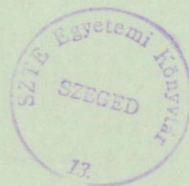


B3852

Doktori (Ph. D.) értekezés tézisei

**Cukorfoszfátok, nukleotidok és aminosav-
származékok ón(IV)organikus vegyületeinek
egyensúlyi- és szerkezetvizsgálata**

Barátné Jankovics Hajnalka



Magyar Tudományos Akadémia
Biokoordinációs Kémiai
Kutatócsoport

Szegedi Tudományegyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai
Tanszék

Szeged, 2002.

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Cukorfoszfátok, nukleotidok és aminosav-
származékok ón(IV)organikus vegyületeinek
egyensúlyi- és szerkezetvizsgálata**

Barátné Jankovics Hajnalka



Magyar Tudományos Akadémia
Biokoordinációs Kémiai
Kutatócsoport

Szegedi Tudományegyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai
Tanszék

Szeged, 2002.

Témavezető:
DR. NAGY LÁSZLÓ

Bevezetés és célkitűzések

A fémorganikus vegyületek körében az ón(IV)organikus származékok gyakorlati alkalmazásai nagyon változatosak. Legnagyobb mennyiségben a polivinil-klorid (PVC) stabilizátoraként, de vulkanizálásnál és szerves szintézisek katalizátoraként is használják azokat. Egyes származékaik elterjedt növényvédőszer, kártevőirtók, gombaölő szerek a mezőgazdaságban, fatartósító szerek vagy tengervízzel érintkező felületeket védenek meg az algák lerakódásától. Bár az arzén-, ólom- vagy higanyorganikus vegyületekkel szemben az ónorganikus vegyületek szerves bomlásterméke, az SnO_2 nem toxikus, dezalkileződésük lassú folyamat, ezért a táplálékláncba, az élő szervezetekbe is bekerülhetnek. Számos ón(IV)organikus származék rákellenes aktivitással rendelkezik.

Különböző ón(IV)organikus vegyületek toxikus hatását ill. antitumor aktivitását összetett biológiai rendszerek *in vitro* és *in vivo* tanulmányozása során mutatták ki. A vegyületek összetétele, szerkezete és e hatások közötti összefüggések feltárása kémiai alapvetési feladat is. Ennek fontos része az élő szervezetekben nagy mennyiségben előforduló nukleinsavak és fehérjék építőköveinek és az ón(IV)organikus vegyületek kölcsönhatásának vizsgálata.

Az SZTE Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken 1989-ben e területen megkezdett kutatások részeként doktori munkám célkitűzése az volt, hogy ón(IV)organikus kationok és biológiai szempontból fontos kismolekulák komplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata hozzájáruljon e vegyületek kölcsönhatásainak megismeréséhez.

Munkám során célul tűztem ki:

1. Az irodalom szerint még nem tanulmányozott cukorfoszfátok közül néhány [D-glükóz-1-foszfát, (G1P), glükóz-6-foszfát (G6P) és D-ribóz-5-foszfát (R5P)], valamint az adenzin-5'-monofoszfát (AMP) és egy dinukleotid, a

Új tudományos eredmények

1. Cukorfoszfátok és nukleotidok és a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ egyensúlyi vizsgálata

- 1.1. Megállapítottuk, hogy a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -G1P, -G6P, -R5P és -AMP rendszerekben csak 1:1 fém-ligandum arányú részecskék képződnek a $\text{pH} = 2-11$ tartományban. A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -NADP rendszerben a savas pH tartományban kétmagvú komplexek is képződnek, mivel a ligandumban található pirofoszfát részhez is koordinálódik egy $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$.
- 1.2. Kimutattuk, hogy ezekben a rendszerekben a savas pH tartományban a foszfátcsoport koordinálódik a központi fémionhoz, és a törzskomplexek mellett vegyes hidroxokomplexek is képződnek.
- 1.3. A nagyobb koncentráción a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -AMP oldatból savas pH -n kiváló komplex vizsgálatával igazoltuk, hogy a ligandum abban is deprotonált foszfátcsoportján keresztül koordinálódik a fémionhoz.
- 1.4. Azt találtuk, hogy a legtöbb ligandumban gyengén bázikus közegben a foszfátcsoport nem bizonyul elég erős horgonycsoportnak a szénhidrátész koordinációjához, ezért döntően a $\text{Me}_2\text{Sn(OH)}_2$ hidrolízisrészecske képződik az egyes rendszerekben. A $\text{NADP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerben a ligandum adeninrészének 2'-foszfátcsoportja valószínűleg elősegíti a 3'-OH deprotonálódását és koordinációját. Az így képződő komplex visszaszorítja az M(OH)_2 hidrolízisrészecske képződését.
- 1.5. Kimutattuk, hogy erősen lúgos közegben a G1P kivételével minden ligandum koordinálódik egy vagy két deprotonált hidroxilcsoportján keresztül. A ribózt tartalmazó rendszerekben a kedvező térállású vicinális -O^- -csoportok koordinációjával stabilisabb komplexek képződtek.

