az egymagvú tiolát komplex könnyen oxidálódott szulfenát ($-S=O$) komplexszé, amelyet a ciklikus guanozin-monofoszfát kiszorított egy $[Ru(\eta^6\text{-bifenil})(en)(cGMP-N7)]^{2+}$ összetételű részecskét képezve.^[26] A $[Ru(\eta^6\text{-bifenil})Cl(en)]^+$ és a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Cl(en)]^+$ kölcsönhatását albuminnal és fragmens polipeptidjeivel vizsgálták, és megállapították, hogy mindkét vegyület kötődik a fehérje külső részén elhelyezkedő 128-as, 247-es, 510-es hisztidinhez és a 298-as metioninhoz. Ráadásul a kisebb méretű aromással rendelkező $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})Cl(en)]^+$

a fehérje spirál belsejében található 34-es ciszteinhez is eljuthat és a szabad tiolátcsoportjához kötődhet. Viszont a fémion katalizálja a tiolátcsoport oxidációját szulfínátcsoporttá ($-\text{SO}_2\text{H}$), aminek következtében a Ru–S kötés erőssége csökken és könnyen fel is bomolhat, így a fémion át tud kerülni a fehérje más részeire. [27]

Azért, hogy még jobban megismerjük a fémorganikus ruténium(II) vegyületek kölcsönhatását kén donoratomú vegyületekkel, célom volt a korábban említett hidroxikarbonsavakkal analóg merkaptokarbonsavak (tietejsav, tioalmasav, 2,3-dimerkapto-borostyánkősav) és a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ion kölcsönhatásának a vizsgálata is.

A tietejsav (2-merkaptopropánsav) (7. ábra) a tejsav kén analógja, kiváló komplexképző tulajdonságú, $(\text{COO}^-, \text{S}^-)$ koordinációval sok fémionnal képez erős öt tagú kelátkomplexet. Tiolátcsoportja révén kén hidakkal többmagvú komplexeket is képezhet különféle fémekkel. Ennek megfelelően több fémionnal vizsgálták már a kölcsönhatását. Ni(II)-vel és Zn(II)-vel 1:1, 1:2 és 3:4, továbbá Zn(II)-vel 2:2 fémion-ligandum összetételű komplexek képződését is tapasztalták. [28] A VO(IV) – tiolaktát rendszerben 1:1 és 1:2 összetételű komplexek képződtek, melyekben a ligandum(ok) $(\text{COO}^-, \text{S}^-)$ koordinációval kötődtek a fémionhoz. [12]

A tioalmasav (2-merkaptobutándisav) és a 2,3-dimerkapto-borostyánkősav (2,3-dimerkapto-butándisav) (7. ábra) az almasav és a borkősav kén analógjai ennek megfelelően a soft jellegű fémionok megkötésére is képesek. Mindkét vegyületet használják az orvostudományban, aminek az alapja kiváló komplexképző tulajdonságuk. A tioalmasavat reumás ízületi gyulladás (rheumatoid arthritis) ellen nátrium-aurotiomalát formájában alkalmazzák. Ebben a vegyületben a tiolátcsoportok két-két arany(I) iont kötnek össze így egy polimer láncot képezve. [29] A 2,3-dimerkapto-borostyánkősav három sztereoizomerje (L-, D-, mezo-) közül a mezo izomerjét használják nanorészecskék készítése során, nehézfém mérgezések kezelésére (pl. Pb(II), Hg(II), Cd(II) mérgezések esetén) és a radiofarmakológiában. A nukleáris medicinában használt legfontosabb 2,3-dimerkapto-borostyánkősav komplexek a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -al nyomjelzett vegyületek, melyek összetétele és tulajdonságai nagyban függenek az előállítás módjától és a pontos szerkezetüket még nem sikerült feltárni. Ezeket a komplexeket elsősorban sztatikus vese-szintigráfiához és egyes tumor típusok diagnosztikájához használják. A 2,3-dimerkapto-borostyánkősav egyéb radioaktív izotópokkal (pl. ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu) való nyomjelzése is számos kutatás tárgyát képezi. [30]

Ezen felhasználási területeik kapcsán a szervezetben előforduló átmenetifémionokkal is vizsgálták a kölcsönhatásukat. Az oxovanádium(IV) – tiomalát és 2,3-dimerkapto-szukcinát

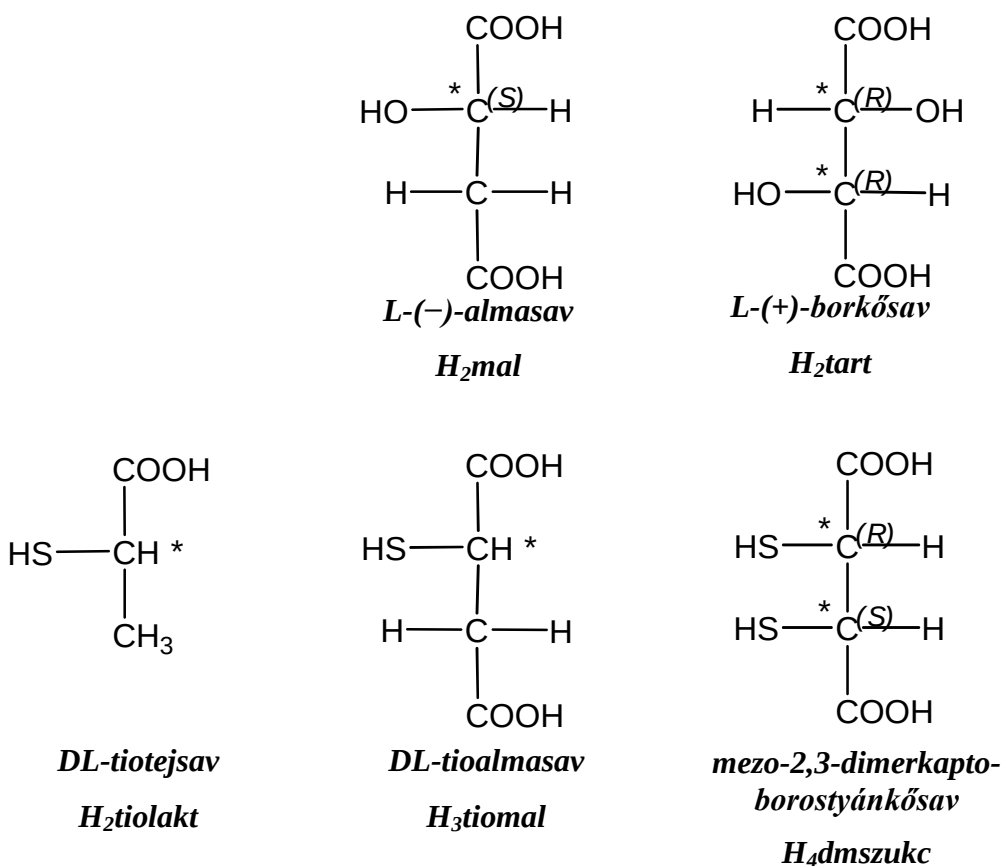
rendszerek oldategyensúlyi vizsgálatai során savas pH-án hasonló 1:1 összetételű komplexek képződtek (COO^-,S^-) és ($\text{COO}^-,\text{S}^-,\text{COO}^-$) koordinációval. Bisz komplexek is kialakultak mindkét rendszerben 4-es pH fölött, a VO(IV) – tiomalát rendszer esetében már 1:1 aránynál viszont a VO(IV) – 2,3-dimerkapto-szukcinát esetében csak nagy ligandum felesleget alkalmazva. Az utóbbi rendszerben 4-es pH fölött, 1:1 aránynál $(\text{VOA})_n$ összetételű oligomerek képződése volt a kedvezményezett. Ezekben a részecskékben egy ligandum két fémionnal is kialakít egy-egy 5 tagú kelátot (COO^-,S^-) koordinációval, így felépítve egy egyenes láncot vagy egy ciklikus trimert.^[12]

A tioalmasav kölcsönhatását a W(VI)ionnal különféle NMR módszerekkel tanulmányozták. A 2 – 7 pH tartományban 4-5 komplex képződését is tapasztalták és a csatolási állandók értékéből a tioalmasav konformációját is megállapították a komplexekben, amely alapján (COO^-,S^-) és ($\text{COO}^-,\text{COO}^-,\text{S}^-$) koordinációt is feltételeznek egyes részecskékben.^[31]

Félszendvics fémorganikus ruténium(II) és tiolaktát, tiomalát illetve 2,3-dimerkapto-szukcinát közötti kölcsönhatásra vonatkozóan nem találtam adatot a szakirodalomban.

3 Célkitűzés

Az Irodalmi előzmények részben bemutatottak alapján így célunk a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – L(-)-malát, L-(+)-tartarát, DL-tiolaktát, DL-tiomalát és mezo-2,3-dimerkapto-szukcinát rendszerek oldategyensúlyi vizsgálata volt pH-potenciometriás, UV-VIS, $^1\text{H-NMR}$, ESI-MS módszerekkel, azért, hogy meghatározzuk az oldatfázisban képződő részecskék összetételét, stabilitási állandóit és javaslatot tegyünk a komplexek legvalószínűbb oldatszerkezetére. Célunk volt a fémion és a ligandum kölcsönhatásának tanulmányozása szilárd komplexek előállításával és azok szerkezetvizsgálatával. Továbbá célul tűztük ki az egyes rendszerekben képződő részecskék stabilitásának, összetételének és szerkezetének az összehasonlítását.



7. ábra. A felhasznált ligandumok szerkezeti képletei, nevük és rövidítésük.

4 Kísérleti körülmények és vizsgálati módszerek

4.1 Felhasznált vegyszerek

A méréshez a következő ligandumokat használtuk: L-(+)-borkősav (Spektrum 3D), L-(-)-almasav (Fluka), DL-almasav (Reanal), DL-tioejsav, DL-tioalmasav és mezo-2,3-dimerkapto-borostyánkősav (Sigma-Aldrich). A törzsoldatok elkészítése további tisztítás nélkül a megfelelő tömegű anyag bemérésével és háromszor ioncserélt víz felhasználásával történt.

A ruténium törzsoldat $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ dimerből a megfelelő tömegű anyag háromszor ioncserélt vízben való oldásával, majd ezüst-nitráttal történő kloridmentesítéssel készült.

Titrlószerként kb. $0,2 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációjú karbonátmentes KOH oldatot használtunk. A pontos koncentrációját KH-ftalát oldatra határoztuk meg. A KOH koncentráció meghatározásához és a pufferhez használt KH-ftalát törzsoldatot közvetlen beméréssel készítettük Aldrich gyártmányú KH-ftalátból. A $0,2022 \text{ mol/dm}^3$ koncentrációjú HCl oldatot tömény sósav hígításával készítettük. Koncentrációját KOH mérőoldattal határoztuk meg.

A szilárd komplexek előállításához Scharlau gyártmányú metanolt, diklór-metánt és Fluka gyártmányú nátrium-metoxidot használtunk. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ dimert irodalmi módszerrel állítottuk elő.^[32]

4.2 A $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{SO}_4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ előállítása

$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ dimerből 61,09 mg-ot (0,09976 mmol) és $\text{C}_4\text{H}_6\text{SO}_4$ -ból (DL-tioalmasav) 30,12 mg-ot (0,2007 mmol) Schlenk edénybe bemértünk. Majd vákuumozás és nitrogénezés után abszolút metanolból 5 ml-t hozzáadtunk. Mágneses keverőn kevertettük 5 percig, ezután 32,26 mg NaOMe-t (0,5972 mmol) adtunk hozzá. Fénytől védve 1 órán át kevertettük. A reakcióelegyet leszűrtük, vákuum rotációs készüléken szárazra pároltuk, majd CH_2Cl_2 -vel extraháltuk. A CH_2Cl_2 -ben nem oldódó barna színű anyagot vákuum alatt szárítottuk, és kevés vízben feloldottuk. Az oldatot hűtőben tároltuk narancssárga kristályok és sárga porszerű anyag kiválásaig. Kitermelés: 16,67 mg (21,3 %).

4.3 Alkalmazott eszközök és módszerek

4.3.1 pH-potenciometria

Oldatfázisban végbemenő komplexképződési folyamatok egyensúlyi vizsgálatának kiváló módszere a pH-potenciometria. Amennyiben a komplexképződés pH effektussal jár,

tehát ha a fémion hatással van a ligandum protonálódási egyensúlyára, akkor alkalmazható ez a módszer. A vizsgálatokkal a képződő asszociátumok összetételét és stabilitási állandóit határozhatjuk meg, a következőkben leírtak alapján.

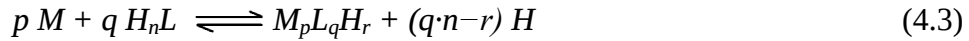
A komplexképződés az (4.1) egyenlettel írható fel általánosan:



ahol M a fémion, L a ligandum, H a proton, p , q , r pedig sztöchiometriai számok. (Az egyszerűbb kezelhetőség miatt a részecskék töltését nem tüntettük fel.) Egy $M_p L_q H_r$ általános összetételű komplex β_{pqr} stabilitási állandója pedig a (4.2) egyenlet szerint definiálható:

$$\beta_{pqr} = \frac{[M_p L_q H_r]}{[M]^p [L]^q [H]^r} \quad (4.2)$$

A különböző ligandummal képződő komplexek stabilitásának összehasonlítása a származtatott stabilitási állandók (K^*) összevetésével történhet. A K_{pqr}^* -t a következő folyamatra felírt egyensúlyi állandóval definiálhatjuk:



$$K_{pqr}^* = \frac{[M_p L_q H_r] [H]^{q \cdot n - r}}{[M]^p [H_n L]^q} \quad (4.4)$$

ahol n a ligandum deprotonálódásra képes protonjainak száma. A (4.4) egyenletbe behelyettesítve a β_{pqr} -t és a $\beta_{H_n L}$ -t ($p = 0$, $q = 1$, $r = n$), majd az egyenlet mindkét oldalának tízes alapú logaritmusát véve a (4.5) egyenletet kapjuk a $\log K_{pqr}^*$ kiszámítására:

$$\log K_{pqr}^* = \log \beta_{pqr} - q \cdot \log \beta_{H_n L} \quad (4.5)$$

A számított K^* értékek különböző ligandumok esetén akkor hasonlíthatóak össze, ha az adott komplexképződési folyamatok során a felszabadult protonok száma ($q \cdot n - r$) egyenlő. Így az r sztöchiometriai együttható különböző ligandumok esetén a deprotonálódásra képes protonok számától (n) függően eltérő lehet az összehasonlított komplexekben.

Amennyiben a rendszer csak fémiont, protont és ligandumot tartalmaz, akkor az háromkomponensűnek tekinthető. Erre a három komponensre felírt anyagmérlegek a következők:

$$C_H = [H] + \sum_{i=1}^n r_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r \quad (4.6)$$

$$C_M = [M] + \sum_{i=1}^n p_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r \quad (4.7)$$

$$C_L = [L] + \sum_{i=1}^n q_i \beta_{pqr} [M]_i^p [L]_i^q [H]_i^r \quad (4.8)$$

Ha a ligandum protonált formája és a fémkomplexe között mérhető kompetíció van, akkor a komplexek stabilitási állandóit meghatározhatjuk a titrálási görbe elemzésével. A számításokat a Tanszéken kifejlesztett PSEQUAD programmal végeztük, ez a program iterációs módszerrel finomítja a kezdetileg beállított állandókat. ^[33] A komponensekre felírt anyagmérlegek megoldásával meghatározza a feltételezett komplexek stabilitási állandóit. Az értékelések során először bemenő adatként meg kell adnunk a komponensek és asszociátumok számát, és az utóbbiak pontos sztöchiometriai összetételét, a komponensek kiindulási teljes koncentrációját, az ismert és az ismeretlen, közelítő stabilitási szorzatokat. A számolt stabilitási állandók mellett a zárójelben lévő érték minden esetben a standard deviációt jelöli. Az illesztés a számolt és a mért titrálási görbék pontjainak eltérését adja meg cm³-ben. A fémek rendszerek mérését megelőzően a ligandum protonálódási állandóit határoztuk meg a SUPERQUAD programmal. ^[34]

A titrálásokat Mettler Toledo DL50 titrátorral és DG 114-SC kombinált üvegelektóddal végeztük. A műszert minden mérés előtt kálium-hidrogén-ftalátra (t = 25,0 °C, pH = 4,005) és a vízionszorzat (I = 0,20 mol/dm³, t = 25,0 °C, pK_v = 13,756) értékére kalibráltuk; utóbbit sav-bázis titrálások segítségével határoztunk meg. A hidrogénion koncentrációt az Irving-féle korrekciót figyelembe véve a mért pH értékekből határoztuk meg. A pH-potenciometriás méréseknél a 25,0 ± 0,1 °C-os hőmérsékletet ultratermosztáttal tartottuk fent. A mintákat Ar atmoszféra alatt titráltuk így kizárva az O₂-t és a CO₂-t a rendszerből; illetve a gázáram biztosította a kevertetést is. A mérések során az ionerősséget 1,0 mol/dm³-es koncentrációjú KCl oldattal 0,20 mol/dm³ értékre állítottuk be. A ligandum törzsoldat pontos koncentrációjának meghatározásához HCl oldat hozzáadásával a ligandum csaknem teljesen protonált formáját alakítottuk ki, ezután KOH mérőoldattal titráltuk, a felvett titrálási görbéket pedig a Superquad nevű program segítségével értékeltük ki. A KOH oldat pontos koncentrációját ismert koncentrációjú kálium-hidrogén-ftalát oldat titrálási görbéjéből Gran-féle linearizációval határoztuk meg. A komplexképződés tanulmányozásához fémion – almasav rendszerben 1:3, 1:2, 1:1, a fémion – borkősav rendszerben 1:2, 1:1, 1,6:1, míg fémion – tiotejsav rendszerben 1:2, 1:1 arányú mintákat állítottunk össze, melyek térfogata 15,00 - 15,00 cm³ volt. Bennük a ligandum koncentrációja 0,003 mol/dm³ volt.

