

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

Doktori (Ph.D.) értekezés

Barátné Jankovics Hajnalka

Témavezető: Dr. Nagy László

**Magyar Tudományos Akadémia
Biokoordinációs Kémiai
Kutatócsoport**

**Szegedi Tudományegyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai
Tanszék**

Szeged, 2002.



B

Köszönetnyilvánítás

A szerző mindenekelőtt szeretné megköszönni Kiss Tamás tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy a Biokoordinációs Kémiai Kutatócsoportban lehetőséget biztosított számára Ph.D. munkája elkészítéséhez. Ezen felül biztatta, támogatta, és minden lehetséges eszközzel segítette céljai elérésében.

Köszönettel tartozom Nagy László egyetemi tanárnak, témavezetőmnek, hogy olyan témát jelölt ki számomra, amelyből sokat tanultam és sok örömet szerzett. Munkám során sok hasznos tanáccsal látott el, és neki köszönhetem azt is, hogy számos nemzetközi konferencián be is mutathattam eredményeinket. Köszönöm továbbá első témavezetőmnek, Buzás Norbertnek, hogy segített megtennem az első és meghatározó lépéseket ezen a pályán.

Hálás vagyok munkatársaimnak, a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék dolgozóinak, akik sokat tettek munkám sikeréért. Külön köszönettel tartozom közülük is Gyurcsik Bélának, aki minden próbálkozásomat figyelemmel kísérte és sok szakmai segítséget nyújtott munkámhoz. Köszönet illeti Gajda Tamást, Jancsó Attilát, Dombi Andrást, Nemesné Vetéssy Zsuzsannát, Szűcsné Tóth Katalint és Fodor Tamásné Marikát is, mindenre kiterjedő támogatásukért, türelmükért, tanácsaikért.

Köszönet illet sok olyan embert is, aki a tanszéken kívülről járult hozzá ahhoz, hogy felfedezzem a kutatómunka örömeit. Mindenképp említést érdemel Berkesi Ottó, aki az FTIR- és Evancis Ferenc és Forgó Péter, aki az NMR- spektroszkópiai mérések során látott el sok hasznos tanáccsal. Vértés Attila és Kuzmann Ernő a Mössbauer-spektroszkópia megértésében segítettek, Kele Zoltán a tömegspektrometria rejtelseibe vezetett be, időt és fáradságot nem kímélve.

Nem hagyom ki a sorból azokat a külföldi kutatócsoportokat és vezetőiket sem, akik közvetlenül vagy közvetve járultak hozzá munkám sikeréhez: Lorenzo Pellerito (University of Palermo), Claudio Pettinari (University of Camerino), Hans Christensen és Bee Lean Ooi (Technical University of Denmark) és Thanos Salifoglou (University of Crete).

Családom tagjaira bármikor számíthattam. A legtöbbet férjemnek köszönhetem.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés és célkitűzések	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Az ón(IV)organikus vegyületek ipari és biológiai felhasználása, környezetvédelmi szempontok	3
2.2. Nukleinsavak, alkotóelemeik és származékaik ón(IV)organikus komplexei.....	4
2.3. Aminosavak, peptidek és származékaik ón(IV)organikus komplexei	7
2.4. A kaptopril és komplexei	10
3. Kísérleti rész	14
3.1. A felhasznált anyagok.....	14
3.2. A szilárd komplexek előállításai.....	15
3.2.1. Az N-acetil-aminosav származékok komplexeinek előállítása	15
3.2.2. A kaptopril dialkil-ón(IV)-származékainak előállítása	16
3.3. Az alkalmazott kísérleti módszerek	17
3.3.1. A szilárd komplexek elemanalízise	17
3.3.2. pH-potenciometria vizes oldatokban.....	17
3.3.3. NMR-spektroszkópia vizes oldatokban	18
3.3.4. Szilárd komplexek FTIR- és Raman-spektroszkópiai vizsgálata.....	18
3.3.5. Tömegspektrometria.....	19
3.3.6. Röntgendiffrakció.....	19
3.3.7. Mössbauer-spektroszkópia	19
3.3.8. Biológiai vizsgálatok.....	23
4. Nukleotidok és cukorfoszfátok $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ komplexeinek egyensúlyi és oldatszerkezeti vizsgálata	25
4.1. A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ hidrolízise.....	25
4.2. A G1P- , $\text{G6P-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerek egyensúlyi vizsgálata.....	27
4.2.1. pH-metriás vizsgálatok.....	27
4.2.2. ^1H és ^{31}P NMR-vizsgálatok.....	30
4.2.3. Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálatok gyorsfagyasztott oldatokban	31
4.3. A R5P- , $\text{AMP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerek egyensúlyi vizsgálata	33
4.3.1. pH-metriás vizsgálatok.....	34
4.3.2. ^1H és ^{31}P NMR-vizsgálatok.....	37
4.3.3. Az $\text{AMP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálata	39
4.3.4. Az $\text{AMP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerben savas pH-n képződött csapadék szerkezetvizsgálata	41
4.4. A $\text{NADP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer egyensúlyi vizsgálata.....	43
4.4.1. pH-metriás vizsgálatok.....	44
4.4.2. ^1H , ^{31}P NMR-, és Mössbauer-vizsgálatok.....	46

5. Aminosavszármazékok ón(IV)organikus komplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata	51
5.1. <i>Néhány N-acetil-aminosav ón(IV)organikus komplexeinek szerkezetvizsgálata</i>	<i>51</i>
5.1.1. Kéntartalmú oldalláncot nem tartalmazó N-acetil-aminosavak $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexeinek szerkezetvizsgálata	51
5.1.2. Az N-acetil-L-cisztein $n\text{-Bu}_2\text{Sn(IV)}$ és $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexének szerkezetvizsgálata	58
5.2. <i>A kaptopril dialkil-ón(IV)-komplexeinek szerkezetvizsgálata</i>	<i>61</i>
5.2.1. A kaptopril néhány szilárd dialkil-ón(IV)-komplexének szerkezetvizsgálata	62
5.2.2. A kaptopril – $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer egyensúlyi vizsgálata	71
6. Összefoglalás	81
6.1. <i>Nukleotidok, cukorfoszfátok és a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ kölcsönhatásának vizsgálata vizes oldatban a $\text{pH} = 2\text{-}11$ tartományban</i>	<i>81</i>
6.2. <i>Aminosavszármazékok ón(IV)organikus komplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata</i>	<i>82</i>
7. Summary	84
7.1. <i>Study of the interaction between nucleotides, sugarphosphates and $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ in aqueous solution in the pH range of 2-11</i>	<i>84</i>
7.2. <i>Structural and equilibrium studies of organotin(IV) complexes of aminoacid derivatives</i>	<i>84</i>
8. Irodalomjegyzék	87
9. Függelék	93
10. Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények.....	95
11. A szerző egyéb közleményei	96

1. Bevezetés és célkitűzések

A fémorganikus vegyületek körében az ón(IV)organikus származékok gyakorlati alkalmazásai nagyon változatosak. Legnagyobb mennyiségben a polivinil-klorid (PVC) stabilizátorként, de vulkanizálásnál és szerves szintézisek katalizátoraiként is használják azokat. Bizonyos származékaik elterjedt növényvédőszer, kártevőirtó, gombaölő szerek a mezőgazdaságban, fatartósító szerek vagy tengervízzel érintkező felületeket védenek meg az algák lera-kódásától. 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 alapkutatási feladat is. Ennek fontos része az élő szervezetekben nagy mennyiségben előforduló nukleinsavak és fehérjék építőköveinek és az ón(IV)organikus vegyületek kölcsönhatásának vizsgálata. Tekintettel mind az élettani hatással bíró ón(IV)organikus vegyületek, mind az említett makromolekulák alkotórészeinek nagy számára, a témában az elmúlt harminc évben született eredmények csak részben fedik le ezt a területet.

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 adenosin-5'-monofoszfát (AMP) és egy dinukleotid, a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADP) ligandumok és a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ közötti kölcsönhatás egyensúlyi és oldatszerkezeti vizsgálatát,
2. *N*-védett aminosavak [*N*-acetyl-glicin (AcGly), *N*-acetyl-L-leucin (AcLeu), -L-tirozin (AcTyr), -L-aszparagin (AcAsn) és -L-cisztein (AcCys)] szilárd ón(IV)organikus komplexeinek szerkezetvizsgálatát, és egy dipeptid jellegű ligandum, a kaptopril {*N*-[(S)-3-merkaptó-2-metilpropionil]-L-prolin} néhány szilárd dialkil-ón(IV)-

komplexének szerkezet-, valamint a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -nal való kölcsönhatásának oldategyensúlyi vizsgálatát.

A szilárd formában előállított komplexek szerkezetét FTIR-, Raman-, ^{119}Sn Mössbauer-, és néhány esetben NMR-spektroszkópai, elektropray ionizációs tömegspektrometriás (ESI MS), valamint röntgendiffrakciós mérésekkel határoztuk meg. A vizes oldatokban fennálló egyensúlyi viszonyokat pH-metriás és egy esetben ESI MS módszerrel, a képződött komplexek szerkezetét pedig ^1H és ^{31}P NMR-, valamint gyorsfagyasztott oldatokban végzett ^{119}Sn Mössbauer-spektroszkópai mérések segítségével tanulmányoztuk. A komplexek egy sorozatának *in vivo* citotoxicitás vizsgálatát is elvégeztük.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az ón(IV)organikus vegyületek ipari és biológiai felhasználása, környezet-védelmi szempontok

Az ónorganikus vegyületek körülbelül 5%-át teszik ki a világ ónfelhasználásának, ami a nyolcvanas évek végén 30000 tonnányi vegyszer forgalmazását jelentette [1]. Ennek kétharmadát azok a mono- és diorgano-ón(IV) vegyületek teszik ki, amelyeket pl. polivinilklorid (PVC) stabilizátorként, gyulladásgátló anyagként vagy SnO_2 rétegek felvitelénél prekursoraként alkalmaznak. A tetraorgano-ón(IV) vegyületeket a kevésbé alkilezett ón(IV)-organikus származékok előállítására használják, így előbbieket gyakorlatilag nem kerülnek kereskedelmi forgalomba. Az előállított évi kb. 8000 t triorgano-ón(IV) vegyületet főként a mezőgazdaságban használják.

Az ón(IV)organikus vegyületeket legnagyobb mennyiségben a PVC stabilizátoraként használják. Az Sn-S kötést tartalmazó vegyületek jó hőálló képességet, míg az ón(IV)organikus karboxilátok az ultraibolya fénnel való besugárzás mellett is hosszú élettartamot biztosítanak a PVC-nek. A dialkil-ón(IV)-dikarboxilátokat poliuretán habok előállításánál használják katalizátorként, továbbá jó térhálósítók a szobahőmérsékletű vulkanizálásnál. Egyes monobutil-ón(IV)-származékok észterezési reakciók katalizátorai [2].

A triorgano-ón(IV)-vegyületek közül többet növényvédőszerként, kártevő-irtóként használnak, bár az utóbbi években egyre szigorúbb megszorításokkal. A triorgano-ón(IV)-vegyületek biocid hatását számos helyen kihasználják, így pl. elterjedt gombaölő szerek, atkaölők, fatartósító szerek vagy a tengervízzel érintkező felületeket (hajótesteket, bójákat, csővezetéseket) festékadalékként védik az algák lerakódásától. A diorgano-ón(IV)-vegyületek felhasználása nem ilyen széleskörű, jobbra melegvérű haszonállatok (baromfi, juh, marha) élősködőinek irtására korlátozódik [2].

Az ón(IV)organikus kationok biológiailag aktív ligandumokkal való kölcsönhatásának megismerése több szempontból is fontos. A nagy mennyiségben való felhasználása miatt számolni kell azzal, hogy felhalmozódik a környezetben [3]. Bár az arzén-, ólom- vagy higanyorganikus vegyületekkel szemben az ónorganikus vegyületek szervesen bomlásterméke, az SnO_2 nem toxikus, a dezalkileződés lassú folyamat, ezért a táplálékláncon keresztül az élő szervezetekbe is bekerülhetnek. Ezek egy része az emberi szervezetre is káros: vannak köztük rákkeltő, neurotoxikus, egyes szerveket károsító és irritáló hatású vegyületek is [4].

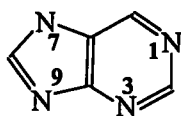
Körülbelül 30 éve ismert, hogy egyes ón(IV)organikus származékok rákellenes aktivitással rendelkeznek. Ez a felfedezés ráirányította a figyelmet a vegyületek szerkezete és az antitumor aktivitás közötti összefüggések kutatására. Az eddig elért eredményeket két a közelmúltban megjelent összefoglaló is rendszerezi [5, 6].

Az R_nSnX_{4-n} ($n = 1-3$) vegyületek biológiai aktivitását az R (alkil vagy aril) csoport minősége és n száma együttesen határozza meg. Az X csoport minősége általában csak igen kis mértékben befolyásolja azt, kivéve, ha magában is rendelkezik valamiféle hatással. Az R csoportok számával csökkenésével a biológiai aktivitás is csökken. Az R_4Sn vegyületek esetleges aktivitása az *in vivo* R_3SnX származékká való dezalkilálódás eredménye [7]. Az R csoport minősége a legfontosabb a biológiai hatás kialakításában, ez határozza meg a vegyület fajspecifitását [1]. Az oktil, vagy annál hosszabb szénláncú ón(IV)organikus vegyületek gyakorlatilag nem rendelkeznek biológiai aktivitással.

2.2. Nukleinsavak, alkotóelemeik és származékaik ón(IV)organikus komplexei

Az ón(IV)organikus vegyületek egy részénél tapasztalt antitumor aktivitás eredetének kutatását kezdetektől fogva a ciszplatin $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ hatásmechanizmusával való hasonlóságok keresése mozgatja. Ez a vegyület, és néhány származéka ma a kemoterápiában a legnagyobb mennyiségben alkalmazott gyógyszer, amely a DNS-hez, annak azonos láncán elhelyezkedő két szomszédos guanin $N7$ atomjához kapcsolódva fejt ki hatását [8]. Ezek alapján merült fel az a kérdés, hogy az ón(IV)organikus vegyületek is hasonlóan specifikusan kötődnek-e. Az e téren elért eredmények nagyobb része szilárd komplexek szerkezetére vonatkoznak, és csak néhány munka foglalkozik az említett ligandumok és ón(IV)organikus kationok vizes oldatbeli kölcsönhatásaival.

A különböző dialkil-ón(IV)-vegyületek és a purin és pirimidin bázisok kölcsönhatásának vizsgálata azt mutatta, hogy csak az adenin képez komplexet [9]. A $Ph_2Sn(IV)$ -származékoknál ($Ph =$ fenil) az $M:L = 1:2$ összetételű termékben csak a ligandumok $N9$ atomjainak koordinációját tudták egyértelműen bizonyítani, ám a kedvező szterikus elrendeződés lehetősége miatt az $N3$ atomok kapcsolódását sem zárták ki [10].



2.1. ábra

A nitrogénatomok számozása a purinvázban

Az adenint vagy guanint tartalmazó nukleotidokban azonban a szénhidrát éppen az *N9* atomon keresztül kapcsolódik a purinvázhoz, ami eleve meggátolja, vagy legalábbis kedvezőtlenül befolyásolja annak a koordinációban való részvételét.

Az ón(IV)organikus vegyületek és a szénhidrátok kölcsönhatását számos kutatócsoport tanulmányozta. Az eredményeket egy a közelmúltban megjelent munka foglalja össze [11]. Ezek szerint a ligandumok koordinációs módját hidroxilcsoportjaik száma és egymáshoz viszonyított térbeli helyzete határozza meg. A nukleinsavalkotó szénhidrátok, a D-ribóz és a *deoxi*-D-ribóz vizes oldatban csak a $\text{pH} > 8$ tartományban koordinálnának a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -hoz [12]. A *cisz*-helyzetben két hidroxilcsoportot tartalmazó D-ribóz öttagú kelátgyűrűt képez, ami stabilisabb komplex képződéséhez vezet, mint a *deoxi*-D-ribóz esetében.

