



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

TDK DOLGOZAT

**Fémionok versengése a monenzin A fémkötő
helyeiért**

KÉSZÍTETTE:

KIS MÁTÉ LEVENTE

Vegyész MSc szak

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Gyurcsik Béla, egyetemi docens

Hajdu Bálint, PhD hallgató

Szeged

2022

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés.....	2
2	Irodalmi áttekintés	3
2.1	Monenzin A és az egyszeresen pozitív töltésű fémionok kölcsönhatása.....	4
2.2	Monenzin A és a kétszeresen pozitív töltésű fémionok kölcsönhatása	6
2.3	Monenzin A és a háromszorosan pozitív töltésű ionok kölcsönhatása.....	9
2.4	Kompetíciós reakciók	10
3	Célkitűzés	12
4	Felhasznált anyagok és kísérleti módszerek.....	13
4.1	Fémsó oldatok	13
4.2	Cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia.....	14
4.3	CD spektrumok kiértékelése mátrix rang analízis (MRA) segítségével.....	15
5	Eredmények	16
5.1	Ni(II)-Monenzin A kölcsönhatások vizsgálata.....	16
5.2	Kompetíció vizsgálata egyértékű és kétértékű fémionok között monenzin A jelenlétében.....	20
5.3	Kompetíció vizsgálata kétértékű fémionok között monenzin A jelenlétében..	24
5.3.1	Co(II) ionok kompetíciója Zn(II), Mg(II) és Ca(II) ionokkal	24
6	Összefoglalás	29
7	Irodalomjegyzék	31
8	Köszönetnyilvánítás	35

1 Bevezetés

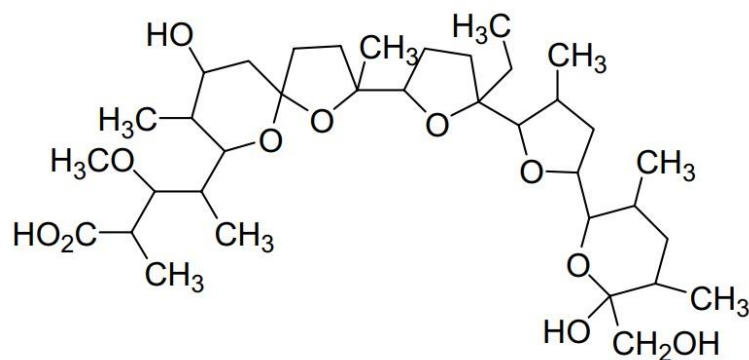
Az antibiotikum-típusú gyógyszerek alkalmasak mikroorganizmusok elpusztítására vagy a szaporodásuk megfékezésére. Hatásuk a mikrobiális életfolyamatok pl. sejtfalszintézis, fehérjeszintézis gátlásán alapul. Számos lehetőség létezik az antibiotikumok csoportosítására. Az előállításuk alapján lehetnek természetes antibiotikumok, melyeket pl. valamely penészgomba termel, illetve az ember által előállított mesterséges antibiotikumok. Az első és legismertebb természetes antibiotikum a penicillin volt, melyet 1928-ban Fleming fedezett fel, ezt a *Penicillium notatum* nevű penészgomba termeli. A baktériumok ellenállónak válhatnak az antibiotikumokkal szemben, ezt rezisztenciának nevezzük. A rezisztencia kialakulhat mutáció által, vagy a baktérium termelhet olyan enzimet, mely az adott antibiotikum molekulát lebontja. A rezisztencia kialakulásának egyik fő oka az antibiotikumok nem megfelelő és mértéktelen használata. Az antibiotikum pozitív egészségügyi hatásuk mellett mellékhatásokat is előidézhetnek. Ilyenek lehetnek jellemzően pl. az allergiás reakciók vagy a bélflóra károsodása. A fentiek miatt az antibiotikumok fejlesztése napjainkban is igen fontos, viszont kutatásuk pénz-, és időigényes folyamat.

A monenzin A egy ionofór természetes antibiotikum. Poliéter típusú vegyület melyet a *Streptomyces cinnamomensis* nevű baktérium termel. Fő felhasználási területe az állattenyésztés, jellemzően a baromfi, illetve szarvasmarha-tenyésztésben alkalmazzák az 1970-es évek óta. Antibiotikus hatása annak köszönhető, hogy a molekula egyszerre lipofil és hidrophil karakterű. Emiatt a belső hidrophil üregében egyértékű fémionokat tud megkötni majd átjuttatni a sejtmembránon keresztül. Ezáltal felborítja a sejtek fémion-háztartását, sejthalált idézve elő.

Mind a mai napig számos kérdést válaszoltak meg a monenzin A antibiotikus hatásait illetően, de sokkal kevesebb ismert oldatkémiai viselkedését illetően. Az egyik fontos kérdés, melyet az irodalomban még nem tanulmányoztak, a fémionok versengése egymással a monenzin A kötőhelyeiért. Újabban tanulmányozzák a monenzin A két-, és háromértékű fémionokkal alkotott komplexeit is. Ezekbe a vizsgálatokba kapcsolódott be kutatócsoportunk is. Ahhoz, hogy az élő szervezetben kompetíció léphessen fel az egy-, és kétértékű fémionok között, a kétértékű fémionoknak elég stabilis komplexet kell képezniük, ellensúlyozandó, hogy a szervezetben az egyértékű fémionok akár több nagyságrenddel nagyobb koncentrációban vannak jelen, mint a kétértékű fémionok. Ezen folyamatok jobb megismeréséhez szerettem volna hozzájárulni kutatómunkám során.

2 Irodalmi áttekintés

A monenzin A egy poliéter típusú ionofór vegyület amelynek szerkezetét (1. ábra) elsőként Agtarap és munkatársai határozták meg 1967-ben [1]. A molekula bioszintézisének módszerét 1973-ban Day és munkatársai, a teljes szintézis lépéseit pedig 1979-ben Kishi és munkatársai publikálták [2] [3] [4] [5].



1. ábra: A monenzin A szerkezeti képlete [6].

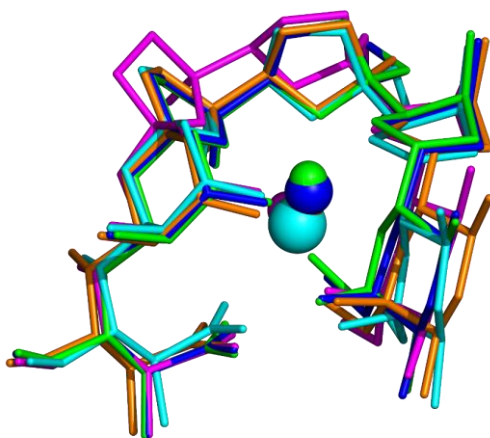
A molekulában 3 tetrahydrofuran és 2 tetrahidropirán gyűrű található. A szénláncot 26 szénatom alkotja, melyből 17 királis. A molekula kvázi gyűrűs szerkezetet alakít ki a láncvégi karbonil-, és az alkoholos hidroxilcsoport közötti hidrogénkötés révén. Így egy olyan üreget képez, melybe fémionok koordinálódhatnak. Az üreg belső része az oxigénatomok jelenléte miatt hidofil, míg a külső rész a jelenlévő alkil láncok miatt lipofil jellegű. Az antibiotikus hatása abban nyilvánul meg, hogy lipidoldékonysága miatt a molekula átjuthat a sejtmembránon, illetve így kationokat szállíthat a sejtmembrán egyik oldaláról a másikra. Az effajta iontranszport miatt a baktériumsejtek fémionháztartása felborulhat, ami sejthalálhoz vezethet [7] [8]. Annak érdekében, hogy hatékonyságát növeljék, a molekulát különféle funkciós csoportokkal módosították [9] [10].

A monenzin A nátrium sóját antibiotikumként használják a baromfitenyésztésben különféle bél-, illetve vesebetegségek (Coccidiosis) kezelésére már közel 50 éve [11]. Mindemellett a szarvasmarha tenyésztésben is jelentős szerepet tölt be, ugyanis a ketózis mértékét csökkenti. A ketózis az ellés utáni eltelt egy hónapban jelentkezik, jellemző tünetei a testsúlycsökkenés illetve a szerény tejhozam. A folyamat során a vérben megnő ketonvegyületek koncentrációja (pl. aceton, acetecetsav, béta-hidroxivajsav). Nem képződik annyi energia a szervezetben, mint amennyi felhasználódik, így pótlásként a szervezet elkezdi lebontani a zsírtartalékokat, ami testsúlycsökkenés formájában nyilvánul meg [12] [13]. Mindemellett a monenzin A rákellenes hatását is igazolták [14].

2.1 Monenzin A és az egyszeresen pozitív töltésű fémionok kölcsönhatása

A monenzin A antibakteriális hatásainak igazolása érdekében számos módon tanulmányozták azt, hogy miként hat kölcsön egyszeresen pozitív ionokkal. Mivel a monenzin és a különböző ionokkal alkotott sói vízben rosszul, ellenben szerves oldószerekben (pl. metanol, acetonitril, dimetilformamid) jól oldódnak, így előállításuk és vizsgálatuk célszerű ilyen oldószerekben. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a monenzin A komplexképzése a karboxilcsoport deprotonálódása révén lehetséges [15].

Számos egyszeresen pozitív fémionnal alkotott monenzin A komplexet vizsgáltak röntgen krisztallográfiás és NMR módszerrel [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22]. Ezek alapján a monenzin A az Ag^+ , Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ fémionokkal 1:1 arányú töltéssemleges komplexeket képez (2. ábra). Mindegyik esetben a fémion a molekula üregében helyezkedik el oktaédres geometriájú komplexet kialakítva. A fémionok koordinációs szféráját oxigénatomok töltik ki. Mindezek mellett a komplex stabilizációjához a molekula két végén lévő funkciós csoportok között kialakuló hidrogénkötések is hozzájárulnak.



2. ábra: A különböző egyértékű kationokkal alkotott monenzin A komplexek kristályszerkezete. A gömbök jelképezik az ionokat, ahol a narancs: Ag^+ , zöld: Li^+ , kék: Na^+ , türkiz: K^+ , illetve rózsaszín: Rb^+ -ion. Látható, hogy a kristályszerkezetek nagymértékű hasonlóságot mutatnak. Az ábra elkészítéséhez a PYMOL programot használtuk [15] [17] [18] [19] [20] [21].

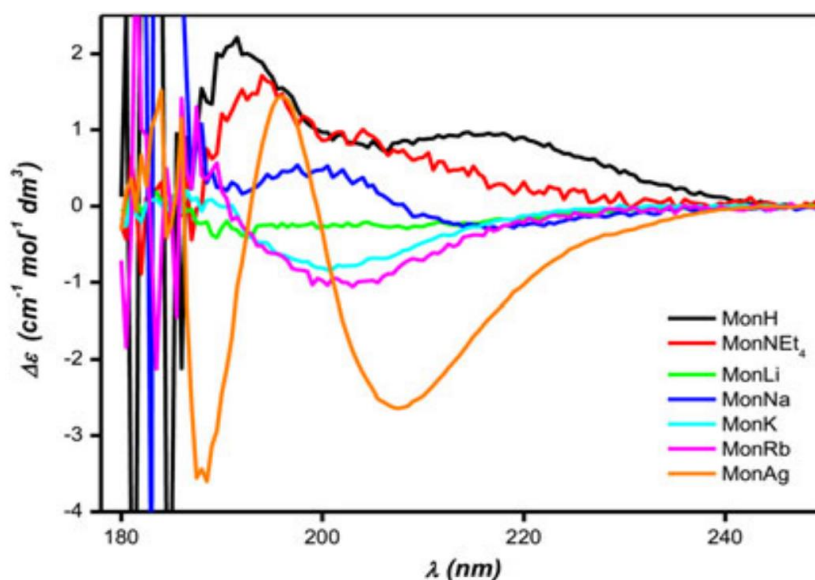
A monenzin A különféle kationokkal kialakított komplexeinek stabilitása csökkenő tendenciát mutat az $\text{Ag}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Li}^+ \sim \text{Cs}^+$ sorrendben (1. táblázat) [23] [24].

1. táblázat: A monenzin A egyszeres pozitív töltésű kationokkal képzett komplexeinek stabilitási állandói 25°C-on különféle szerves oldószerekben. A MeOH a metanolt, a DMF az N,N-dimetilformamidot, a DMSO pedig a dimetil-szulfoxidot jelenti [24].

	MeOH	DMF	DMSO
Részecske	$\log\beta$	$\log\beta$	$\log\beta$
MonAg	7,8	10,0	5,8
MonNa	6,3	8,9	5,7
MonK	4,9	7,3	5,0
MonRb	4,2	6,2	4,3
MonLi	3,6	5,9	3,7
MonCs	3,5	4,6	3,2

A vizsgálati módszerek közül, melyeket korábban a monenzin A fémkomplexeinek tanulmányozására alkalmaztak, különös jelentőséggel bír a cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia. Ezekhez a vizsgálatokhoz ugyanis nem szükséges különleges körülmény, illetve a mérések nem igényelnek jelentős mintamennyiséget és időt.