4.3.2 UV-VIS spektrofotometria

Az ultraibolya (UV) (10 – 380 nm) és a látható fény (VIS) (380 – 800 nm) abszorpciója megváltoztatja a molekula vagy atom elektroneloszlását. Az elektronok a kisebb energiájú elektronpályáról a nagyobb energiájúra ugranak át, azaz gerjesztődnek. Az elnyelt fény energiájától függően (fordítottan arányos a hullámhosszával) különböző átmeneteket eredményezhet. Legnagyobb energia a $\sigma \rightarrow \sigma^*$ átmenethez szükséges, kisebb gerjesztési energiát igényelnek a $\pi \rightarrow \pi^*$ átmenetek, még kisebb energiát igényel az $n \rightarrow \sigma^*$ átmenet és a legkisebb energia az $n \rightarrow \pi^*$ átmenethez szükséges. Ezeknek az elektronátmeneteknek megfelelő fényabszorpciót okozó csoportokat kromoforoknak nevezzük. A nemkötő elektronokat tartalmazó csoportok a fényelnyelést a nagyobb hullámhosszok felé tolják el, ilyenkor batokróm eltolódásról beszélünk. A kromofór csoport melletti pozitív töltésű centrum hatására a fényelnyelés a kisebb hullámhossz irányába tolódik el, ez a hipszokróm eltolódás.

Az átmenetifém-ionok öt d-elektronpályája gázállapotban egyenértékű. Donoratomot tartalmazó ionokkal vagy molekulákkal képezett komplexeikben a ligandumok hatására, a kristálytér elmélet értelmében, az eredetileg egyenértékű degenerált pályák kisebb, illetve nagyobb energiájú pályákra hasadnak fel. Az ezek közötti elektronátmenet felelős a fémkomplexek színéért. Az átmenet energiája részben a fémion minőségétől, részben a ligandum minőségétől függ. A komplexvegyületek színekében jelentkezhetnek ún. töltésátviteli abszorpciós sávok is, melyek a fém $\rightarrow$ ligandum és a ligandum $\rightarrow$ fém irányú elektronátmenettől származnak. [35]

Az $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszer tanulmányozására különböző pH-jú, a fémiont és a ligandumot 1:1 arányban tartalmazó egyedi mintákat állítottunk össze. Két oldatsorozat spektrumait vettük fel, az egyik sorozatban a fémion koncentráció $0,15 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$, míg a másikban $0,30 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$ volt. Az ionerősséget minden mintában $0,20 \text{ mol/dm}^3$ -ra állítottuk be sósavval illetve KCl-dal. Az oldatokhoz a ligandum oxidációjának elkerülése végett kiargonozott vizet, illetve sósavat használtunk. Összehasonlításuképpen a fémion és a ligandum spektrumait is felvettük $0,20 \text{ mol/dm}^3$ (HCl) ionerősség mellett. Méréseinket a két fényutas Perkin Elmer Lambda 25 típusú készüléken végeztük vizes oldatban, a 200-800 nm-es hullámhossz tartományban.

4.3.3 Mágneses magrezonancia-spektroszkópia

Az NMR spektroszkópia a mágneses mag és a külső mágneses tér kölcsönhatásának vizsgálatán alapszik. Ebből következik, hogy csak olyan magok észlelhetők melyeknek

magspinje nem zérus. Segítségével meghatározhatjuk a mágneses magok számát és kémiai minőségét. Az NMR spektrum értékelése tájékoztatást nyújt még a vizsgált mag, magcsoport közelében lévő egyéb atomokról, sőt az egyes magok térbeli elhelyezkedéséről is. Ezek alapján tekinthetjük az NMR spektroszkópiát az egyik leghatékonyabb szerkezetvizsgáló és kvalitatív analitikai módszernek. [35]

A ^1H -NMR méréseket Bruker WP 360 SY típusú készülékkel végeztük, a spektrumok kiértékeléséhez pedig a WinNMR programot használtunk. A kémiai eltolódásokat ppm értékben kifejezve az NMR titrálásoknál a belső standard (TSP) jeléhez, míg a szilárd formában előállított komplexek NMR vizsgálatakor az oldószer jeléhez viszonyítva adtuk meg. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ - malát, tartarát és tiolaktát rendszert 1:1 arányban, valamint az egyes ligandumokat különböző pH értékeken vizsgáltuk. A minták deuterált oldószerrel készültek a törzsoldatok térfogata 7 cm^3 , bennük a ligandum koncentrációja $0,02\text{ mol/dm}^3$ volt. A fémiont és ligandumot tartalmazó törzsoldat $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})\text{Cl}_2]_2$, KCl, a vizsgált ligandum, D_2O , DCl, és TSP felhasználásával készült. A ligandum törzsoldat hasonló módon, de dimer nélkül készült. A mintatérfogat minden esetben $500\text{ }\mu\text{l}$ volt. Az ionerősséget KCl-dal $0,20\text{ mol/dm}^3$ -re állítottuk. A pH beállítását NaOD- és DCl-oldattal végeztük. A pH számítása az alábbi egyenlet alapján történt:

$$pH = pH^* + 0,4 \quad (4.9)$$

ahol pH^* a mért pH érték.

4.3.4 Tömegspektrometria

A tömegspektrometria alkalmas módszer töltéssel rendelkező anyagi részecskék tömeg/töltés hányadosának (m/z) meghatározására, annak alapján, hogy a töltéssel rendelkező részecskék elektromágneses tér hatására tömeg-töltés arányuknak megfelelően szétválnak. Az egyes (m/z) értékekhez tartozó ionok relatív intenzitása mérhető, így egy tömegspektrumot tudunk felvenni, ami a relatív intenzitást ábrázolja az (m/z) függvényében. Ez a mérési módszer rendkívül pontos, így a természetes izotópeloszlás ismeretében pontosan meg tudjuk határozni, hogy milyen összegképlet rendelhető az egyes intenzitáscsoportokhoz. Vizsgálatainkhoz elektroporlasztásos ionizációt (Electrospray Ionization, ESI) használtunk. Ezen ionizációs technika során a mintákat folyadékfázisban porlasztjuk a tömegspektrométerbe egy olyan kapillárison keresztül, amelyre nagy feszültség van kapcsolva. [36]

A méréseket Bruker micrOTOF-Q ESI-TOF tömegspektrométerrel végeztük pozitív és negatív módban. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ iont és a ligandumot 1:1 arányban tartalmazó

rendszereket különböző pH értékeken pozitív és negatív módban egyaránt vizsgáltuk. A törzsoldatok $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ -t, a megfelelő ligandumot és vizet tartalmaztak. A pH beállítására vizes HCl illetve KOH oldatokat használtunk, a mintatérfogat 750 μl , bennük a ligandum koncentrációja 0,001 mol/dm³ volt.

4.3.5 Röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat

A röntgenszerkezet-vizsgálat alapját az képezi, hogy ha egy kristályos anyagot röntgensugárzás ér, akkor az átbocsátott sugarakon elhajlás és interferencia lép fel, amennyiben a sugárzás hullámhossza és a rácsállandók nagyságrendileg megegyeznek.

A vizsgálat során egy interferencia képet kapunk a kristályról, amely kép elemzésével meghatározhatjuk a kristályos anyag összetételét atomi szinten, a kapcsolódó atomok kötéstávolságát és a kötésszögét. [35]

Az előállított egykristály vizsgálata Bruker-Nonius MACH3 diffraktométerrel, szobahőmérsékleten és légköri atmoszférán történt. A sugárforrás a Mo karakterisztikus K_α sugárzása volt, melynek hullámhossza 0,71073 Å. A mérési adatokból a szerkezet meghatározása SIR-92 program segítségével történt a legkisebb négyzetek módszerével.

5 Eredmények és értelmezésük

5.1 Oldategyensúlyi vizsgálatok

A pH-metriás mérések során a fémion – almasav, – borkősav és – tiotejsav rendszerek jól mérhetőek voltak. Ezzel szemben a tioalmasavat ($c_{\text{lig}} = 0,0029 \text{ mol/dm}^3$) és a 2,3-dimerkapto-borostyánkősavat ($c_{\text{lig}} = 0,0022 \text{ mol/dm}^3$) tartalmazó rendszerekben jelentős mennyiségű csapadék vált ki már savas pH-án, 1:1 aránynál. A méréseket hígabb mintákban (tioalmasav: 1:3 arány $c_{\text{lig}} = 0,0014 \text{ mol/dm}^3$, $V_{\text{minta}} = 15 \text{ ml}$; 2,3-dimerkapto-borostyánkősav: 2:1 és 1:1 arány, $c_{\text{lig}} = 0,0011 \text{ mol/dm}^3$, $V_{\text{minta}} = 25 \text{ ml}$) is megismételtük, de a csapadékképződés továbbra is jelentkezett. Mivel a pH-metria teljesítőképessége korlátozott, illetve az ESI-MS mérésekhez hasonló, az NMR vizsgálatokhoz pedig még ennél is nagyobb koncentrációjú minták kellene ezért ezekkel a ligandumokkal a továbbiakban csak szilárd fázisú vizsgálatokat végeztünk.

5.1.1 A ligandumok protonálódási folyamatai

A ligandumok protonálódási folyamatait már korábban is vizsgálták, de a ligandumok tisztaságának ellenőrzése miatt mi is meghatároztuk ezeket az állandókat, melyek jó egyezést mutattak az irodalmi értékekkel. ^[12,18] A számított lépcsőzetes protonálódási állandók értékeit az 1. táblázatban tüntettük fel.

Az almasavat és a borkősavat átfedő deprotonálódási folyamatok jellemzik, így a titrálási görbéken nem láthatók elhatárolt ugrások (8. és 14. ábra), melyeket megfeleltethetnénk az egyes karboxilcsoportoknak. A borkősav karboxilcsoportjainak nagyobb a savassága, mint az almasav megfelelő donoratomjaink, ami azzal magyarázható, hogy a borkősavban kettő, míg az almasavban csak egy hidroxilcsoport van. Az alkoholos hidroxilcsoportok deprotonálódása még erősen lúgos közegben sem következik be.

A tiotejsav karboxilcsoportjának protonálódási állandója hasonló a tejsav karboxilcsoportjához de a merkaptoszármazék karboxilcsoportja némileg savasabb. Ezt az okozza, hogy tiolcsoport savasság erősítő hatása nagyobb, mint a hidroxilcsoporté, illetve a tiolcsoport kevésbé képes hidrogénkötések kialakítására a karboxilátcsoporttal. A hidroxilcsoporttal ellentétben a merkaptocsoport deprotonálódása lejátsszódik a vizsgált pH tartományban, így annak log K értéke meghatározható.

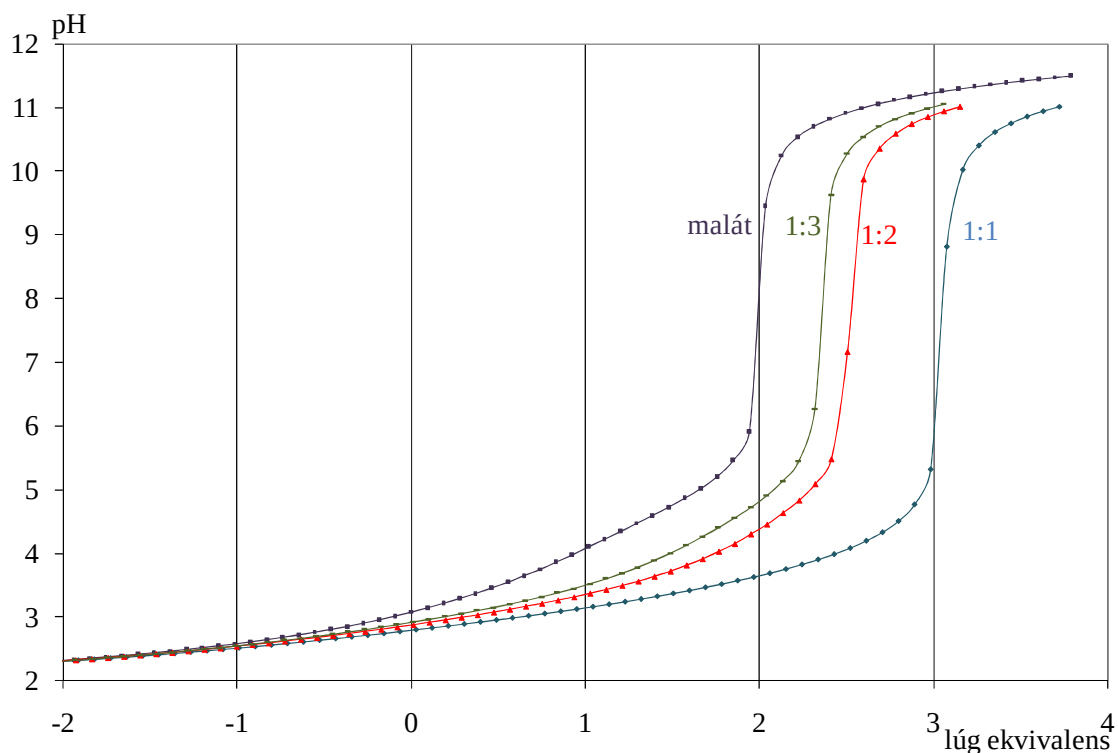
1. táblázat. A vizsgált ligandumok lépcsőzetes protonálódási állandói ($\log K$), a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ ionnal képződő komplexeik bruttó stabilitási állandói ($\log \beta$) és néhány részecske származtatott stabilitási állandója ($\log K^*$) és pK értéke. $I = 0,20 \text{ M}$ (KCl), $t = 25,0 \text{ }^\circ\text{C}$.

Részecske	Összetétel	Hlakt ^[7]	H ₂ mal	H ₂ tart	H ₂ tiolakt
HL	1 0 1	3,67 (1)	4,62 (1)	3,90 (1)	10,07 (3)
H ₂ L	1 0 2	–	3,24 (1)	2,81 (1)	3,33 (4)
RuLH	1 1 1	–	6,83 (3)	–*	–
RuL	1 1 0	2,79 (1)	4,79 (1)		
RuLH ₋₁	1 1-1	-2,25 (1)	1,26 (1)		
RuLH ₋₂	1 1-2	-7,66 (1)	–		
$\text{pK}_{(\text{RuL}/\text{RuLH})}$		5,04	2,04		
$\text{pK}_{(\text{RuLH}_{-1}/\text{RuL})}$		5,41	3,53		
$\log K_1^*$ (RuL/RuLH)		-0,88	-1,06		
$\log K_2^*$ (RuLH ₋₁ /RuL)		-5,92	-3,07		
$\log K_3^*$ (RuLH ₋₂ /RuLH ₋₁)		-11,33	-6,61		
Illesztés ($\cdot 10^{-3}$)		–	2,28		
Pontok száma		–	191		

A borkőssavval képződő komplexek stabilitási állandói a 4. táblázatban találhatóak. $\text{Ru} = [\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$, $\text{L} = \text{a megfelelő ligandum}$, $\text{Hlakt} = \text{tejsav}$, az egyszerűség kedvéért a töltéseket nem tüntettük fel. A $\log K^$ értékeket a 4.5 egyenlet alapján számoltuk.

5.1.2 A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – malát rendszer

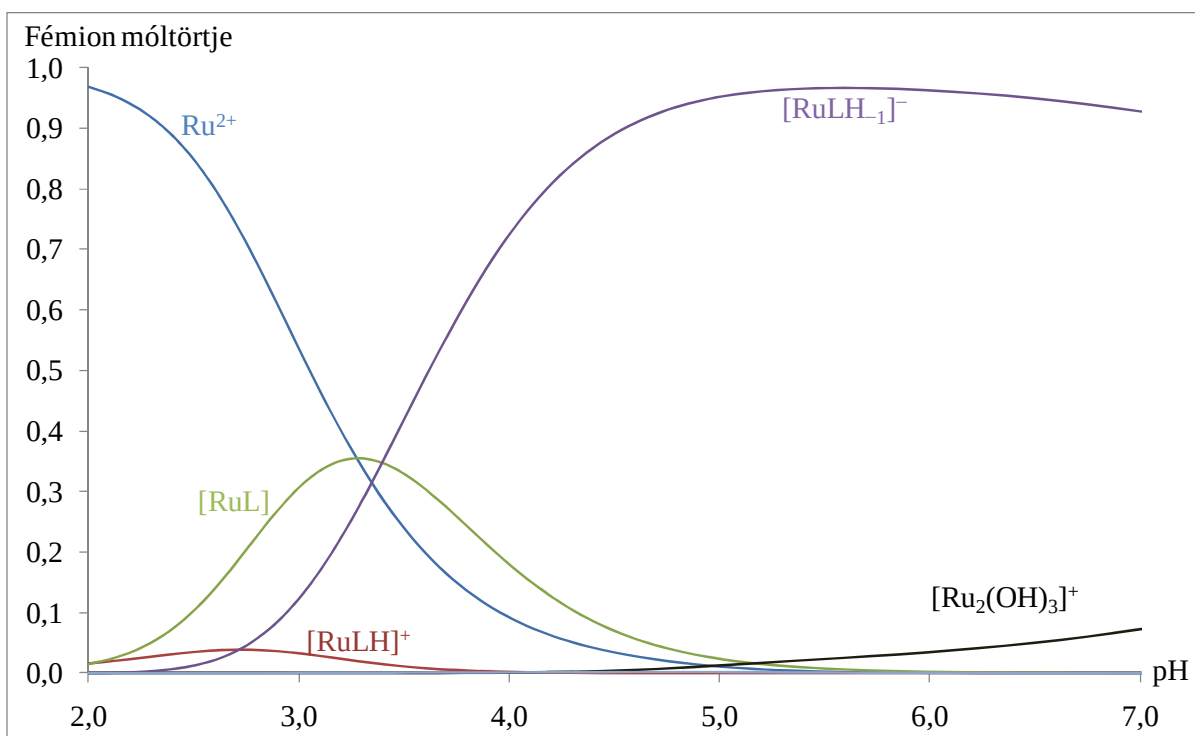
A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – L-malát rendszer oldategyensúlyi vizsgálata során 1:3, 1:2 és 1:1 fémion – ligandum arányoknál végeztünk pH-potenciometriás méréseket. Az így kapott titrálási görbéken (8. ábra) az látszik, hogy a fémiont is tartalmazó minták görbéi már 2,7-es pH felett elválnak a csak almasavas minta titrálási görbétől, ami azzal magyarázható, hogy a komplexképződés ilyen pH érték körül már elkezdődik. A lúgekvivalens ábrázoláson jól látszik, hogy 1:1 aránynál plusz egy ekvivalens lúg fogy az almasav titrálási görbéjéhez képest, ami egy extra proton fémion indukált felszabadulását jelenti. 1:2 aránynál 0,5, míg 1:3-nál 0,33 ekvivalens extra lúgfogyást tapasztaltunk, ami alapján ligandum felesleg esetén is 1:1 összetételű komplex képződik, ugyanakkor 1:1 aránynál az ugrás felett már van új folyamat, ami valószínűleg a fémion hidrolízise lehet. A titrálási görbéken nem láthatók elkülönült folyamatok, azaz átfedő deprotonálódás jellemzi a szabad ligandumot és a komplexeket is. Az 1. táblázatban összefoglaltuk a legjobb illesztést adó modellt, ami az egyes feltételezett részecskék összetételét, bruttó stabilitási állandóit és néhány hozzájuk tartozó származtatott stabilitási állandót tartalmaz. A 9. ábra a részecskék koncentráció eloszlását ábrázolja a pH függvényében, míg a 10. ábra az egyes részecskék feltételezett oldatszerkezeteit mutatja be.