Nukleozidok szilárd ón(IV)organikus komplexeinek szerkezetvizsgálata [13-17] egybehangzóan azt mutatta, hogy a bázis *N* atomja nem, csak a ribózz rész 2'- és 3'-hidroxilcsoportja koordinálódik. Ezeknek a komplexeeknek és ón(IV)organikus szénhidrátkomplexek Mössbauer-paramétereinek egyezése arra utal, hogy nemcsak a donorcsoportok, hanem a koordináció módja is megegyezik a két vegyületcsoportnál [15]. A szabad szénhidrátok hidroxilcsoportjai deprotonálódási sajátosságainak, és a D-ribóz, valamint a *deoxi*-D-ribóz $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ jelenlétében való viselkedésének ismeretében némileg meglepő *Cardin és Roy* azon megfigyelése, amely szerint vizes oldatban az adenzin és guanozin a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -hoz már pH 4-5 körül 2'-hidroxilcsoportján keresztül koordinálódik [16].

Különböző foszforsavak szilárd ón(IV)organikus komplexei szerkezetvizsgálatának eredményeiből [18-26] az a következtetés vonható le, hogy a foszfátion általában hídligandumként viselkedik és polimer szerkezetű ón(IV)organikus észtereket képez. Ezt a $(\text{Me}_2\text{Sn})_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ [20], a $\text{Me}_3\text{SnOP(O)(OH)Ph}$ [21] és a hexamer $\text{Ph}_3\text{SnOP(O)(OPh)}_2$ [22] komplexek röntgendiffrakciós vizsgálata is alátámasztotta. Foszforsavszármazékok ón(IV)organikus komplexeinek stabilitási állandói nem állnak rendelkezésünkre. A vizes oldatokban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t és ortofoszforsavat tartalmazó oldatból savas pH -n $(\text{Me}_2\text{SnHPO}_4)_n$ összetételű komplex válik ki, míg $\text{pH} = 7,4$ -en az oldatban az $\text{Me}_2\text{Sn(OH)}_2$ részecske dominál [27].

A nukleotidok szilárd dialkil-ón(IV)-komplexeiben az ón(IV)organikus kation csak a ligandumok foszfátcsoportjához koordinálódik, miközben polimer szerkezetű termékek képződnek [26-28]. A foszfátcsoport a trialkil-ón(IV)-származékokban is részt vesz a koordinációban [13, 27], azonban a $\text{Bu}_3\text{Sn(IV)-5'-AMP}$ és -5'-GMP 2:1 arányú komplexekben az egyik fémion a ligandum ribózz részéhez koordinálódik [28]. Nukleotidok és vízzel oldható ón(IV)organikus kationok széles pH tartományban kialakuló kölcsönhatásainak vizsgálatáról több köz-

$R_2Sn(IV)$ - és $R_3Sn(IV)$ -származékoknál ($R = Me, n-Bu$) hatos ill. ötös koordinációs számot, és kizárólag a foszfátcsoport koordinációját állapították meg FTIR- és Mössbauer-adatok alapján, 1H és ^{13}C NMR-vizsgálatokkal pedig azt bizonyították, hogy a komplexek oldatban is megőrzik szerkezetüket [35].

A $Me_2Sn(IV)^{2+}$ és a $[5'-d(CGCGCG)_2]$ DNS-fragmens vizes oldatának pH-függő ^{31}P NMR-vizsgálata azt mutatta, hogy a pH = 4,5-7,0 tartományban az oligonukleotid-dimer foszfátcsoportjai koordinálódnak a fémionhoz, az 1D és 2D 1H NMR-színképek alapján pedig kizárták a bázisrész és a szénhidrátész koordinációjának lehetőségét [12]. Natív DNS és RNS vizes oldata a Me_2SnCl_2 -dal [36], valamint annak $\{S,N\}$ -koordinált 2-merkaptó-piridin és 2-merkaptó-pirimidin [37] származékával olyan csapadék kiválásához vezetett, mely szintén a nukleinsavak foszfátcsoportjának a koordinációját valószínűsítette.

2.3. Aminosavak, peptidek és származékaik ón(IV)organikus komplexei

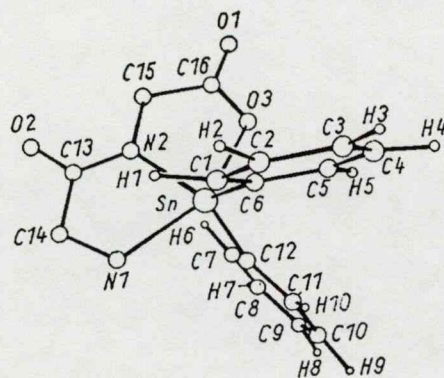
Az aminosavak, peptidek és származékaik ón(IV)organikus komplexeiről nemrég megjelent összefoglaló munka azt tükrözi, hogy biológiai fontossága miatt a témát napjainkban is nagy érdeklődés kíséri [38]. Ennek megfelelően a kutatások iránya az egyre nagyobb méretű ligandumok komplexeinek vizsgálata, és az oldatokban fennálló egyensúlyi és szerkezeti viszonyok tisztázása. Az ezeken a területeken elért eredmények közül a következőkben csak a munkám szempontjából legfontosabbakat foglalom össze. A komplexek szerkezetére vonatkozó következtetésekre a szerzők rendszerint FTIR-, 1H , ^{13}C , valamint ^{119}Sn NMR- és Mössbauer-spektroszkópiai mérésekből jutottak. A röntgendiffrakciós mérésekből származó eredményeknél a módszert is feltüntettem.

Apoláris oldalláncú aminosavak (Gly, Ala, Leu, Ile, Val) $R_3Sn(IV)$ komplexeinek FTIR- és Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálata azt mutatta, hogy azok lineáris polimerek, amelyekben a ligandumok amino- és karboxilátcsoportjukon keresztül hídként kötik össze a trialkil-ón(IV) egységeket, az elektronegatívabb donorcsoportokkal axiális helyzetben [39]. Ezt a Me_3SnGly kristályszerkezete is alátámasztotta [40]. A $Me_2Sn(IV)$ -komplexekben ugyanazokkal a donorcsoportokkal 1:2 fém-ligandum arányt találtak oktaéderez szerkezetben, *transz* alkilcsoportokkal [41]. A szobahőmérsékleten jelentkező Mössbauer-effektus nagysága ebben az esetben is nagymértékben asszociált szerkezetre utalt. Különböző méretű oldalláncokkal rendelkező aminosavak (Ala, Phe, Trp, Val) és a $Me_2Sn(IV)^{2+}$ kölcsönhatásának termodinamikai vizsgálata azt mutatta, hogy az oldalláncok nem befolyásolják a képződő komplexek összetételét (1:1 és 1:2 fém-ligandum arány) és stabilitását [42]. Hasonló eredményre vezetett a Gly és His egyensúlyi vizsgálata is [43], ami ellentmond annak az

eredménynek, mely a mitokondriális ATPázban és a patkány hemoglobinjában a hisztidin imidazol-oldalláncának ón(IV)organikus kationokhoz való koordinálódását bizonyította [44-50]. A potenciális oldallánci donorcsoportot tartalmazó aminosavak közül, a ciszteintől eltekintve, csak kevésnek vizsgálták ón(IV)organikus komplexeit. Az oldallánc koordinálódását az Asn és Met szilárd di- és trialkil-ón(IV)-komplexeinek vizsgálata során is kizárták [51, 52].

N-acetyl-aminosavak (AcGly, AcAla és AcMet) trialkil-ón(IV)- és $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexei lineáris polimerek, melyekben a trigonális bipiramisos (továbbiakban *tbp*) geometriájú központi ónatom körül az R csoportok ekvatoriális (*eq*) helyzetben, közel egy síkban helyezkednek el [53]. Az axiális (*ax*) pozícióban egy egyfogú karboxilátcsoport, egy másik ligandum részéről pedig egy amid -C=O csoport koordinálódik az ón(IV)hoz. Az *N*-formilglicin komplexeinek vizsgálata ugyanerre az eredményre vezetett, míg az *N*-benzoilglicin származékokban az egyszerű karbonsavak ón(IV)organikus komplexeiben is megtalálható karboxiláthíd köti össze az $\text{R}_3\text{Sn(IV)}$ központokat [54]. Az -N_{amid} koordinációját minden esetben egyértelműen kizárták. A vegyületek szerves oldószerek oldataiban monomer szerkezetűek. A FTIR-, ^1H NMR- és Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálatok szerint az AcLeu és AcGly különböző dialkil-ón(IV)-komplexei dimer, vagy tetramer szerkezetűek, melyekben a ligandumok csak karboxilátcsoportjukon keresztül kelátként koordinálódnak a fémcentrumokhoz, amiket viszont oxigénhíd, vagy a ligandumok közt kialakuló $\text{-C=O}\dots\text{H-N-}$ hidrogénhidak kapcsolnak össze [55].

A glicil-glicin (GlyGly) szilárd $\text{R}_2\text{Sn(IV)}$ -komplexei monomerek, amelyekben a központi ón(IV) *tbp* geometriájú *eq* R-csoportokkal és -N_{amid} koordinációval, és *ax* -NH_2 ill. -COO^- csoportokkal [56]. Ezt a $\text{Ph}_2\text{SnGlyGly}$ kristályszerkezete is alátámasztotta [57] (2.3. ábra).



2.3. ábra

A $\text{Ph}_2\text{SnGlyGly}$ kristályszerkezete

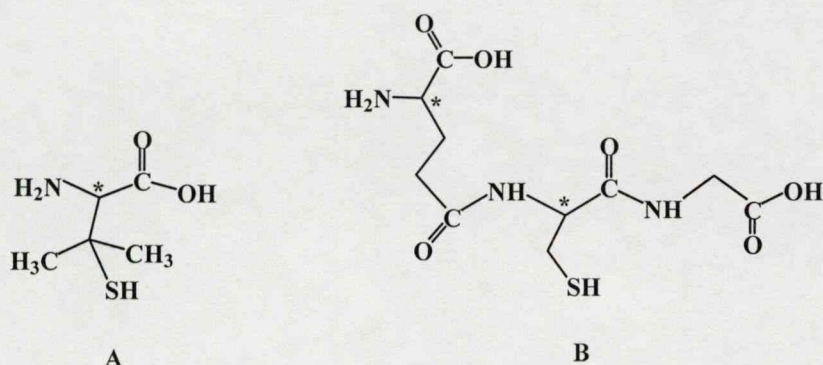
Érdekes, hogy más dipeptidek (GlyTyr, GlyVal, GlyMet, GlyHis, TrpAla, TrpTyr, AlaHis és MetMet) diorgano-ón(IV)-komplexeinek röntgendiffrakciós vizsgálata is ugyanerre az ered-

ményre vezetett, függetlenül a ligandumokon található oldalláncok minőségétől [58-65]. A $\text{Me}_2\text{SnGlyGly}$ vízben való oldódása során az *ax* amino- és karboxilátcsoport azonnal disszociál, míg az $-\text{N}_{\text{amid}}$ csak lassan, ami az ilyen típusú vegyületek élettani hatásának is kulcsa lehet [66]. A GlyGly, a GlyHis [43], a GlyAsp és az AspGly [67] $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ jelenlétében végzett oldategyensúlyi és oldatszerkezeti vizsgálata azt mutatta, hogy a semleges pH-n képződő komplex mindegyik esetben a GlyGly szilárd dialkil-ón(IV)-komplexeihez [56, 57] hasonló szerkezetű.

N-védett di- és tripeptidek di- és trialkil-ón(IV)-komplexeinek legtöbbszörében az *N*-acetylaminosavakkal hasonló módon koordinálnak lineáris polimereket formálva [53, 68-71].

Az ón(IV)organikus kémiában ligandumként legnagyobb érdeklődésre számot tartó és legellentmondásosabb esszenciális aminosav a cisztein, ami az Sn-S kötést tartalmazó vegyületek jelentősebb biológiai aktivitásával hozható összefüggésbe [72]. Számos komplexét különböző spektroszkópai módszerekkel vizsgálták, de csak a koordinálódó csoportokban ($-\text{S}^-$, $-\text{COO}^-$, $-\text{NH}_2$) értenek egyet a szerzők, a vegyületek szerkezetében nem [73-75]. Érdekes megemlíteni, hogy a diorgano-ón(IV)-származékokból 1:1 és 1:2 fém-ligandum arányú komplexeket is előállítottak, míg a triorgano-ón(IV)-vegyületek esetén ez az arány 2:1 volt. A $\text{Et}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ és a cisztein oldategyensúlyi és Mössbauer-spektroszkópai vizsgálata is azt bizonyította, hogy már $\text{pH} = 3$ -tól a ligandum mindhárom donorcsoportján keresztül koordinálódik a fémionhoz, viszont a $\text{pH} > 4$ tartományban képződő ML_2H összetételű részecskében a második ligandum csak tiolátcsoportján keresztül köt a dimetil-ón(IV)hoz [76].

A cisztein származékai közül az *N*-acetyl-L-cisztein (AcCys), a homocisztein (HomoCys), az L-cisztein-etilészter (CysOEt), a D,L-penicillamin (Pen) és az élő szervezetekben több biokémiai folyamatban fontos élettani szerepet játszó redukált glutation (GSH) (2.4. ábra) ón(IV)organikus komplexeiről több adat áll rendelkezésünkre.



2.4. ábra

A penicillamin (A) és a redukált glutation (B) szerkezete

A $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{CysOEt})(\text{Cl})$ -ban röntgendiffrakciós vizsgálatok szerint a ligandum csak amino- (*ax*) és tiolátcsoportján (*eq*) keresztül koordinálódik a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})$ -hoz (*eq,eq*), mely torzult *tbp* geometriájú [77]. Tudomásunk szerint ciszteinszármazékok ón(IV)organikus komplexek irodalmában máig ez az egyetlen példa, mely diffrakciós vizsgálat eredményét közli.

A penicillamin a tapasztalatok szerint, ahogy az várható is a két ligandum közti hasonlóság alapján, a ciszteinkomplexekhez hasonló összetételű és szerkezetű ón(IV)organikus származékokat képez. A penicillamin 1:1 $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})$ - és $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{IV})$ -komplexei lineáris polimerek [75, 78], a $(\text{Ph}_3\text{Sn})_2\text{Pen}$ komplex a megfelelő ciszteinkomplexszel szemben azonban monomer, melyben a két ón(IV)organikus rész a ligandum két végéhez tiolát-, illetve kétfogú karboxilátkoordinációval köt [51].

A tripeptid-szerű glutation és a $\text{Me}_3\text{Sn}(\text{IV})^+$ potenciometriás titrálása [31], valamint a $\text{Me}_n\text{SnCl}_{4-n}$ ($n = 1-3$) vizes oldataiban $\text{pH} = 7,4$ -en képződő komplexek Mössbauer- és ^1H NMR-eredményei [79] mindegyik ón(IV)organikus származék esetén a tiolátcsoport koordinációját igazolták. Ez összhangban a szilárd komplexeknél meghatározott szerkezettel és a már említett ciszteinszármazékok komplexeiben találtakkal. A Me_3SnCl -GSH oldatban 1:1 fém-ligandum arányú komplex képződik, szemben a szilárd trialkil-ón(IV)-származékokkal, melyekben ez 2:1 [73, 74, 80].