A kutatócsoportunkban korábban már végeztek CD méréseket az UV hullámhossz-tartományban [25]. A monenzin A deprotonálását tetraetil-ammónium-hidroxid hozzáadásával érték el.

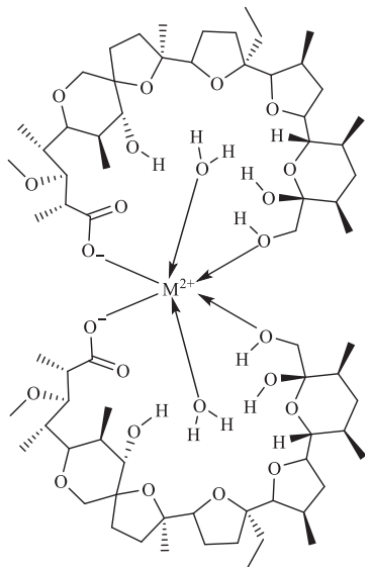


3. ábra: A protonált és deprotonált monenzin A illetve a különféle egyértékű kationokkal alkotott komplexek CD spektruma 180-250 nm tartományban. A mérésekhez 0,2 mm-es küvettát használtak [25].

A 3. ábra alapján megfigyelhető, hogy a spektrumok alakja függ a kation minőségétől, annak ellenére, hogy a komplexek kristályszerkezetei nagymértékben hasonlóak. Mindemellett látható, hogy ~ 192 nm-nél kisebb hullámhosszak esetén a jel nagyon zajos. Ennek oka a metanol nagy fényelnyelése ilyen körülmények között.

2.2 Monenzin A és a kétszeresen pozitív töltésű fémionok kölcsönhatása

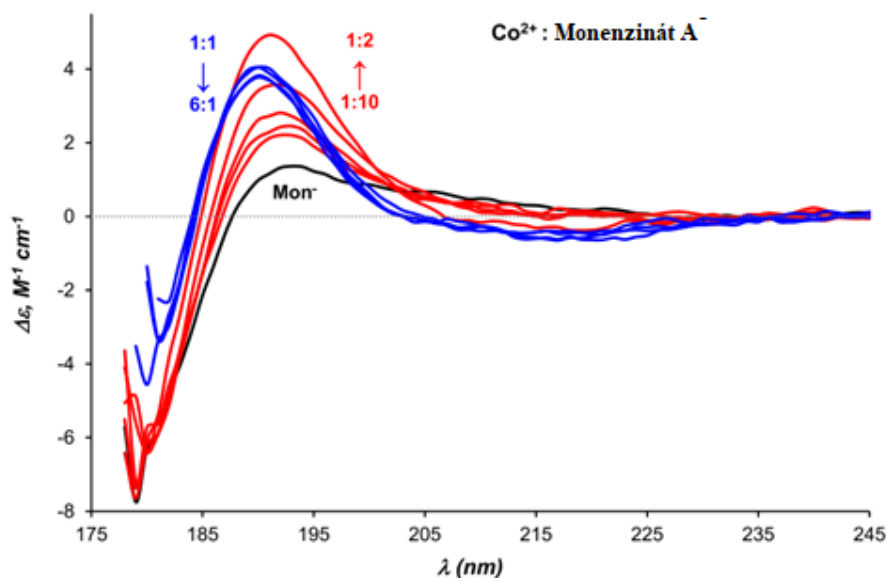
A kétszeresen pozitív ionokkal a koordináció a fentiekben leírtaktól eltérő módon történik. Ezen fémionokkal kétféle komplex képződik, melyek összetétele függ a kiindulási fémion-ligandum mólaránytól. Ha ez az arány 1:2, azaz több a ligandum, mint a fémion, akkor a fémionhoz két monenzinát A anion kapcsolódik, így képződik a töltéssemleges komplex, melynek összegképlete: $[M(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (M különféle kétszeresen pozitív töltésű fémion, Mon^- pedig a monenzinát A aniont jelenti). A fémionok két axiális helyzetű koordinációs helyét a két monenzinát A anion belső üregében található vízmolekula tölti be (4. ábra). A fémion körüli ekvatoriális koordinációs helyeket pedig a monenzinát A anionok molekulavégi alkoholos hidroxil-, illetve karboxilcsoportjai töltik be. Ezen megállapításokat röntgen-kristallográfiás vizsgálatok igazolják [26] [27] [28].



4. ábra: A kétszeresen pozitív töltésű fémionhoz koordinálódó két monenzinát A anion sematikus szerkezete. A $[M(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ összegképletű komplex töltéssemleges [29].

Abban az esetben, ha a fémion:ligandum kiindulási mólarány 1:1, akkor pozitív töltésű $[M(\text{Mon})(\text{H}_2\text{O})]^+$ komplexek képződése kedvezményezett. Ezen 1:1 arányú komplexek létezését eddig csak oldatfázisban igazolták, kristályos formában ezeket még nem sikerült előállítani [29] [30].

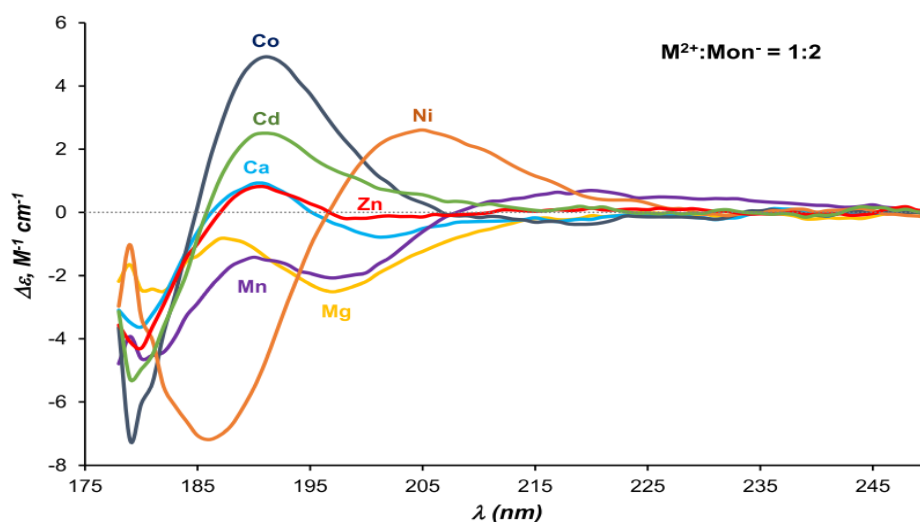
Számos kétértékű fémionnal képzett monenzin A komplexet már tanulmányoztak különféle módszerekkel pl. röntgen-kristallográfia, tömegspektroszkópia stb., de kutatócsoportunk elsőként tanulmányozta CD spektroszkópiával a komplexképződés egyensúlyi viszonyait a módszer korábbiakban említett előnyei miatt [29]. Csoportunk a korábbiakban az UV hullámhossz-tartományban vizsgálta a különböző kétértékű fémionokkal alkotott monenzin A komplexeket metanolos oldatban.



5. ábra: A Co(II)–monenzin A rendszerben fémion:ligandum arány szerint változó moláris UV-CD spektrumok a 175-245 nm hullámhossz-tartományban. Látható, hogy az ML^+ , illetve az ML_2 komplexek spektruma eltérő. Az ML_2 típusú komplex képződését a piros görbék változása mutatja ligandum felesleg alkalmazása közben: ezen rendszerekben a fémion:ligandum arány 1:10 aránytól 1:2 arányig változik. Az ML komplex képződését a kék görbék reprezentálják, a fémion:ligandum arány itt 1:1-től egészen 6:1-ig változik. A fekete görbe a fémion nélküli monenzinát A anion moláris UV-CD spektrumát jelöli [29].

Az 5. ábra alapján látható, hogy a spektrumok alakja folyamatosan változik a fémion nélküli monenzinát A anion UV-CD spektrumától kezdve egészen az 1:2 fémion-ligandum arányú spektrumig. Az ML^+ komplexeket reprezentáló spektrumok esetén nem történik szembetűnő változás. Ahhoz, hogy a spektrumokat 180 nm alatt is értelmezni lehessen, ezen mérésekhez 0,014 mm úthosszú küvettát alkalmaztak az oldószer (metanol) jelentős elnyelése miatt az UV hullámhossz-tartományban. A monenzin A metanolos oldatához a deprotonálódás elősegítése végett 1 ekvivalens tetraetil-ammónium-hidroxidot adtak az oldathoz. Ennek hatására a monenzin A karboxilcsoportjáról leszakadó proton a hidroxidionnal vizet képez. Emellett ezen típusú bázis alkalmazásának előnye, hogy a

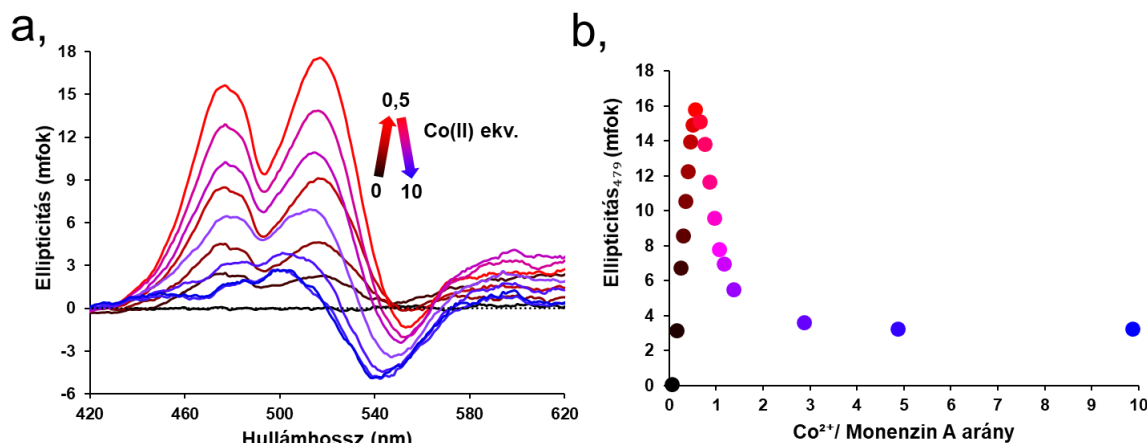
tetraetil-ammónium kation mérete túl nagy ahhoz, hogy a monenzin A üregébe koordinálódjon, így ott nem tudja a vízmolekulát helyettesíteni. A vízmolekula a kialakuló ML_2 komplexben axiális ligandumként szolgál. A 6. ábrán jól látható az is, hogy a spektrumok alakja jelentősen eltér a kation minőségétől függően.



6. ábra: Kétértékű fémionokkal alkotott monenzin A ML_2 komplexek moláris CD spektrumai [29].

Az UV hullámhossz-tartományban többek között a metanol nagymértékű fényelnyelése következtében a jelentős háttérzaj megnehezíti a mérések kiértékelését. Továbbá a monenzin A saját CD spektruma is paraméterként szerepel a kiértékelések során. Ugyanakkor színes komplexek esetén a látható fény hullámhossz-tartománya is alkalmas lehet ezek vizsgálatára. A látható fény hullámhossz-tartományában történő vizsgálatok előnye, hogy csak a kialakuló ML^+ illetve ML_2 komplexek eredményeznek CD jelet, hiszen a ligandumnak önmagában itt nincs elnyelése, így CD spektruma sem, és az alkalmazott fémek sem mutatnak optikai aktivitást. Kutatócsoportunkban az újabb vizsgálatainkat ezen tartományban végeztük el [31]. A méréseink során 1 ekvivalens tetrametil-ammónium-hidroxidot (TMAOH) alkalmaztunk a monenzin A karboxilcsoportjának deprotonálása céljából. Az így elkészített ligandumoldathoz $Co(ClO_4)_2$ oldatot adagoltunk pontonként.

A titrálás során a spektrumokon jelentős pozitív helyi maximumok jelentek meg 479 és 519 nm-en, mely csúcsok a biszkomplexhez rendelhetők. Jól látható a 7. ábrán, hogy 0,5 ekvivalens Co^{2+} hozzáadásáig ezen lokális maximumok intenzitása növekvő tendenciát mutat, majd további kobalt(II) adagolás hatására csökkenni kezd. Felesleg fémion hatására a monokomplex képződése a kedvezményezett, amelyre az 540 nm-en található lokális minimum jellemző.



7. ábra: a, 10 mM MonH + 1 ekv. TMAOH rendszer CD spektrumai a $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ oldat adagolása során metanolos közegben; b, 479 nm-en mért ellipticitás értékek a Co^{2+} /Monenzin A arány függvényében [31].