8. ábra. A H^+ – malát, valamint a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ – malát rendszerben 1:3, 1:2, 1:1 aránynál felvett titrálási görbék.

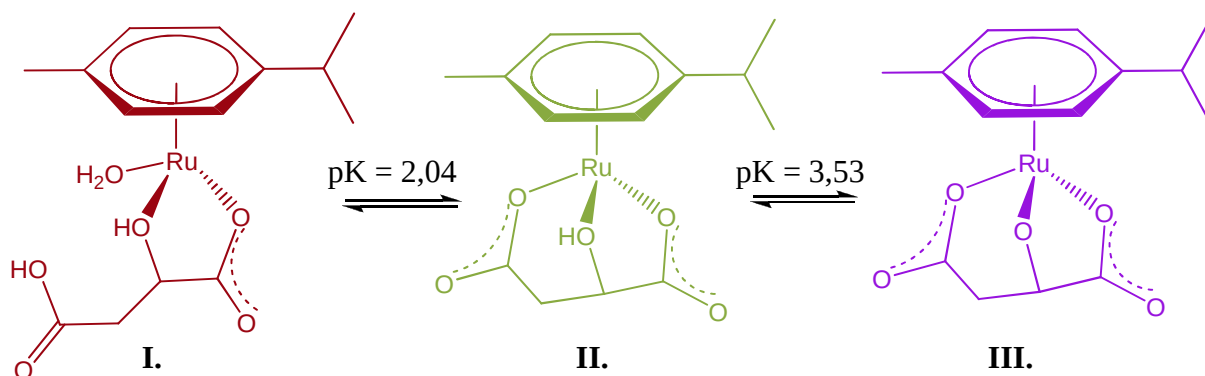
A $[RuLH]^+$ összetételű részecske képződése már $pH = 2$ körüli értéken megindul (9. ábra), de csak igen kis mennyiségben képződik. A feltételezett szerkezete (10. ábra, I. szerkezet) úgy képzelhető el, hogy az almasav a hidroxilcsoportján és a közelebb lévő karboxilátcsoportján keresztül koordinálódik a fémionhoz, amelynek így egy szabad koordinációs helye marad, amit egy víz molekula vagy egy kloridion foglalhat el a kloridion koncentrációtól függően. Ilyen típusú koordinációt a tejsav $[RuL]^+$ összetételű komplexében is leírtak.^[7] Ez alapján azt várjuk, hogy a megfelelő komplexekre felírt származtatott egyensúlyi állandóknak ($\log K_1^*$) közel azonosnak kell lenni, azonos kötésmód megvalósulása esetén. Összevetve a malát és a laktát rendszerekbeli $\log K_1^*$ értékét (1. táblázat), azok jó egyezése az azonos kötésmódot támasztja alá.

A $[RuLH]^+$ összetételű részecske szinte azonnal átalakul a szabad karboxilcsoportjának fémion indukált deprotonálódásával és koordinációjával a $[RuL]$ összetételű komplexszé, ami az alapján valószínűsíthető, hogy a pK_{RuLH} értéke több mint két nagyságrenddel kisebb az almasav $\log K_{HL}$ értékénél és ez nehezen lenne magyarázható egy szabadon deprotonálódó karboxilcsoport esetében. Így ebben a komplexben a malátion valószínűleg a hidroxilcsoportján és a két karboxilátcsoportján keresztül koordinálódik a félszendvics $Ru(II)$ ionhoz egy 5+6 tagú csatolt kelátot képezve (10. ábra, II. szerkezet).



9. ábra. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ – malát rendszerben képződő részecskék koncentráció eloszlási görbéi a pH függvényében 1:1 arányánál, $c_{\text{Ru}} = 2 \text{ mM}$, $I = 0,20 \text{ M}$ (KCl), $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$. (A Ru^{2+} magába foglalja az irdodalmi előzményekben leírt kétmagvú kloro- valamint az egymagvú aqua- és klorokomplexeiket. A $[\text{Ru}_2(\text{OH})_2]^{2+}$ és a $[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$ részecskék segítségével egy olyan hidrolízis profilt írhatunk le, mint ami a fémion hidrolízisét jellemzi kloridion jelenlétében, az irodalmi előzményekben leírt vegyes kloro-hidroxo- és trihidroxokomplexek keletkezése közben.)^[6]

A $[\text{RuL}]$ összetételű részecskének a mennyisége 3 körüli pH-án éri el a maximumot és ezt követően fokozatosan átalakul a $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ összetételű komplexszé, valószínűleg az alkoholos OH deprotonálódásával. Így ebben a komplexben a malátion feltehetően két karboxilátcsoportjával és az alkoholátcsoportjával koordinálódik a fémionhoz (10. ábra, **III.** szerkezet). Ez a típusú kötőmód jól dokumentált a szakirodalomban és más fémionok esetében is megfigyelték a fémionhoz koordinálódó alkoholos hidroxilcsoport savasságának közel ilyen mértékű megnövekedését.^[12] Korábbi vizsgálatok során a tejsav és a félszendvics ruténium(II) ion közötti, szintén három proton felszabadulásával járó reakcióban keletkező $[\text{RuLH}_{-2}]^-$ összetételű komplex esetében egy vegyes hidroxokomplexet feltételeztek, de ez a malát $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ komplex esetében kizárható, ugyanis a $\log K_3^*$ értéke több nagyságrenddel nagyobb, mint a $[\text{RuLH}_{-2}]^-$ összetételű laktát komplex származtatott stabilitási állandója. Ez pedig csak egy lényegesen stabilabb és eltérő kötőmód esetén lehetséges. A nagy stabilitás abban is megnyilvánul, hogy malátion megakadályozza a fémion jelentősebb hidrolízisét, azaz a $\{[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]_2(\mu^2\text{-OH})_n(\mu^2\text{-Cl})_{3-n}\}^+$ ($n = 1 - 3$) komplexek képződését, fiziológias pH-án.



10. ábra. A $[RuLH]^+$, $[RuL]$ és a $[RuLH_{-1}]^-$ összetételű részecskék lehetséges oldatszerkezetei.

A feltételezett oldatszerkezetek igazolása végett további vizsgálatokat végeztünk ^1H -NMR és ESI-MS technikákkal oldatfázisban. Korábbi vizsgálatok során már a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ iont tartalmazó rendszereket részletesen vizsgálták ^1H -NMR módszerrel különböző pH értékeken, kloridiont tartalmazó és kloridion mentes közegben is. Ezen vizsgálatok során a p -cimol hidrogénjeinek kémiai eltolódását meghatározták a különböző irodalmi előzményekben említett aqua-, kloro-, és hidroxokomplexekben.^[6]

Így elsőnek az almasav ^1H -NMR spektrumait vettük fel 2-es és 11-es pH-án. Az egyes hidrogének kémiai eltolódás értékeit és a csatolási állandókat a 2. táblázatban tüntettük fel, a hidrogének jelölése a 11. ábrán látható. Az almasav alfa szénatomján lévő hidrogén (X-szel jelölt) kvartett jele savas pH-án 4,61 ppm-nél, míg lúgos pH-án 4,28 ppm-nél látható. A béta szénatomján lévő két hidrogén (A és B) kémiai környezete különböző így két kvartett látszik a spektrumban, savas pH-án 2,93 ppm-nél és 2,87 ppm-nél melyek a pH növelésével és 2,66 ppm-ig és 2,35 ppm-ig tolódnak el. 360 MHz mérési frekvencián ezek a protonok egy gyengén csatolt AB spin rendszert képeznek, így a csúcsok nem arányosan hasadnak fel. A csatolási állandókban is jelentős eltérés mutatkozik savas és lúgos pH-án. Savas pH-án az almasav molekula szabadon rotálhat, így a vicinális csatolási állandók kiátlagolódása eredményeként közel azonos értékű csatolási állandókat kapunk. Lúgos pH-án viszont a $^3J_{BX}$ értéke jelentősen megnő 10,1 Hz-re, míg a $^3J_{AX}$ lecsökken 3,1 Hz-re, ennek az lehet a magyarázata, hogy lúgos közegben a karboxilcsoportok deprotonált formában vannak jelen, így intramolekuláris hidrogénkötést alakíthatnak ki a hidroxilcsoport hidrogénjével, aminek következtében bizonyos konformációk kedvezményezetté válnak. Egy ilyen konformációt mutat be a 11c. ábra, ahol látható, hogy az X-szel és B-vel jelölt hidrogének antiperiplanáris helyzetben vannak, ami megmagyarázza a 10,1 Hz-es csatolási állandót. Az A-val jelölt hidrogén esetében a $^3J_{AX}$ csatolási állandó értékének csökkenése azzal magyarázható, hogy a X-szel jelölt hidrogénhez képest szinklinális, míg a hidroxilcsoportéhoz képest antiperiplanáris

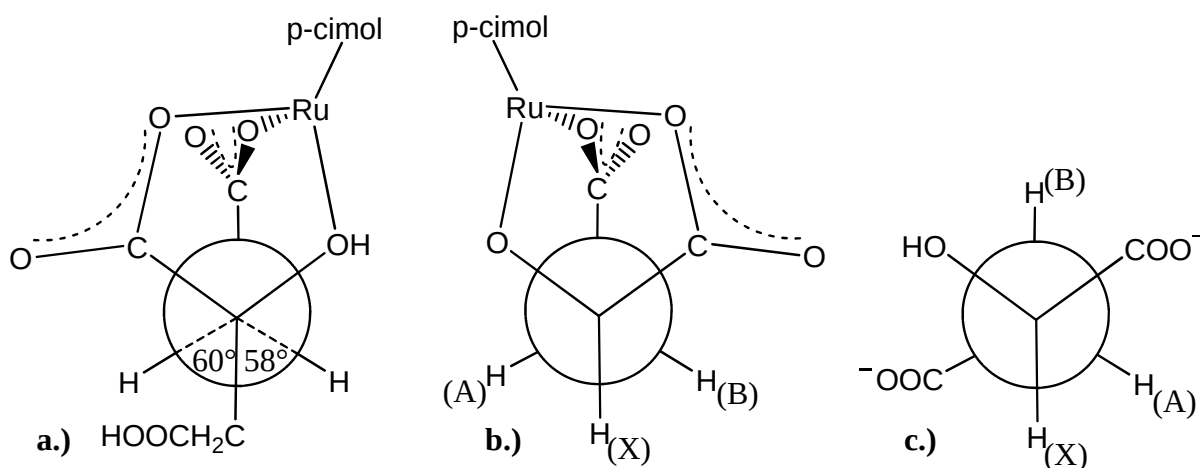
helyzetbe kerül és így az elektronegatív csoport csatolási állandót csökkentő hatása még jobban érvényesül.

2. táblázat. Az almasav hidrogénjeinek kémiai eltolódás ($\delta(i)$, ppm) és a csatolási állandók értékei ($^nJ_{ij}$, Hz), különböző pH értékeken, az almasav protonált, deprotonált és fémionhoz kötött formájában. (n a hidrogének közötti kötések száma, i, j a megfelelő hidrogén.)

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

*A $^3J_{BX}$ értékét nem tudtuk meghatározni, mert a csúcsok nem váltak el.

Ezt követően a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – L- és a DL-malát rendszert is vizsgáltuk 1:1 arányban, különböző pH értékeken. A két rendszer esetén semmilyen eltérést nem tapasztaltunk, a 12. ábrán a DL-almasavas rendszerben készült spektrumok láthatóak. A komplexképződés az almasav és *p*-cimol hidrogénjeinek kémiai eltolódására is hatással van. Az almasav hidrogénjeinek jelei a fémionhoz történő koordináció hatására a nagyobb térerő irányába tolódnak valamint az egyes hidrogének közötti csatolási állandók értéke is változik a szabad ligandum hidrogénjeihez képest. A komplexképződés már a savas pH-án megfigyelhető és a 4,43-as pH-jú mintában már a ligandum közel 100 %-a a fémionhoz kötve van jelen valamint a csatolási állandók értéke innentől már nem változik jelentősen, csak a jelek tolódnak a nagyobb térerő irányába, ami alapján az almasav konformációja hasonló lehet a [RuL] és a [RuLH₋₁]⁻ összetételű komplexekben. A 7,48-as pH-jú minta után további változás nem látható az almasav jeleiben. Ebben a pH tartományban a pH-metria eredményei alapján egy [RuLH₋₁]⁻ összetételű komplexet valószínűsítünk (COO⁻, COO⁻, O⁻) koordinációval, amely részecskének a szerkezete hasonló lehet a korábban már előállított $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{Hcitrat})]$ komplex szerkezetéhez (4. ábra), amit röntgendiffrakciós módszerrel meghatároztunk.^[8,9] Ezt a feltevést a ¹H-NMR mérések is alátámasztják, ugyanis ha felrajzoljuk az általunk feltételezett szerkezetű részecske Newman-projekciós ábráját (11b. ábra) a citrát komplex szerkezetének megfelelően (11a. ábra), látható, hogy a B-vel jelölt hidrogén az X-szel jelölt hidrogénhez képes szinklinális, az elektronegatív szubsztituenshez képest (alkoholátcsoport) pedig antiperiplanáris helyzetbe kerül, ennek megfelelően azt várhatnánk, hogy lényegesen lecsökken a $^3J_{BX}$ csatolási állandó értéke.



11. ábra. A $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{Hcitrát})]$ **a.)**, a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_{-1}\text{malát})]^-$ **b.)** és a malátion **c.)** lehetséges konformációjának Newman-projekciós ábrázolása. A feltüntetett szögek a kristályszerkezet alapján meghatározott lapszögeket jelölnék. ^[8]

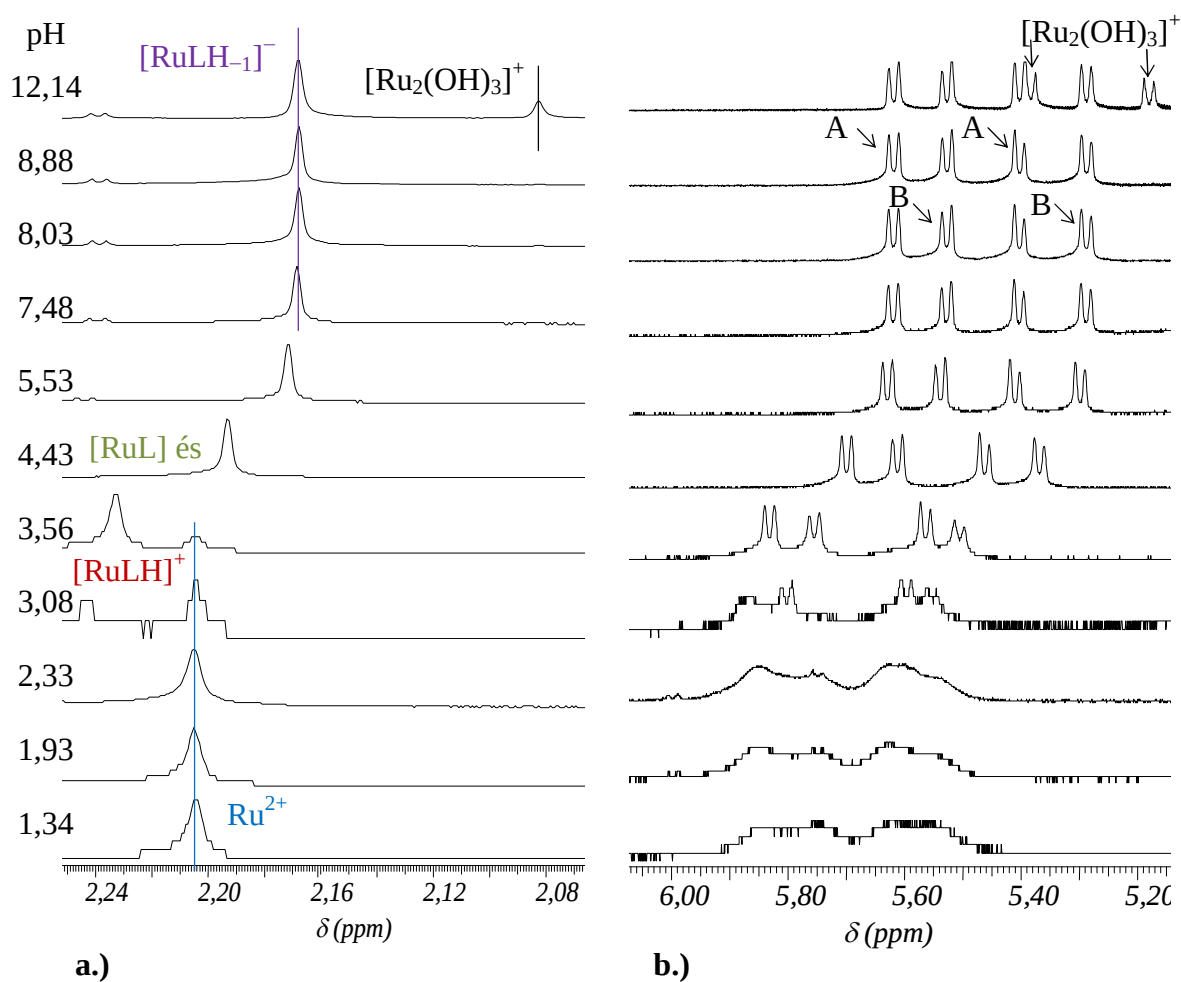
Ezt a kísérleti eredmények is igazolták (2. táblázat), ugyanis a 10,1 Hz-ről 1,8 Hz-re csökkent a vicinális BX csatolási állandó értéke. Az A hidrogén továbbra is szinklinális helyzetben marad az X-hez képest, valamint az alkoholátcsoporthoz képest is szinklinális helyzetbe kerül, ami alapján az $^3J_{AX}$ csatolási állandó értékének növekedését várnánk. A mérési eredmények ezt is igazolták: 3,1 Hz-ről 5,5 Hz-re nőtt az AX csatolási állandó értéke. Az almasav peroxovanádiummal képződő komplexeinek NMR vizsgálatakor hasonló csatolási állandókat mértek a $[(VO)(OO)(H_2O)(H_{-1}\text{malát})]^{2-}$ komplexben, ahol a malátion ugyan ilyen típusú kötőmódját írták le. ^[37]

A komplexképződés a *p*-cimol gyűrűmetil szinglet jelén is jól nyomon követhető (12a. ábra). 3-as pH alatt csak a fémion klorokomplexeinek jelei láthatók összecsúsza 2,20 ppm-nél, a malát komplex ($[RuLH]^+$ és $[RuL]$) jele 3-as pH fölött jelenik meg 2,24 ppm-nél és a pH növekedésével fokozatosan a nagyobb térerő irányába tolódik, a $[RuL]$ majd a $[RuLH_{-1}]^-$ egyre nagyobb arányban való képződésével. A 7,48-as pH-jú mintában a malát komplex jele 2,17 ppm-nél látható és tovább már nem tolódik még lúgos közegben sem, így ez a jel a $[RuLH_{-1}]^-$ komplexhez rendelhető. A hidroxokomplex jele csak a 12,14-es pH-jú mintában jelenik meg 2,08 ppm-nél. Tehát ilyen körülmények között még közel 9-es pH-án sem kezd el hidrolizálni a fémion.