Az $\text{AcCys-Et}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerben végzett potenciometriás titrálások kimutatták, hogy a $\text{pH} = 2-10$ tartományban az $\text{ML} \{-\text{COO}^-, \text{S}^-\}$ és az $\text{ML}_2 \{2-\text{COO}^-, 2-\text{S}^-\}$ részecskék dominálnak, és teljes mértékben visszaszorítják a kation hidrolízisét [76]. A ligandum $\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{IV})$ -komplexe 2:1 összetételű, melyben egy tiolát-koordinált tet, és egy kelát karboxilát-koordinált *tbp* ón(IV)környezet van [74, 80].

Ciszteint tartalmazó dipeptidek, vagy tripeptidek ón(IV)organikus komplexeit tudomásunk szerint még nem vizsgálták.

Fehérjék és ónorganikus vegyületek közötti kölcsönhatásokról is csak kevés adat található az irodalomban. A patkány és a macska hemoglobinjának és dimetil-ón(IV)- [44, 45] valamint különböző trialkil-ón(IV)-származékok [46-49] reakciótermékeinek Mössbauer-spektroszkópiai eredményei azt mutatták, hogy a fehérje cisztein oldalláncai kiszorítják az aniont vagy a ligandumot a koordinációs szférából. A hemoglobin ilyenfajta koordinációját még az eleve tiolátkoordinált cisztein- és penicillinamin-származékoknál is igazolták.

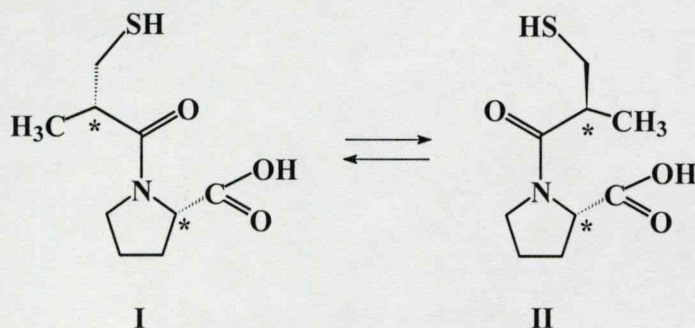
2.4. A kaptopril és komplexei

A kaptopril ($\text{N}-[(\text{S})-3\text{-merkaptó-2-metilpropionil}]-\text{L-prolin}$) a magas vérnyomás kezelésére elterjedten használt gyógyszer [81]. Inhibitor, mely gátolja egy cinktartalmú glikoprotein,

az angiotenzin I konvertáló enzim (angiotensin I-converting enzyme, ACE) működését. Ezzel megakadályozza az angiotenzin I angiotenzin II-vé alakulását, melynek megemelkedett szintje együtt jár bizonyos betegeknél a vérnyomás megnövekedésével. A szer felfedezését szisztematikus kutatás és tervezés előzte meg, mely egy dél-amerikai kígyó, a *Bothrops Jararaca* mérgéből frakcionált értágító hatású nonapeptidben az aktivitásért felelős molekularész megtalálására és gazdaságosabb előállítására irányult [82]. Azóta számos más gyógyhatással bíró ACE inhibitor is találtak (pl. ramiprilát, enalaprilát, lizinopril), de köztük a kaptopril az egyetlen, mely szájon át is adagolható. A kaptopril hatásmechanizmusát eddig nem sikerült feltárni, arra csak közvetett eredményekből következtethetünk.

A szilárd kaptopril szerkezetét röntgendiffrakciós mérésekből ismerjük [83]. Eszerint a kristályban a molekulákat erős hidrogénkötések kapcsolják össze cikk-cakkos végtelen lánc-cá. A szilárd kaptopril más spektroszkópai módszerekkel (FTIR, XPS) mért adatai is fellelhetők az irodalomban [84, 85], ezeket általában fémkomplexeinek vizsgálatakor, összehasonlító céllal közölték.

A kaptopril szerkezete nagyon hasonlít a ciszteinil-prolin dipeptidéhez, annak aminoscsoportja helyett egy metilcsoportot tartalmaz. Peptidekben az amidcsoport planáris szerkezete miatt a C–N kötés körül a szabad rotáció gátolt, ami miatt a molekula döntően két határszerkezetének valamelyikében fordul elő. Ezek egymásnak *cisz-transz* izomerjei (2.5. ábra), és oldatban egymással egyensúlyban vannak.



2.5. ábra

A kaptopril *transz* (I) és *cisz* (II) izomerjeinek szerkezete

A kaptoprilt tartalmazó oldatok NMR-színképeiben a két izomerhez tartozó jelek különböző kémiai eltolódásoknál jelennek meg, és integráljaikból a két forma arányára lehet következtetni, fémion jelenlétében pedig a spektrumok alapján kiválasztható a koordinációban érintett forma. A jelenség biológiai szerepét jól példázza, hogy számos peptidben és fehérjében a harmadlagos szerkezet kialakulásában a prolin egység *cisz-transz* izomerizációja

a sebességhatározó lépés [86], a folyamat katalizálására pedig maga a természet is külön rotamáz enzimet hozott létre [87].

A *cisz-transz* izoméria a kaptopril oldatában is jól tanulmányozható NMR-spektroszkópiai vizsgálatokkal, sőt a két forma egymásba alakulásának egyensúlyi állandóit, valamint a két izomer protonálódási állandóit is meghatározták így [88]. Diffrakciós vizsgálatok szerint a molekula az egykristályban csak *transz* formát vesz fel.

Tudomásunk szerint a kaptoprilnak sem ón(IV)organikus, sem más főcsoportbeli elemekkel való kölcsönhatását nem vizsgálták eddig, ezzel szemben átmenetifém-komplexeiről bőszeges irodalom áll rendelkezésünkre. Ezen munkák legnagyobb részét a kaptopril, mint gyógyszer vizsgálata indukálta, de olyan közlemények is születtek, melyek a ligandum szerkezeti izomerjeinek komplexképző sajátságai közti eltérésekről közölnek eredményeket.

A fém-ligandum kölcsönhatások vizsgálatának egyik legfontosabb motivációja a kaptopril enzim-inhibítorként való működésének megértése, mely egyrészt cinkkomplexeinek egyensúlyi [89, 90] és szerkezetvizsgálatát [84, 85, 91, 92], másrészt a kobalt(II)ionnal helyettesített metalloenzimben a Co-ACE és Co-ACE-inhibitor komplexek sajátságainak összehasonlítását [93, 94] ölelik fel. Ezek a közvetett vizsgálatok eddig azt mutatták, hogy az enzim két egymástól távoli aktív centrumában kötött cink(II)ionok közvetlenül koordinálódnak az inhibitorhoz, és koordinációs számuk 4 vagy 5. A kaptopril-Zn(II) kölcsönhatás vizsgálatánál az eddig publikált közleményekben a ligandum minden lehetséges donorcsoportjának ($-S^-$, $-COO^-$, $-N<$ és $-C=O$) kapcsolódása felmerült.

A kutatások egy másik részének az volt a célja, hogy kiderítsék, a gyógyszeres kezelést, különösen a kaptopril túladagolását kísérő mellékhatásokat okozhatja-e a Zn(II) mellett a Cu(II) és más, a szervezetben nyomelemként jelenlevő átmenetifém-ionoknak a kaptoprillel való kiürülése. A vizsgálatok kiterjedtek az oldatban [89, 95, 96] és szilárd formában képződő komplexek [85, 92, 97, 98] stabilitásának és szerkezetének tanulmányozására is. Vérnyomás-szabályzó gyógyszerek, köztük a kaptopril és a Cu(II)ion kölcsönhatását, a képződő komplexek szerkezetét és tulajdonságait, valamint Cu(II) származékoknál tapasztalt biológiai hatásnövekedést bemutató eredményekről nemrégiben készült alapos összefoglaló [99]. Az ACE inhibitorok antioxidáns hatását, amelyet fémionok megkötésével és így a gyökgenerálásban való inaktíválásával fejthetnek ki, Fe(II)- és Cu(II)-komplexeik oldataiban tanulmányozták [100]. A kaptoprilt hosszú ideje használják vérnyomáscsökkentőként, ezért a gyógyszerkészítményekben és biológiai folyadékokban (pl. vérben) mennyiségének pontos és rutinszerűen alkalmazható meghatározására több analitikai módszert is kidolgoztak. Ezek

között két közvetett módszer (spektrofotometriai és atomabszorpciós spektrometriás) a kaptopril Pd(II)-komplexének meghatározásán alapul [101, 102].

Az inhibitornak fémkomplexeiben felvett konformációját vizes oldatban *Isab* és *munkatársai* szisztematikusan vizsgálták [90, 103-105]. A legtöbb esetben azt tapasztalták, hogy a ligandum mindkét konformációban koordinálódik a fémionhoz, de a *transz*-kaptopril-komplexek stabilisabbak a ligandumot *cisz* formában tartalmazó, azonos összetételű származékoknál. Ez fiziológiás pH tartományban érvényes a cinkkomplexekre is [90], mely egybeeseng azzal a feltevessel, hogy az ACE inhibitorok *transz* formában kötődnek az enzimben [106].

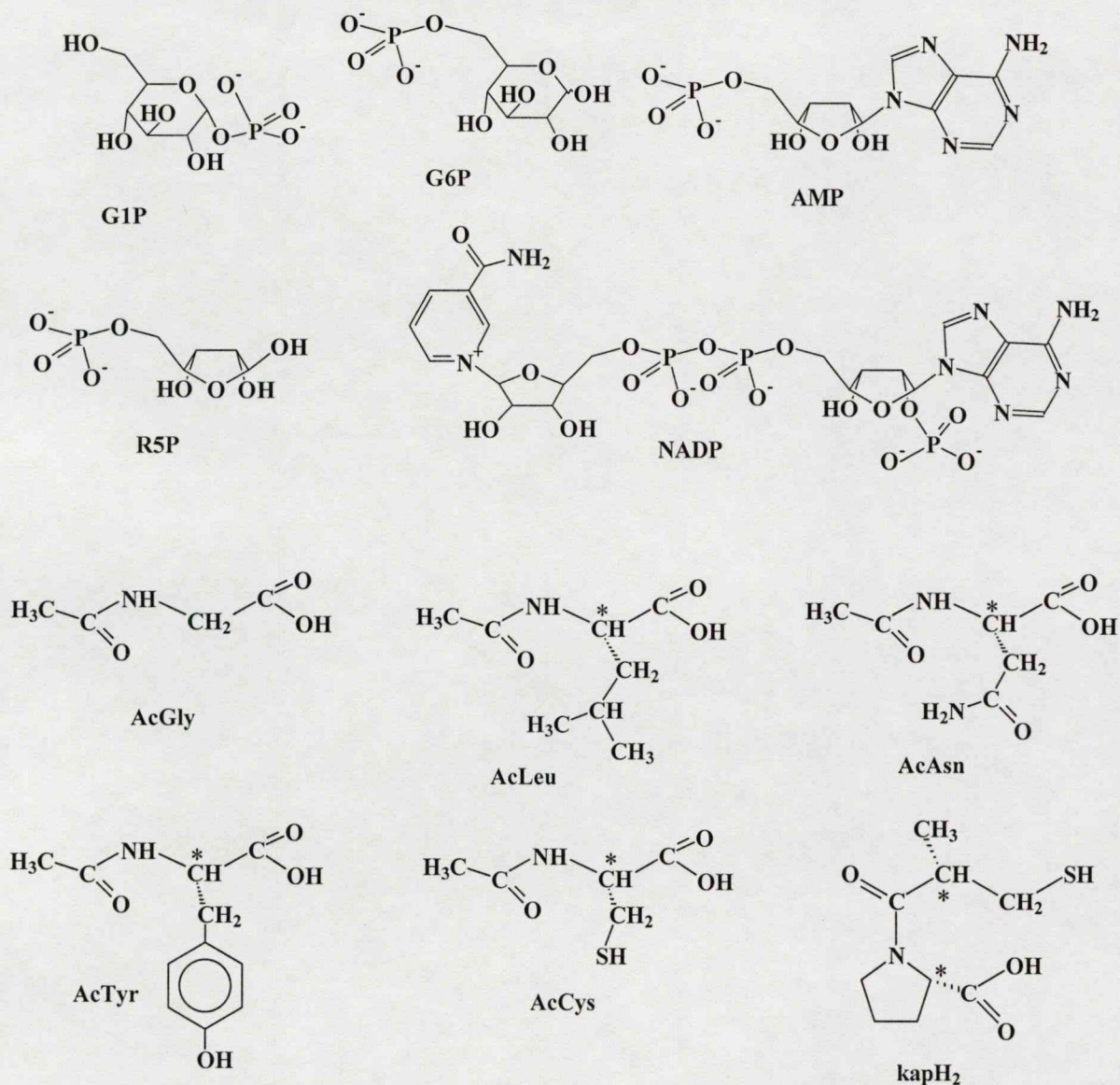
A kaptopril ón(IV)organikus komplexeinek szerkezetét vagy más fémkomplexeinek, vagy hasonló szerkezeti egységeket tartalmazó ligandumok ón(IV)organikus vegyületeinek eredményeivel tudjuk összevetni. A különböző ciszteinszármazékok komplexeire kapott eredményeket már összefoglaltam. A prolin, prolinszármazékok és ciszteintartalmú dipeptidek ón(IV)organikus komplexeit tudomásunk szerint eddig nem vizsgálták.

3. Kísérleti rész

3.1. A felhasznált anyagok

A vizsgált ligandumok szerkezete a 3.1. ábrán látható.

A D-ribóz-5-foszfát dinátriumsója (R5P) (tisztasága $\geq 99\%$) Sigma termék volt. A D-glükóz-1-foszfát dikáliumsója (G1P) (98 %), a glükóz-6-foszfát dinátriumsója (G6P) (99 %), és az adenzin-5'-monofoszfát dinátriumsója (AMP) (99 %) a Reanaltól származtak. A nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfátot (NADP) (96 %) a Fluka gyártotta.



3.1. ábra

A vizsgált ligandumok szerkezete

Az *N*-acetyl-aminosavak közül az *N*-acetyl-glicin (AcGly) (99 %) Reanal, míg az *N*-acetyl-L-leucin (AcLeu) (99 %), -aszparagin (AcAsn) (98 %), -tirozin (AcTyr) (99 %) és -cisztein

(AcCys) (99 %) Fluka gyártmányú volt. A kaptopril (*N*-[(*S*)-3-merkaptó-2-metilpropionil]-L-prolin, kapH_2) részben a Fluka terméke (97 %), részben pedig Dr. Tömpe Péter (EGIS Gyógyszergyár) ajándéka volt.

A Me_2SnCl_2 (95%) a Fluka terméke volt. Törzsoldatát NaOH-dal (Fluka) pH-metriás titrálással standardizáltuk. Az ionerősség beállítására használt NaClO_4 Fluka, míg a kalibrálóoldat készítéséhez használt trisz-(hidroximetil)-metil-amin (Tris) (98 %) Sigma gyártmányú volt. A többi ón(IV)organikus vegyület közül a Ph_3SnCl (97 %), Ph_3SnOH (95 %) és a *n*- Bu_2SnO (97 %) a Fluka, a Me_2SnO (95 %), Et_2SnCl_2 (97 %) és a *t*- Bu_2SnCl_2 (96 %) pedig a Sigma terméke volt.

A vegyszereket további tisztítás nélkül a gyártól kapott formában használtuk fel. A pH-metriás méréseknél a ligandum- és a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ törzsoldatok koncentrációját is meghatároztuk.