A stabilitási állandókat a PSEQUAD program segítségével határoztuk meg (2. táblázat), mind az UV, mind a látható fény hullámhossz-tartományában [32].

2. táblázat: A PSEQUAD program segítségével a fény UV tartományában meghatározott stabilitási állandók értékei. A zárójelben található számok a hibák értékeit reprezentálják, a * esetén a hiba értéke kiugróan nagy [29].

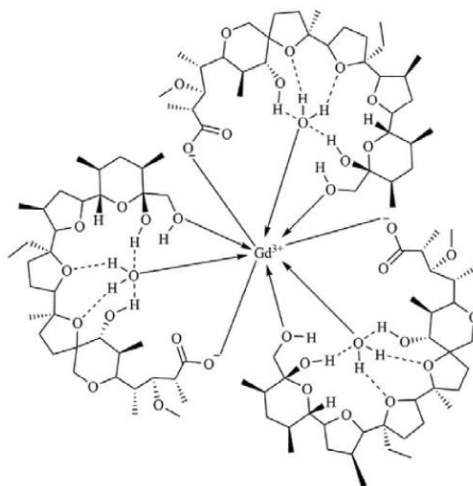
	Mn^{2+}	Co^{2+}	Ni^{2+}	Zn^{2+}	Cd^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}
$\lg\beta$ (ML)	4,8 (0,2)	5,9 (0,5) 5,66 (0,02) [31]	16,0 (0,3)	6,7 (0,6)	0,9 (*)	4,9 (0,4)	3,3 (0,2)
$\lg\beta$ (ML ₂)	7,8 (0,3)	10,2 (0,8) 9,44 (0,03) [31]	24,5 (0,5)	12,1 (1,0)	4,8 (0,2)	7,4 (0,4)	4,7 (*)

Jól látható, hogy a Ni^{2+} -ionnal alkotott monenzin A komplex a legnagyobb stabilitású. Az ML₂ komplexek esetén a kationtól függően azok stabilitása a következő sorrendben változik: $\text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Co}^{2+} \sim \text{Mg}^{2+} \sim \text{Mn}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$. A monokomplexek esetén is hasonló tendencia állítható fel: $\text{Ni}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Co}^{2+} \sim \text{Mg}^{2+} \sim \text{Mn}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$. Mindemellett látható, hogy a Co^{2+} esetén nagyobb precizitással sikerült a látható fény hullámhossz-tartományában meghatározni a stabilitási állandó értékét [31].

2.3 Monenzin A és a háromszorosan pozitív töltésű ionok kölcsönhatása

A monenzin A kölcsönhatásáról a háromszorosan pozitív töltésű ionokkal csak kevés publikáció található az irodalomban. Jellemzően ezen komplexekben a fémion valamilyen ritkaföldfém (pl. Gd^{3+} , La^{3+} , Nd^{3+}). Ebben az esetben a koordináció a kétértékű fémionokhoz

hasznló: nagy ligandumfelesleg hatására egy semleges töltésű $[M(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ összegképletű komplex képződik (8. ábra). Ha a kiindulási fémion:ligandum mólarány 1:2 akkor oldatban egy pozitív töltésű $[M(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ összegképletű komplex képződése a jellemző, míg ha ez az arány 1:1, akkor a domináns részecske egy kétszeresen pozitív töltésű $[M(\text{Mon})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ komplex [33] [34].

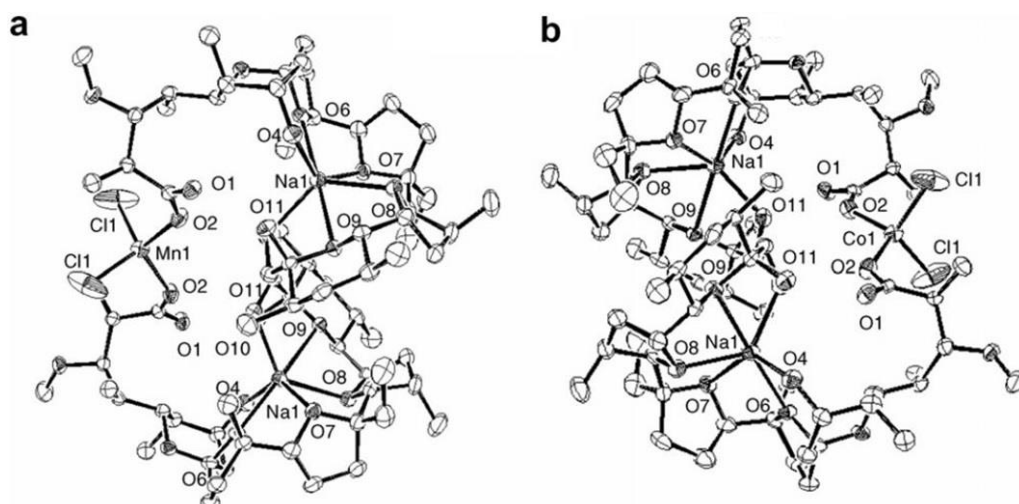


8. ábra: A töltéssemleges $[M(\text{Mon})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ összegképletű komplex sematikus szerkezete. A fémionhoz láthatóan 3 monenzinát A anion koordinálódik a terminális funkciós csoportokon, illetve a központi vízmolekulán keresztül. Az ábrán példaként a Gd^{3+} komplex látható [34].

Ebben az esetben is csak a töltéssemleges komplexet sikerült előállítani szilárd formában és tanulmányozni számos módszerrel (pl. ESI-MS, IR) [33] [34].

2.4 Kompetíciós reakciók

A kétértékű fémionokkal kialakult komplexek szerkezete az eddig ismert szilárd kristályokban jelentősen eltér attól függően, hogy a monenzin A protonált formájából vagy a nátriummal alkotott sójából indultak ki. Nátriumion jelenlétében ugyanis a kétértékű fémion környezete megváltozik. A protonált ligandumból kiindulva a korábbiakban említett módon a fémion körül oktaéderez geometria alakul ki, melyben a koordinációs helyeket a ligandum terminális funkciós csoportjai és a ligandumok üregében található vízmolekulák töltik ki. Ugyanakkor a nátriumion helyettesíti az üregben található vízmolekulát, és ezáltal a kialakuló komplexben a kétértékű fémion tetraéderez szerkezetű lesz. Ennek koordinációs szférájában a funkciós csoportok közül csak a karboxilcsoport található meg, a maradék két helyet pedig valamely ellenion, pl. kloridion tölti be (9. ábra).



9. ábra: A kétértékű fémionokkal alkotott nátrium-monenzinát komplexek kristályszerkezetei, melynek összegképlete: $M(\text{MonNa})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ahol M az a panelen a Mn(II), a b panelen a Co(II) fémiont jelöli. Az ellenion mindkét komplex esetén a kloridion [28].

A kristályszerkezetekből jól látható, hogy a nátriumion a monenzin A üregébe koordinálódik mindkét esetben. A nátriumion körül 6 oxigénatom egy erősen torzult oktaéderes geometriát alakít ki, míg a mangán(II) és a kobalt(II) körül enyhén torzult tetraéderes geometria figyelhető meg [6]. A réz(II)-ionokkal alkotott komplex a koordinációs számokat és a koordinálódó donoratomok minőségét tekintve a fentiekhez hasonló, viszont itt a ligandumtér stabilizáció miatt síknégyzetes geometria alakul ki a réz(II)-ion körül [35].

A nátriumsó komplexében a két ellenion részvételével kialakult koordináció feltehetően kisebb stabilitást eredményez a kétértékű fémionok számára a monenzin A oktaéderes komplexeihez képest. Az egy-, és kétértékű fémionok között tehát kompetíció várható, ami befolyásolhatja az iontranszportot a sejtmembránon keresztül.

3 Célkitűzés

Kutatócsoportunk a korábbiakban részletesen vizsgálta mind az egyértékű, mind a kétértékű fémionok és a monenzin A közötti kölcsönhatásokat. Korábbi méréseink alapján vizsgálatainkat a látható fény hullámhossz-tartományában végezzük el. Az általam már vizsgált kobalt(II), és a vizsgálni kívánt nikkel(II) komplexek ezen tartományban intenzív cirkuláris dikroizmus (CD) jelet eredményeznek. Az UV-tartománnyal szemben előnyt jelent, hogy itt az oldószernek és a monenzin A molekulának sincs abszorbanciája, és így CD jele sem, így ez nem nehezíti meg a kiértékelést.

Dolgozatomban elsőként azt tűztem ki célul, hogy tanulmányozzam a monenzin A és a Ni(II)-ion közötti kölcsönhatásokat. Mivel a Ni(II)-ionnal alkotott komplexek nem csak a fény látható tartományában eredményeznek CD jelet, így méréseinket kiterjeszthetjük a közeli infravörös tartományra is egy új detektor beszerzése után.

Mindemellett célom volt, hogy tanulmányozzam a különféle fémionok közötti versengést a monenzin A komplexképződése során. A szakirodalomban efféle vizsgálatok még nem történtek. A fémionok kompetíciója révén egyrészt a színtelen ionokkal alkotott monenzin A komplexek is vizsgálhatók. Kompetíciós vizsgálataim első részében az egyértékű fémionok versengését tanulmányozom a kétértékű fémionokkal nátrium- és kobalt(II)-ionok alkalmazásával. A második részben pedig a kétértékű fémionok közötti versengést tanulmányozom kobalt(II), illetve cink(II), magnézium(II) vagy kalcium(II)-ionokon keresztül.

Ezen mérések alapján megfigyelhetem a fémionok egymás koordinációjára gyakorolt hatását, valamint meghatározom a nikkel(II), valamint a színtelen kétértékű ionok monenzin A komplexeinek stabilitási állandóit.

4 Felhasznált anyagok és kísérleti módszerek

4.1 Fémoldatok

Méréseimhez szükséges metanolos oldatokat a laboratóriumban található Co(II), Ni(II), Zn(II), Mg(II) és Ca(II)-fém sókból készítettem. A Co(II), Ni(II) és Zn(II) fém sók esetén az anion a perklorátion, a Mg(II) és Ca(II) fém sók esetén pedig az anion a kloridion volt. A felhasznált sók közül mindegyik tartalmazott kristályvizet. A mérések kivitelezéséhez 50 cm^3 , $\sim 0,2\text{ M}$ koncentrációjú oldatokat készítettem. A metanol párolgásának elkerülése végett minden oldatot parafilm segítségével lezártam. A fémoldatok pontos koncentrációját EDTA segítségével határoztam meg. A Co(II)-oldat koncentrációjának meghatározásához $2,00\text{ cm}^3$ oldatot titráltam, a pH-t 8,0-ra állítva. Ehhez $0,3\text{ g}$ NH_4Cl -t és 1-2 csepp 25%-os NH_3 -oldatot használtam. Indikátorként murexidet használtam melyből $0,05\text{ g}$ -ot mértem be. A titrást sárgás színből kiindulva színállandó lila kialakulásáig végeztem. A titrálás kivitelezése kissé nehézkes volt, mivel az átcsapási pontot nehezen lehetett szemmel észlelni. A Zn(II) esetén $5,00\text{ cm}^3$ Zn(II) oldathoz adtam $0,5\text{ g}$ hexametilén-tetramint, illetve $1,5\text{ cm}^3$ desztillált vizet. Indikátorként eriokróm fekete T-t használtam, melyből $0,05\text{ g}$ -ot mértem be, a titrást pedig lilából kiindulva állandó sárga színig végeztem. A Ca(II) és Mg(II) oldatok titrálása során 2-2 ml oldathoz $0,35\text{ g}$ NH_4Cl -t, $\sim 2\text{ cm}^3$ desztillált vizet illetve a Ca(II) esetén $2,85\text{ cm}^3$, a Mg(II) esetén pedig $2,5\text{ cm}^3$ 25%-os NH_3 oldatot adtam. Indikátorként a Ca(II) esetén murexidet, a Mg(II) esetén pedig eriokróm fekete T-t használtam. A Ni(II)-oldat koncentrációjának meghatározásához az oldat $1,00\text{ ml}$ -es részletét meghígítottam kevés desztillált vízzel, majd annyi tömény NH_4OH -t adtam a rendszerhez, hogy a kiváló csapadék feloldódjon. Az oldathoz ezután $0,3\text{ g}$ NH_4Cl -t és $0,05\text{ g}$ murexid indikátort mértem be. Az így keletkezett sárga színű oldatot ibolyás színig titráltam. Minden oldat esetén legalább 3 párhuzamos titrást végeztem. A meghatározott koncentrációk értékeit a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat: Az méréseimhez használt fémoldatok EDTA segítségével meghatározott koncentrációi.