A *p*-cimol gyűrűhidrogénjeinek dublett jelei a klorokomplexekben összeolvadva egy kiszélesedett jelet adnak 5,8 és 5,6 ppm körül. A malát komplex jelei a 2,33-as pH-jú mintában jelennek meg és a pH növelésével a nagyobb térerő irányába tolódnak. A spektrumokban két dublett pár látszik, ami egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexek keletkezésével magyarázható. A tridentát módon koordinálódó malátion miatt a Ru(II) központi ionon kialakul egy kiralitás centrum, így enantiomer pár jöhet létre. Azonban a ligandum kiralitása miatt ezen komplexek diasztereomer viszonyban lesznek egymással.

Ugyanakkor a D- és az L-malátot tartalmazó komplexek kémiai eltolódása meg fog egyezni, mert ezek egy-egy enantiomer párt alkotnak, így mind a DL- mind az L-maláttal csak 1-1 dublett párt látunk a spektrumokban. Valószínűleg csak azért az aromás hidrogének jelein figyelhető meg ez a jelduplázódás, mert ezek helyezkednek el legközelebb a fémionhoz, így ez a hatás leginkább ezeknél a hidrogéneknél jelentkezik. Ezt az is alátámasztja, hogy az akirális citrátion ilyen típusú komplexeiben ez a jelenség nem figyelhető meg, tehát csak két dublettet látunk.

A 7,48-as pH-jú minta után további tolódás már nem figyelhető meg. (Az egyik diasztereomerben 5,62 és 5,40 ppm (A-val jelölve) míg a másikban 5,53 és 5,29 ppm (B-vel jelölve) a gyűrű hidrogének kémiai eltolódása.) A hidroxokomplex jelei itt is csak a 12,14-es pH-jú mintában jelennek meg 5,38 és 5,18 ppm-nél.



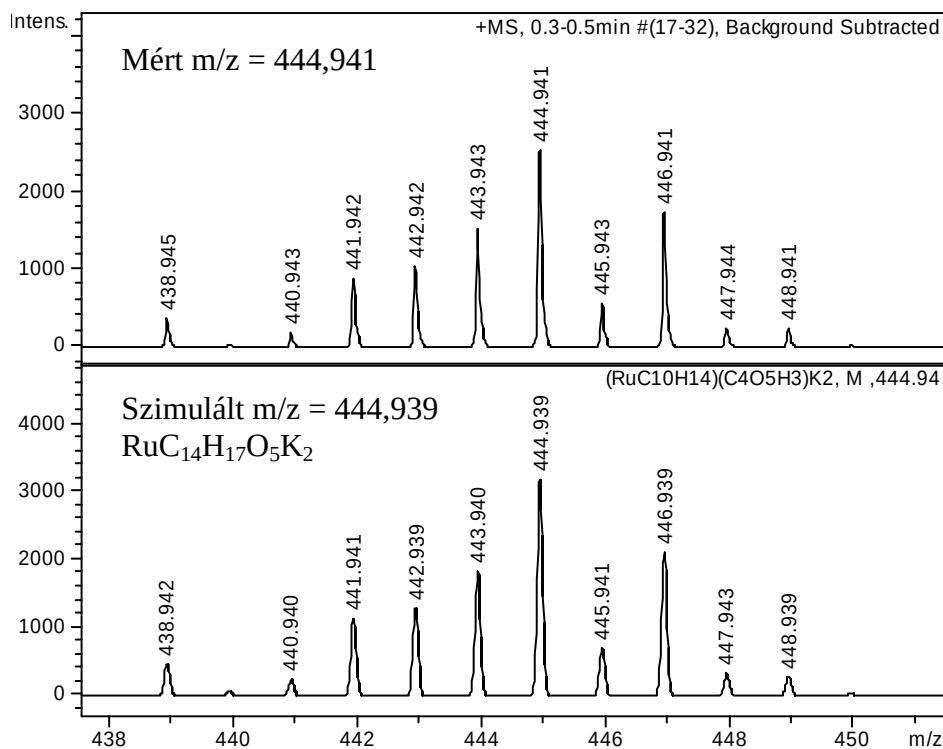
12. ábra. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ – DL-malát 1:1 rendszer gyűrűmetil (a.) és aromás (b.) hidrogénjeinek jelei. A-val és B-vel jelöltem az összetartozó dubletteket.

A különböző pH-kon végzett ESI-MS mérések további adatokat szolgáltatottak. A kapott eredmények (3. táblázat) megerősítik, hogy egymagvú komplexek képződnek a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – malát rendszerben, melyek összetétele alátámasztja a pH-metriás modellt. Példaként egy komplex mért és szimulált spektrumát mutatjuk be a 13. ábrán.

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – L-malát rendszer esetében mindhárom vizsgálati módszer alátámasztja a $[\text{RuLH}]^+$, a $[\text{RuL}]$ és a $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ összetételű komplexek képződését a pH-tól függően vizes oldatban. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a malátion a citrátionhoz^[8,9] hasonlóan fiziológiás pH-án rendkívül jól megköti a fémiont és meggátolja annak jelentősebb hidrolízisét. Ez további bizonyítékot szolgáltat a (karboxilát, karboxilát, alkoholát) csatolt kelát nagy stabilitására.

3. táblázat. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ – malát rendszer különböző pH-jú mintáiban detektálható legfontosabb csúcsok és javasolt részecskék 1:1 arányánál.

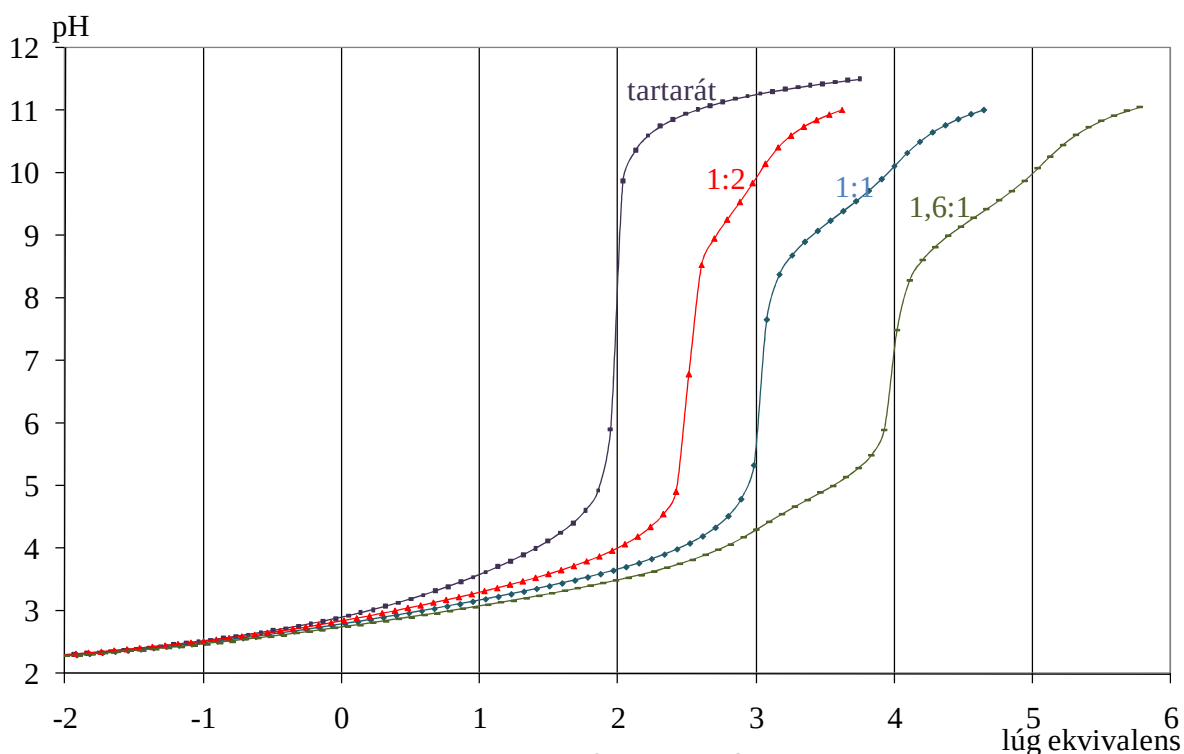
pH	Részecske	Mért m/z	Szimulált m/z
2,68	$[\text{RuCl}]^+$	270,984	270,982
	$[\text{RuLH}]^+ = [\text{RuL}] + \text{H}^+$	369,027	369,027
	$[\text{RuL}] + \text{K}^+$	406,984	406,983
	$[\text{Ru}_2\text{Cl}_3]^+$	576,933	576,934
3,43	$[\text{RuL}] + \text{K}^+$	406,984	406,983
4,10 és 5,55	$[\text{RuL}] + \text{K}^+$	406,984	406,983
	$[\text{RuLH}_{-1}]^- + 2\text{K}^+$	444,941	444,939
9,15 és 11,05	$[\text{RuLH}_{-1}]^- + 2\text{K}^+$	444,939	444,939
	$[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$	523,038	523,037



13. ábra. Az $[\text{RuLH}_{-1}]^- + 2\text{K}^+$ összetételű részecske ESI-MS spektrumának mért és szimulált izotópeloszlása, pH=5,55.

5.1.3 A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tartarát rendszer

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – L-tartarát rendszer oldategyensúlyi vizsgálata során 1:2, 1:1 és 1,6:1 fémion – ligandum arányoknál végeztünk pH-potenciometriás méréseket, a mérések során az egyensúly, az ugrás utáni ponttól eltekintve, mindig beállt a megadott maximális 10 percen belül. Az így kapott titrálási görbéken (14. ábra) az látszik, hogy a fémiont is tartalmazó minták görbéi már 2,5-ös pH felett elválnak a borkósav titrálási görbétől, amit az ilyen pH körül elkezdődő komplexképződés magyaráz. A lúg ekvivalens ábrázoláson látható, hogy 1:1 arányú minta esetén plusz egy ekvivalens lúg fogyott pH = 6-ra a csak borkósavat tartalmazó mintához képest, majd ezt követően egy nagyobb ugrás látható, amit egy újabb lúgfogyasztó folyamat követ. Ehhez a folyamathoz a titrálási görbe alapján 9,3 körüli pK érték rendelhető és körülbelül egy ekvivalens lúgfogyással jár, ami pH ~ 10-re fejeződik be. A fémfelesleges minta titrálási görbéjén az látszik, hogy a 1:1 görbéhez képest 6-os pH-ra plusz ~ 0,9 – 1 ekvivalens lúg fogy, amit a 0,6 ekvivalens fémfelesleg hidrolízisével vagy $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-r}]^{2-r}$ összetételű kétmagvú részecskék képződésével is magyarázható.



14. ábra. A H^+ – tartarát, valamint a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ – tartarát rendszerben 1:2, 1:1, 1,6:1 arányál felvett titrálási görbék.

A számítások alapján a titrálási görbék több különböző modellel is jól illeszthetők, melyekben 1:1, 2:1 és 2:2 fémion – borkósav összetételű különböző protonáltságú részecskéket feltételezünk különféle kombinációkban. Az egyes modellekben feltételezett részecskéket, stabilitási állandóikat és származtatott stabilitási állandóikat a 4. táblázatban

foglaltuk össze. A 15. ábra az egyes részecskék feltételezett oldatszerkezeteit mutatja be. (Minden szerkezet pálcika modellel kirakható volt, és ChemBio3D programmal finomítva a megrajzolt szerkezeteket, nem tapasztaltunk sztérikus akadályokat, az általunk javasolt hidrogénkötéseket ezen finomítások alapján tettük meg.)

A 4. táblázatban 0-val jelölt modellek esetén (*A0*, *B0*, *C0*) csak a 1:1 és az 1:2 fémion – ligandum arányú titrálási görbék alapján számoltunk. Ezek a görbék jól leírhatók csak egymagvú (*B0*-ás modell), valamint egy és kétmagvú részecskék különböző kombinációjával (*A0*-ás és *C0*-ás modell). A legjobb illesztést a *C0*-ás modell adta, ezen modell alapján savas pH-án egy $[\text{RuLH}]^+$ összetételű részecske képződik, amely fokozatos deprotonálódás során $[\text{RuL}]$, majd $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ összetételű komplexszé alakul. Ez a részecske a 3 – 7 pH tartományban van jelen nagyobb mennyiségben, majd ezt követően további protonvesztés közben egy $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-4}]^{4-}$ összetételű dimerré alakul, amely még erősen lúgos tartományban is tartarát komplexben tartja a fémiont. A $[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$ összetételű részecske csak az 5 – 10 átmeneti pH tartományban keletkezik, de csak kis mennyiségben.

Viszont, ha az 1,6:1 fémion – ligandum arányú minta titrálási görbéjét is bele vesszük a számításokba, akkor ezekkel a modellekkel az illesztés több mint 100 %-al romlik (*A1*, *B1* és *C1*). Tehát ahhoz, hogy jól leírjuk a fémionfelesleges titrálási görbét is, 2:1 fémion – ligandum összetételű részecskéket is be kell vennünk a modellbe. A $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-4}]^{2-}$ összetételű komplex feltételezésével lényegesen jobb illesztés érhető el (*A2*, *B2*, *C2* modell), és ennek a részecskének a különböző protonáltságú megfelelői ($[\text{Ru}_2\text{LH}_{-2}]$, $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-3}]^-$) még tovább javították a mért és számolt titrálási görbék illesztését: *A3*, *B3*, *C3* és *C4* modell. A továbbiakban az összes titrálási görbe alapján a három legjobb illesztést adó modellt mutatom be (*A3*, *B3*, *C4*).

Mindhárom modellben savas pH-án a $[\text{RuLH}]^+$ összetételű részecske képződik. Ennek a komplexnek is elképzelhető úgy a szerkezete, mint az ugyanilyen összetételű almasav komplexnek, tehát két koordinációs helyet a tartarát ion tölt be (COO^- , OH_{tart}) kötésmóddal, míg a harmadik helyen egy víz molekula vagy egy kloridion található (15. ábra, **I.** szerkezet). Viszont ennek a részecskének a származtatott stabilitási állandója ($\log K_1^*$) közel két-háromszor nagyobb (mind a három modellben), mint az almasavval képződő komplex $\log K_1^*$ értéke. Ez a megnövekedett stabilitás amiatt is lehetséges, hogy a borkősav egy karboxilátcsoportjával és mindkét hidroxilcsoportjával koordinálódik a fémionhoz (15. ábra, **II.** szerkezet).

4. táblázat. Az L-(+)-borkősav lépcsőzetes protonálódási állandói ($\log K$), a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ ionnal képződő komplexeik bruttó stabilitási állandói ($\log \beta$) és néhány részecske származtatott stabilitási állandója ($\log K^*$) és pK értéke. $I = 0,20 \text{ M (KCl)}$, $t = 25,0^\circ \text{C}$.