3.2. A szilárd komplexek előállításai

3.2.1. Az *N*-acetil-aminosav származékok komplexeinek előállítása

(A) Az *AcGly*, *AcLeu*, *AcAsn* és *AcTyr* komplexei Ph_3SnCl -dal

10 mmol Ph_3SnCl -ot és 10 mmol nátrium-metoxiddal a kloridion eltávolítása céljából 30 ml vízmentes metanolban fél óráig szobahőmérsékleten kevertettük. A képződött NaCl-ot leszűrtük, majd az oldathoz 10 mmol ligandumot adtunk. Az elegyet 3-4 órán át refluxáltuk, majd az oldat térfogatát vákuum bepárlással körülbelül felére csökkentettük. A kivált csapadékot leszűrtük, metanollal mostuk, majd szárítottuk.

(B) Az *AcGly* és az *AcLeu* komplexei Ph_3SnOH -dal

A 200 ml toluol-etanol 3:1 elegyben levő 10 mmol ligandumhoz 10 mmol Ph_3SnOH -ot adtunk, majd az elegyet 3 órán át refluxáltuk. A reakcióban képződő vizet és a maradék oldószer felét egy Dean-Stark készülék segítségével ledesztilláltuk. Az így kapott oldat térfogatát vákuum bepárlással tovább csökkentettük, majd szűrés után $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on tároltuk. Néhány nap után az oldatból szilárd anyag vált ki, melyet leszűrtünk, toluollal mostunk és szárítottunk.

(C) Az *AcCys* komplexei Bu_2SnO -dal és Ph_3SnOH -dal

A kísérleteket a Bu_2SnO -dal 1:1, a Ph_3SnOH -dal 1:1 és 2:1 fém-ligandum arány alkalmazásával is elvégeztük. 2 mmol kiindulási ón(IV)organikus vegyületet 50 ml metanolban addig refluxáltunk, amíg az oldat telítődött. Ezután, keverés mellett részletekben a megfelelő mennyiségű ligandumot is az oldathoz adtuk, majd azt további 2,5 órán át

forraltuk. A tiszta oldatot hagytuk kihűlni, majd a néhány nap múlva kiváló mikrokristályos terméket leszűrtük, metanollal mostuk és szárítottuk.

3.2.2. A kaptopril dialkil-ón(IV)-származékainak előállítása

A kaptopril (teljesen protonált formában kapH_2) $\text{R}_2\text{Sn(IV)}$ -komplexeinek ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}$) előállítására három különböző módszert alkalmaztunk. A reakcióelegyből kivált terméket leszűrtük, majd az adott módszernél alkalmazott oldószerrel mostuk, végül csökkentett nyomáson (kb. 10^3 Pa) tömegállandóságig szárítottuk.

(A) Vizes oldatban R_2SnCl_2 -ből, $\text{R} = \text{Me}$

1 mmol Me_2SnCl_2 -ot és 1 mmol kaptopril 5-5 ml desztillált vízben feloldottuk, majd az oldatokat összekevertük. Ezután az oldat pH-ját NaOH-dal körülbelül 2,5-re növeltük, amikor az oldatból pillanatszerűen fehér csapadék vált ki.

Ez a módszer az alapja az egykristálynövesztésnek is: a kiindulási anyagokat 1:1 molarányban és $0,02 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ koncentrációban tartalmazó 50 ml térfogatú oldathoz addig adagoltunk lassan NaOH-ot, amíg a csapadék teljesen fel nem oldódott. Ezután a pH-t HCl oldattal körülbelül 4,5-re csökkentettük, majd a tiszta oldatot szobahőmérsékleten állni hagytuk. Körülbelül egy hét után röntgendiffrakciós mérésekre alkalmas kristályok váltak ki az oldatból.

(B) R_2SnCl_2 -ből, $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, t\text{-Bu}$

1 mmol R_2SnCl_2 -ot feloldottunk 5 ml vízmentes metanolban, majd az oldathoz 2 mmol nátrium-metoxidot adtunk. Fél órányi szobahőmérsékleten való kevertetés után a képződött NaCl-ot leszűrtük, majd az oldathoz 1 mmol kaptopril 5 ml metanos oldatát adtuk. A kevertetést még körülbelül 2 órán át folytattuk, miközben lassan fehér csapadék vált ki az oldatból.

(C) R_2SnO -ból, $\text{R} = \text{Me}, n\text{-Bu}$

1 mmol R_2SnO -ot 75 ml metanol-*n*-propanol 4:1 térfogatarányú elegyében 5 órán keresztül refluxáltuk. Az elegyben az ón(IV)organikus alkoxid $\text{R}_2\text{Sn(OPr)}_2$ és H_2O képződése közben reagált a *n*-propanollal. A reakcióban keletkező vizet és az oldószer egy részét desztillációval távolítottuk el az elegyből, miközben az oldat térfogata körülbelül felére csökkent. Ezután a lehűtött elegyhez folytonos keverés mellett 1 mmol kaptopril 30 ml térfogatú metanos oldatát adtuk. A kevertetést még két órán keresztül folytattuk, miközben fehér szilárd anyag vált ki az oldatból.

3.3. Az alkalmazott kísérleti módszerek

3.3.1. A szilárd komplexek elemanalízise

A szilárd komplexeket vákuum alatt tömegállandóságig szárítottuk, majd C-, H-, N- illetve S-tartalmukat Fison Instruments CHNS0-1108 készülékkel határoztuk meg.

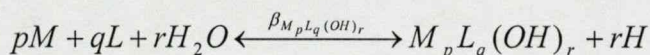
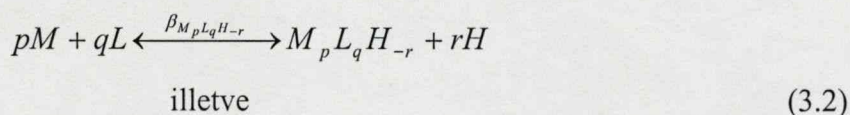
3.3.2. pH-potenciometria vizes oldatokban

A vizes oldatban fennálló koordinációs egyensúlyokat potenciometriás módszerrel tanulmányoztuk ($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (NaClO_4) és $T = 298 \pm 0,1 \text{ K}$). A méréseket IBM kompatibilis, PC által vezérelt Dosimat 665 (Metrohm) automata burettából, és egy Orion 710A precíziós digitális pH-mérőből álló berendezéssel végeztük. Az Orion 9103BN típusú félmikro kombinált pH elektród kalibrálása perklórsav és Tris vizes oldatának titrálásával, és a módosított Nernst-egyenlet alkalmazásával történt (3.1):

$$E = E_0 + K \cdot \log[H^+] + J_H \cdot [H^+] + \frac{J_{OH} \cdot K_w}{[H^+]} \quad (3.1)$$

ahol J_H és J_{OH} az üvegelektrod savas illetve lúgos hibájának, valamint a folyadék-folyadék határfelületi potenciálból adódó hibáknak a korrekciójára szolgáló illesztési paraméterek, $K_w = 10^{-13,75}$ pedig a víz autoprotolízis-állandója 298 K-en, $I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ -nél. A paraméterek kiszámítása a nem-lineáris legkisebb négyzetek módszere szerint történt.

A rendszerekben az alábbi egyenletekkel leírható egyensúlyi folyamatok játszódnak le:



A töltéseket az egyszerűség kedvéért a továbbiakban is elhagyom, és nem jelölöm a fémionhoz kötődő vízmolekulákat sem (amelyek a fémion koordinációs szférájának telítését biztosítják).

Az egyes részecskék képződési állandóit a (3.3) egyenlet alapján számítottuk ki a PSEQUAD [107] számítógépes program segítségével,

$$\beta_{M_p L_q H_{-r}} = \beta_{M_p L_q (OH)_r} = \frac{[M_p L_q H_{-r}][H]^r}{[M]^p [L]^q} = \frac{[M_p L_q (OH)_r] K_w^r}{[M]^p [L]^q [OH]^r} \quad (3.3)$$

ahol M a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ ion, L pedig az adott rendszerben vizsgált, különböző mértékben

deprotonált ligandumot jelenti.

A komplex stabilitási állandókat három-három független titrálásból határoztuk meg (80-110 mérési pont titrálásonként) a különböző fém-ligandum arányokat alkalmazva. Ezeket, és az alkalmazott koncentrációtartományokat az egyes rendszerek részletes leírásánál tüntettem fel.

3.3.3. NMR-spektroszkópia vizes oldatokban

Az ^1H NMR-spektrumokat egy Bruker Avance DRX-500 típusú spektrométeren a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén vettük fel, 16-32000 adatponttal. A megfelelő jel-zaj arányt 16-64 tranziens gyűjtésével értük el, míg a H_2O jelét elnyomtuk. A kémiai eltolódást (δ) egyes esetekben a belső referensként alkalmazott dioxán jeléhez képest mértük, és a tetrametil-szilán (Me_4Si) jeléhez viszonyítva adtuk meg, $\delta_{\text{dioxán}} = 3,70$ ppm értéket használva. Máskor DSS-t [2,2-dimetil-2-szilapentán-5-szulfonsav-nátrium, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3\text{Na}$] használtunk, melynek kémiai eltolódása 0,015 ppm. A méréseket általában $\text{H}_2\text{O}-\text{D}_2\text{O} = 9:1$ elegyben végeztük.

A ^{31}P NMR-spektrumokat a fent említett készüléken, illetve VXR-300 Varian spektrométeren a Camerinoi Egyetemen, Olaszországban vettük fel szobahőmérsékleten 121,4 MHz-en vettük fel. A kémiai eltolódásokat a foszforsavhoz viszonyítva adjuk meg. Minden spektrum esetén 1024 tranziens gyűjtöttünk.

A mintákat minden esetben a pH-metriás mérések során alkalmazott körülmények között és koncentrációkban készítettük el.

3.3.4. Szilárd komplexek FTIR- és Raman-spektroszkópiai vizsgálata

A ligandumok koordinációs helyeinek meghatározására a közép és távoli infravörös tartományban FTIR-, illetve néhány esetben a teljes infravörös tartományban Raman-spektroszkópiai méréseket végeztünk. A színeképeket a Szegedi Tudományegyetem Rezgési Laboratóriumában vettük fel. A szerkezeti információkat a rendelkezésre álló szakirodalom használata mellett [pl. 108, 109] a komplexek és a kiindulási anyagok színeképeinek összehasonlításával nyertük.

Az infravörös sugárzás középső tartományában ($4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$) a színeképeket egy Bio-Rad FTS-65A FT-IR típusú spektrométer segítségével szobahőmérsékleten rögzítettük. A színeképek felvételéhez a mintákat KBr pasztillákba préseltük, melyek vastagsága megegyezett a háttérként használt KBr tablettáéval. Minden esetben feltételeztük, hogy a pasztillázás körülményei a vizsgálandó anyagok szerkezetét nem befolyásolták, melyet a szakirodalom is

alátámasztott [108]. Az ezzel a módszerrel kapott színeképekből elsősorban a komplexképződés során a ligandumot ért változásokra, deprotonálódásra, a hidrogénkötési rendszer megváltozására, koordinációra következtettünk.

A távoli infravörös tartományban ($700\text{--}200\text{ cm}^{-1}$) a színeképeket szobahőmérsékleten polietilén pasztillában rögzítettük, melyet egyúttal háttérnek is használtunk. Ebben a hullámszámtartományban elsősorban az ónatomhoz közvetlenül kapcsolódó atomokról kaptunk információt határozhatóak meg a megfelelő vegyértékrezgési sávok (pl. Sn-C, Sn-O, Sn-S, Sn-Cl) azonosításával.

A Raman-színeképeket egy BioRad Digilab Division FT Raman-spektrométeren $0,5\text{ cm}$ átmérőjű üvegcsőben vagy üvegapillárisban rögzítettük.

3.3.5. Tömegspektrometria

A tömegspektrometriás méréseket elektropray ionizációs (ESI) forrással felszerelt Finnigan TSQ-7000 spektrométerrel (Finnigan-MAT, San Jose, CA) végeztük. A spektrumokat a $10\text{--}1500\text{ m/z}$ tartományban vettük fel pozitív és negatív ionizációs módban (szken sebesség: $1000\text{ tömegegység/s}$). A mintát egy fecskendő pumpával (Harward Apparatus 22, South Natick, MA) juttattuk be a készülékbe.

A pozitív elektropray tömegspektrumok egy részét egy Series 1100 MSI HP elektropray spektrométerrel rögzítették. A mért tömegszám és intenzitás adatokat az IsoPro Isotopic Abundance Simulator (Senko, M. W. National High Magnetic Field Laboratory) 2.1 verziója által számolt adatokkal vetették össze.

3.3.6. Röntgendiffrakció

A $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ egykristály ($0,4\text{--}0,4\text{--}0,3\text{ mm}^3$) adatait egy Image-Plate (IPDS, Stoe) diffraktométerrel gyűjtötték, grafittal monokromatizált $\text{Mo K}\alpha$ sugárzást használva ($\lambda = 0,71073\text{ \AA}$). A szerkezetet közvetlen módszerrel (SHELXS-86 [110]) és minden nem-hidrogén atomot figyelembe véve anizotropikusan finomítva a SHELXS-93 programot [111] használva határozták meg. A kiszámított helyzetekbe belefoglalták a hidrogénatomokat is, majd a modellt tovább finomították. A mérés körülményei és a kristály további paraméterei a Függelékben találhatók.

3.3.7. Mössbauer-spektroszkópia

A szilárd komplexek ^{119}Sn Mössbauer-színeképeit a legtöbb esetben 77 K -en, egy hagyományos RANGER típusú spektrométerrel, állandó gyorsulási módban rögzítettük. Forrásként $0,4\text{ GBq}$ aktivitású CaSnO_3 -ot használtunk. Az izomer eltolódás (δ_M) és a

kvadrupólusfelhasadás (Δ) értékeit számítógéppel határoztuk meg úgy, hogy a színképet Lorentz-görbeként a legkisebb négyzetek módszerével illesztettük. A Mössbauer-paraméterek reprodukálhatósága minden esetben $\pm 0,02 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (δ_M) ill. $\pm 0,04 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (Δ) volt. A δ_M értékeket a CaSnO_3 -hoz viszonyítottuk. A szobahőmérsékleten végzett méréseknél alkalmazott körülmények csak a hőmérsékletben tértek el az előzőektől.

Az oldategyensúlyi vizsgálatokat kiegészítő Mössbauer-színképeket gyorsfagyasztott oldatokban ($T = 77 \text{ K}$) vettük fel. A gyorsfagyasztás eredményeként feltételezhetően amorf szerkezetű szilárd minták keletkeztek, melyekben az oldószer kristályosodásának megakadályozásával a komplexek környezete megőrizte oldatbeli elrendeződését.

A Mössbauer-spektroszkópia alkalmazása az ón(IV)organikus vegyületek szerkezetvizsgálatában

A Mössbauer-spektroszkópia az eddig bemutatott módszerekhez képest kevésbé elterjedt és ismert, viszont az ón(IV)organikus kémiában nagy jelentőséggel bír. Elméleti alapjainak tárgyalása nem tárgya e dolgozatnak, így csak az abból nyerhető paramétereket és azok jelentését, valamint az ezeket szerkezeti információkra fordító empirikus és szemempirikus módszereket említem meg.

A ^{119}Sn izotóp magspinje gerjesztett állapotban $3/2$, ami azt jelenti, hogy kvadrupólus momentummal rendelkezik, azaz Mössbauer-aktív. A ^{119}Sn viszonylag nagy természetes előfordulása (8,58 %) és a gerjesztett állapot hosszú felezési ideje (245 nap) gyakorlatilag is lehetővé teszi a Mössbauer-spektroszkópia alkalmazását óntartalmú minták szerkezetvizsgálatában.

A ^{119}Sn Mössbauer-színképeknek a szerkezetmeghatározás szempontjából fontos paraméterei és azok kémiai jelentése

A Mössbauer-színképben a szerkezeti információkat több paraméter együttesen hordozza.