1.6. A nukleotidok bázisrészeinek koordinációját a teljes vizsgált pH tartományban egyértelműen kizártuk.

2. Aminosavszármazékok ón(IV)organikus komplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata

2.1. Az *N*-acetyl-aminosavak $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexeinek szerkezetvizsgálata során kimutattuk, hogy csak az AcCys oldallánca vesz részt a koordinációban. Ezért ez a komplex $(\text{Ph}_3)_2(\text{AcCys})$ összetételű, míg az AcGly, AcLeu, AcAsn és AcTyr komplexeiben a fém-ligandum arány 1:1.

2.2. Szobahőmérsékletű Mössbauer-spektroszkópiai és az elektropray ionizációs tömegspektrometriás (ESI MS) mérésekkel megállapítottuk, hogy a $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{AcGly})$ komplex monomer szerkezetű. Sztérikus okok miatt ebben a komplexben a $-\text{COO}^-$ és $-\text{C}=\text{O}$ csoportok ekvatoriális (*eq*) pozícióban koordinálnak.

2.3. Az eredményeink alapján arra következtettünk, hogy az AcLeu, AcAsn, AcTyr és AcCys $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexei oligomer vagy polimer szerkezetűek. Mindegyik komplexben van egy láncközi, trigonális bipiramisos (tbp) geometriájú ón, amely axiális (*ax*) $-\text{COO}^-$ és $-\text{C}=\text{O}$ csoportokat tartalmaz. Az AcLeu, AcAsn és AcTyr komplexében egy $-\text{COO}^-$ -koordinációval kialakuló tetraéderes (tet) geometriájú láncevégi ónkörnyezet is van. Ezekben a komplexekben a Mössbauer-színképek segítségével meghatározott tbp/tet arányból az oligomerek átlagos lánchosszára következtettünk. Az AcCys komplexében található tet ónkörnyezet a S^- koordinációjával jön létre.

Tudományos közlemények

Az értekezés témájából készült közlemények:

1. N. Buzás, L. Nagy, H. Jankovics, R. Krämer, E. Kuzmann, A. Vértes, K. Burger: Effects of side chains of *N*-acetylamino acids on the structures of their triphenyltin(IV) complexes.
J. Radioanal. Nucl. Chem., 1999, 241, 313-322.
2. H. Jankovics, L. Nagy, N. Buzás, L. Pellerito, R. Barbieri: Coordination properties of adenosine-5'-monophosphate and related ligands towards dimethyltin(IV)²⁺ in aqueous solution.
J. Inorg. Biochem., 2002, 92, 55-64.
3. H. Jankovics, C. Pettinari, F. Marchetti, E. Kamu, L. Nagy, S. Troyanov, L. Pellerito: Synthesis and characterisation of diorganotin(IV) complexes with captopril. First crystallographically authenticated organometallic derivative of this antihypertensive agent.
Közlésre benyújtva *J. Inorg. Biochem.*, 2002.
4. H. Jankovics, L. Nagy, Z. Kele, C. Pettinari, P. D'Agati, C. Mansueto, C. Pellerito, L. Pellerito: Coordination properties of the ACE inhibitor captopril towards Me₂Sn(IV)²⁺ in aqueous solution, and biological aspects of some dialkyltin(IV) derivatives of this ligand.
Közlésre elfogadva *J. Organomet. Chem.*, 2002.
5. H. Jankovics, A. Szorcsik, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vértes: Characterisation of two organotin(IV) complexes containing *N*-acetyl-L-cysteine.
Előkészületben, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2002.