	Csak 1:1 és 1:2 görbe alapján			1:1, 1:2 és 1,6:1 görbék alapján									
Részecske	A0	B0	C0	A1	A2	A3	B1	B2	B3	C1	C2	C3	C4
HL^-	3,90 (1)			3,90 (1)									
H_2L	2,81 (1)			2,81 (1)									
$[\text{RuLH}]^+$	6,19 (4)	6,44 (2)	6,44 (2)	6,19 (4)	6,18 (3)	6,15 (3)	6,42 (3)	6,40 (2)	6,35 (1)	6,41 (3)	6,39 (2)	6,35 (1)	6,35 (1)
$[\text{RuL}]$	3,70 (1)	3,46 (2)	3,46 (1)	3,69 (1)	3,68 (1)	3,69 (1)	3,43 (3)	3,43 (1)	3,49 (1)	3,43 (2)	3,44 (1)	3,49 (1)	3,50 (1)
$[\text{RuLH}_{-1}]^-$	–	0,22 (1)	0,22 (1)	–	–	–	0,28 (1)	0,26 (1)	0,21 (1)	0,27 (1)	0,26 (1)	0,21 (1)	0,21 (1)
$[\text{RuLH}_2]^{2-}$	–	-8,68 (2)	– (rej)*	–	–	–	-8,54 (3)	-8,82 (3)	-8,87 (2)	–	–	–	–
$[\text{Ru}_2\text{LH}_2]$	–	–	–	–	–	-1,76 (5)	–	–	-1,78 (4)	–	–	-1,80 (4)	-1,78 (3)
$[\text{Ru}_2\text{LH}_3]^-$	–	–	–	–	–	– (rej)	–	–	– (rej)	–	–	–	-9,2 (1)
$[\text{Ru}_2\text{LH}_4]^{2-}$	–	–	–	–	-18,35 (4)	-18,37 (4)	–	-18,35 (4)	-18,37 (3)	–	-18,35 (4)	-18,38 (3)	-18,30 (3)
$[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_2]^{2-}$	3,23 (2)	–	–	3,26 (2)	3,26 (2)	3,2 (1)	–	–	–	–	–	–	–
$[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_3]^{3-}$	-5,9 (1)	–	– (rej)	-5,9 (2)	-5,66 (7)	-5,73 (7)	–	–	–	–	–	–	–
$[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_4]^{4-}$	-14,69(4)	–	-14,65 (3)	-14,57 (5)	-14,82 (4)	-14,89(5)	–	–	–	-14,49 (4)	-14,80 (4)	-14,88 (3)	-14,86 (3)
Illesztés ($\cdot 10^{-3}$)	5,55	4,76	3,79	10,1	6,43	5,46	11,0	6,21	4,31	10,1	6,24	4,33	4,21
Pontok Száma	147	147	147	247	247	247	247	247	247	247	247	247	247
$\log K_1^* (\text{RuLH})$						-0,56			-0,36				-0,36
$\log K_2^* (\text{RuL})$						-3,02			-3,22				-3,21
$\log K_3^* (\text{RuLH}_{-1})$						–			-6,50				-6,50
pK_{RuLH}						2,46			2,86				2,85
pK_{RuL}						–			3,28				3,29
$pK_{\text{RuLH}_{-1}}$						–			9,08				–

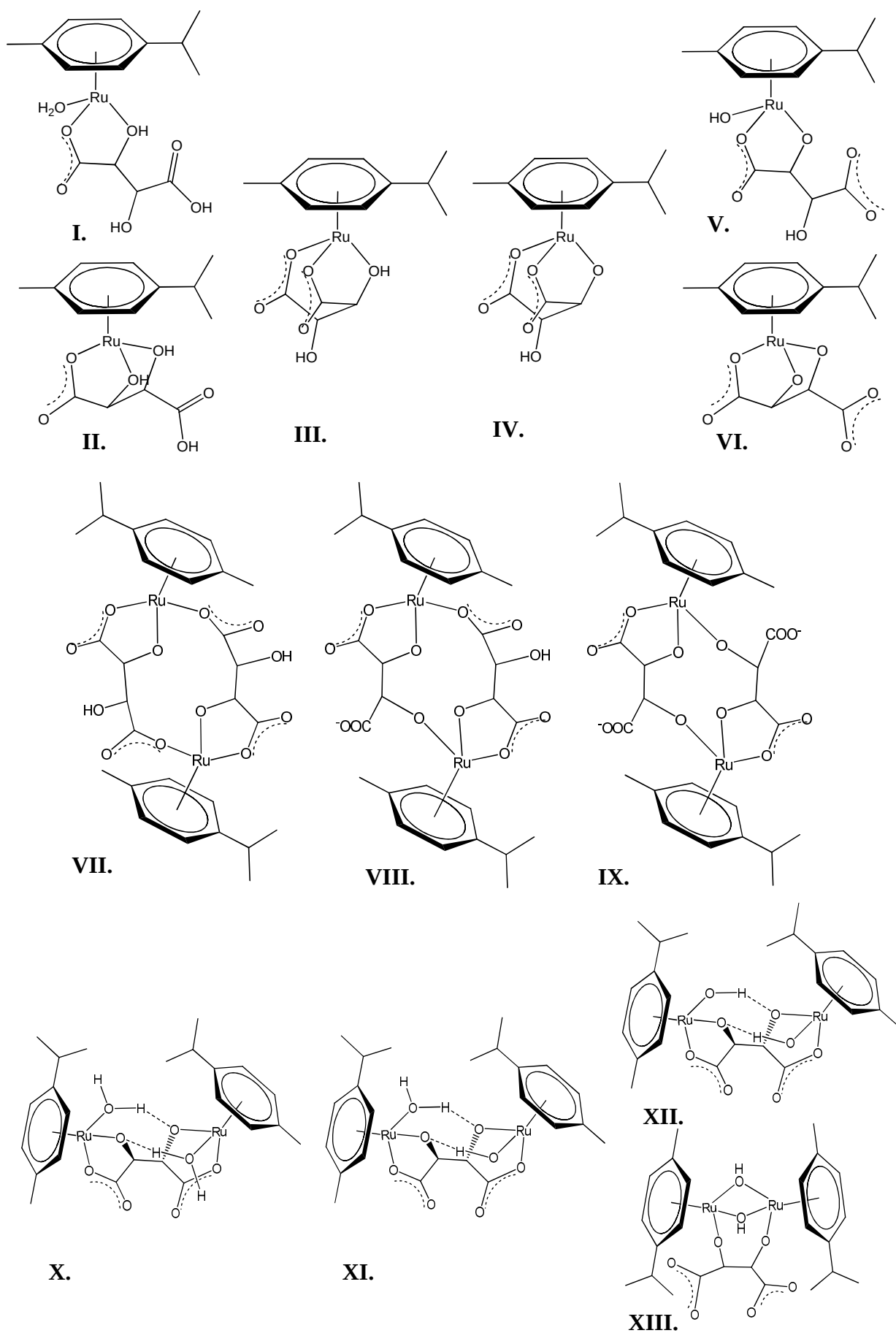
($\text{Ru} = [\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$, $\text{L} = \text{tartarátion}$. *(rej) felirattal azokat a részecskéket jelöltem, amiket a számolás során nem tudott kiszámolni a program.)

Ez a részecske feltehetően a szabad karboxilcsoportjának fémionindukált deprotonálódásával átalakul a $[\text{RuL}]$ összetételű részecskévé, amelyben így $(\text{COO}^-, \text{COO}^-, \text{OH}_{\text{tart}})$ koordináció feltételezhető (15. ábra, **III.** szerkezet). Ezt az is alátámasztja, hogy a megfelelő almasav komplex $\log K_2^*$ értéke megközelítőleg akkora, mint a $[\text{RuL}]$ összetételű borkősav komplexé. Másrészt a $[\text{RuLH}]^+$ összetételű tartarát komplex pK_{RuLH} értéke lényegesen kisebb, mint a szabad ligandum $\log K_{\text{HL}}$ értéke, ami egy szabadon deprotonálódó karboxilcsoport esetében nem valószínű. A további folyamatokban már részben vagy teljesen eltérnek az egyes modellek.

A *B3* és a *C4* modellben a $[\text{RuL}]$ összetételű részecske egy protonvesztéssel átalakul a $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ összetételű részecskévé valószínűleg a borkősav koordinációban résztvevő hidroxilcsoportjának deprotonálódásával (15. ábra, **IV.** szerkezet). Ezt szintén az támasztja alá, hogy a megfelelő malát komplexnek is közel ekkora a $\log K_3^*$ értéke, ami hasonló kötésmód megvalósulása esetén lehetséges. A fémionhoz koordinálódó hidroxilcsoport savasságának ilyen mértékű megnövekedése ($\text{pK}_{\text{RuL}} \sim 3,3$) a szakirodalomban is ismert. ^[17] Ez a részecske körülbelül a 3 – 7 pH tartományban van jelen nagy mennyiségben.

A *B3* modellben azt feltételezzük, hogy 7-es pH fölött a ligandum második hidroxilcsoportja a fémionhoz koordinálódva deprotonálódik és kiszorít egy karboxilátcsoportot, aminek eredményeként $(\text{COO}^-, \text{O}_{\text{tart}}^-, \text{O}_{\text{tart}}^-)$ koordináció valósul meg a $[\text{RuLH}_{-2}]^{2-}$ összetételű komplexben (15. ábra, **VI.** szerkezet). A másik lehetőség, hogy egy vegyes hidroxokomplex képződik, melyben a tartarátion $(\text{COO}^-, \text{O}_{\text{tart}}^-)$ koordinációval kötődik a fémionhoz, melynek harmadik szabad koordinációs helyét egy hidroxidion tölti be (15. ábra, **V.** szerkezet). Ez utóbbi azért nem valószínű, mert ez a tartarát komplex még lúgos pH-án is jelen van, viszont a tejsavval képződő ilyen kötésmódú részecske nem bizonyult stabilnak és lúgos közegben elhidrolizált. ^[7]

A *C4* modellben azt valószínűsítjük, hogy a $[\text{RuLH}_{-2}]^{2-}$ részecske helyett annak dimerje képződik, azaz a $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-4}]^{4-}$ összetételű komplex. Ebben a komplexben két tartarátion köt össze két fémiont fej-láb módon: egy-egy tartarátion koordinálódik $(\text{COO}^-, \text{O}_{\text{tart}}^-)$ koordinációval egy-egy fémionhoz és a két egységet a két második alkoholátcsoport köti össze, így mindkét tartarátionnak egy-egy karboxilátcsoportja szabad marad (15. ábra, **IX.** szerkezet). Az irodalomban szintén oktaéderes geometriájú fémionnal már írtak le hasonló szerkezeteket, annyi különbséggel, hogy a két második karboxilátcsoport is részt vesz a koordinációban (itt ez nem lehetséges, mivel a félszendvics Ru(II) ionnak csak 3 szabad koordinációs helye van). ^[17,19]



15. ábra. A $[Ru(\eta^6\text{-p-cimol})(H_2O)_3]^{2+}$ – tartarát rendszerben feltételezett részecskék lehetséges oldatszerkezetei.

Az A3 modellben azt feltételezzük, hogy már a $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ részecske helyett is annak dimerje képződik ($[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-2}]^{2-}$), hasonló kötésmóddal, mint a IX. szerkezet esetén, de itt az alkoholátcsoportok helyett a második karboxilátcsoportok kötik össze a két egységet (15. ábra, VII. szerkezet). A $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-3}]^{3-}$ átmenetet képez az VII. és a IX. szerkezet között a két egységet itt az egyik tartarátion karboxilátcsoportja és a másik tartarátion alkoholátcsoportja köti össze (15. ábra, VIII. szerkezet). Ez a részecske csak átmenetileg képződik 7-es és 9-es pH között és fokozatosan átalakul a C4 modell esetében leírt $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-4}]^{4-}$ összetételű részecskévé (IX. szerkezet), amely mindkét modell esetében erősen lúgos pH-án is tartarát komplex formájában tartja a fémiont.

Mindhárom modellben (A3, B3, C4) a 3 – 7 pH tartományban kisebb mennyiségben képződik egy kétmagvú $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-2}]$ összetételű komplex is. Ennek a részecskének a szerkezete, úgy képzelhető el, hogy a borkósav egy-egy ötagú kelátot alakít ki két fémionnal (COO^- , O^-_{tart}) koordinációval, míg mindkét fémion harmadik szabad koordinációs helyét egy víz molekula, vagy egy kloridion foglalja el (15. ábra, X. szerkezet). Ez a részecske két "összekötött" $[\text{RuLH}_{-1}]$ összetételű laktát komplexnek a megfelelője. A koordinálódó víz molekulák deprotonálódásával (vagy a kloridion hidroxidionra történő cseréjével) képződik előbb a $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-3}]^-$, majd a $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-4}]^{2-}$ vegyes hidroxokomplex. A $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-3}]^-$ komplex (15. ábra, XI. szerkezet) csak kis mennyiségben képződik és csak a C4 modellben számítható ki a stabilitási állandója, de ott is csak nagy szórással. A $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-4}]^{2-}$ összetételű részecske 7-es pH körül kezd képződni és mennyisége 9-es pH körül éri el a maximumot, de 1:1 fémion – ligandum aránynál csak a B3 modellben ez a meghatározó részecske, az A3 és a C4 modellben csak 15 – 20 %-ot éri el a mennyisége. Ez a részecske erősen lúgos pH-án is stabil, ellentétben a $[\text{RuLH}_{-2}]^-$ összetételű laktát komplexszel. Ez a X.-es és XI.-es szerkezetekkel megegyező kötésmód esetén azzal magyarázható, hogy a kétmagvú részecskében az egyik fémionhoz koordinálódó hidroxidion hidrogénje intramolekuláris hidrogénkötést alakíthat ki a másik fémionhoz koordinálódó alkoholátcsoporttal (15. ábra, XII. szerkezet), ami megnöveli a stabilitását. A másik lehetőség egy teljesen más szerkezet, amelyben a borkósav egy-egy alkoholátcsoportjával koordinálódik az egyik illetve a másik fémionhoz, a maradék két-két koordinációs helyen keresztül pedig a két hidroxidion hídligandumként köti össze a fémionokat (15. ábra, XIII. szerkezet).

Mindhárom modell esetében a tartarátion megakadályozza a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ ion jelentősebb hidrolízisét, ugyanis a $\{[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]_2(\mu^2\text{-OH})_3\}^+$ komplex csak 6 – 9 pH tartományban képződik, de csak kis mennyiségben (1:1 aránynál ~5 – 15 %, modelltől függően.).

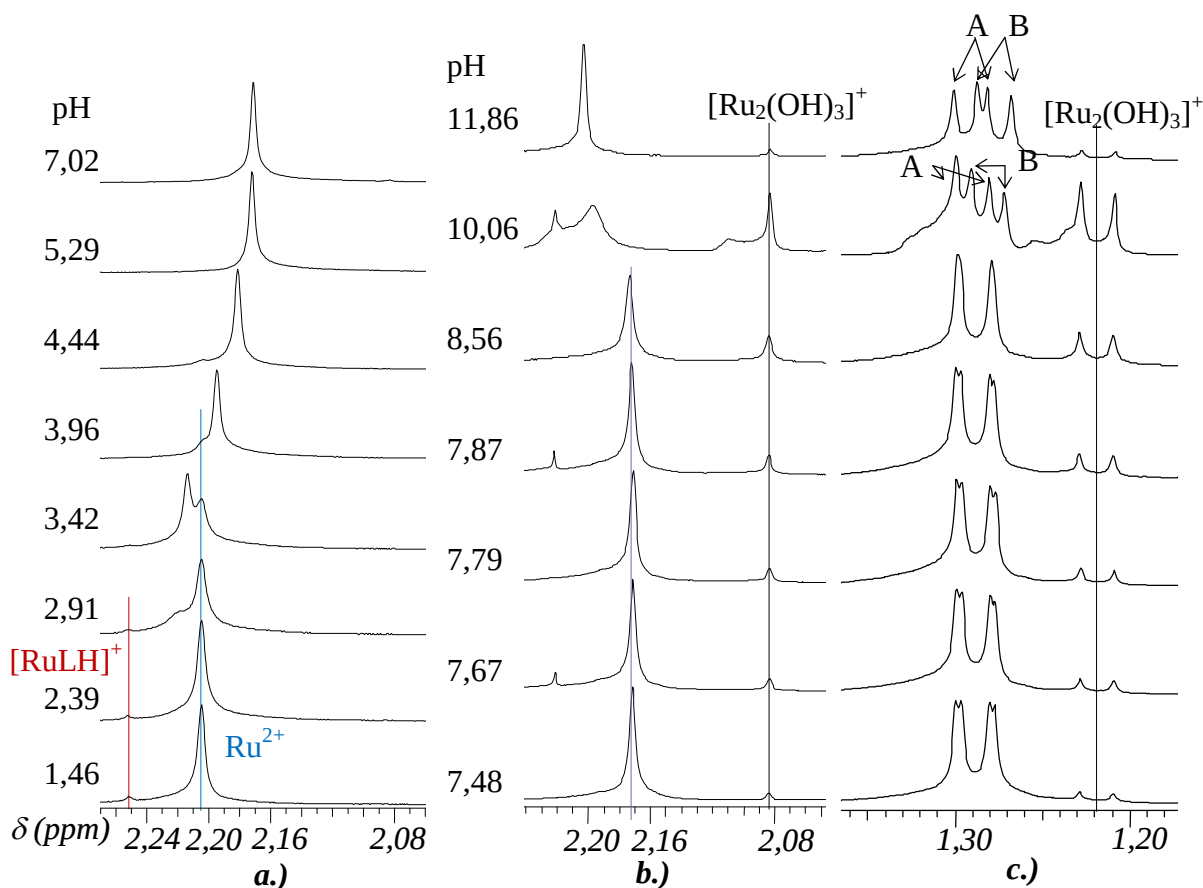
Azért, hogy kiválasszuk a legvalószínűbb modellt ^1H -NMR és ESI-MS méréseket is végeztünk különböző pH értékeken. Elsőnek a borkósav ^1H -NMR spektrumát vettük fel 2,51-es és 10,73-as pH-án. Mindkét spektrumban egy szinglet látszik, savas pH-án 4,73 ppm-nél, míg lúgos pH-án 4,31 ppm-nél. Tehát a szabad borkósavban lévő két hidrogén kémiaiilag egyenértékű. Ezt követően a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ – tartarát 1:1 arányú rendszer spektrumait vettük fel különböző pH értékeken. 3-as pH fölött megjelenik a fémionhoz kötődött borkósav hidrogénjeinek két kiszélesedett szinglet jele 4,08 és 3,87 ppm-nél (integrálva a csúcsokat körülbelül 1:1 az arányuk). Ezek a jelek a pH növelésével körülbelül 7-es pH-ig fokozatosan a nagyobb térerő irányába tolódnak egészen 3,92 és 3,70 ppm-ig. Majd a 10,06-os pH-jú mintában egy új kiszélesedett szinglet jel jelenik meg 3,55 ppm-nél, miközben a másik két szinglet jel intenzitása lecsökken. A 11,86-os pH-jú mintában már csak ez az új jel látszik 3,53 ppm-nél. Az is látszik, hogy a borkósavnak végig majdnem a teljes mennyisége komplexben van jelen.