Az atommag és az azt körülvevő elektronhéj közti elektrosztatikus kölcsönhatás miatt az elektronfelhőben bekövetkező változások hatására a mag energianívói is, bár kismértékben, de jól mérhetően megváltoznak. A vizsgált atom kémiai kötésében, oxidációs állapotában, spinállapotában, stb. bekövetkező változás azzal, hogy megváltoztatja az atom elektron-szerkezetét, hatást gyakorol a mag energianívóira is. A Mössbauer-spektrumban így létrejött eltolódást, mely a magnívók gerjesztési energiájának, és a mag helyén mérhető töltéssűrűség megváltozását tükrözi, *izomer eltolódásnak* (δ_M) nevezzük. A δ_M pozitív eltolódása az s-elektronsűrűség növekedését, míg a negatív annak csökkenését jelzi az ónatomon. Az izomer

eltolódást befolyásolja a ligandumok elektronegativitása és a koordinációs szám változása is, de ezek együttes hatása miatt ez a paraméter általában nem használható pontos szerkezetelemzésre. Az Sn(II) vegyületek Mössbauer-színképében a magányos elektronpár nagy 5s karaktere miatt az izomer eltolódás az Sn(IV) vegyületekéénél tapasztalhatónál jóval nagyobb érték ($3\text{--}4\text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$), ami alapján viszont a két oxidációs állapot egyértelműen megkülönböztethető.

A mag és környezete elektromos kvadrupólus kölcsönhatásának megváltozása a mag körüli töltéeloszlás aszimmetriáját eredményezi, melyet a *kvadrupólusfelhasadás* (Δ) jellemez. Ez a paraméter a δ_M -nél jóval több információt hordoz az ónorganikus vegyületek szerkezetmeghatározásához. Az elektronhéj gömbszimmetrikustól eltérő töltéeloszlása elektromos térgradienst eredményez az atommag helyén, melynek a mag kvadrupólusmomentumával való kölcsönhatása a Mössbauer-jel felhasadását okozza, ez a kvadrupólusfelhasadás. Ennek nagysága a Mössbauer-aktív magot körülvevő elektromágneses tér inhomogenitásának mértékéül szolgálhat. A mag helyén az elektromos teret elsősorban az atom elektron-szerkezete, másodsorban a molekulaszervezet szimmetriája szabja meg. Δ megjelenése és nagysága így a kötésjellegre és a molekula szimmetriaviszonyaira is jellemző. Nagy kvadrupólusfelhasadásra számíthatunk, ha a ligandumok közt van nagyon erős és nagyon gyenge donor, ami az elektroneloszlás szimmetriájának torzulásához vezet. A magasabb rendű szimmetriával rendelkező rendszereknél csak akkor kapunk kvadrupólusfelhasadást, ha a ligandumok különböző elektronegativitásúak.

Az atommagnak és környezetének mágneses dipóluskölcsönhatása egy újabb paraméterben, a *mágneses felhasadásban* jelentkezik, mely a mag által érzékelt effektív mágneses tér nagyságát jellemzi, és a Mössbauer-színkép spektrumvonalainak távolságát jelenti. Ha a Mössbauer-színkép a mért mintában található többféle önkörnyezet miatt több spektrum szuperpozíciójából alakul ki, akkor ez alakjáról általában könnyen megállapítható. Néha azonban a színkép ilyenkor is szimmetrikus dublett, és a többféle önkörnyezet jelenlétéről csak a színképvonalak *félértékszélessége* (Γ) árulkodik. A szimmetrikus dublettek szuperpozíciójaként előálló színképek felbontása után kapott spektrumok *integrálaránya* jó közelítéssel az egyes színképek által reprezentált önkörnyezetek molarányát adja meg.

Az eddig felsorolt tendenciák viszonylag nehezen alkalmazhatók megbízható szerkezetelemzésre, kivéve az egymástól csak kismértékben különböző ónorganikus kationok vagy ligandumok komplexeinek paramétereit. Ezért az elmúlt harminc évben több olyan közelítő módszert is kidolgoztak, melyek az ónatom lokális környezetében kialakuló geometriai kör-

nyezet feltérképezésére használhatók. Ide tartoznak a koordinációs szám [112] és a komplexekben a C-Sn-C kötőszög becslésére [113, 114] szolgáló módszerek, illetve a parciális kvadrupólusfelhasadás (pqs) elmélet [114-117], amely közelítő számításokat tesz lehetővé az ónatomhoz közvetlenül kötődő donorcsoportok elrendeződésének meghatározására.

A parciális kvadrupólusfelhasadás (Partial Quadrupole Splitting, pqs) elmélet

A mért $|\Delta|$ értékekből a pqs elmélet segítségével a központi fémion körül kialakuló geometriára következtethetünk, melynek alapjait a következőképp lehet röviden összefoglalni.

Ahhoz, hogy a komplexben a központi ón környezetének geometriáját a komplex mért $|\Delta|$ értéke alapján számítással meghatározzuk, figyelembe kell vennünk az összes vegyérték-elektron-párnak a mag körüli elektromos térgradiens tenzorhoz (ETG) való hozzájárulását. Tekintettel arra, hogy az ón zárt külső ($4d^{10}$) elektronhéja bizonyos elhanyagolásokat lehetővé tesz, ez a bonyolult és számításigényes eljárás több módon is egyszerűsíthető az ón körüli szimmetria meghatározására jól alkalmazható közelítő módszerekkel. Ezek közül egy az additív ponttöltés modell, mely azt az egyszerűsítést alkalmazza, hogy az ónatomhoz kötődő donorcsoportokat pontszerűnek tekinti, melyek hozzájárulása az ETG tenzorhoz a többi csoporttól független érték, azaz csak a donorcsoportnak a szimmetriában elfoglalt helyétől függ [114, 115]. Ezek a hozzájárulások a pqs értékek, melyeket ismert szerkezetű, röntgenkristallográfiás módszerrel is meghatározott vegyületek Mössbauer-paramétereiből, ill. ugyanazon csoport más szimmetriájú helyen kapott pqs-értékéből számíthatók viszonylag egyszerű képletekkel. Ezekben $[L]$ a donorcsoport pqs hozzájárulását adja meg adott geometriájú elrendeződésben, míg az index a koordinációs szférában elfoglalt helyre vonatkozik (tet: tetraédes; tba, tbe: trigonális bipiramis axiális illetve ekvatoriális; okt: oktaédes):

$$[L]_{tba} = 0,904 \cdot [L]_{okt} \quad [116]$$

$$3 \cdot [L]_{tbe} - 4 \cdot [L]_{tba} = 0,58 \quad [116]$$

$$[L]_{okt} = 0,725 \cdot [L]_{tet} \quad [114]$$

Az általunk vizsgált komplexek esetén minden lehetséges elrendeződésre elvégeztük a pqs számításokat a GIBBS program segítségével (1986, G. Ruisi). A számítások során figyelembe vett funkciós csoportok irodalmi pqs értékeit és az azokból a már említett módon levezethető értékeket a 3.1. táblázat tartalmazza. A pqs számítások eredményeként kapott modellek közül azt a kémiai megfontolások alapján is lehetséges geometriai elrendeződést valószínűsítettük, melyre teljesült, hogy $|\Delta_m - \Delta_{sz}| < 0,4 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ [114].



3.1. táblázat

Az elméleti Δ értékek kiszámításához használt pqs-értékek ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)

	tet	tba	tbe	okt	Irodalom
-R (alkil)	-1,37 ¹	-0,94 ²	-1,13 ²	-1,03 ¹	¹ [115], ² [116]
-R (aril)	-1,26 ¹	-0,89 ²	-0,98 ²	-0,95 ²	¹ [115], ² [116]
OH⁻	-0,20	-0,13 ¹	0,02 ²	-0,14	¹ [116], ² [44]
-O⁻	-0,32	-0,21	-0,09 ¹	-0,23	¹ [118]
H₂O	0,27	0,18 ¹	0,43	0,09	¹ [116],
-OPO₃⁻	0,15	0,13 ¹	0,37	0,11	¹ [27]
-S⁻	-0,49	-0,60 ¹	-0,60 ¹	-0,56	¹ [119]
-COO⁻ (egyfogú)	-0,15 ¹	-0,10 ²	0,06	-0,11	¹ [115], ² [78]
-COO⁻ (kétfogú)	0,11	0,08 ¹	0,29	-0,08	¹ [116]
-C=O	0,24	0,16 ¹	0,41	0,18	¹ [120]
N (peptid)	-0,56	-0,37 ¹	-0,30	-0,41	¹ [121]

(tet: tetraéderes, tba, tbe: trigonális bipiramis axiális illetve ekvatoriális, okt: oktaéderes elrendeződés, -O⁻: deprotonált alkoholos hidroxilcsoport)

A pqs módszer hátránya, hogy csak tet, tba és okt geometriára dolgozták ki, ezért csak ilyen esetekben tesz lehetővé közelítő számításokat. Bár ezek az elrendeződések fordulnak elő leggyakrabban az ón(IV)organikus komplexekben, nagyobb koordinációs számú ónatomot tartalmazó származékokat is találtak már [pl. 122]. A pqs elmélet továbbá egy geometrián belül az ideális elrendeződésre adja meg a Δ -t, mely, ha a donorcsoportok elektronegativitása közötti különbség nagy, azok geometriai elrendeződésétől függően kismértékű torzulás esetén is jelentősen, a $0,4 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ határon túl is eltérhet Δ_m -tól. Ennek lehetséges mértékét az *aszimmetria paraméter* (η) fejezi ki [114], mely 0 és 1 közötti értéket vehet fel. Ha η közelebb van a felső határhoz, az ideális geometriától való eltérés nagyobb mértékben befolyásolja Δ értékét.

3.3.8. Biológiai vizsgálatok

Az $\text{R}_2\text{Sn}(\text{kap})$ komplexek biológiai vizsgálatát a Palermói Egyetem Állatbiológiai Intézetében végezték. A *Ciona intestinalis* (zsákállatkák) kifejlett példányait Palermo és Marsala (Olaszország) öböljeiben gyűjtötték és *Berrill* szerint azonosították [123]. A felboncolt állatok ivarvezetékéből nyert hím és női csírasejtek agarral borított Syracusea-edényekben lettek megtermékenyítve. A petesejteket Millipore készülékkel szűrt tengervízben

tárolták, a spermiumokból pedig a megtermékenyítés előtt kb. 0,1 térfogat%-os szuszpenziót készítettek.

A petesejteket a megtermékenyítés után nem sokkal, 8-16-32-blasztomer állapotban a vizsgálendő anyagok különböző koncentrációjú oldataiban különböző ideig fény jelenlétében inkubálták. A vizsgálatokhoz a kaptopril, a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$, $\text{Et}_2\text{Sn}(\text{kap})$, $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{kap})$ és a $t\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{kap})$ oldatait, valamint negatív kontrolként egyszerű tengervizet, pozitív kontrolként pedig Et_2SnCl_2 oldatát használták. Minden esetben öt párhuzamos kísérletet végeztek. A kísérletekben néhány petesejtet az ón(IV)organikus komplex 0,5 % DMSO-t tartalmazó oldatába helyezték, és addig hagyták fejlődni, amíg az eredeti oldatban maradt barázdálódott sejtekből álló embriók az úszó lárvaállapotig fejlődtek. Kontrolként a csak 0,5 % DMSO-t tartalmazó oldatban fejlődő embriók szolgáltak.

Az oldatokat 295 K-en tartották, pH-jukat folyamatosan ellenőrizték, illetve ha kellett, a tengervíz normál pH-jára (7,76-7,78) állították be. Az *in vivo* megfigyeléseket egy Leitz Diaplan fénymikroszkóppal végezték, a fényképeket Kodak Tmax filmre készítették.

EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

4. Nukleotidok és cukorfoszfátok $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ komplexeinek egyensúlyi és oldatszerkezeti vizsgálata

4.1. A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ hidrolízise

A ligandum- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerekben végzett egyensúlyi és oldatszerkezeti vizsgálatok eredményeinek értékeléséhez és értelmezéséhez ismerni kell a kationnak a $\text{pH} = 2\text{--}11$ tartományban lejátszódó, különböző összetételű, stabilitású és szerkezetű részecskéket eredményező hidrolízisét. A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ erős Lewis-sav jellege miatt a hozzá koordinálódott vízmolekulák már savas közegben is deprotonálódnak, bázikus közegben pedig a OH^- versenghet eredményesen a ligandummal a fémion koordinációs helyeiért. Ezek a hatások a törzskomplexeken kívül vegyes hidroxokomplexek és hidrolízisrészecskék képződéséhez vezethetnek.

4.1. táblázat

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ ($= \text{M}$) hidrolízise során képződő részecskék és képződési állandóik ($\lg\beta$ értékek) $T=298\text{ K}$ -en, különböző közegekben (a zárójelben az állandók utolsó számjegyének becsült hibaértékei láthatók) [124]

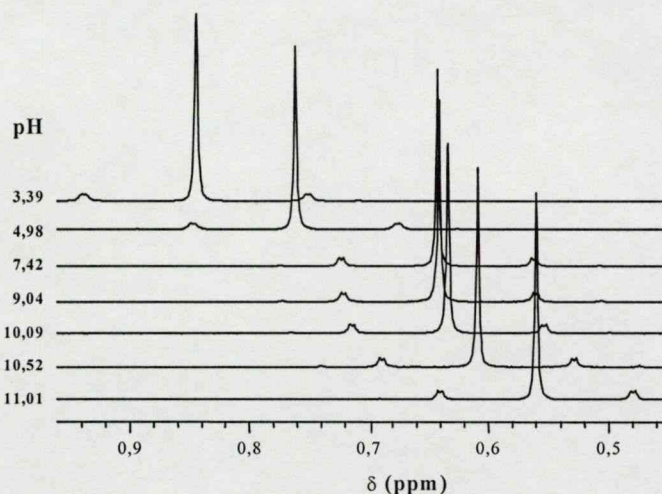
	[124] 0,1 mol·dm ⁻³ NaClO ₄	[125] 0,1 mol·dm ⁻³ NaNO ₃	[126] 0,1 mol·dm ⁻³ KNO ₃	[127] 0,1 mol·dm ⁻³ NaCl
MOH	-3,17 (1)	-3,18	-3,12	-3,25
M(OH) ₂	-8,42 (1)	-8,42	-8,43	-8,54
M(OH) ₃	-19,45 (1)	–	-19,45	–
M ₂ (OH) ₂	-4,96 (1)	-4,69	-5,05	-5,05
M ₂ (OH) ₃	-9,71 (1)	-9,64	-9,74	-9,81
M ₂ (OH) ₄	–	-15,44	–	–
M ₃ (OH) ₂	–	-3,21	–	–
M ₃ (OH) ₄	–	–	–	-11,52
M ₄ (OH) ₅	–	-11,72	–	–
M ₄ (OH) ₆	–	-16,36	–	–

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ titrálásával képződő részecskéket és képződési állandóikat többen is meghatározták [125-127], az adatok a 4.1. táblázatban láthatók. A dolgozatban bemutatott

pH-metriás mérések kiértékeléséhez azokat az állandókat használtuk, melyeket korábban tanszékünkön az általunk alkalmazott körülmények között ($I = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (NaClO_4), $T = 298 \pm 0,1 \text{ K}$) határoztak meg [124]. A 4.1. táblázat tükrözi, hogy ezek jól egyeznek az *Arena* és *munkatársai* által mért értékekkel [126]. A *Natsume* és *munkatársai* vizsgálataiban kimutató többmagvú részecskék [125] beépítése az általunk használt modellbe nem javította számottevően az illesztést. A méréseink során alkalmazott koncentráció- és pH tartományban a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ nem képez csapadékot.