Fém só	c (mol/dm ³)
Co(ClO ₄) ₂	0,202
Ni(ClO ₄) ₂	0,195
Zn(ClO ₄) ₂	0,200
MgCl ₂	0,193
CaCl ₂	0,165

4.2 Cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópia

A CD spektroszkópia segítségével a molekulák térszerkezetét, illetve átmenetifém-komplexek konfigurációját vizsgálhatjuk a cirkulárisan polarizált fény elnyeléséből. A síkban polarizált fény esetén a térerősség vektorok mindig ugyanabban a síkban vannak, viszont a cirkulárisan polarizált fény esetén a térerősség vektorok körkörösén változnak a fény haladási irányára merőlegesen. Kétféle cirkulárisan polarizált fényt tudunk megkülönböztetni a térerősség vektorok alapján: a cirkulárisan balra- illetve jobbra polarizált fényt. Ha ezen fénysugarak optikailag aktív molekulát tartalmazó oldaton keresztül haladnak át, eltérő mértékben nyelődnek el, így az átjutó eredő fénysugár elliptikusan poláros lesz. A fény elnyelődésének feltétele, hogy a molekula tartalmazzon elnyelésre képes kromofór csoportot. Egy adott anyagra jellemző CD spektrumot úgy kapunk meg, hogy ábrázoljuk a cirkulárisan balra- illetve a jobbra polarizált fény abszorbanciájának különbségét a hullámhossz függvényében. Történelmi okokból a CD spektroszkópok mérési adatai az abszorbancia helyett ellipticitás értékeket tartalmaznak. Amennyiben ez utóbbit millifok egységekben adjuk meg, akkor a $\Delta A = \theta/32982$ képlettel egyszerűen megkapható az abszorbancia különbség értéke.

A molekula konfigurációjára a spektrum intenzitásából és alakjából tudunk megállapításokat tenni. Átmenetifém-komplexek esetén a fémion-ligandum kölcsönhatás tényére a látható fény hullámhossz-tartományában a $d \rightarrow d$ átmenetekhez tartozó optikai aktivitás megjelenéséből tudunk következtetni. A ligandum távollétében a fémion önmagában nem királis. Labilis komplexek esetén a kiralitás legtöbbször a fémion ligandum által történő királis perturbációjának köszönhető. A kiralitás a ligandum koordinálódó donorcsoportjain keresztül közvetítődik kémiai kötések keresztül. A CD spektrumok intenzitása jelentősen függ a fémion és a ligandum kiralitáscentrumának távolságától, a koordinatív kötés erősségétől, valamint a donorcsoport minőségétől. Több kiralitáscentrum esetén nem mindig lehet egyértelműen megállapítani a specifikus királis hozzájárulások komponenseit. Egyszerűbb esetekben viszont információt kaphatunk arról is, hogy a fémion a ligandum mely donorcsoportjaihoz kötődik.

Kísérleteim során egy Jasco J-1500 típusú CD spektrométert használtam. A méréseket 1 cm úthosszú zárt küvettában végeztem.

4.3 CD spektrumok kiértékelése mátrix rang analízis (MRA) segítségével

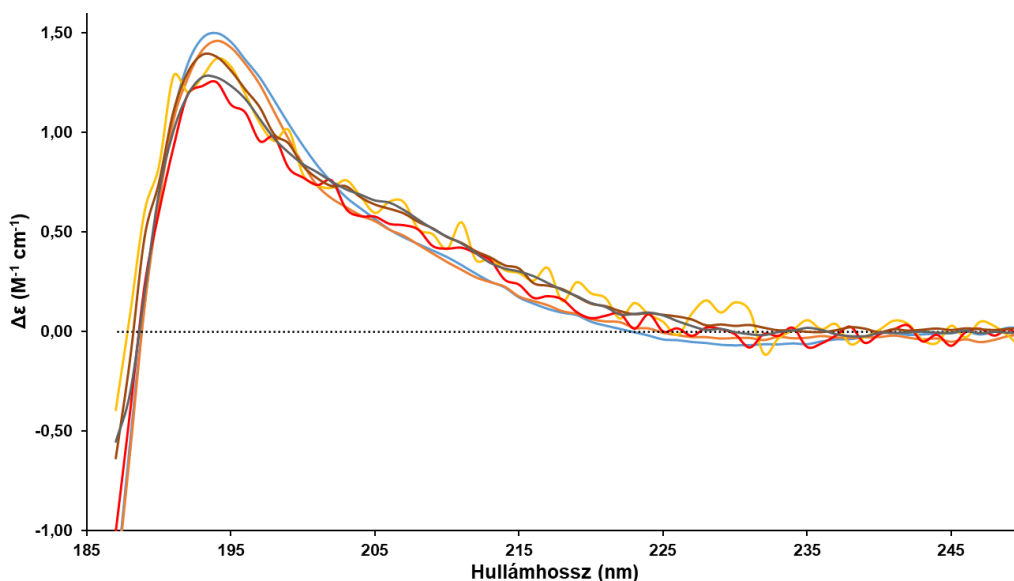
A modern spektroszkópai mérések során összetett rendszerek esetén a mérési adatsorok igen nagy mátrixok formájában állíthatók elő. A mátrix rang analízis (MRA) segítségével ezen mátrixokból könnyen kinyerhetők a mérésből származó hasznos információk. Az MRA program [36] segítségével a mátrixban szereplő hibás vagy értékes információt nem hordozó sorok, oszlopok kiszűrhetővé válnak. A spektroszkópai adatok mátrix rang analízissel történő elemzése során meghatározható a független abszorbeáló részecskék minimális száma akár egy egyensúlyi rendszerben, vagy egy kémiai reakció során. A program hátránya, hogy szilárdtest-fotodetektor rendszerek esetén a nagy adatmátrix kezelésében nem feltétlen ad egyértelmű eredményt.

Az MRA bármely kísérletre alkalmazható, melyre a Lambert-Beer törvény érvényes, így módon meghatározható a színes vagy optikailag aktív részecskéknek a száma. A program a mért spektrumot szétbontja az alapján, hogy darab részecske lineáris kombinációjából épül fel. Abban az esetben kapjuk meg a rendszerünket jellemző részecskék számát, ha az adott számú részecske esetén a program által számított maradék-spektrum már csak véletlenszerű zajnak tekinthető [36].

5 Eredmények

5.1 Ni(II)-Monenzin A kölcsönhatások vizsgálata

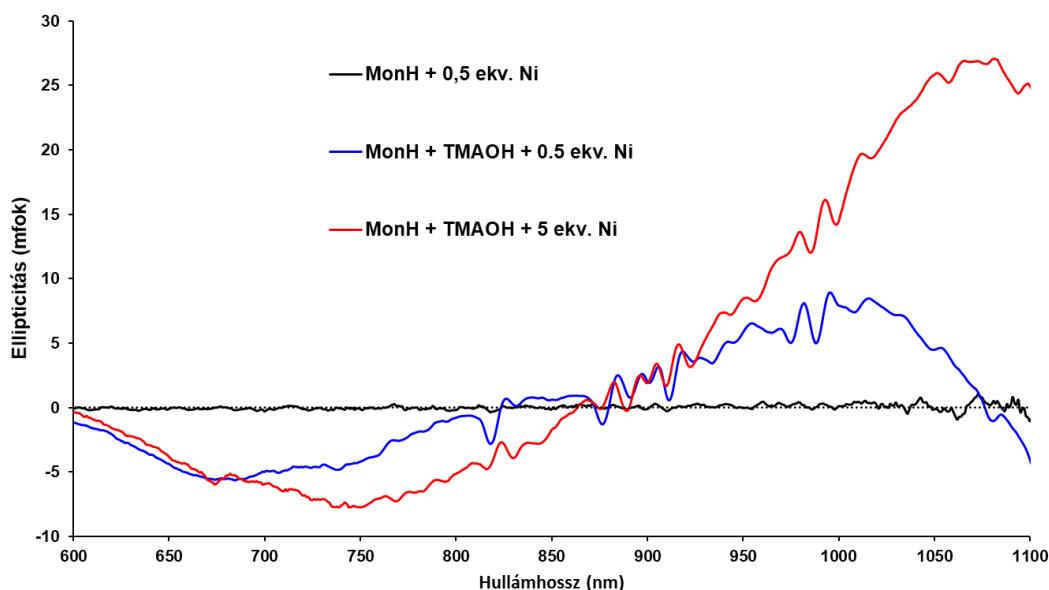
Kutatásom egyik célja volt, hogy tanulmányozzam a monenzin A nikkel(II)-ionokkal alkotott komplexeinek egyensúlyi viszonyait CD spektroszkópiával metanolos oldatban. Mivel a nikkel(II)-ionoknak nemcsak a fény látható hullámhossz-tartományában (VIS) van elnyelése hanem a közeli infravörös tartományban (NIR) is, így méréseinket mindkét tartományra kiterjesztettük (12. ábra). A titráláshoz felhasznált nikkel(II)-sóoldat pontos koncentrációját EDTA segítségével határoztuk meg.



10. ábra: A kb. 0,01 M koncentrációjú MonH + TMAOH oldatok UV-CD spektrumai. A koncentráció meghatározásához a 194 nm-en található csúc intensitását normáltam. Jól látható, hogy a görbék alakja azonos lefutású.

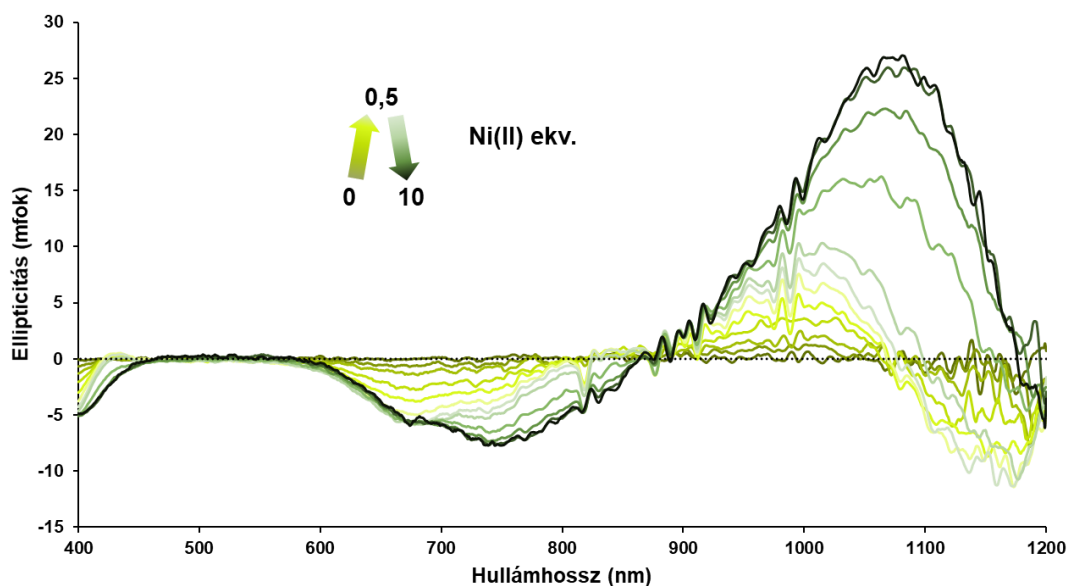
A monenzin A oldat kiindulási koncentrációját a szilárd anyag bemérése, feloldása és TMAOH oldattal történő semlegesítés után a ligandum UV-CD spektruma alapján határoztam meg. A 10. ábrán ilyen spektrumok láthatók. A deprotonált monenzin A moláris UV-CD spektruma ismert, így a spektrumok intenzitásának normálásával a koncentráció számolható. Méréseink során a monenzin A kiindulási koncentrációja $7-8 \times 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$ között változott.

Bár az UV-CD mérések alapján a kétértékű fémionok monenzin A komplexeire vonatkozó stabilitási állandók (ld. 2.2. fejezet, 2. táblázat) meglehetősen nagy értékek, érdemes megjegyezni, hogy a ligandum karboxilcsoportja protonált formában nem képes a fémionokkal kölcsönhatást kialakítani. (11. ábra)



11. ábra: A monenzin A CD spektruma különböző mennyiségű Ni(II) jelenlétében. A fekete spektrum esetén nem tettünk a monenzin A-hoz TMAOH-t, a kék és piros görbék esetén viszont igen.