Ez alapján az a következtetés vonható le, hogy savas pH-án olyan komplexek képződnek, amelyekben a borkósav két hidrogénjének kémiai környezete különböző, az NMR idő skálához viszonyított gyors ligandum csere miatt viszont két dublett helyett két kiszélesedett szinglet jelet látunk. (Az Al(III) tartarát komplexek esetében is megfigyelték, ezt a jelenséget. ^[17]) Ezek alapján a jelentős eltolódás különbség arra utal, hogy az egyik hidroxilcsoport részt vesz a koordinációban, míg a másik nem, körülbelül a 3 – 8,5 pH tartományban, ez a **III.**, **IV.** és a **VII.** szerkezetben is teljesül. Majd ezt követően olyan komplex(ek) képződnek, amelyekben a borkósav két protonja kémiaiilag egyenértékű, (legalábbis közel egyenértékű) ami alapján mindkét hidroxilcsoport részt vesz a koordinációban, ez a **VI.**, **IX.**, **XII.** és **XIII.** szerkezetre is igaz. Az is látszik, hogy 1:1 fémion – ligandum arányú rendszerben a borkósav nagy része komplexben van jelen lúgos pH-án is. Mivel a B3 modellben 9-es pH fölött már nagyrészt a $[\text{Ru}_2\text{LH}_4]^{2-}$ komplex van jelen, tehát jelentős mennyiségű szabad ligandumnak kellene lennie, így ez a modell kizárható.

A *p*-cimol jelein is nyomon követhető a komplexképződés. A gyűrűmetil szinglet jelét vizsgálva (16a. ábra) a csúcsok nagyobb intenzitása miatt már 2-es pH körül látható egy új nagyon kis jel 2,25 ppm-nél a klorokomplexek jelei (2,20 ppm) mellett. Ez a jel a $[\text{RuLH}]^+$ összetételű tartarát komplexhez rendelhető, mivel 3-as pH fölött már nem látható, és helyette 2,22 ppm-nél jelenik meg egy másik szinglet, aminek az intenzitása fokozatosan nő és közben a nagyobb térerő irányába tolódik el 2,17 ppm-ig. Ez a kémiai eltolódás érték megegyezik a malát $[\text{RuLH}_1]^-$ komplexben mért eltolódás értékkel, ami a **IV.** szerkezet (15. ábra) megvalósulása esetén a legvalószínűbb. 7-es pH fölött (16b. ábra) 2,08 ppm-nél megjelenik és fokozatosan nő a $[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$ hidroxokomplex mennyisége. A 10,06-os pH-jú mintában van a

legnagyobb mennyiségben a hidroxokomplex és mellette legalább két tartarát komplex is látszódik 2,11 ppm-nél egy kisebb és 2,20 ppm-nél egy nagyobb széles szinglet. A 11,86-os pH-jú mintában már csak minimális mennyiségű hidroxokomplex látszódik, a 2,20 ppm-nél lévő szinglet jel alapján a fémion nagy része tartarát komplex formájában van jelen. (2,22 ppm-nél az acetone jele látszódik néhány mintában 7-es pH fölött.)

Az aromás hidrogének jelein a malát komplexekéhez hasonlóan jelduplázódás figyelhető meg, ami itt is az egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexek képződésével magyarázható. A tartarát komplexek esetében a jelduplázódás az izopropil-metil hidrogének dublett jelein (16c. ábra) is megfigyelhető, különösen a 10,06-os és a 11,86-os pH-jú mintákban. Ezt az is okozhatja, hogy ebben a pH tartományban dimer komplexek képződnek, de ennek az értelmezése még további vizsgálatokat igényel. Az itt is egyértelműen látszik, hogy a hidroxokomplex csak kis mennyiségben van jelen a 11,86-os pH-jú mintában.



16. ábra. A $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(H_2O)_3]^{2+}$ – tartarát 1:1 rendszer gyűrűmetil (a. és b.) valamint izopropil-metil (c.) hidrogénjeinek jelei. A-val és B-vel jelöltem az összetartozó dubletteket.

A citrát-, malát- és tartarát-felszéndvics ruténium(II), $[RuLH_{-1}]^{n-}$ komplexekben (citrát: $n = 2$, malát és tartarát: $n = 1$) a p -cimol hidrogénjeihez tartozó megfelelő kémiai eltolódás értékek jó egyezése az azonos, azaz a (COO^-, COO^-, O^-) kötésmódot támasztja alá. Ezek az

értékek a következők – aromás hidrogének: 5,53 és 5,36 ppm; 5,57 és 5,35 ppm; 5,58 és 5,36 ppm, gyűrűmetil hidrogének: 2,14 ppm; 2,17 ppm; 2,17 ppm, izopropil-metil hidrogének: 1,28 ppm, 1,28 ppm, 1,29 ppm (citrát, malát, tartarát sorrendben).

A ^1H -NMR vizsgálatok alapján nem dönthető el egyértelműen, hogy melyik modell a legvalószínűbb, ugyanis a lúgos tartományban egyik modell sem egyezik tökéletesen az NMR titrálás eredményeivel. Viszont azt az NMR vizsgálatok eredményei is alátámasztják, hogy a fémion jelentősebb hidrolízisét még erősen lúgos közegben is visszaszorítja a tartarátion.

ESI-MS vizsgálatokat is végeztünk különböző pH értékeken és különböző fémion – ligandum aránynál, melyek során 1:1, 2:1 és 2:2 fémion – ligandum összetételű részecskéket is detektáltunk. Az 5. táblázatban összefoglaltuk a különböző pH-án képződő részecskék mért és szimulált m/z értékét. Összességében elmondható, hogy az 1:1 arányú mintákban legnagyobb mennyiségben a különböző protonáltságú 1:1 fémion – ligandum összetételű részecskék képződtek, de emellett 2:1 és 2:2 komplexek is megjelentek, míg a 2:1 fémion – ligandum arányú minta spektrumában jelentősen megnőtt a 2:1 összetételű részecskék aránya, ami alátámasztja a pH-metriás modellekben feltételezett 2:1 összetételű komplexeket.

5. táblázat. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ – tartarát rendszer különböző pH-jú mintáiban detektálható legfontosabb csúcsok és javasolt részecskék 1:1 aránynál.

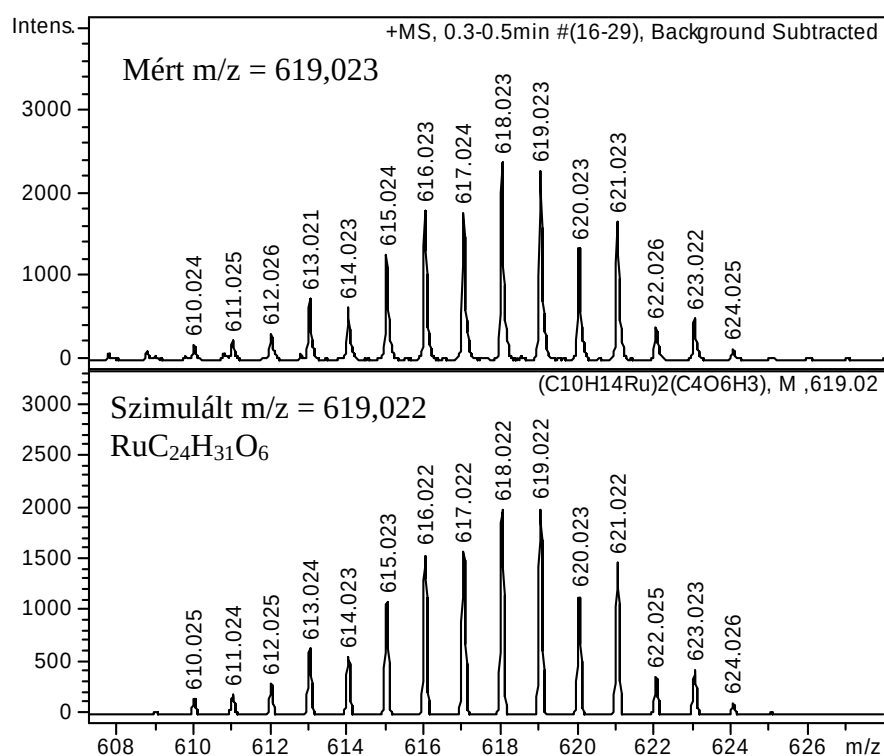
pH	Részecske	Mért m/z	Szimulált m/z
2,58	$[\text{RuCl}]^+$	270,984	270,982
	$[\text{RuLH}]^+ = [\text{RuL}] + \text{H}^+$	385,024	385,022
	$[\text{RuL}] + \text{K}^+$	422,979	422,978
	$[\text{Ru}_2\text{Cl}_3]^+$	576,933	576,934
3,51* és 3,55	$[\text{RuCl}]^+$	270,984	270,982
	$[\text{RuLH}]^+ = [\text{RuL}] + \text{H}^+$	385,024	385,022
	$[\text{RuL}] + \text{K}^+$	422,979	422,978
	$[\text{RuLH}_{-1}]^- + 2\text{K}^+$	460,938	460,937
	$[\text{Ru}_2\text{LH}_{-1}]^+$	619,021	619,022
	$[\text{Ru}_2\text{LCl}]^+$	654,991	654,994
	$[\text{Ru}_2\text{LH}_{-1}\text{Cl}] + \text{K}^+$	692,958	692,954
	$[\text{Ru}_2\text{L}_2] + \text{K}^+$	806,991	806,994
5,45 és 6,87	$[\text{RuL}] + \text{K}^+$	422,979	422,978
	$[\text{RuLH}_{-1}]^- + 2\text{K}^+$	460,938	460,937
6,87, 7,16 és 8,03	$[\text{RuLH}_{-1}]^- + 2\text{K}^+$	460,938	460,937
	$[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$	523,038	523,037
10,83	$[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$	523,038	523,037

A *-al jelölt pH 2:1 arányú mintát jelöl.

Az ESI-MS mérések alapján a három legjobb illesztést adó modell közül az A3-as modell nem tűnik valószínűnek, hiszen ebben a modellben a 3 – 7 pH tartományban nagyrészt a $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-2}]^{2-}$ összetételű részecske van jelen, viszont az ESI-MS vizsgálatok során ezt nem tapasztaltuk.

A 17. ábrán a $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-1}]^+$ összetételű részecske mért és szimulált spektrumát mutatjuk be. Ez a részecske a $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-2}] + \text{H}^+$ összetételű részecskének felel meg, valószínű, hogy az ionizáció során a koordinálódó víz molekula vagy kloridion leszakad.

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – L-tartarát rendszerben a három vizsgálati módszerrel kapott eredmények a C4 modellel értelmezhetők a legjobban, de teljes bizonyossággal ez nem dönthető el. Ebben a modellben savas pH-án elsősorban a $[\text{RuLH}]^+$, $[\text{RuL}]$ és $[\text{RuLH}_{-1}]^-$ összetételű részecskék képződnek, melyek mellett megjelenik a $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-2}]$ összetételű komplex is. Majd lúgos közegben megindul egy $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-4}]^{4-}$ összetételű dimer képződése. A $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-2}]$ komplex pedig a $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-4}]^{2-}$ összetételű vegyes hidroxokomplexszé alakul.

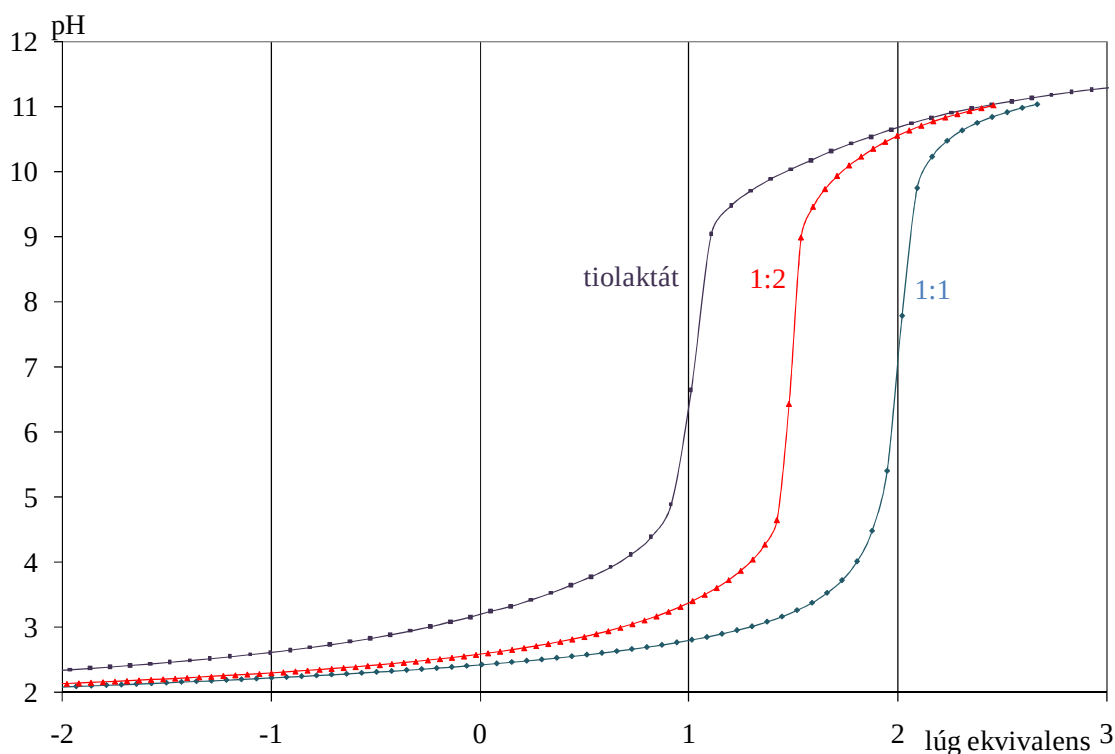


17. ábra. Az $[\text{Ru}_2\text{LH}_{-1}]^+$ összetételű részecske ESI-MS spektrumának mért és szimulált izotópeloszlása, pH=3,51, 2:1 fémion – ligandum arány.

5.1.4 A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszer

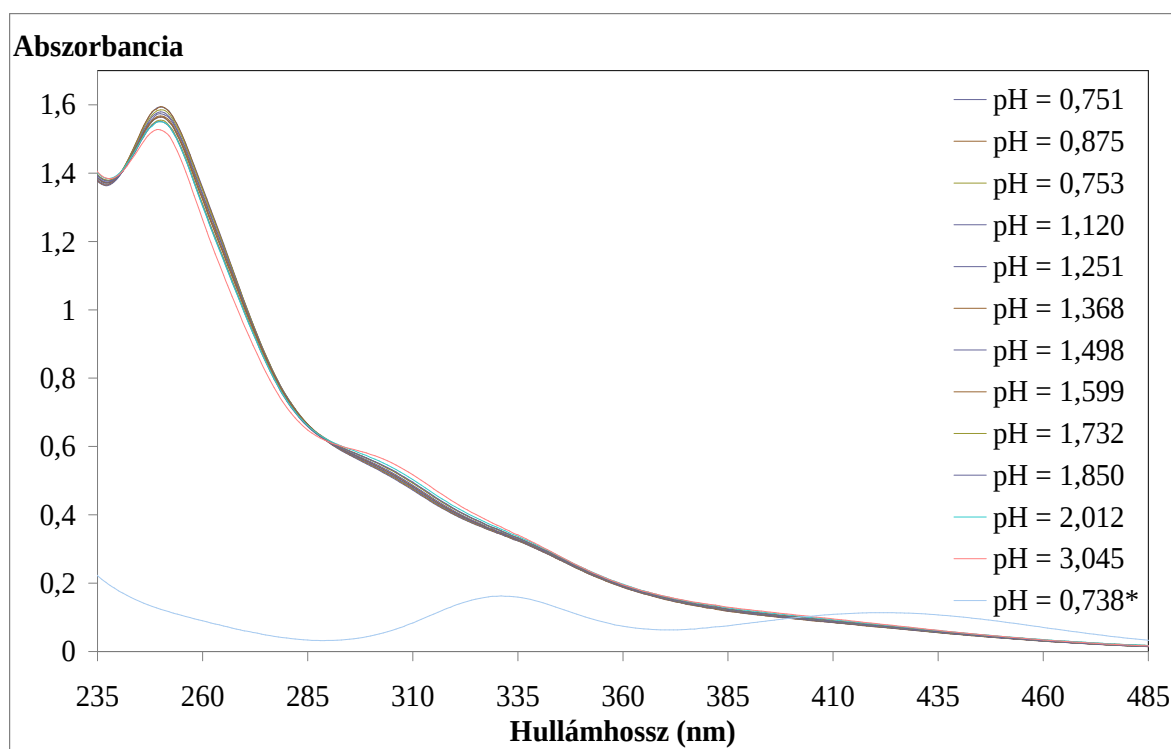
A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – DL-tiolaktát rendszer oldategyensúlyi vizsgálatai során 1:1 és 1:2 fémion – ligandum aránynál végeztünk oldategyensúlyi vizsgálatokat, melyek során csapadékképződést nem tapasztaltunk, az egyensúly pedig az ugrás utáni ponttól

eltekintve mindig beállt a rendelkezésre álló 10 percen belül. A titrálási görbéken (18. ábra) az látható, hogy a fémiont is tartalmazó minták már a titrálás kezdetén elválnak a tiotejsav titrálási görbájától, ez alapján már ilyen savas közegben is van komplexképződés. 1:1 aránynál pH = 6-ra egy ekvivalens extra lúgfogyás látható és a görbe egy erős sav titrálási görbéjére hasonlít, ami egy nagyon stabil komplex keletkezésével és egy extra proton fémionindukált felszabadulásával magyarázható. Az ugrás után további lúgfogyasztó folyamat nem látható.



18. ábra. A H^+ – tiolaktát, valamint a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(H_2O)_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszerben 1:2, 1:1 aránynál felvett titrálási görbék.