Az értekezés témájához kapcsolódó konferenciárészvételek (E: előadás, P: poszter):

1. Jankovics H., Buzás N., Nagy L.: Az oldalláncok szerepe az *N*-acetyl aminosavak trifenilón(IV) komplexeinek szerkezetében
XX. Kémiai Előadói Napok, 1997. október 13-15., Szeged (E)
2. Jankovics H., Buzás N., Nagy L.: Az oldalláncok szerepe az *N*-acetyl aminosavak trifenilón(IV) komplexeinek szerkezetében
XXXIII. Komplexkémiai Kollokvium, 1998. május 27-29., Paks (E)

3. **H. Jankovics, N. Buzás, L. Nagy, R. Krämer, E. Kuzmann, A. Vértes, K. Burger:** Effect of side chains of *N*-acetilamino acids on the structures of their triphenyltin(IV) complexes
COST D8 and ESF Workshop on "Biological and Medical Aspects of Metal Ion Speciation", 1998. augusztus 22-25., Szeged (P)
4. **H. Barátné-Jankovics, L. Nagy, N. Buzás, L. Pellerito:** Coordination properties of adenosine-5'-monophosphate and related ligands towards dimethyltin(IV)²⁺ in aqueous solution
5th European Conference on Bioinorganic Chemistry, 2000. július 17-20., Toulouse, Franciaország (P)
5. **Jankovics H., Kamu E., Nagy L., Pettinari C.:** Egy vérnyomáscsökkentő szer, a kaptopril néhány dialkiltin(IV) származékának előállítása és szerkezetmeghatározása
XXXVII. Komplexkémiái Kollokvium, 2002. május 29-31., Mátraháza (E)
6. **H. Jankovics, C. Pettinari, F. Marchetti, E. Kamu, L. Nagy:** Characterization of dialkyltin(IV) complexes with an ACE inhibitor captopril
6th European Conference on Bioinorganic Chemistry, 2002. július 29- augusztus 3., Lund, Svédország, Koppenhága, Dánia (P)
7. **H. Barát-Jankovics, C. Pettinari, F. Marchetti, E. Kamu, L. Nagy, S. Troyanov and L. Pellerito:** Synthesis and characterization of dialkyltin(IV) complexes with captopril. The first crystallographically autenticated derivative of this anti-hypertension agent
First International Symposium on Bioorganometallic Chemistry, 2002. július 18-20., Párizs, Franciaország (P)

Az értekezés témájához kapcsolódó, de annak részét nem képező közlemények:

1. **K. Gajda-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. A. Christy, H. Barát-Jankovics, E. Sletten, A. Vértes:** Preparation and spectroscopic studies of diorganotin(IV) complexes with adenosine and related compounds
J. Radioanal. Nucl. Chem., 2001, **247**, 79-87.

(Gajda-Schranz K., Nagy L., Kuzmann E., A. A. Christy, Barátné Jankovics H., E. Sletten és Vértes A.: Az adenzin és rokonvegyületei di-n-butiltin(IV) komplexeinek előállítása és spektroszkópiás vizsgálata
Acta Pharm. Hung., 2000, **70**, 119-130.)

2. L. Nagy, H. Jankovics, T. Yamaguchi, K. Yoshida, M. Scopelliti, L. Pellerito, E. Sletten: Preparation and XAFS studies of organotin(IV) complexes with adenosine and related compounds and Calf Thymus DNA
Közlésre benyújtva: *Appl. Organomet. Chem.*, 2002.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:

1. Barátné Jankovics H., Nagy L., Longo F., Fiore T., Pellerito L.:
Penicillinszármazékok és a dimetil-ón(IV)²⁺ vizes oldatbeli kölcsönhatásának potenciometriás vizsgálata
Magy. Kém., 2001, 107, 392-398.
2. H. Jankovics, M. Daskalakis, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, V. Tangoulis, J. Giapintzakis, T. Kiss, A. Salifoglou: Synthesis and structural and spectroscopic characterization of a complex between Co(II) and iminobis(methylphosphonic acid): Gaining insight into biologically relevant metal-ion phosphonate interactions or looking at a new Co(II)-organophosphonate material?
Inorganic Chemistry, 2002, 41, 3366-3374.

Az értekezés témájához nem kapcsolódó konferenciárészvételek:

1. H. Jankovics and L. Nagy: FTIR and Raman spectroscopic studies of complexes of some organotin(IV)ⁿ⁺ cations with biologically active ligands
2nd International School of Organometallic Chemistry, 1999. Szeptember 11-15., Camerino, Olaszország (P)
2. E. Kamu, H. Jankovics, A. Szorcsik, L. Nagy: Coordination Chemical Application of FT-IR, Raman and Mössbauer spectroscopies, X-ray diffraction and EXAFS
12th General Conference of the European Physical Society, Trends in Physics, 2002. augusztus 26-30., Budapest (P)