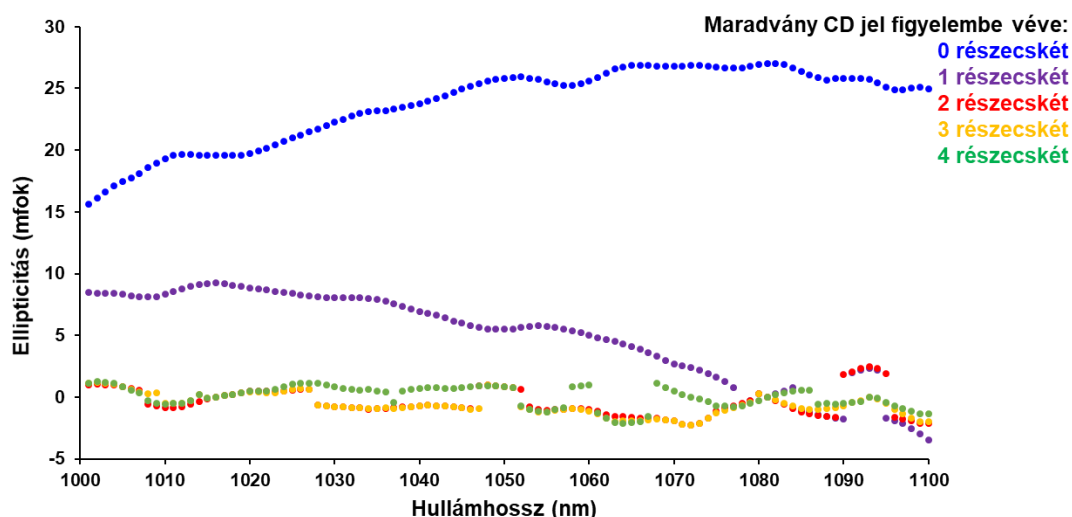
A fémionok és a proton kompetíciója a karboxilát-oxigén donoratomért olyan savas vizes oldatban, ahol a szabad karboxilcsoport önmagától még nem deprotonálódik, szinte minden esetben a fémion javára dől el. Metanolos közegben azonban, minden bizonnyal, alkalmas protonakceptor hiánya miatt a kompetíció a proton megtartását eredményezi. Így a fémion csak a ligandum előzetes deprotonálása után tud a monenzin A-val komplexet kialakítani. Így valójában a deprotonált ligandum koncentrációja a meghatározó a komplexképzés szempontjából. A deprotonálási folyamatot azonban igen nehéz kvantitatív módon véghezvinni. Kismértékű monenzin A felesleg a nem teljes deprotonálódást eredményezi, ha pedig TMAOH kerül kis feleslegben az oldatba, akkor a fémion hozzáadása során elsőként fém-hidroxid csapadék válik ki az oldatból. A hozzáadott fémion mennyiségéből ki kell vonni a csapadékképződés megszűnéséig – azaz az első mérhető VIS-CD spektrum megjelenéséig – hozzáadott fémion mennyiségét. A titrálási adatok csak a fenti korrekciók elvégzése után értékelhetők ki. A titrálások során nem tapasztaltunk különbséget az olyan rendszerek között, ahol az elsődlegesen képződő csapadékot az oldatból szűrővel eltávolítottuk, illetve, ahol ezt nem tettük meg. A kis mennyiségű fém-hidroxid csapadék jelenléte legfeljebb annyiban zavarhatja a mérést, hogy az oldat látszólagos fényelnyelése a fényszórás következtében megnő, azonban ez nem jelent királis effektust, így magát a CD spektrumot nem befolyásolja.



12. ábra: A monenzin A-t és egy ekvivalens TMAOH-t tartalmazó oldat CD spektrumának változása Ni(II) fokozatos adagolásának hatására. Az ábrázolt spektrumokat korrigáltuk a hígulással.

A 12. ábrán látható, hogy folyamatos Ni(II) adagolás hatására az ellipticitás értékek az UV tartományhoz közeledve, illetve a látható tartományban csökkenő (növekvő negatív értékek), a közeli infravörös tartományban pedig növekvő tendenciát mutatnak. Jól látható, hogy a NIR tartományban nagy intenzitású jelet kapunk, de a spektrum jelentős zajjal terhelt. Ellenben a látható tartományban a zaj mértéke kevésbé számottevő, viszont a jel intenzitása is lényegesen kisebb a NIR tartományéhoz képest. A zaj mértéke a jel intenzitásához viszonyítva az ~ 1150 nm-nél nagyobb hullámhosszak esetén olyan nagy, hogy gyakorlatilag ez a tartomány kvantitatív módon értékelhetetlen.

A mért spektrumsorozatot mátrix rang analízisnek alávetve a maradék intenzitásgörbék alapján látható (13. ábra), hogy elég két eltérő CD spektrummal rendelkező részecske jelenlétével számolnunk a rendszer jellemzése esetén, melyekről feltételezhető, hogy ezek a kialakuló mono-, és biszkomplexek.



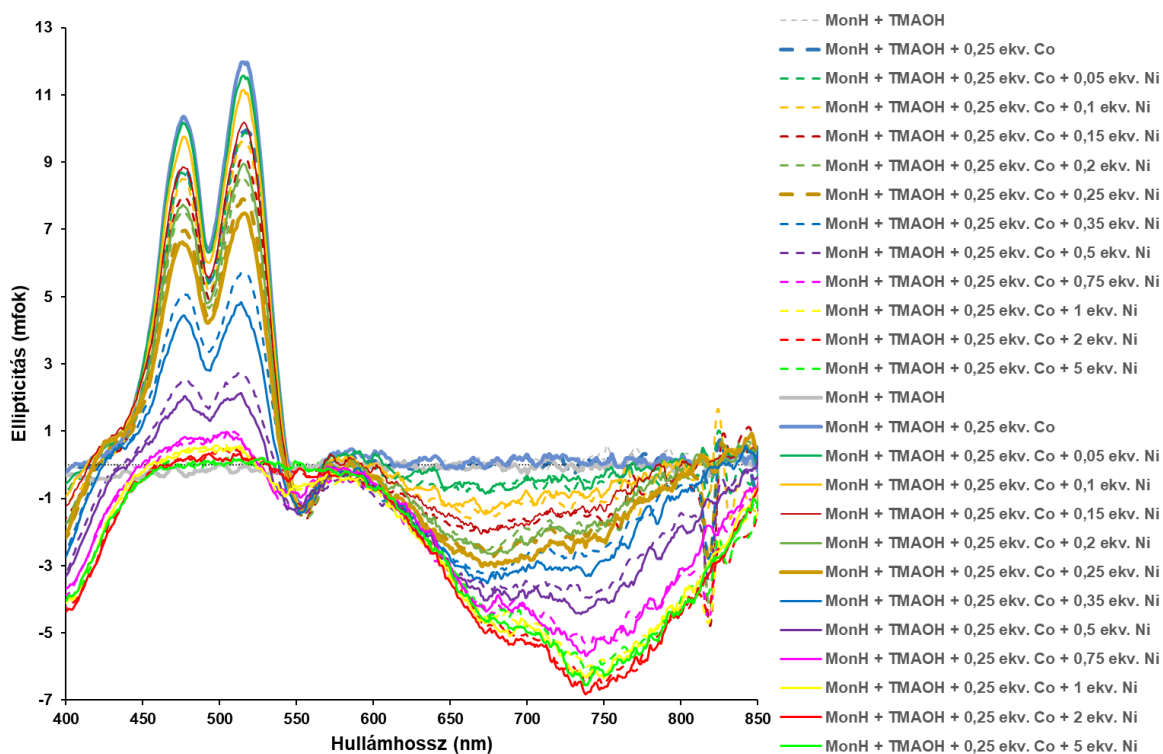
13. ábra: A maradvány CD jel intenzitások különböző számú részecske feltételezése esetén.

A PSEQUAD program segítségével a látható (400-800 nm) és a közeli infravörös (800-1200 nm) hullámhossz-tartományban mért adatokat a nagyon eltérő intenzitások miatt külön-külön illesztve határoztuk meg a két komplex stabilitási állandóját (4. táblázat).

4. táblázat: A monenzin A Ni(II) ionokkal metanolos közegben kialakított komplexekre meghatározott stabilitási állandók (és ezek szórásai). A számítás a PSEQUAD program segítségével történt külön-külön a látható (400-800 nm) és a közeli infravörös (800-1200 nm) hullámhossz tartományokban.

tartomány	VIS	NIR	UV (korábbi)
	log β		
[Ni(Mon)(H ₂ O)] ⁺	13,73 (0,1)	13,06 (1,0)	16,00 (0,3)
[Ni(Mon) ₂ (H ₂ O) ₂]	25,32 (0,17)	22 (2,2)	24,5 (0,5)

Jól látható, hogy a meghatározott állandók egymáshoz közeli, és meglehetősen nagy értékek. Ezek a nagy értékek azonban azt sugallják, hogy a rendszerünkben csak a szabad fémion csak nagyon kis koncentrációban lehetett jelen, ami növeli az állandók értékeinek bizonytalanságát. Emiatt próbálkoztunk olyan mérésekkel is, melyekben Co(II) – Ni(II) kompetíciót alkalmaztunk, hogy meghatározzuk a Ni(II) komplexek stabilitását. A Co(II) komplexek stabilitási állandóit már előzőekben meghatároztuk. Azonban a mérési adatok kiértékelése meglehetősen bonyolult volt.



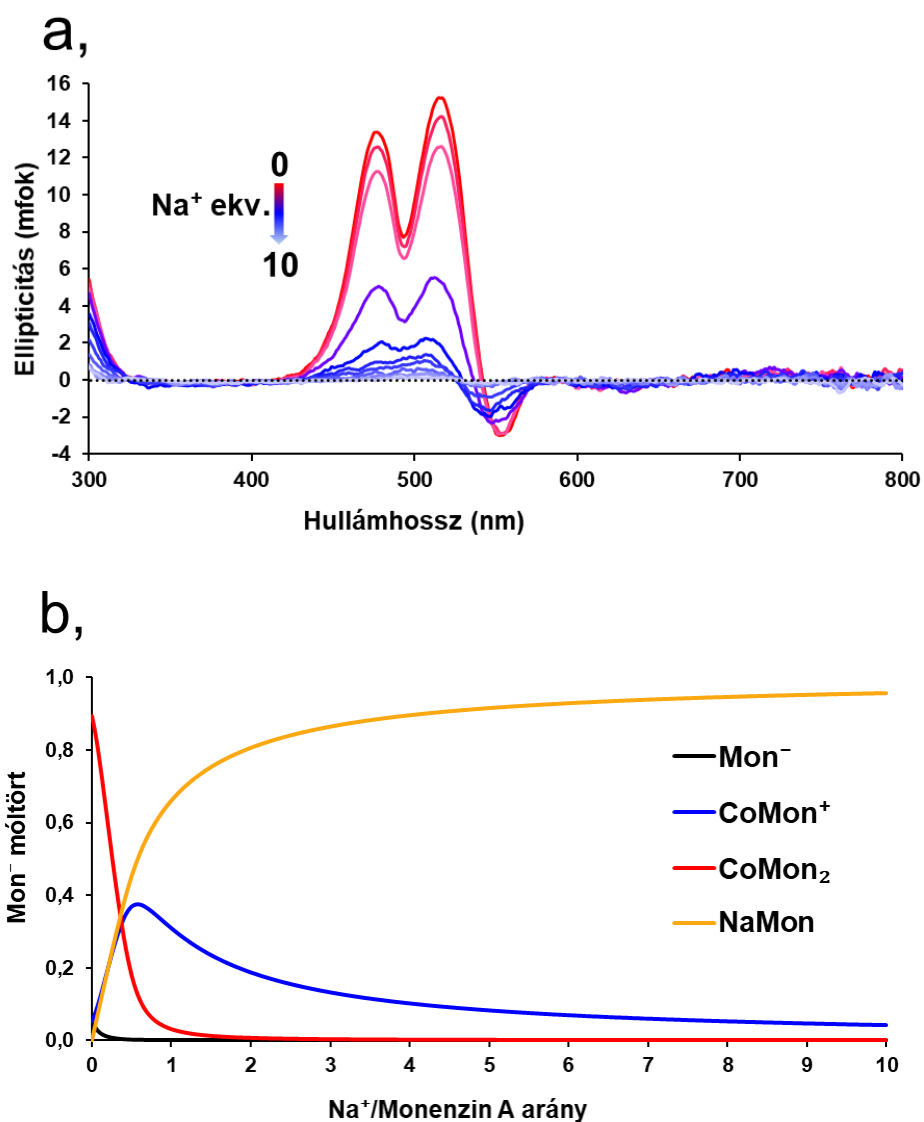
14. ábra: A folyamatos Ni(II) ion adagolás hatására változó CD spektrumok. A rendszer a monenzin A mellett 1 ekvivalens TMAOH-t és 0,25 ekvivalens mennyiségű Co(II) iont tartalmazott. A szaggatott vonallal jelölt spektrumok az első, míg a folytonos vonallal jelölt spektrumok a reprodukált mérésekből származó spektrumokat jelölik. A kisebb eltérések az eltérő koncentrációhoz köthetők.