A titrálási görbék 1:1 és 2:2 összetételű részecskékkel illeszthetőek, de a stabilitási állandóik pontos értékét nem lehet kiszámolni, ugyanis már a titrálás kezdetén a fémion teljes mennyisége tiolaktát komplexben volt. Azért, hogy meghatározzuk az elsőnek képződő komplex stabilitási állandóját UV-VIS spektrofotometriás módszerrel is tanulmányoztuk a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(H_2O)_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszert a 0,75 – 3,05 pH tartományban. A különböző pH értékeken felvett spektrumokat a 19. ábra mutatja be. Az ábrán jól látható, hogy a 0,75-ös pH-jú és a 3,05-ös pH-jú minta spektruma között minimális az eltérés, ugyanakkor a csak fémiont tartalmazó minta spektruma teljesen eltér a ligandumot is tartalmazó mintákétól. Ez alapján a tiolaktát komplex már 0,75-ös pH-án szinte 100 %-ban van jelen, így a spektrofotometria sem bizonyult alkalmasnak a komplex stabilitási állandójának a meghatározására és így a rendszer kiértékelésére.



19. ábra. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát 1:1 arányú rendszer különböző pH-jú mintáinak és a csak $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})]^{2+}$ -iont tartalmazó minta (*-gal jelölve) UV-VIS spektrumai. ($c_{\text{Ru}} = 0,15 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$, $I = 0,20 \text{ mol/dm}^3$ (HCl, KCl))

A továbbiakban ESI-MS és ^1H -NMR módszerekkel végeztünk vizsgálatokat. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát 1:1 arányú rendszerben, különböző pH értékeken végzett ESI-MS mérések alátámasztották a korábbi feltételezésünket, miszerint 1:1 és 2:2 összetételű komplex is képződik, de a tömegspektrumok alapján, ezek mellett 2:3 összetételű komplex is keletkezik. Az eredményeket a 6. táblázatban foglaltuk össze. Az 1:1 és a 2:3 összetételű komplex csak savas pH-án és a 2:2 komplexhez képest csak kis mennyiségben keletkezik.

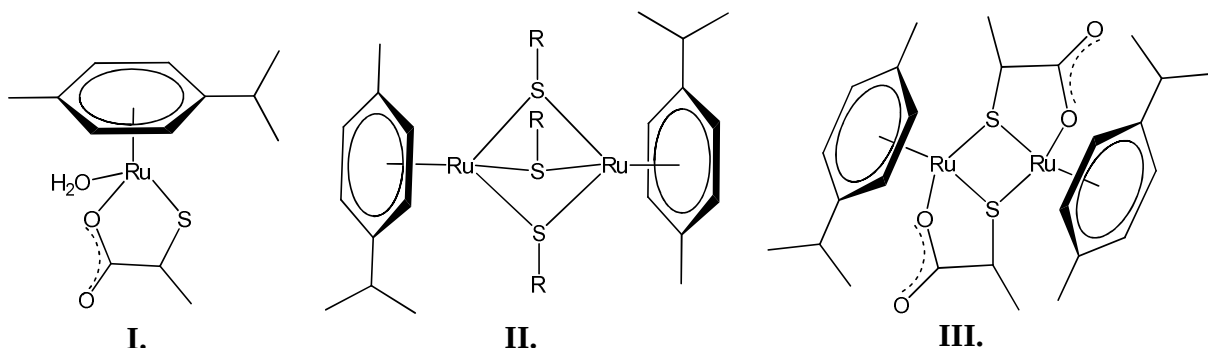
6. táblázat. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszer különböző pH-jú mintáiban detektálható legfontosabb csúcsok és javasolt részecskék 1:1 aránynál.

pH	Részecske	Mért m/z	Szimulált m/z
1,98	$[\text{RuL}] + \text{H}^+$	341,013	341,015
	$[\text{Ru}_2\text{L}(\text{LO})] + \text{H}^+$	697,016	697,018
	$[\text{Ru}_2(\text{LO})_2] + \text{H}^+$	713,008	713,013
	$[\text{Ru}_2(\text{LH})_3]^+$	787,032	787,032
1,98 és 3,94	$[\text{Ru}_2\text{L}_2] + \text{H}^+$	681,022	681,023
	$[\text{Ru}_2(\text{LH})_3]^+$	787,032	787,032
3,94; 5,86 és 10,36	$[\text{Ru}_2\text{L}_2] + \text{K}^+$	718,977	718,979

A 2:2 komplex a vizsgált pH tartományban végig nagy intenzitással mérhető, savas pH-án egy protonnal, míg nagyobb pH-án egy K^+ -ionnal ionizálódik. A korábbi rendszerekben említett

$[\text{Ru}_2(\text{OH})_3]^+$ összetételű részecske nem detektálható még a leglúgosabb közegű mintából sem. A spektrumokban savas pH-án a komplexben lévő tejsav részleges oxidációja is megfigyelhető, amely során csak az egyik, vagy mindkét koordinálódó tiolátcsoport (S^-) oxidálódik SO^- csoporttá.

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszerben detektált részecskék feltételezett szerkezete a 20. ábrán látható, ezeket a szerkezeteket az irodalmi előzményekben bemutatott kéntartalmú ligandumot tartalmazó Ru(II) komplexek, a különféle fémionokkal képződő tiolaktát komplexek és a szilárd fázisú vizsgálatok során előállított tiomalát komplex szerkezete (23. ábra) alapján javasoljuk. A $[\text{RuL}]$ összetételű részecskében (egy protonnal repül a részecske) valószínűleg (COO^- , S^-) kelát valósul meg (20. ábra, **I.** szerkezet). A $[\text{Ru}_2(\text{LH})_3]^+$ összetételű részecskében valószínűleg a 3 tiolátcsoport hídligandumként köti össze a két fémiont (20. ábra, **II.** szerkezet). Ezt a $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(4\text{-terc-butyl-tiofenolát})_3]^+$ komplex röntgendiffrakcióval meghatározott szerkezete alapján feltételezzük.^[38] A $[\text{Ru}_2\text{L}_2]$ összetételű komplex szerkezete valószínűleg a 23. ábrán látható kristályszerkezetnek felel meg: egy-egy tiolaktát (COO^- , S^-) koordinációval kötődik egy-egy fémionhoz és a két egységet a tiolátcsoportok kötik össze egy Ru-S-Ru-S négytagú gyűrűt képezve (20. ábra, **III.** szerkezet).

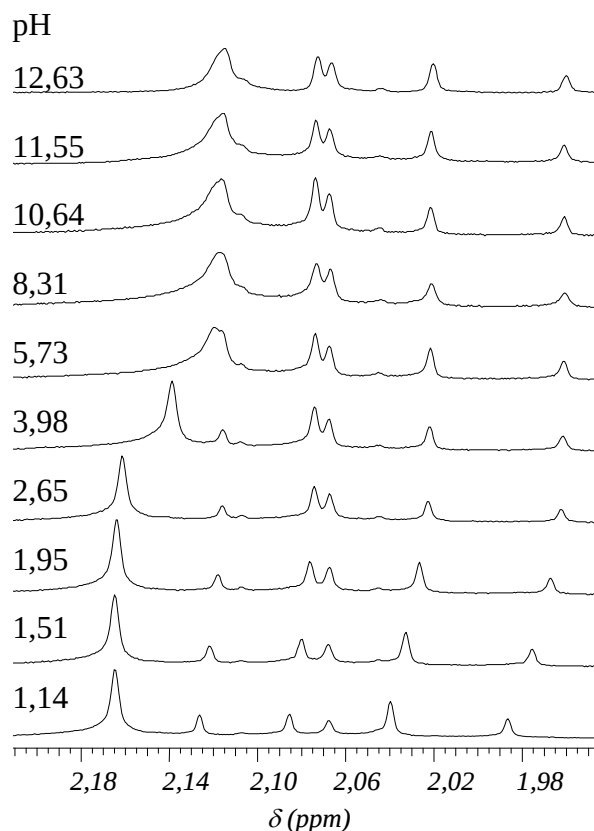


20. ábra. A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszerben detektálható részecskék lehetséges oldatszerkezetei: $[\text{RuL}]$, $[\text{Ru}_2(\text{LH})_3]^+$, $[\text{Ru}_2\text{L}_2]$. $R = -\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{COOH})$

A ^1H -NMR mérések során elsőnek a ligandum spektrumait vettük fel savas és lúgos közegben. Az alfa szénen lévő egy hidrogénhez tartozó kvartett savas pH-án 3,63 ppm-nél, míg lúgos közegben 3,33 ppm-nél jelentkezik. A metil hidrogének dublett jele 1,48 ppm-nél látható és 1,29 ppm-ig tolódik el. A csatolási állandók értéke pedig 7,2 Hz-ről 6,7 Hz-re csökken. Ezt követően a fémiont és a tiotejsavat tartalmazó 1:1 összetételű, különböző pH-jú minták spektrumait mértük. A kapott ^1H -NMR spektrumokban az látszik, hogy több különböző kémiai környezetű $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ egység és ligandum van a rendszerben. Ez sajnos a kiértékelést is megnehezíti, mivel az összecsúszó és átfedő jelekből nem tudtunk sok

információt nyerni. A ligandum jeleinek értékelése azért nehéz, mert egy részük összeecsúszik a *p*-cimol izopropil-metil és izopropil hidrogénjeinek jeleivel, de az látszik, hogy a fémionhoz koordinálódó tiotejsav hidrogénjeinek jelei egyes komplexekben a nagyobb, míg néhány komplexben a kisebb térerő irányába tolódnak.

A *p*-cimol aromás tartományát az egymással átfedő dublettek miatt nem tudtuk felhasználni. A legtisztábban a *p*-cimol gyűrűmetil hidrogénjeinek jelei válnak el, de ez is legalább 6 szingletet jelent. A 21. ábrán ezeket mutatom be. A bemutatott oldategyensúlyi vizsgálatokat alátámasztja, hogy már a legsavasabb pH-jú mintában sem látszik a klorokomplexek jele 2,20 ppm-nél, tehát már 1,14-es pH-án csak tiolaktát komplex van jelen. A legnagyobb intenzitású komplex jele 2,16 ppm-nél jelentkezik és a pH-növelésével egészen 2,12 ppm-ig tolódik. A többi kisebb csúcs 2,13, 2,09, 2,04 és 1,99 ppm-től tolódik 2,11, 2,07, 2,02 és 1,96 ppm-ig, a savas pH-án 2,07-nél lévő csúcs nem tolódik a pH növelésével. A fémion hidroxokomplexének a jele (2,08 ppm-nél) nem jelenik meg még 12-es pH-fölött sem.



21. ábra. A $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(H_2O)_3]^{2+}$ – tiolaktát 1:1 rendszer *p*-cimol gyűrűmetil hidrogénjeinek jelei.

Összhangban a pH-potenciometriás és ESI-MS eredményekkel az NMR spektrumokban is egyértelműen látszik, hogy a tiolaktácion a $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ -ionnal nagyon stabil komplexet képez és megakadályozza annak hidrolízisét még 12-es pH fölött is. Az, hogy az egyes jelek milyen összetételű komplexekhez tartoznak, még további vizsgálatokat igényel.

Lehetséges, hogy a tiolátcsoport részleges oxidációja is lejátszódik, mint ahogy azt az ESI-MS mérések során is megfigyeltük.

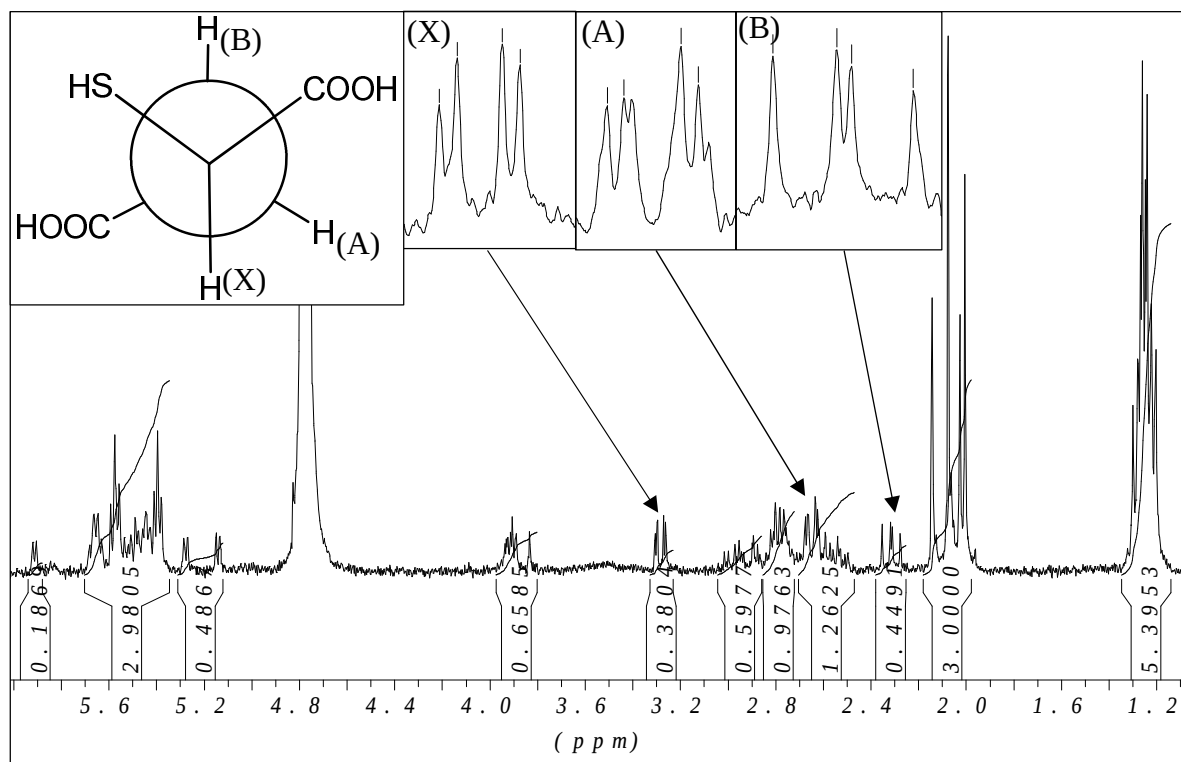
A különböző oldategyensúlyi vizsgálatok során kapott eredmények alapján a tiotejsav rendkívül erősen képes kötődni a fémionhoz és tiolaktát komplex formában tartja a fémiont már 0,75-ös pH-tól legalább 12,6-os pH-ig. Valószínűleg nagyrészt 2:2 összetételű komplex képződik, de emellett feltehetően 1:1 és 2:3 összetételű komplex is keletkezik. Tehát ha a hidroxikarbonsavak hidroxilcsoportját lecseréljük merkaptocsoportra, akkor egy lényegesen stabilabb komplexek kialakítására képes donoratom készlethez jutunk. Az S donoratom nagy elektronfelhőjéből adódóan, két fémiont is meg tud kötni és feszülésmentes négytagú Ru-S-Ru-S gyűrűt tud kialakítani.

5.2 Vizsgálatok szilárd fázisban

A szilárd fázisú vizsgálatok során a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ és a 2,3-dimerkapto-borostyánkősav reakciójában barna porszerű anyag képződött, amely valószínűleg valamilyen redoxireakció eredménye, ugyanis a ^1H -NMR spektrumában nem látszódnak a p -cimol hidrogénjének jelei. Ennek az értelmezése még további vizsgálatokat igényel.

A tioalmasav és a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ reakciójában képződő komplexet viszont sikerült szilárd formában előállítani és a szerkezetét meghatározni.

A 4.2 fejezet szerint elkészített oldatból narancssárga kristályok és sárga porszerű anyag is kivált. A sárga porszerű anyagot D_2O -ban való oldás után ^1H -NMR módszerrel vizsgáltuk, a kapott spektrumban (22. ábra) az integrálok alapján a fémion és a tiomalát 1:1 arányban van jelen, de körülbelül négyféle kémiai környezetű p -cimol látható és a ligandum hidrogénjei is két különböző kémiai környezetben vannak körülbelül 1:1 arányban. Az egyik tiomalát hidrogénjeinek jele nem fed át a p -cimol izopropil hidrogénjével, így itt a csatolási állandókat (22. ábrán feltüntetve) meg tudtuk határozni és a ligandum valószínű konformációját (22. ábra) meg tudtuk adni. Ez alapján a ligandum karboxilcsoportjai transz helyzetben vannak ebben a komplexben, így feltehetően $(\text{COO}^-, \text{S}^-)$ koordináció valósul meg. Az irodalmi előzményekben említett W(VI)-tiomalát komplexekben is hasonló csatolási állandókat mértek ilyen konformáció megvalósulása esetén. ^[31]



22. ábra. A 4.2 fejezet szerint kapott vizes oldatból kivált sárga porszerű anyag ^1H -NMR spektruma, D_2O -ban. $^3J_{AX} = 3,6 \text{ Hz}$, $^3J_{BX} = 12,5 \text{ Hz}$, $^2J_{AB} = 15,3 \text{ Hz}$.

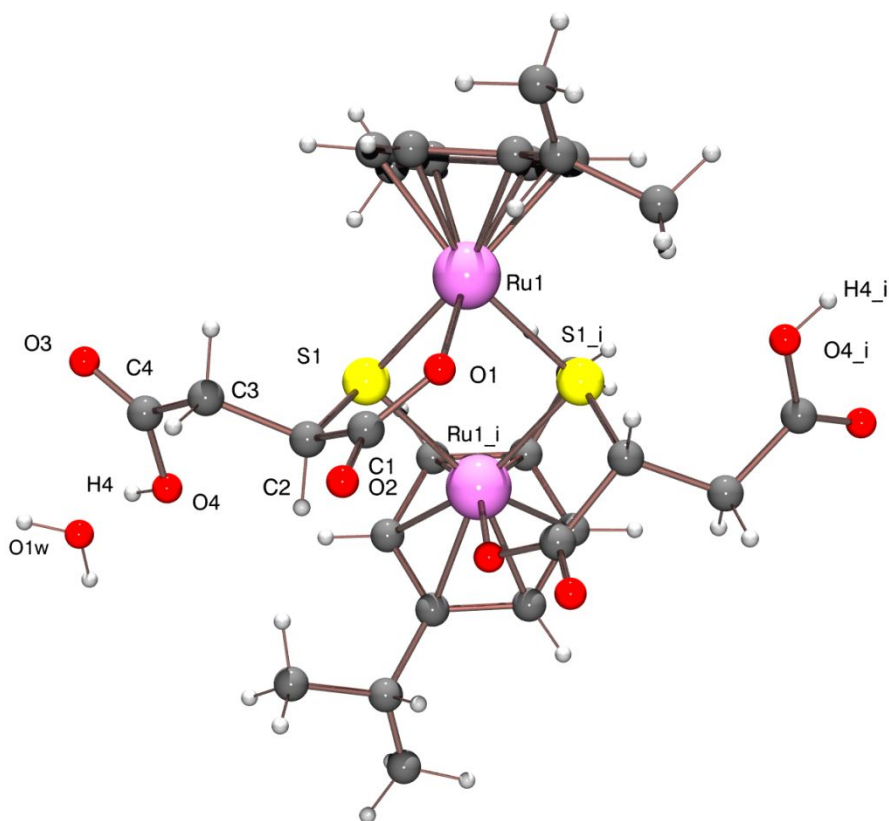
A narancssárga kristályokat röntgendiffrakciós módszerrel vizsgáltuk és meghatároztuk a komplex szerkezetét. A szerkezet a 23. ábrán látható, a krisztallográfiai adatokat a 7. táblázatban, míg a fontosabb kötéstávolságokat és kötésszögeket a 8. táblázatban tüntettük fel.