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ hidrolízise során az oldatban képződő részecskék szerkezetét eddig csak Mössbauer-spektroszkópiai mérésekkel vizsgálták [128]. Ugyanebből a célból mi ^1H NMR-spektroszkópiai méréseket végeztünk. A Me_2SnCl_2 $0,01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ vizes oldatában különböző pH-kon rögzített színképeiben a metilprotonok jelének eltolódását, alakját (4.1. ábra) a ligandumot is tartalmazó rendszerekben mérttel összehasonlítva következtethetünk a komplexképződésre. A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t tartalmazó rendszerekben a $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolás sok esetben meghatározható, amiből az adott pH-n képződő részecskékre a Lockhart-egyenlet felhasználásával $\pm 4^\circ$ -os hibán belül a C-Sn-C átlagos kötőszög kiszámolható [129]:

$$\theta_{\text{C-Sn-C}} (^\circ) = 0,0161 \cdot |^2J|^2 - 1,32 \cdot |^2J| + 133,4 \quad (4.1)$$



4.1. ábra

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ oldatának ^1H NMR-színképeinek metilproton tartománya a pH függvényében

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ oldatában a $\text{pH} = 11$ -ig képződő részecskék közül az erősen savas tartományban akvakomplex formában jelenlevő $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -ban a 4.1. egyenlet alapján C-Sn-C kötőszög közel 180° , ami okt vagy tbp *transz* helyzetű metilcsoportokat jelent (4.2. táblázat). A $\text{pH} = 7,5\text{--}8,5$ tartományban kizárólagosan jelen levő $\text{Me}_2\text{Sn(OH)}_2$ -ban a számolt C-Sn-C kötőszög 133° , ami egy tbp elrendeződés *eq* helyzetű metilcsoportjainak felel meg legjobban,

ellentétben a Mössbauer-eredmények alapján feltételezett tet szerkezettel [128]. Az ezekre a részecskékre jellemző kémiai eltolódások is leolvashatók a 4.1. ábráról, a többi hidrolízisrészecskére nem tudunk hasonlóan pontos adatokat megadni, mivel azok mindig más hidroxokomplexekkel együtt képződnek.

4.2. táblázat

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ oldatában különböző pH-kon mért $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolások és az azokból a 4.1. egyenlet alapján számolt C-Sn-C kötésszögek

pH	1,77	2,53	3,39	4,98	7,42	9,04	10,09	10,52	11,01
$^2J(\text{Sn}-^1\text{H})/\text{Hz}$	106	104	96	87	82	82	82	82	82
$\theta_{\text{C-Sn-C}}/^\circ$	174	170	155	140	133	133	133	133	133

4.2. A G1P-, G6P-Me₂Sn(IV)²⁺ rendszerek egyensúlyi vizsgálata

4.2.1. pH-metriás vizsgálatok

A D-glükóz származékok pH = 11,5-ig két lépésben deprotonálódnak. E két egyensúly foszfátcsoportjukhoz rendelhető. Azonban e folyamatok közül csak a második esik a pH > 2 tartományba, így csak az ehhez tartozó pK_d-t tudtuk a megfelelő pontossággal meghatározni. A G6P esetén – hasonlóan a korábbi eredményekhez [130] – egy további pK_d-t is meghatároztunk, amely hozzávetőleg 12,6 nagyságú, és egy alkoholos hidroxilcsoport deprotonálódásához rendelhető hozzá. Mivel a G6P-ban a glikozidos hidroxilcsoport a legsavasabb, ez a pK_d érték feltételezhetően e csoport deprotonálódásának tulajdonítható. A G1P-ban a foszfátcsoport épp e glikozidos alkoholáton keresztül köt a cukorrészhez, ami így a protonálódási folyamatokban nem vesz részt.

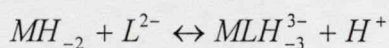
A titrálás során az alkalmazott koncentrációknál nem tapasztaltunk csapadékképződést a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ jelenlétében. A legjobb illesztéssel kapott modell, és a benne található részecskék protonálódási illetve komplexképződési állandói a 4.3. táblázatban találhatók. A részecskéeloszlás-görbéken (4.2. ábra) jól látható, hogy a G1P és G6P a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ jelenlétében nagyon hasonlóan viselkedik. A vizsgált pH tartományban csak 1:1 fém-ligandum arányú részecskék képződnek, amelyek összetételüket tekintve csak protonáltsági állapotukban térnek el egymástól. A különböző kiindulási koncentrációk mellett elvégzett titrálások kiértékelése alapján többmagvú részecskék képződése egyértelműen kizárható.

4.3. táblázat

A vizsgált ligandumok (G1P, G6P) protonálódási és $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ komplexképződési állandói
(a zárójelben az állandók utolsó számjegyének becsült hibaértékei láthatók)

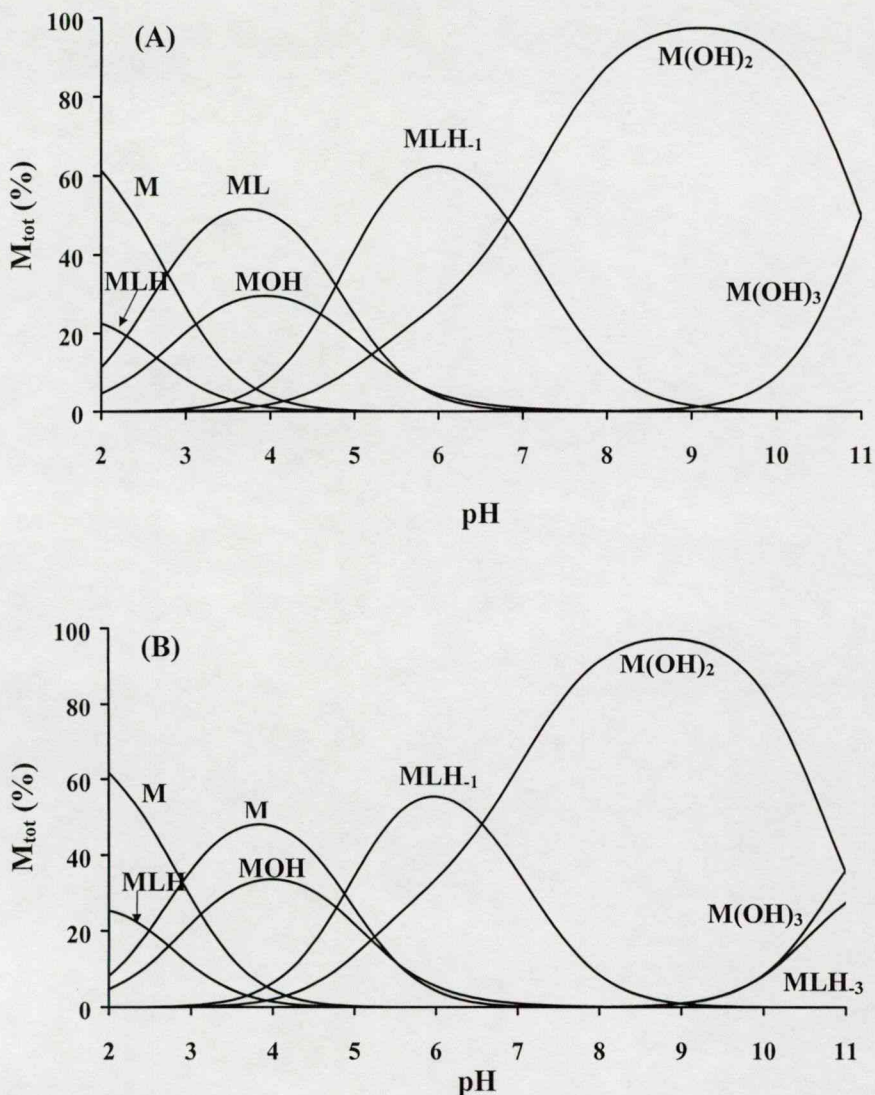
	G1P	G6P
$\lg\beta(\text{LH}_2)$	[7,35 (10)]	[7,5 (1)]
$\lg\beta(\text{LH})$	6,15 (1)	6,18 (1)
$\lg\beta(\text{LH}_{-1})$	–	[-12,6 (1)]
$\lg\beta(\text{MLH})$	7,96 (3)	8,35 (3)
$\lg\beta(\text{ML})$	5,66 (2)	5,81 (1)
$\lg\beta(\text{MLH}_{-1})$	0,88 (1)	0,95 (1)
$\lg\beta(\text{MLH}_{-3})$	–	-17,51 (5)
$\text{pK}_d(\text{LH}_2)$	[1,2]	[1,3]
$\text{pK}_d(\text{LH})$	6,15	6,18
$\text{pK}_d(\text{LH}_{-1})$	–	[-12,6]
$\text{pK}_d(\text{MLH})$	2,30	2,54
$\lg K(\text{MLH}_{-3})^\dagger$	–	-9,18

[†] a (4.2) egyenlet alapján számolt érték



$$\lg K(\text{MLH}_{-3}) = \lg \beta(\text{MLH}_{-3}) - \lg \beta(\text{MH}_{-2}) \quad (4.2)$$

A savas pH tartományban mindkét rendszernél két deprotonálódási folyamat megy végbe ($\text{MLH} = \text{ML} + \text{H}^+$; $\text{ML} = \text{MLH}_{-1} + \text{H}^+$). Az egyik a foszfátcsoport második OH-jának deprotonálódása. A $\text{pK}_d(\text{MLH})$ értékét a szabad ligandum megfelelő protonálódási állandójával összehasonlítva látszik, hogy az előbbi több mint három egységgel kisebb (4.2. táblázat). Ez az ón(IV)organikus kation elektronszívó hatásával és a foszfátcsoport második $-\text{O}^-$ csoportjának koordinálódásával magyarázható. Mivel a koncentrációfüggő titrálások igazolták, hogy többmagvú komplexek nem képződnek, az előbbi csak a foszfátcsoport kétfogú keláttípusú koordinációjával képzelhető el. A következő lépés egy koordinálódott vízmolekula deprotonálódásával magyarázható, amely vegyes hidroxokomplex képződéséhez vezet.



4.2. ábra

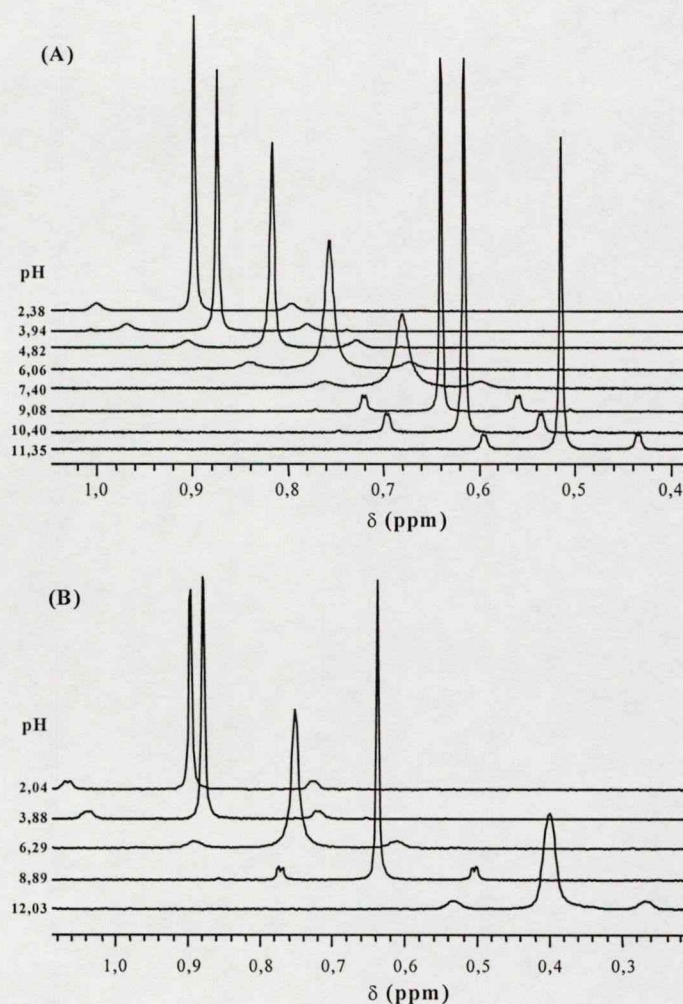
Az 1:1 G1P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ (A) és az 1:1 G6P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ (B) rendszerek eloszlásgörbéi, $[\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}] = 0,01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, $M = \text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$, $L = \text{G1P}$ vagy G6P

Amint az eloszlásgörbékben is látszik, a $\text{pH} = 8-10$ tartományban mindkét rendszerben az M(OH)_2 összetételű hidrolízisrészecske dominál. A két rendszer közötti fő különbség $\text{pH} = 10$ felett mutatkozik. A G1P esetén csak egy újabb koordinálódott vízmolekula deprotonálódása figyelhető meg, ami az M(OH)_3 összetételű hidrolízisrészecske képződéséhez vezet. A G6P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerben ezzel szemben a legjobb illesztéssel kapott modellben az MLH_3 összetételű részecske is megtalálható. Ennek képződése a ligandum és az M(OH)_2 reakciója során a G6P szénhidrát részének deprotonálódásával és koordinációjával magyarázható. Így az MLH_3 komplex stabilitási állandója a (4.2) egyenlet alapján -9,18.

4.2.2. ^1H és ^{31}P NMR-vizsgálatok

Az egyes pH tartományokban képződő komplex részecskék szerkezetének meghatározásához egydimenziós ^1H és ^{31}P NMR-módszereket alkalmaztunk.

Az ^1H NMR-spektrumokban elsősorban a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ metilcsoportjaihoz tartozó jel eltolódásának, kiszélesedésének változását, illetve az abból meghatározható $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolásokat használtuk szerkezeti információk gyűjtésére. Az ^1H NMR-spektrumokat a csak a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t tartalmazó oldatokban, illetve a két rendszerben több pH-n is rögzítettük. A szénhidrátok vizes oldatának színképében található proton-jelek pontos azonosítása a ligandumon található hasonló környezetű protonok és a H_2O széles és intenzív jelével való átfedés miatt nehéz, ezért ezt nem tudtuk szerkezetvizsgálatra használni. A színkép 0-1 ppm tartománya, amelyben a metil-protonok jele található, sok szerkezeti információt tartalmaz.



4.3. ábra

A $\text{G1P-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer (A) és a $\text{G6P-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer (B) ^1H NMR-színképeinek metilproton tartománya a pH függvényében

A 4.3. ábrán a két rendszer oldataiban felvett színeképekből a metil-protonok jelének eltolódását ábrázoltuk a pH függvényében. Ezeket a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ oldatában mért spektrumokkal (4.1. ábra) összehasonlítva jól látszik, hogy a ligandumot is tartalmazó rendszerekben pH = 8-ig a pH növelésével csak kisebb mértékben változik a metilcsoporthoz rendelhető jel, ami a koordinációra és a hidrolízis visszaszorulására utal. A pH-metria eredményeivel összhangban az M(OH)_2 részecske képződésének tartományában a metilcsoport jele a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -oldatában mérttel hasonló kémiai eltolódásnál található (4.1. ábra). Nagyobb pH-n ezen az ábrán is megfigyelhető a G6P-ot tartalmazó rendszer eltérő viselkedése, amit a részecskeeloszlás-görbék is mutattak. A metilprotonok tartományában a komplexképződés pH tartományaiban mindkét rendszerben megfigyelhető a jelek kiszélesedése (4.3. ábra), ami alátámasztja a pH-metriás mérések eredményét.