A 14. ábrán bemutatott spektrumsorozatok értékelését többféle modell segítségével is elvégeztük, de az ismert adatok rögzítése során egyik esetben sem kaptunk kielégítő illeszkedést a mért és számított spektrumok között. Abban az esetben viszont, ha a stabilitási állandókat és a moláris CD értékeket is finomítottuk sikerült jó illeszkedést elérni, de az egyensúlyi állandókra nem kaptunk megbízható értékeket. Ezt nagy valószínűséggel a koncentrációk kismértékű bizonytalansága okozza, ami a fentiekben említett oldatkészítési problémák okozhattak. Ahhoz azonban, hogy a koncentrációk kismértékű finomítását biztonságosan elvégezhessük, további mérésekre van szükség melyek a dolgozat benyújtásakor még folyamatban voltak. Ugyanakkor biztató, hogy a ligandumra nézve egy ekvivalensnyi Ni(II) hozzáadására még nem történt meg a kvantitatív átalakulás, azaz még felfedezhető a spektrumokban a Co(II) komplex kis intenzitású jele is.

5.2 Kompetíció vizsgálata egyértékű és kétértékű fémionok között monenzin A jelenlétében

A kétértékű ionok koordinációja a monenzin A terminális csoportjaihoz megváltoztathatja a kialakult hidrofíli üreg méretét, a donorcsoportok elektronszárny donáló

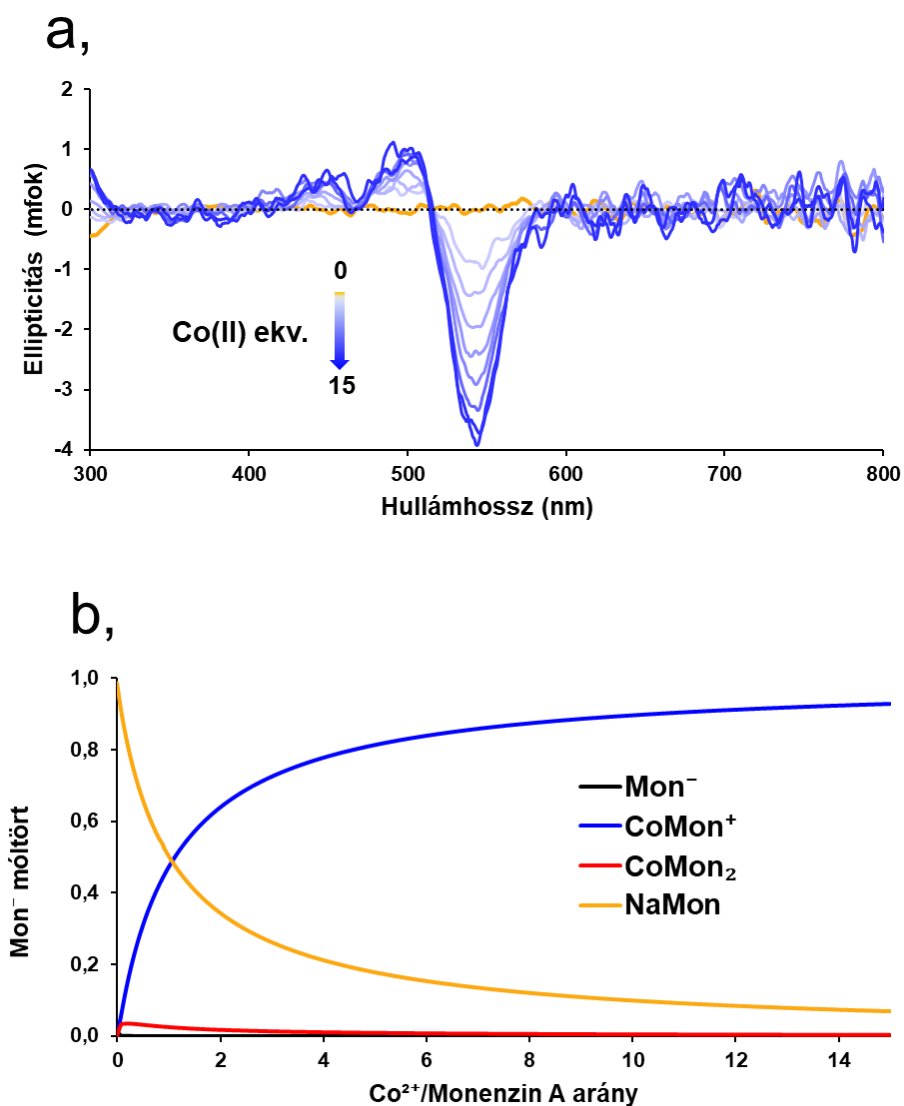
képességét, valamint a fémion pozitív töltése is kedvezőtlenül hat egy másik fémion koordinációjára. Emiatt kézenfekvő, hogy az egy-, illetve kétértékű fémionok között kompetíció léphet fel. Az egy-, és kétértékű fémionok versengésének elsődleges vizsgálatához kétféle titrást végeztünk el CD spektroszkópiával követve. Első esetben metanolos NaClO_4 oldattal titráltunk 10 mM monenzin A oldatot melyhez egy ekvivalensnyi TMAOH-t, illetve 0,5 ekvivalensnyi $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ oldatot adtunk. A 15. ábra mutatja, a CD spektrumok változását a hozzáadott Na^+ mennyiségének függvényében a titrálás során.



15. ábra: a, 10 mM MonH + 1 ekv. TMAOH + 0,5 ekv. $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ rendszer titrálása NaClO_4 oldattal; b, A PSEQUAD program segítségével számított eloszlási diagram.

Amennyiben a titrálás során a $[\text{Co}(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ biszkomplexből indulunk, a Na^+ ionokkal való titrálás során megjelenik meg a $[\text{Co}(\text{Mon})(\text{H}_2\text{O})]^+$ monokomplex, ez látható az eloszlási diagramon is.

A másik mérésünkben $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ oldattal titráltunk fokozatosan 10 mM nátrium-monenzinát (MonNa) rendszert. A mért spektrumainkat a 16. ábra szemlélteti.

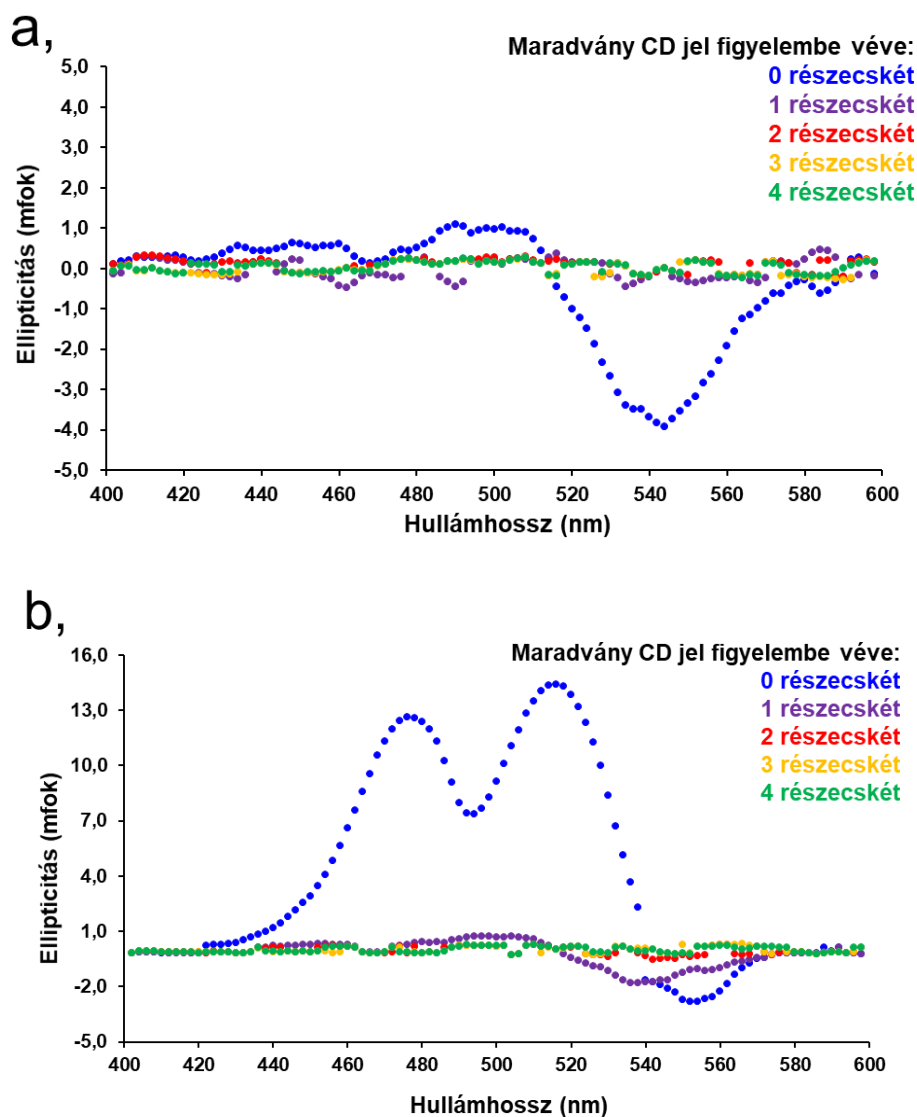


16. ábra: a, 10 mM MonNa rendszer titrálása $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$ oldattal; b, A PSEQUAD program segítségével számított eloszlási diagram.

Jól látható, hogy a titrálás során a MonNa-ból fokozatosan Co-Monenzin monokomplex képződik, miközben a Na^+ -ion minden bizonnyal kiszorul a komplexből.

Ebben a folyamatban a biszkomplex képződése nem számottevő, ez látható az eloszlási diagram alapján is.

Ahhoz, hogy eldönthessük, hogy a két rendszer esetén a jellemzéskor hány részecskével kell számolnunk, mátrix rang analízist végeztünk az MRA program segítségével. A maradék intenzitásgörbék számításának eredményét a 17. ábra szemlélteti.



17. ábra: A számított maradék CD intenzitások különböző számú részecske feltételezése esetén a, titrálás Co^{2+} -ionokkal; b, titrálás Na^{+} -ionokkal.

A 17. ábra a, részéről jól látható, hogy a Co^{2+} -ionokkal történő titrálás esetén az egyetlen részecskét figyelembe vevő maradvány spektrum alakja már csak a véletlenszerű zajnak tudható be, azaz rendszer jellemzésekor elegendő egyetlen részecskét, a monokomplexet figyelembe venni. Az ábra b, részén megfigyelhető, hogy a Na^{+} -ionokkal

történő titrálás esetén a rendszerünket két részecskével tudjuk jellemezni. Itt a kobalt(II) biszkomplexéből indultunk ki, mely a titrálás során előbb monokomplexszé alakult.

Az, hogy a kobalt(II) komplexből kiindulva a Na^+ ion adagolása során a kompetíció a kobalt(II) teljes kiszorulásához vezet-e, vagy a kristályszerkezetben bemutatott komplexhez hasonló részecske képződik oldatfázisban is, cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával nem állapítható meg egyértelműen. A tetraéderes geometriában koordinálódó fémion irányába a ligandum kiralitás nem közvetítődik oly mértékben, mint az oktaéderes geometriájú monenzin A komplexben. A Na-monenzinát komplexben a ligandum ugyanis csak egyfogú módon, a karboxilcsoportján keresztül koordinálódik a fémionhoz. Emiatt a fémion d-d átmeneteihez rendelhető hullámhossz-tartományban nem jelenik meg szignifikáns intenzitású CD jel.