7. táblázat. A $[\{Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(C_4H_4O_4S)_2] \cdot H_2O$ krisztallográfiai adatai.

Komplex	$[\{Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(C_4H_4O_4S)_2] \cdot H_2O$	
Összegképlet	$C_{28}H_{38}O_9Ru_2S_2$	
Molekulatömeg	784,85 g/mol	
Hőmérséklet	293 K	
Besugárzási hullámhossz	Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)	
Kristályrendszer	monoklin, C2/c	
Tér csoport	-C 2yc	
Elemi cella méretei	a = 17,121 (1) $\text{\AA}$ b = 10,231 (1) $\text{\AA}$ c = 19,264 (1) $\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 108,95^\circ (1)$ $\gamma = 90^\circ$
Elemi cella térfogata	3191,5 (4) $\text{\AA}^3$	
Kristály méretei	0,35 x 0,26 x 0,23 mm	
Z	8	
Sűrűség (számított)	1,671 g/cm 3	
Abszorpciós Koefficiens	1,13 mm $^{-1}$	
F(000)	1632	
Index tartományok	h = [0, 20] k = [-4, 12] l = [-23, 22]	
Gyűjtött reflexiók	3262	
Egyedi reflexiók [I>2 σ (I)]	2725	
Finomított paraméterek száma	199	
R[F 2 >2 σ (F 2)]	0,047	
wR(F 2)	0,159	

8. táblázat. Fontosabb kötésszögek és kötéstávolságok a $[\{Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\}_2(C_4H_4O_4S)_2] \cdot H_2O$ komplexben.

Atompár	Kötéshossz ($\text{\AA}$)	Atompár	Kötéshossz ($\text{\AA}$)	Atompár	Kötéshossz ($\text{\AA}$)
C1-O1	1,290 (6)	C11-Ru1	2,209 (7)	O1-Ru1	2,077 (4)
C1-O2	1,225 (6)	C12-Ru1	2,188 (7)	S1-Ru1	2,3569 (14)
C4-O3	1,181 (9)	C13-Ru1	2,201 (6)	S1 i -Ru1	2,3866 (14)
C4-O4	1,297 (10)	C14-Ru1	2,193 (6)	S1-Ru1 i	2,3866 (14)
C2-S1	1,834 (5)	C15-Ru1	2,162 (6)	Kötés	Kötésszög ($^\circ$)
		C16-Ru1	2,186 (6)	S1-Ru1-S1 i	80,32 (5)
		C(arén)-Ru1 átlag	2,190	Ru1-S1-Ru1 i	99,62 (5)
				O1-Ru1-S1	81,58 (10)
				O1-Ru1-S1 i	90,94 (10)



23. ábra. A $[\{\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimol})\}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{SO}_4)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ röntgendiffrakciós képe.

A 23. ábrán látható, hogy egy-egy tiomalátion a tiolátcsoportján és az α -karboxilátcsoportján keresztül koordinálódik egy-egy fémionhoz két öttagú kelátot képezve, a két egységet pedig a tiolátcsoportok híd donoratomként kötik össze. Így egy négytagú (Ru-S-Ru-S) planáris gyűrű jön létre. A ligandumok szabad karboxilcsoportjai protonált formában vannak jelen, amit a megfelelő C–O kötéshosszak értékei is igazolnak: a C4–O4 kötéshossz határozottan nagyobb (egyes kötésrend), míg a C4–O3 kötéshossz kisebb (kettes kötésrend) a kötődő karboxilát megfelelő értékeinél (C1–O1, C1–O2). A koordinálódó karboxilátcsoportokhoz képest a szabad karboxilcsoportok transz helyzetben vannak, ami az ^1H -NMR spektrumban mért csatolási állandók alapján becsült konformációt alátámasztja. Az elemi cellában még egy vízmolekula is található.

Korábban már állítottak elő hasonló kötésmódú komplexet. Az egyik ilyen előállított komplexben egy-egy D-penicillamin aminocsoportjával és tiolátcsoportjával kötődik egy-egy $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_3)]^{2+}$ -ionhoz, öttagú kelátot alkotva és a két egységet szintén a tiolátcsoportok kötik össze. Az általunk előállított és a penicillamin komplex Ru-S-Ru-S gyűrűjében a kötésszögek és a Ru–S kötéstávolságok megközelítőleg azonosak. ^[39] L-penicillaminnal ugyan ilyen komplexet állítottak elő, de ebben az esetben a fémion $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)]^{2+}$ ion volt. ^[40]

6 Összefoglalás

Jelenleg intenzív kutatás folyik olyan gyógyszerek kifejlesztésére, melyek hatásosan alkalmazhatók a daganatos betegségek kezelésére. Ezek közül egy fontos területet jelenthetnek az átmenetifém komplexek alkalmazásai; egyes Ru(III) vegyületek már a klinikai kipróbálás II. fázisában vannak. Újabb kutatások keretében fémorganikus Ru(II) komplexeket vizsgálnak, melyekben a fémionhoz (N,N), (O,N) vagy (O,O) donoratomú ligandum koordinálódik. A közelmúltban több tanulmány is arról számolt be, hogy az (O,O) donoratomú ligandum egyik oxigénjét kénre cserélve, az előállított félszendvics ruténium(II) komplex rákos sejtekre kifejtett sejt szaporodást gátló hatása lényegesen megnő az oxigén tartalmú analóghoz képest.

Másrészt ezek a vegyületek a szervezetbe bejutva számos oxigén vagy kéndonor biomolekulával léphetnek kölcsönhatásba. Ezen okoknál fogva fontos területet jelent ilyen típusú kismolekulák és a fémorganikus ruténium(II) vegyületek kölcsönhatásának vizsgálata.

Ezért munkám során a potenciálisan rákellenes hatású ruténium(II) komplexek disszociációja során képződő $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ kölcsönhatását vizsgáltam (O,O) donor hidroxikarbonsavakkal (L-almasav, L-borkősav) és (O,S) donor merkaptokarbonsavakkal (DL-tiotejsav, DL-tioalmasav, mezo-2,3-dimerkapto-borostyánkősav). Az oldatfázisú vizsgálatok az almasavas, a borkősavas és a tiotejsavas rendszerekben vezettek eredményre. A másik két rendszer esetében oldatfázisban csapadékképződést tapasztaltunk így ezekkel a ligandumokkal a továbbiakban szilárd fázisú vizsgálatokat végeztünk.

A pH-potenciometriás mérések eredményeit kiértékelve a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – malát rendszerben meghatároztuk a képződő részecskék összetételét és stabilitási állandóit. A kapott modell alapján különböző protonáltságú, 1:1 összetételű részecskék képződnek. A savas pH-án kis mennyiségben képződő $[\text{RuLH}]^+$ összetételű komplexnél (COO^- , OH_{mal}) koordinációt feltételeztünk. Ebből alakul ki a $[\text{RuL}]$ összetételű részecske a szabad karboxilcsoport fémionindukált deprotonálódásával, melynél így (COO^- , COO^- , OH_{mal}) koordináció valószínűsíthető. A $[\text{RuLH}_-1]^-$ összetételű részecske az alkoholos OH csoport deprotonálódásával jön létre, egy (COO^- , COO^- , O_{mal}^-) kötémódú komplexet eredményezve, amely fiziológias pH-án a fémion túlnyomó részét malát komplexben tartja. Ezt a modellt az ESI-MS és a ^1H -NMR eredmények is alátámasztották.

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tartarát rendszer esetében kapott titrálási görbék többféle modellel is jól leírhatók. Ezeket a modelleket az ESI-MS és ^1H -NMR eredményekkel összevetve a legvalószínűbb, hogy 8-as pH-ig 1:1 aránynál nagy mennyiségben a malát komplexekhez hasonló, 1:1 összetételű részecskék képződnek, azzal a különbséggel, hogy a

$[\text{RuLH}]^+$ összetételű tartarát komplexben (COO^- , OH_{tart} , OH_{tart}) kötésmód megvalósulása a valószínűbb. Majd lúgos pH-án egy $[\text{Ru}_2\text{L}_2\text{H}_{-4}]^{4-}$ összetételű részecske képződik, amely még 11-es pH fölött is megakadályozza a fémion hidrolízisét. Ezen komplexek mellett 1:1 aránynál csak kis mennyiségben, de fémionfelesleg esetén nagy koncentrációban képződnek különböző protonáltságú 2:1 összetételű részecskék is.

A $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ – tiolaktát rendszer oldategyensúlyi vizsgálata során mind a négy alkalmazott módszer alapján (pH-metria, UV-VIS spektrofotometria, ^1H -NMR, ESI-MS) azt tapasztaltuk, hogy a tiolaktátion rendkívül erősen képes megkötni a fémiont, lényegében a $0,75 < \text{pH} < 12,6$ tartományban. Az ESI-MS eredmények alapján a legnagyobb mennyiségben képződő komplex $[\text{Ru}_2\text{L}_2]$ összetételű. A szerkezete valószínűleg olyan, mint a röntgendiffrakcióval meghatározott tiomalát komplexnek.

A szilárd fázisú vizsgálatok során a fémion – mezo-2,3-dimerkapto-borostyánkősav rendszerben nem tudtunk értékelhető eredményeket elérni. Viszont a $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})\text{Cl}_2]_2$ és a tioalmasav reakciójában képződő dimer komplexből sikerült egykristályt növesztetni és szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel meghatározni. A molekulában egy-egy tiomalátion (COO^- , S^-) koordinációval kötődik egy-egy fémionhoz és a két egységet a tiolátcsoportok kötik össze egy négytagú planáris Ru-S-Ru-S gyűrűt képezve, miközben a ligandumok szabad karboxilcsoportjai protonált formában vannak jelen.

Az eredményeink alapján a merkaptó-karbonsavakkal képződő $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimol})]^{2+}$ komplexek stabilitása lényegesen nagyobbnak bizonyult, mint a hidroxikarbonsavakkal képződő komplexeké. Továbbá a szerkezetükben is jelentős különbségek mutatkoznak. Az S donoratomb nagy elektronfelhőjéből adódóan, két fémiont is meg tud kötni és feszülésmentes négytagú Ru-S-Ru-S gyűrűt tud kialakítani, így a merkaptó-karbonsav rendszerekben az ilyen típusú dimerek keletkezése a kedvezményezett. Ezzel szemben a hidroxokarbonsavak esetében a (COO^- , COO^- , O^-) koordináció a meghatározó fiziológiás pH-án.

7 Irodalomjegyzék

- [1] P. C. A. Bruijninx, P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.*, **(2009)** 61, p: 1-51.
- [2] J. M. Rademaker-Lakhai, D. van Den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen, J. H. M. Schellens, *Clin. Cancer Res.* **(2004)** 10, p: 3717-3727.
- [3] C. G. Hartinger, S. Zorbas-Seifried, M. A. Jakupec, B. Kynast, H. Zorbas, B. K. Keppler, *J. Inorg. Biochem.* **(2006)** 100, p: 891-904.
- [4] A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernandez, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F. P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. J. Sadler, *J. Med. Chem.*, **(2006)** 49, p: 6858-6868.
- [5] F. Wang, H. Chen, S. Parsons, I. D. H. Oswald, J. E. Davidson, P. J. Sadler, *Chem. Eur. J.*, **(2003)** 9, p: 5810-5820.
- [6] L. Bíró, P. Buglyó, E. Farkas, *Dalton Trans.*, **(2012)** 41, p: 285-291.
- [7] L. Bíró, E. Farkas, P. Buglyó, *Dalton Trans.*, **(2010)** 39, p: 10272-10278.
- [8] Hüse Dániel, *TDK dolgozat*, Debreceni Egyetem TEK **(2010)**.
- [9] L. Bíró, D. Hüse, A. Cs. Bényei, P. Buglyó, *J. Inorg. Biochem.*, **(2012)** 116, p: 116-125.
- [10] http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_human_blood_components.
- [11] E. Oblak, T. M. Lachowicz, K. Waszkiewicz, J. Kuduk-Jaworska, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **(2003)** 8, p: 1005-1011.
- [12] T. Kiss, P. Buglyó, G. Micera, A. Dessi, D. Sanna, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **(1993)** p: 1849-1855.
- [13] Q.-X. Liu, L.-B. Ni, F.-P. Liang, Z.-H. Zhou, H.-L. Wan, *Polyhedron*, **(2009)** 28, p: 917-922.
- [14] R.-H. Zhang, Q.-M. Hong, J.-M. Yang, H.-L. Zhang, G. M. Blackburn, Zhao-Hui Zhou, *Inorg. Chim. Acta*, **(2009)** 362, p: 2643-2649.
- [15] T. J. Strathmann, S. C. B. Myneni, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **(2004)** 68, p: 3441-3458.
- [16] R. E. Tapscott, R. L. Belford, I. C. Paul, *Coord. Chem. Rev.*, **(1969)** 4, p: 323-359.
- [17] F. R. Venema, J. A. Peters, H. v. Bekkum, *Inorg. Chim. Acta*, **(1992)** 191, p: 261-269.
- [18] T. Kiss, P. Buglyó, D. Sanna, G. Micera, P. Decock, D. Dewaele, *Inorg. Chim. Acta*, **(1995)** 239, p: 145-153.
- [19] L. Johansson, *Acta Chem. Scand.*, **(1980)** A34, p: 495-506.
- [20] X. Chen, W. Chen, Y. Jiang, L. Jia, X. Wang, *Microchem. J.*, **(1998)** 59, p: 427-436.
- [21] P. K. Tandon, A. K. Singh, R. Baboo, S. Kumar, A. K. Saxena, M. P. Singh, *Oxid. Commun.*, **(2005)** 28, p: 611-620.
- [22] A. Salvini, P. Frediani, E. Rivalta, *Inorg. Chim. Acta*, **(2003)** 351, p: 225-234.
- [23] W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. L. Kuznetsov, R. O. John, C. Bartel, M. A. Jakupec, V. B. Arion, B. K. Keppler, *Organometallics*, **(2009)** 28, p: 4249-4251.
- [24] R. Hudej, J. Kljun, W. Kandioller, U. Repnik, B. Turk, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, D. Miklavčič, I. Turel, *Organometallics*, **(2012)** 31, p: 5867-5874.
- [25] F. Wang, H. Chen, J. A. Parkinson, P. del S. Murdoch, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.*, **(2002)** 41, p: 4509-4523.
- [26] F. Wang, J. Xu, A. Habtemariam, J. Bella, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.*, **(2005)** 127, p: 17734-17743.
- [27] W. Hu, Q. Luo, X. Ma, K. Wu, J. Liu, Y. Chen, S. Xiong, J. Wang, P. J. Sadler, F. Wang, *Chem. Eur. J.*, **(2009)** 15, p: 6586-6594.
- [28] H. F. De Brabander, A. M. Geominne, L. C. Van Poucke, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **(1975)** 37, p: 799-803.
- [29] S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.*, **(1996)** 151, p: 11-12.
- [30] R. Staník, J. Světlík, I. Benkovský, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **(2012)** 293, p: 545-554.
- [31] M. M. Caldeira, V. M. S. Gil, *Can. J. Chem.*, **(1984)** 62, p: 2094-2100.

- [32] M. A. Bennet, A. K. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **(1974)** p: 233.
- [33] L. Zékány, I. Nagypál, in *Computational Methods for the Determination of Stability Constants*, ed.: D. Leggett, Plenum Press, New York, **(1985)**.
- [34] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **(1985)** p: 1195.
- [35] Burger Kálmán, *Az analitikai kémia alapjai*, Semmelweis Kiadó, Budapest, **(1999)**.
- [36] Török J., Kéki S., Deák Gy, Zsuga M, *Műanyag és gumi*, **(2005)** 42, p: 8.
- [37] L. L. G. Justino, M. L. Ramos, M. M. Caldeira, V. M. S. Gil, *Inorg. Chim. Acta.*, **(2003)** 356, p: 179-186.
- [38] F. Giannini, J. Furrer, A.-F. Ibaño, G. Süss-Fink, B. Therrien, O. Zava, M. Baquie, P. J. Dyson, P. Štěpnička, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **(2012)** 17, p: 951-960.
- [39] G. Capper, D. L. Davies, J. Fawcett, D. R. Russell, *Acta. Cryst.*, **(1995)** C51, p: 578-580.
- [40] W. S. Sheldrick, S. Heeb, *J. Organomet. Chem.*, **(1989)** 377, p: 357-366.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Buglyó Péter* egyetemi docensnek a munkám során nyújtott segítségéért.

Köszönöm *Bíró Linda* PhD hallgatónak a munkám során adott hasznos tanácsait.

Köszönöm *Godó Attilának* az NMR mérések során nyújtott segítségét.

Köszönet illeti *Dr. Bényei Attila* egyetemi docenst a röntgendiffrakciós mérésekért.

Köszönöm *Dr. Nagy Lajos* egyetemi adjunktusnak az ESI-MS mérésekben nyújtott segítségét.

Köszönöm *Hüse Ilona* vegyésztechnikusnak gyakorlati segítségét, tanácsait és hogy sokéves tapasztalatát megosztotta velem.

A munka az OTKA (K76142) és a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 pályázatok társfinanszírozásával készült.

A dolgozat OTDK-án való bemutatását a TÁMOP-4.2.2/B-10/-1-2010-0024 projekt anyagi támogatása biztosította.