A csak szabad ligandumot és a fémiont is tartalmazó oldatok ^{31}P NMR-színeképeiben mért, a foszfátcsoporthoz rendelhető jelek eltolódásának összehasonlítása is alátámasztja megállapításainkat (4.4. táblázat). A savas pH tartományban mért kémiai eltolódás különbségek a foszfátcsoport koordinációját bizonyítják, míg a pH = 8-10 tartományban a ligandumnak a koordinációs szférából való kiszorulását igazolja, hogy itt az egyes színeképekben a ^{31}P -jel eltolódása gyakorlatilag megegyezik.

4.4. táblázat
A ^{31}P NMR-színeképekben talált kémiai eltolódások különböző pH-kon a G1P- és G6P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerekben

Ligandum	pH	δ_1^* (ppm)	δ_2^* (ppm)
G1P	9,00	3,55	3,52
G6P	2,05	1,17	0,97
	6,30	3,47	2,43
	8,85	4,98	4,99

* δ_1 és δ_2 rendre a ligandum és a ligandum- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerek oldataiban mért kémiai eltolódások.

4.2.3. Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálatok gyorsfagyasztott oldatokban

A titrálás során képződő ón(IV)organikus részecskék szerkezetének vizsgálatára ^{119}Sn Mössbauer-spektroszkópiai méréseket végeztünk gyorsfagyasztott oldatokban. A mérendő oldatok koncentrációit igyekeztünk a pH-metriában alkalmazott értéken tartani, de ez néha kicsinek bizonyult a megbízhatóan elvégezhető mérésekhez. Alkalmas összetétel megválasztásához részecskeeloszlás-görbéket szimuláltunk a szükséges koncentrációkban, ami jó becslésnek tekinthető, és így választottuk ki a mérésekre legalkalmasabb pH értékeket.

A mintákat a kiindulási anyagok megfelelő arányban való oldása után, ($I = 0,1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ NaClO_4 ionerősségnél NaOH ill. HClO_4 használatával) a kívánt pH-ra állítottuk, majd az egyensúly beállta után a méréseket a gyorsfagyasztott oldatokban végeztük el. A Mössbauer-színképek felbontásánál hátrányt jelent, hogy a kis mennyiségben jelen levő ón(IV) környezetekhez tartozó dublett paramétereit vagy nem, vagy csak nagy hibával lehet meghatározni, és még az utóbbi esetben sem lehet azokból szerkezeti következtetéseket levonni. Ezért az oldatszerkezeti vizsgálatokat csak azokon a pH-kon lehet elvégezni, ahol legfeljebb két részecske van jelen számottevő és összemérhető mennyiségben.

Az eloszlásgörbék alapján (4.2. ábra) a mérésre kiválasztott pH-kat, a hozzájuk tartozó Mössbauer-paraméterekkel, valamint a számolt $|\Delta|$ értékekkel a 4.5. táblázat tartalmazza. A G1P- és G6P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszernek a részecskeeloszlás-görbék alapján mutatott hasonló viselkedése és a kis koncentrációk alkalmazhatósága okozta jelentős mérési idő és költség-növekedés miatt egy adott pH-n csak az egyik rendszerben végeztük el a méréseket.

4.5. táblázat

A G1P- és G6P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerekben, kiválasztott pH-értékeknél mért Mössbauer-paraméterei és a számított kvadrupólusfelhasadás értékek

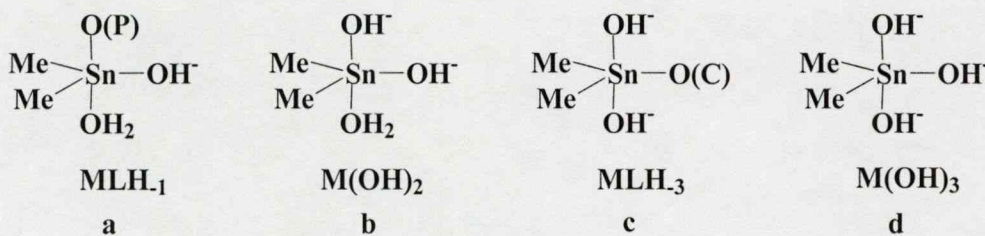
Ligandum	pH	Részecske	δ_M ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	$ \Delta _m$ ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	Γ ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	$ \Delta _{sz}$ ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	η
G6P	5,9	MLH_{-1}	1,22	3,76	0,70	3,49	0,8
		M(OH)_2	1,18	3,04	0,80	3,07	0,6
G1P	8,2	M(OH)_2	1,13	3,05	0,99	3,07	0,6
G6P	12,1	MLH_{-3}	1,00	1,99	0,72	2,12	0,1
		M(OH)_3	1,01	2,72	0,75	2,63	0,3

δ_M : izomer eltolódás, $|\Delta|_m$, $|\Delta|_{sz}$: mért és számított kvadrupólusfelhasadás, Γ : félértékszélesség

A pH-metriás mérésekkel összhangban pH = 5,9-nél a gyorsfagyasztott minta Mössbauer-színképét két szimmetrikus dublettre kellett felbontani, amelyek közül az egyik az MLH_{-1} komplexhez, míg a másik az M(OH)_2 hidrolízistermékhez rendelhető. A 8,2-es pH-jú oldat színképe ezzel szemben egy szimmetrikus dublett, melynek $|\Delta|_m$ értéke jól egyezik a kisebb pH-n meghatározott egyik $|\Delta|_m$ értékkel. A részecskeeloszlás-görbék alapján ez a kvadrupólusfelhasadás az M(OH)_2 részecskéhez rendelhető, ami a *Capolongo* és *munkatársai* által a Me_2SnCl_2 Mössbauer-titrálása során pH = 7,4-nél mért $3,02 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ értékhez van nagyon közel [79]. A pqs-számítások szerint ez a részecske *tbp* szerkezetű, az *eq* helyzetben a Me csoportok és egy OH^- , *ax* helyzetben pedig a másik OH^- és egy H_2O van (4.4.b ábra).



A pH = 5,9-nél mért $|\Delta| = 3,76 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ értéket az MLH_1 összetételű részecskéhez rendeltük, mely a pqs-számításaink szerint szintén egy tbp geometriájú ón(IV)-et tartalmaz az $\text{M}(\text{OH})_2$ részecskéhez hasonló elrendeződéssel az *eq* síkban, és egy egyfogú foszfáton valamint egy vízmolekula koordinációjával az *ax* pozíciókban (4.4.a ábra).



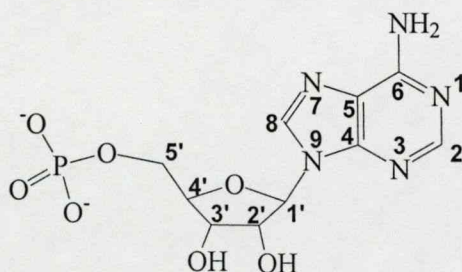
4.4. ábra

A G1P- és G6P- $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerekben a Mössbauer-spektroszkópiai mérésekkel is vizsgált pH-kon képződő részecskék ón(IV)környezetei

A részecskeeloszlás-görbék alapján pH = 11 felett csak a $\text{G6P-Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerben képződik komplex, ezért csak ezzel végeztünk Mössbauer-spektroszkópiai mérést. A titrálási tartományon kívül eső pH = 12,1-es értéket azért választottuk, mert itt várhatóan nincs jelen az $\text{M}(\text{OH})_2$ részecske az oldatban, és így csak az $\text{M}(\text{OH})_3$ és MLH_3 részecskékkel kell számolnunk a Mössbauer-spektrum felbontásánál. A színekpet két szimmetrikus dublettre tudtuk bontani (4.5. táblázat). Az MLH_3 részecskéhez rendelhető $|\Delta|_m$ -t a pqs módszerrel számított szerkezetek paramétereivel összevetve azt találtuk, hogy az egy vegyes hidroxokomplex, melyben a ligandum egy tbp *eq* helyzetben deprotonált alkoholos hidroxilcsoportján keresztül koordinálódik a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ -hoz (4.4.c ábra). Az $\text{M}(\text{OH})_3$ csak abban különbözik ettől a részecskétől, hogy abban ezt a koordinációs helyet a harmadik hidroxidion foglalja el (4.4.d ábra).

4.3. A R5P-, AMP- $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerek egyensúlyi vizsgálata

Ebben a fejezetben a R5P-ban és az AMP-ban található atomokra a 4.5. ábrán látható számozási séma szerint hivatkozom.



4.5. ábra

Az AMP-ot felépítő atomok számozása

4.3.1. pH-metriás vizsgálatok

A R5P az AMP cukorfoszfát része. A vizsgált pH-tartományban (2-11) az AMP csak két protonálódó illetve deprotonálódó csoportot tartalmaz. Az egyik a foszfátcsoport másodikként deprotonálódó OH-ja ($pK = 6,20$), ami a R5P-ban is megtalálható, a másik pedig a purin bázis *N1* atomja ($pK_d = 3,86$). A foszfátcsoport először deprotonálódó OH-ja olyan savas ($pK_d \sim 1$), hogy protonálódási állandója pH-metriásan nem határozható meg kellő pontossággal. Az aminosavak primer aminoscsoportja a pH-metriás mérések tartományában bizonyítottan protonálódik, ezzel szemben az AMP purinvázának *C6* atomján levő NH_2 csoport ebben a pH-tartományban nem viselkedik protonakceptorként. Ez azzal magyarázható, hogy ez a csoport a gyűrűvel közel egy síkban helyezkedik el, ami a C-N kötésnek jelentős kettőskötés karaktert kölcsönöz, és így megnöveli a delokalizált elektronrendszer elektronsűrűségét a gyűrűben [131]. A R5P és AMP általunk meghatározott protonálódási állandói (4.6. táblázat) jó egyezést mutatnak az eddig közölt értékekkel [12, 132-134].

4.6. táblázat

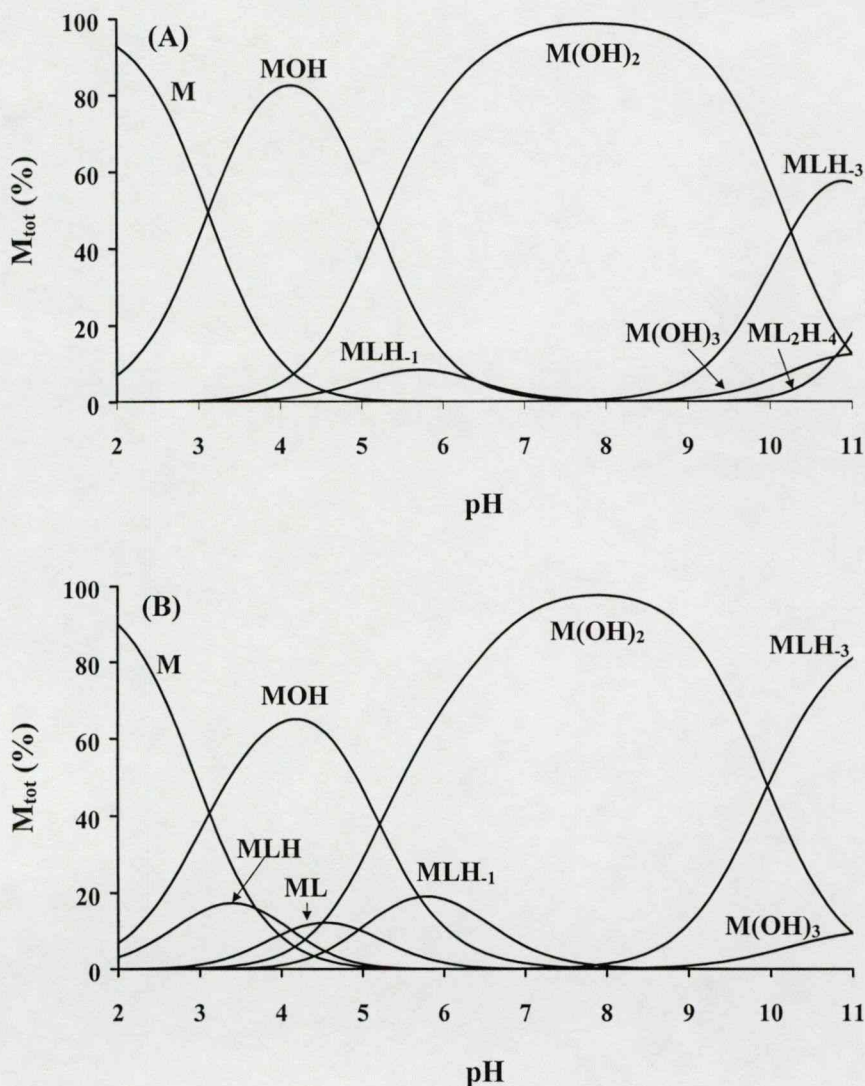
A vizsgált ligandumok (R5P, AMP) protonálódási és $Me_2Sn(IV)^{2+}$ komplexképződési állandói (a zárójelben az állandók utolsó számjegyének becsült hibaértékei láthatók)

	R5P	AMP
$lg\beta(LH_3)$	–	[11,1 (1)]
$lg\beta(LH_2)$	[7,5 (1)]	10,03 (1)
$lg\beta(LH)$	6,20 (1)	6,20 (1)
$lg\beta(MLH)$	–	9,63 (2)
$lg\beta(ML)$	–	5,51 (3)
$lg\beta(MLH_{-1})$	0,14 (4)	0,56 (2)
$lg\beta(MLH_{-3})$	-15,46 (1)	-15,17 (1)
$lg\beta(ML_2H_{-4})$	-23,76 (1)	–
$pK_d(LH_3)$	–	[1,1]
$pK_d(LH_2)$	[1,3]	3,83
$pK_d(LH)$	6,20	6,20
$lgK(MLH_{-3})^\dagger$	-7,13	-6,84

[†] (4.2) egyenlet alapján számolt érték

A $R5P-Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszerben a pH-metriás titrálásokat csak meglehetősen kis koncentrációjú oldatokban ($2 \cdot 10^{-4}$ - $4 \cdot 10^{-4}$ mol·dm⁻³) tudtuk elvégezni, így a szokásoshoz képest tízszeres térfogatú oldatokban titráltunk (kb. 100 ml). Ebben a koncentrációtartományban

pH < 7-ig csak az MLH_{-1} összetételű komplex képződik számottevő mennyiségben (4.6. ábra). A pH = 7-9 között a korábban bemutatott rendszerekhez hasonlóan a $Me_2Sn(IV)^{2+}$ döntően az $M(OH)_2$ összetételű hidrolízisrészecske formájában van az oldatban.



4.6. ábra

A 3:1 R5P- $Me_2Sn(IV)^{2+}$, $[Me_2Sn(IV)^{2+}] = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$
 (A) és a 2:1 AMP- $Me_2Sn(IV)^{2+}$, $[Me_2Sn(IV)^{2+}] = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (B) rendszerek eloszlásgörbéi,
 $M = Me_2Sn(IV)^{2+}$, $LH_2 = R5P$ (A) illetve $LH_3 = AMP$ (B)

A titrálási görbékhez legjobban illeszkedő modell szerint pH = 8 felett az MLH_3 összetételű részecske képződése is megkezdődik, majd pH = 10 felett az ML_2H_4 komplex is kimutatható. Bár az alkoholos hidroxilcsoport a szénhidrátokban és származékaikban rendszerint csak pH = 12 felett deprotonálódik [130], fémionok jelenlétében ez a folyamat már pH = 8-tól lejártszódik [11, 12, 124]. Az -OH csoportok megfelelő térbeli elrendeződése esetén fémion indukálta deprotonálódás elősegíti a második -OH protonjának disszociációját, és így egy stabilis komplex képződik [135]. A R5P öttagú gyűrűjében a C2' és C3' atomokon

két szomszédos *ax* helyzetű hidroxilcsoport található (3.1. ábra), ami kedvező térállást jelent az öttagú gyűrűt tartalmazó kelátkomplex képződésére. Így azt tételezzük fel, hogy az MLH_3 úgy képződik, hogy az $M(OH)_2$ és a ligandum reakciója során egy alkoholos hidroxilcsoport protonál egy hidroxidiont, ami H_2O formájában távozik és átadja a koordinációs szférában elfoglalt helyét az alkoholátcsoportnak. A második hidroxilcsoport deprotonálódása a stabilis kelátgyűrű kialakulása miatt kedvezményezett. A (4.2) egyenlet alapján a $R5P-Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszerben képződő MLH_3 komplex stabilitási állandója (-7,13) nagyon közel van a D-ribózra korábban mérthez (7,39; [12]). De nagyobb a $G6P-Me_2Sn(IV)^{2+}$, illetve a *deoxi*-D-ribóz- $Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszerekben mért értékeknél [12]. Az utóbbiakban nincsenek az ilyen típusú koordinációhoz megfelelő helyzetű alkoholos OH-csoportok. Úgy véljük, hogy hasonlóan a D-ribózt tartalmazó rendszerhez [12], az MLH_3 összetételű komplexből ebben az esetben is ML_2H_4 képződik. Erről a részecskéről további információk nem állnak rendelkezésünkre, szerkezetére csak feltételezéseink vannak.