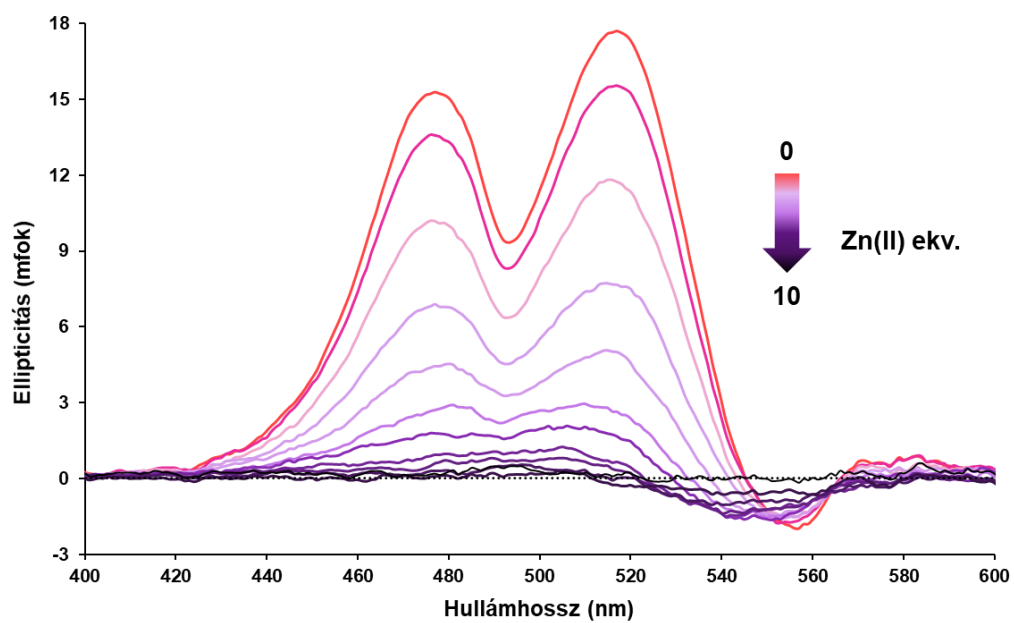
5.3 Kompetíció vizsgálata kétértékű fémionok között monenzin A jelenlétében

A szintelen komplexek stabilitási állandójának meghatározását színes komplexek segítségével végeztük el. A színes ion a Co(II), illetve a Ni(II)-ion volt. Méréseink alapján a Ni(II)-ionokkal alkotott komplexek segítségével a szintelen ionokkal alkotott komplexek stabilitási állandója nem, vagy nagyon bizonytalanul határozható meg, ugyanis túl nagy a stabilitás-különbség a Ni(II)-ionok és a szintelen ionok komplexei között. Azaz a Ni(II) minden bizonnyal kvantitatív módon kiszorítja a szintelen ionokat komplexeikből. A Co(II)-ionokat viszont fel tudtuk használni a meghatározáshoz, ugyanis az ezen ionokkal alkotott komplexek stabilitása összemérhető a szintelen fémionok komplexeinek stabilitásával.

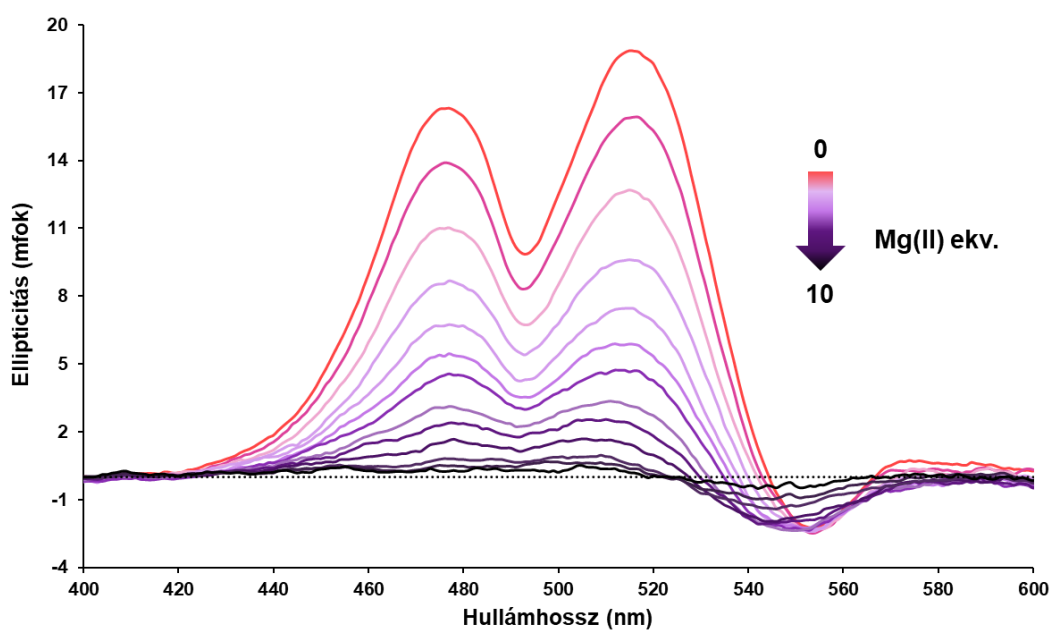
5.3.1 Co(II) ionok kompetíciója Zn(II), Mg(II) és Ca(II) ionokkal

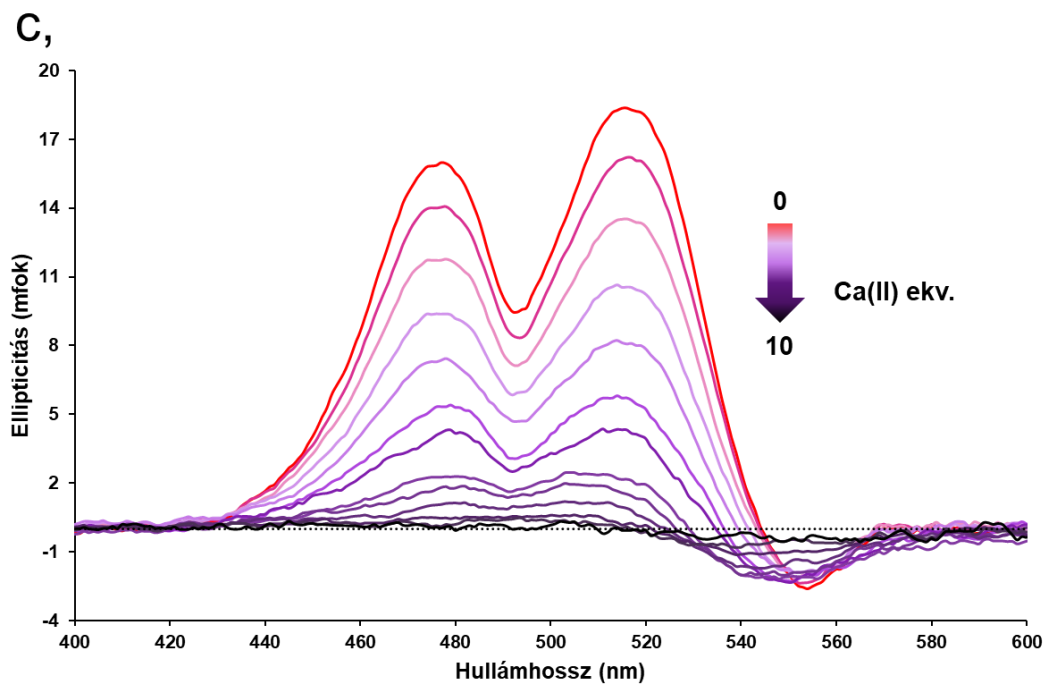
A vizsgálataink során elsőként a monenzin A oldatunkhoz 0,5 ekvivalens kobalt(II)-iont adtunk, így kialakítottuk a biszkomplexet, melyet ezután a megfelelő szintelen ion oldatával titráltunk. Ezeket a kísérleteket mutatja be a 18. ábra.

a,



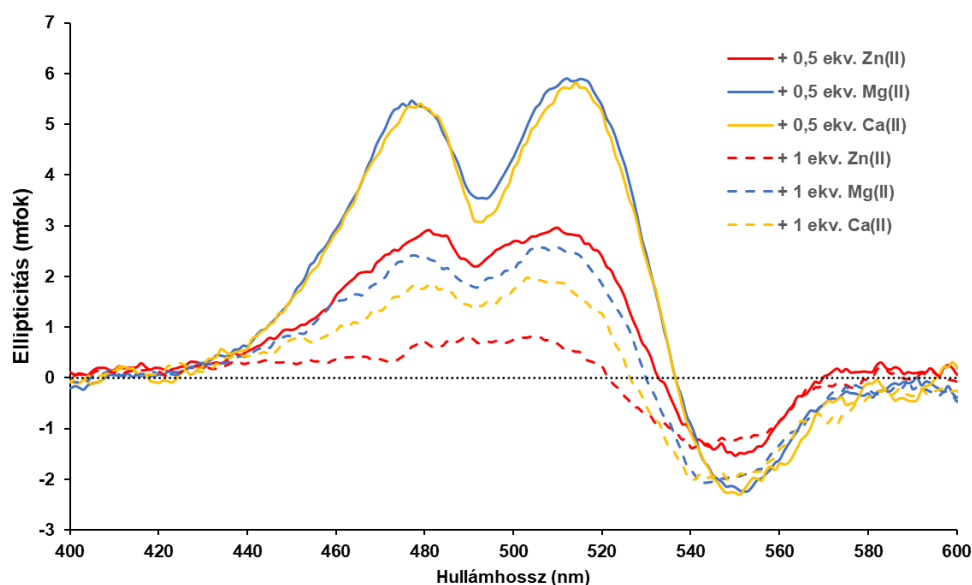
b,





18. ábra: A CD spektrumok változása a, Zn(II) b, Mg(II) c, Ca(II)-ionok adagolásának hatására a monenzin A-t, 1 ekvivalens TMAOH-t és 0,5 ekvivalens Co(II)-iont tartalmazó rendszer esetén. A spektrumokat a hígulással korrigáltuk.

Jól látható a spektrumok alapján, hogy a szintelen ionok adagolásának hatására a 479 és az 519 nm-en található lokális maximum értéke folyamatosan csökken. Mindemellett a folyamatos adagolás következtében a negatív tartományban található lokális minimum is folyamatosan tolódik el a kisebb hullámhosszak felé. Az ellipticitás értékek ezen tartományban csak kevésbé változnak. Számottevő változás csak jelentős szintelen fémion felesleg (~ 1 ekv.) esetén figyelhető meg, de a 0 értéket csak 10 ekv. szintelen ion felesleg mellett érhetjük el.



19. ábra: A mért CD spektrumok alakja 0,5 illetve 1 ekv. hozzáadott Zn(II) (piros görbék), Mg(II) (kék görbék) és Ca(II) (sárga görbék) esetén monenzin A + 1 ekv. TMAOH és 0,5 ekv. Co(II)-ion tartalmú rendszerben. A folytonos görbék a 0,5, a szaggatott görbék az 1 ekv. adott iont tartalmazó spektrumot reprezentálják.

A 19. ábrán a görbék intenzitásából jól látható, hogy a Zn(II) sokkal hatékonyabban tudja kiszorítani a Co(II)-ionokat, mint a Mg(II) vagy a Ca(II), mely utóbbi két ion viszont egymáshoz hasonló mértékben képes erre.

A PSEQUAD program segítségével a 400-600 nm hullámhossz tartományt illesztettük annak érdekében, hogy meghatározzuk a stabilitási állandók értékeit mind a három vizsgált fémion komplexeire. A program által számított értékeket az 5. táblázat szemlélteti.

5. táblázat: A PSEQUAD program segítségével meghatározott stabilitási állandók értékei. A zárójelben található számok az adott stabilitási állandó hibáját reprezentálják.

Részecske	VIS	UV (korábbi)
	log β	
[Zn(Mon)(H ₂ O)] ⁺	6,09 (0,02)	6,7 (0,6)
[Zn(Mon) ₂ (H ₂ O) ₂]	10,12 (0,02)	12,1 (1,0)
[Mg(Mon)(H ₂ O)] ⁺	4,81 (0,01)	4,9 (0,4)
[Mg(Mon) ₂ (H ₂ O) ₂]	8,35 (0,01)	7,4 (0,4)
[Ca(Mon)(H ₂ O)] ⁺	5,18 (0,01)	3,3 (0,2)
[Ca(Mon) ₂ (H ₂ O) ₂]	8,39 (0,01)	4,7 (*)

A táblázat értékei alapján jól látható, hogy sikerült az UV tartományban végzett kísérletekhez viszonyítva nagyobb precizitással meghatározni a különféle fémionokkal alkotott monenzin A komplexek stabilitási állandóinak értékeit.

6 Összefoglalás

Kutatásom során a monenzin A kétértékű fémionokkal alkotott komplexeit tanulmányoztam cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával a látható és a közeli infravörös hullámhossz-tartományban. Elsőként a Ni(II)-ionokkal kialakított kölcsönhatásokat vizsgáltam meg biner rendszerben. A CD spektrumokban a közeli infravörös tartományban megjelenő jel intenzitása jóval nagyobb, mint a látható, illetve közeli ultraibolya tartományban mért jeleké, viszont jelentős zajjal terhelt. Ugyanakkor a látható fény hullámhossz-tartományában sokkal jobb jel/zaj arány érhető el. A spektrumok értékelése során a mátrix-rang analízis maradékintenzitás görbéiből megállapítottuk, hogy elegendő két CD-jellel rendelkező komplex képződését figyelembe venni. A komplexek stabilitási állandói igen nagy értékek lettek, melyek, bár a számolás alapján nagyobb precizitású adatok a korábbi UV-CD spektrumokból számított értékekhez képest, mégis kevésbé megbízhatók. Az ilyen nagy állandók alapján ugyanis közel kvantitatív komplexképződés feltételezhető, ami megnehezíti a stabilitási állandók meghatározását. A fenti problémára megoldást jelenthet a fémion-kompetíció alkalmazása. Az előző kutatásaim során tanulmányozott Co(II) – monenzin A rendszer alkalmas lehet erre a célra. A kompetíciós vizsgálatok során megállapítottam, hogy láthatóan nem történik kvantitatív kiszorítás a Ni(II) arányának növelése során. Azonban a végleges kiértékeléshez további mérésekre van szükség, hogy kiküszöbölhessük/korrigálhassuk a koncentrációk bizonytalanságából eredő eltéréseket.

Az egy-, és kétértékű fémionok kompetíciója esetén megállapítottam, hogy abban az esetben, ha nátrium-monenzinátból indulunk ki, és fokozatosan adagoljuk a rendszerhez a Co(II)-ionokat, a kétértékű ion monokomplexének képződése lesz számottevő. Viszont a kobalt(II)-monenzin A biszkomplex nátriumionokkal történő titrálása esetén mindkét komplex képződésével számolnunk kell. A kompetíció ténye mindkét irányban elvégzett titrálás alapján megállapítható volt. Ugyanakkor nem állapítható meg egyértelműen, hogy metanolos közegben a kristályszerkezethez (2.4 fejezet 9. ábra) hasonló szerkezet alakul ki, vagy az egyik fémion kiszorul a ligandum környezetéből. Ennek magyarázata, hogy a ligandum kiralitása egyfogú, karboxilát donorcsoporton keresztül csak kis hatékonysággal közvetítődik a fémion irányába. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy az egyértékű és kétértékű fémionok egymás transzportját befolyásolhatják a sejtmembránon keresztül.

A kétértékű fémionok kompetíciója révén a színtelen komplexek is tanulmányozhatók. Méréseim során megállapítottam, hogy a nikkel(II)-ionokkal a színtelen komplexek stabilitása nem meghatározható, mert túl nagy a stabilitás-különbség a monenzin

A nikkel(II), illetve a színtelen kétértékű ionokkal alkotott komplexei között. A kobalt(II) komplexekből kiindulva kivitelezhető a színtelen komplexek stabilitási állandójának meghatározása kompetíció révén, mivel ebben az esetben összemérhető a képződő komplexek stabilitása. Ezen megállapítások mentén a titrálási adatok alapján sikerült meghatároznom a Zn(II), Mg(II) és Ca(II) ionokkal alkotott monenzin komplexek stabilitási állandóját nagyobb precizitással a korábbiakban meghatározott adatokhoz képest.

A jövőben tervezzük a Ni(II) komplexek stabilitási állandóit megbízhatóbban megadni a kompetíciós mérések kiértékelésével. Szeretnénk kiterjeszteni kísérleteinket a réz(II) ionokkal alkotott monenzin komplexek részletes tanulmányozására mind CD spektroszkópiával, mind ESR spektroszkópiával. Mindemellett szeretnénk további kompetíciós vizsgálatot folytatni toxikus fémionokkal is, mint a Cd(II), Hg(II) és Ag(I).

7 Irodalomjegyzék

- [1] A. Agtarap, J. W. Chamberlin, M. Pinkerton és L. K. Steinrauf, „Structure of monensic acid, a new biologically active compound,” *J. Am. Chem. Soc.*, 5737–5739, 1967.
- [2] L. Day, J. Chamberlin, E. Gordee, S. Chen, M. Gorman, R. Hamill, T. Ness, R. Weeks és R. Stroshane, „Biosynthesis of Monensin,” *American Society for Microbiology*, 4, 410-4144, 1973.
- [3] G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka és Y. Kishi, „Synthetic studies on polyether antibiotics. 4. Total synthesis of monensin. 1. Stereocontrolled synthesis of the left half of monensin,” *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 259-260, 1979.
- [4] T. Fukuyama, C. L. J. Wang és Y. Kishi, „Synthetic studies on polyether antibiotics. 5. Total synthesis of monensin. 2. Stereocontrolled synthesis of the right half of monensin,” *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 260-262, 1979.
- [5] T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanewsky, C. L. J. Wang, G. Schmid és Y. Kishi, „Synthetic studies on polyether antibiotics. 6. Total synthesis of monensin. 3. Stereocontrolled total synthesis of monensin,” *J. Am. Chem. Soc.*, 262-263, 1979.
- [6] P. Dorkov, I. N. Pantcheva, W. S. Sheldrick, H. Mayer-Figge, R. Petrova és M. Mitewa, „Synthesis, structure and antimicrobial activity of manganese(II) and cobalt(II) complexes of the polyether ionophore antibiotic Sodium Monensin A,” *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102, 26-32, 2008.
- [7] J. O. Gardner és C. C. Beard, „Synthetic carboxyl-containing polyethers, analogs of natural antibiotics,” *J. Med. Chem.*, 21, 357–361, 1978.
- [8] M. Mimouni, F. Khardli, I. Warad, M. Ahmad, M. Mubarak, S. Sultana és T. Hadda, „Antimicrobial Activity of Naturally occurring Antibiotics Monensin, Lasalocid and their Metal Complexes,” *J. Mater. Environ. Sci.*, 5, 207-214, 2014.
- [9] D. Łowicki és A. Huczynski, „Structure and Antimicrobial Properties of Monensin A and Its Derivatives: Summary of the Achievements,” *BioMed Research International*, 2013.
- [10] M. Jędrzejczyk, N. Stepczynska, G. Klejborowska, M. Podsiad, J. Stefńska, D. Steverding és A. Huczynski, „Synthesis and evaluation of antibacterial and

trypanocidal activity of derivatives of monensin A,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 58, 128521, 2022.

- [11] H. Chapman, T. Jeffers és R. Williams, „Forty years of monensin for the control of coccidiosis in poultry,” *Poultry Science*, 89, 1788-1801, 2010.
- [12] T. Duffield, D. Sandals, K. Leslie, K. Lissemore, B. McBride, J. Lumsden, P. Dick és R. Bagg, „Efficacy of Monensin for the Prevention of Subclinical Ketosis in Lactating Dairy Cows,” *J. D. S.*, 81, 2866-2873, 1998.
- [13] B. C. Agostinho, K. C. Ramsey, C. Moore, C.-Y. Tsai, C. M. Scholte, M. A. McGuire és P. Rezamand, „Effect of Different Combinations of Dietary Vitamin A, Protein Levels, and Monensin on Inflammatory Markers and Metabolites, Retinol-Binding Protein, and Retinoid Status in Periparturient Dairy Cows,” *Animals*, 11, 2605, 2021.
- [14] A. Huczyński, J. Kaysiewicz, J. Markowska és A. Huczyński, „Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin repositioned as cancer drugs,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29, 1549-1554, 2019.
- [15] M. Pinkerton és L. Steinrauf, „Molecular Structure of Monovalent Metal Cation Complexes of Monensin,” *J. Mol. Biol.*, 49, 533-546, 1970.
- [16] T. Martinek, F. G. Riddell, C. Wilson és C. T. Weller, „The conformations of monensin-A metal complexes in solution determined by NMR spectroscopy,” *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 35-41, 2000.
- [17] W. Pangborn, W. Duax és D. Langs, „The hydrated potassium complex of the ionophore monensin A,” *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 2163-2165, 1987.
- [18] A. Huczynski, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak és B. Brzezinski, „Molecular structure of the 1:1 inclusion complex of monensin A lithium salt with acetonitrile,” *J. Mol. Struc.*, 871, 92-97, 2007.
- [19] A. Huczyński, A. Katrusiak, B. Brzezinski és M. Ratajczak-Sitarz, „Molecular structure of the 1:1 inclusion complex of monensin A sodium salt with acetonitrile,” *J. Mol. Struc.*, 832, 84-89, 2007.
- [20] A. Huczyński, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak és B. Brzezinski, „Molecular structure of rubidium six-coordinated dihydrate complex with monensin A,” *J. Mol. Struc.*, 888, 224-229, 2008.

- [21] S. Ö. Yildirim, V. McKee, F.-Z. Khardli, M. Mimouni és T. Hadda, „Rubidium(I) monensinate dihydrate,” *Acta Cryst.*, 64, 154-155, 2008.
- [22] F. Almeida Paz, P. Gates, S. Fowler, A. Gallimore, B. Harvey, N. Lopes, C. Stark, J. Staunton, J. Klinowski és J. Spencer, „Sodium monensin dihydrate,” *Acta Cryst.*, 59, 1050-1052, 2003.
- [23] J. G. Hoogerheide és A. I. Popov, „A Study of Metal Complexes of a Naturally Occurring Macrocyclic Ionophore Monensin,” *J. Sol. Chem.*, 8, 83-95, 1979.
- [24] B. G. Cox és N. van Truong, „Stability Constants of Complexes of Monensin and Lasalocid with Alkali-metal and Alkaline-earth-metal Ions in Protic and Polar Aprotic Solvents,” *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 80, 3275-3284, 1984.
- [25] A. Nedzhib, J. Kessler, P. Bouř, B. Gyurcsik és I. Pantcheva, „Circular Dichroism is Sensitive to Monovalent Cation Binding in Monensin Complexes,” *Chirality*, 420-428, 2016.
- [26] I. N. Pantcheva, J. Ivanova, R. Zhorova, M. Mitewa, S. Simova, H. Mayer-Figge és W. S. Sheldrick, „Nickel(II) and zinc(II) dimonensinates: Single crystal X-ray structure, spectral properties and bactericidal activity,” *Inorganica Chimica Acta*, 363, 1879-1886, 2010.
- [27] I. N. Pantcheva, R. Zhorova, M. Mitewa, S. Simova, H. Mayer-Figge és W. S. Sheldrick, „First solid state alkaline-earth complexes of monensic acid A (MonH): crystal structure of $[M(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ($M = \text{Mg}, \text{Ca}$), spectral properties and cytotoxicity against aerobic Gram-positive bacteria,” *Biometals*, 23, 59-70, 2010.
- [28] I. N. Pantcheva, M. I. Mitewa, W. S. Sheldrick, I. M. Oppel, R. Zhorova és P. Dorkov, „First Divalent Metal Complexes of the Polyether Ionophore Monensin A: X-Ray Structures of $[\text{Co}(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ and $[\text{Mn}(\text{Mon})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ and their Bactericidal Properties,” *Current Drug Discovery Technologies*, 5, 154-161, 2008.
- [29] I. Pantcheva, A. Nedzhib, L. Antonov, B. Gyurcsik és P. Dorkov, „New insights into coordination chemistry of Monensin A towards divalent metal ions,” *Inorganica Chimica Acta*, 505, 2020.
- [30] I. Pantcheva, R. Stamboliyska, A. Nedzhib és P. Dorkov, „Spectral Properties of Copper(II) bis-monensinate,” *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences*, 75, 519-526, 2022.

- [31] M. L. Kis, „A Monenzin A - Egy természetes antibiotikum fémkomplexei (Szakdolgozat, SZTE-TTIK, 2020),” 2020.
- [32] L. Zékány, I. Nagypál és G. Peintler, „PSEQUAD for chemical equilibria,” *Technical Software Distributors, Baltimore, MD*, 1991.
- [33] I. Pantcheva, R. Dimitrova, V. Ivanova, A. Nedzhib, P. Dorkov, D. Dinev, R. Spasov és R. Alexandrova, „Spectral properties and biological activity of La(III) and Nd(III) Monensinates,” *Open Chemistry*, 17, 2019.
- [34] I. Pantcheva, R. Dimitrova, A. Nedzhib, P. Dorkov, R. Stoyanova és E. Zhecheva, „Coordination Compounds of Polyether Ionophore Monensin with Gadolinium(III) Ions,” *Nanoscience & Nanotechnology*, 19, 2019.
- [35] I. N. Pantcheva, P. Dorkov, V. N. Atanasov, M. Mitewa, B. L. Shivachev, R. P. Nikolova, H. Mayer-Figge és W. S. Sheldrick, „Crystal structure and properties of the copper(II) complex of sodium monensin A,” *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103, 1419-1424, 2009.
- [36] G. Peintler, I. Nagypál, A. Jancsó, E. Irving R. és K. Kenneth, „Extracting Experimental Information from Large Matrixes. 1. A New Algorithm for the Application of Matrix Rank Analysis,” *J. Phys. Chem*, 101, 8013-8020, 1997.

8 Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Gyurcsik Béla egyetemi docensnek és Hajdu Bálint PhD hallgatónak a munkám során nyújtott segítséget, hasznos tanácsokat.

Köszönöm Dr. Enyedy Éva Annának, a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé tette, hogy kutatásaim során a tanszéken dolgozhassak. Ugyancsak köszönettel tartozom Ivayla Pantcheva-nak amiért rendelkezésünkre bocsájtotta a monenzin A antibiotikumot.

Köszönet illeti továbbá a tanszékünk valamennyi dolgozóját, PhD hallgatóját a kísérleteim elvégzésében nyújtott segítségükért