Az $AMP-Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszerben az előzőhöz képest valamivel töményebb oldatokat tudunk titrálni, de itt is kb. 100 ml térfogatú oldatokban végeztük a méréseket. A legjobb illesztést adó modell szerint ebben a koncentrációtartományban a hidrolízisrészecskék mellett az MLH , ML , MLH_1 és MLH_3 összetételű komplexek képződnek a $pH = 2-11$ tartományban (4.6. ábra). A stabilitási állandók a 4.6. táblázatban láthatók. A $pH = 3,5-7,0$ tartományban az 1:1 összetételű, mindkét komponensre nézve $0,01 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ koncentrációjú oldatból kivált a $Me_2SnAMP \cdot 2H_2O$ összetételű komplex, melynek szerkezetvizsgálatát a 4.2.4. fejezetben részleteztem.

Az MLH komplex többféle összetételű lehet: hidroxo-vegyeskomplex, $M(OH)LH_2$, vagy a kétszeresen deprotonált ligandum koordinációjával is kialakulhat. Az utóbbi esetben a fém-ionhoz kötött ligandum második deprotonálódása is két helyen játszódhat le: a foszfátcsoporton, vagy a purinváz *N1* atomján.

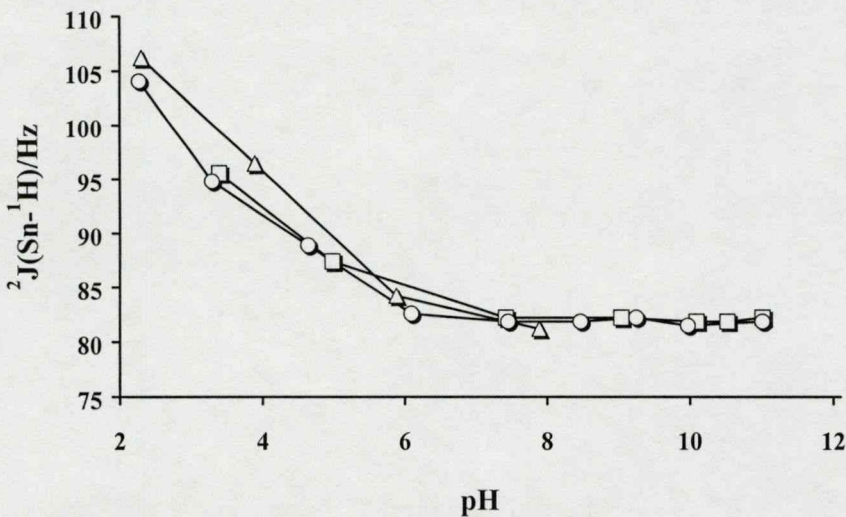
A részecskeeloszlás-görbéből (4.6. ábra) megállapítható, hogy az eddig bemutatott rendszerekhez hasonlóan komplexek csak $pH = 7$ alatt és 9 felett képződnek számottevő mennyiségben. A $pH = 7-9$ tartományban a $Me_2Sn(IV)^{2+}$ döntően $M(OH)_2$ összetételű hidrolízisrészecske formájában van az oldatban. A savas közegben képződő, egymástól csak protonáltsági állapotban különböző részecskékben a koordináció módjáról (foszfát, purin *N1*) és az ón(IV) körül kialakuló geometriáról csak az NMR- és Mössbauer-spektroszkópiai eredményekkel együtt lehet többet mondani.

A részecskeeloszlás-görbén látható, hogy a $pH > 8$ tartományban a $R5P$ -ot tartalmazó rendszerhez hasonlóan képződik az MLH_3 összetételű komplex. Mivel az AMP tartalmazza a

R5P részt, a részecske képződését a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -R5P rendszernél leírtakkal tudjuk magyarázni. A komplexnek a pH-metriás mérés alapján feltételezett szerkezetét a később ismertetendő Mössbauer-spektroszkópiai mérések eredményei igazolják.

4.3.2. ^1H és ^{31}P NMR-vizsgálatok

A $\text{R5P-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerben és a csak a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t tartalmazó oldatban felvett ^1H NMR-színképek metil-proton tartományában meghatározott $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolási állandókat összehasonlítva látszik, hogy azok $\text{pH} = 2\text{-}4$ között jól egyeznek egymással (4.7. ábra). Ez arra utal, hogy ebben a pH tartományban nem képződnek komplexek az oldatban (4.6. ábra).



4.7. ábra

A mért $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolások a pH függvényében a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ - ($\square$), az 1:1 $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -R5P (Δ) és az 1:1 $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -AMP ($\circ$) oldatában

A kismértékű fém-ligandum kölcsönhatás jele lehet a két oldat ^{31}P NMR-színképében található foszforjelek közti kicsi kémiai eltolódás különbség (4.7. táblázat).

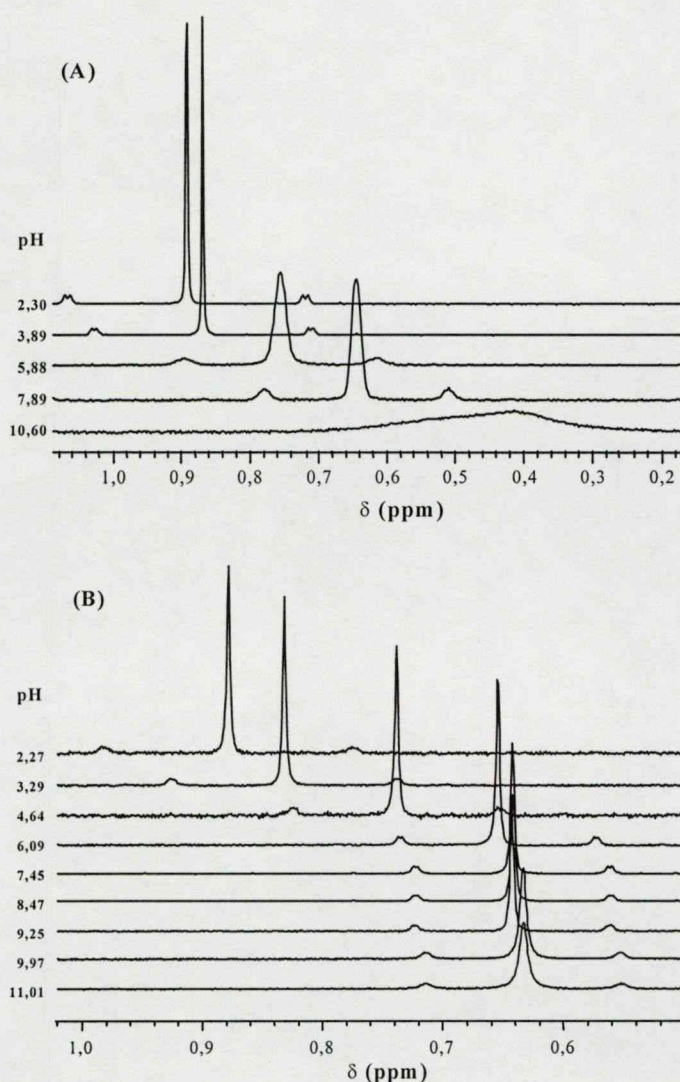
4.7. táblázat

A ^{31}P NMR-színképekben talált kémiai eltolódások különböző pH-kon a R5P- és AMP- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerekben

Ligandum	pH	δ_1 (ppm)	δ_2 (ppm)
R5P	2,30	0,92	0,29
	3,90	0,97	0,59
	5,88	2,05	1,07
	7,89	4,31	4,06
AMP	6,30	2,64	1,85
	8,00	4,18	4,08

* δ_1 és δ_2 rendre a ligandum és a ligandum- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerek oldataiban a mért kémiai eltolódások.

Az AMP-t tartalmazó rendszerben a pH = 2,27-on rögzített ^1H NMR-színképben a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ metilprotonjainak jele a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ oldatában hasonló pH-n mért jelekhez képest (4.8. ábra) kissé szélesebb. Ez arra utal, hogy a fémion nemcsak hidratált formában van jelen az oldatban, hanem komplexben is. A részecskeeloszlás-görbe alapján (4.6. ábra) ezen a pH-n az oldatban nem képződik komplex számottevő mennyiségben, de ez csak látszólag mond ellent az előbbi megállapításnak. A rendszerben valószínűleg képződik az MLH_2 összetételű komplex is a foszfátsoportján egyszeresen deprotonált ligandum koordinációjával, de olyan kis pH-n, hogy stabilitási állandóját pH-metriás módszerrel nem lehet meghatározni. A részecske létezésére a Mössbauer-spektroszkópiai eredmények nyújtottak további bizonyítékot.



4.8. ábra

A R5P- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer (A) és az AMP- $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer (B) ^1H NMR-színképeinek metilproton tartománya a pH függvényében

A pH = 3,90-on és 5,88-on a R5P-ot tartalmazó oldatban az MLH_1 összetételű komplex képződik. Itt a rendszer és a szabad ligandum ^{31}P NMR-színképeiben levő foszforjelek kémiai eltolódása közötti különbség már nagyobb, ami a $Me_2Sn(IV)^{2+}$ -ligandum kölcsönhatás mértékének növekedésére utal. Erre lehet következtetni a $Me_2Sn(IV)^{2+}$ metilproton jelének kiszélesedéséből is. A $^2J(Sn-^1H)$ csatolás a G1P- és G6P- $Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszereknél hasonló körülmények közt mért értékek frekvenciatartományába esik. Más spektroszkópiai bizonyítékok hiányában, de a két korábban bemutatott rendszerre tett megállapításaink alapján az MLH_1 részecske feltételezhetően egy vegyes hidroxokomplex, amelyben a központi $Me_2Sn(IV)^{2+}$ -hoz egy OH^- mellett egy a foszfátcsoportján kétszeresen deprotonált, de egyfogú R5P ligandum koordinálódik. A (4.1) egyenlet alapján a $^2J(Sn-^1H)$ csatolásból számolt 136 °-os C-Sn-C kötőszög azt mutatja, hogy az MLH_1 komplexben az ón(IV) körül torzult tbp geometria alakul ki, melyben a metilcsoportok az *eq* síkban helyezkednek el.

A pH = 7-9 tartományban, mindkét rendszerben a titrálás kiértékelése alapján feltételezett egyetlen $Me_2Sn(IV)$ -t tartalmazó részecske mellett szól az, hogy a ligandum és a mindkét kiindulási anyagot tartalmazó oldat ^{31}P NMR-színképében pH = 7,89-on illetve 8,00-on mért foszforjelek csaknem azonos kémiai eltolódásnál jelentkeznek az azonos ligandumot tartalmazó oldatokban (4.7. táblázat).

A $R5P-Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszerben pH > 9 tartományban a pH-metriás titrálás kiértékelése alapján két komplex képződését is feltételezzük (MLH_3 és ML_2H_4), szemben az AMP-t ligandumként tartalmazó oldattal, melyben csak MLH_3 alakul ki. Az 1H NMR-színképekből a 4.8. ábrán bemutatott metilprotonok jelének ebben a pH-tartományban látható kiszélesedése a két rendszerben nagyon különböző, a R5P-ot tartalmazó oldatban jóval jelentősebb. Ez alátámasztja azt, hogy itt több $Me_2Sn(IV)^{2+}$ -t tartalmazó részecske is lehet az oldatban, melyek metilproton jelei különböző eltolódásoknál jelentkeznének.

4.3.3. Az AMP- $Me_2Sn(IV)^{2+}$ rendszer Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálata

A részecskemátrixba az előző fejezetben leírtak miatt nem illeszthető, de a pH = 2,27-on rögzített 1H NMR-színkép alapján feltételezett, kis pH-n képződő MLH_2 összetételű komplex szerkezetének vizsgálatára felvettük a kb. pH = 2-n gyorsfagyasztott oldat Mössbauer-spektrumát. A kapott aszimmetrikus színképet két szimmetrikus dublettre bontottuk fel, amelyek paraméterei a 4.8. táblázatban láthatók. Az irodalmi adatok szerint a $Me_2Sn(ClO_4)_2$ 0,02 mol·dm⁻³ oldatában pH = 1,60-on mért Mössbauer-színképben $|\Delta| = 4,62$ mm·s⁻¹ [128], ami jól egyezik az általunk kapott 4,72 mm·s⁻¹ értékkel. A $Me_2Sn(IV)^{2+}$ pH-metriás titrálásából számolt eloszlásgörbe szerint a fémion ezen a pH-n 100 %-ban hidratált formában van. A pqs-

elmélet alapján végzett számításaink szerint ehhez a $|\Delta|_m$ értékhez legközelebb az okt $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ ionra számolt érték van, amelyben a metilcsoportok *transz* helyzetűek (4.9.a ábra).

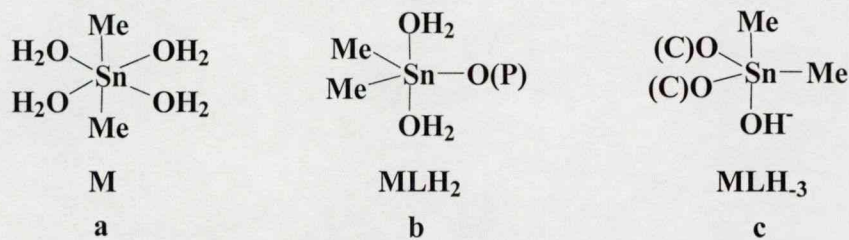
4.8. táblázat

Az AMP- $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerben kiválasztott pH-értékeknél képződött részecskék, valamint a csapadék mért Mössbauer-paraméterei és a számított kvadrupólusfelhasadás értékek

pH	Részecske	δ_M (mm·s ⁻¹)	$ \Delta _m$ (mm·s ⁻¹)	Γ (mm·s ⁻¹)	$ \Delta _{sz}$ (mm·s ⁻¹)	η
1,99	M	1,32	4,72	0,78	4,48	0
1,99	MLH ₂	1,33	4,09	0,75	3,68	0,5
4,41	csapadék	1,21	3,76	0,88	3,61 3,54	0,4 0,4
7,96	M(OH) ₂	1,14	3,02	0,75	3,07	0,6
11,50	MLH ₃	0,74	1,91	0,80	1,98	0,2
11,50	M(OH) ₃	1,01	2,51	0,80	2,63	0,3

δ_M : izomer eltolódás, $|\Delta|_m$, $|\Delta|_{sz}$: mért és számított kvadrupólusfelhasadás, Γ : félértékszélesség

A másik dublettre kapott $|\Delta|_m = 4,09 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ értéket az MLH₂ komplexhez rendeltük hozzá. A foszfátcsoport koordinálódását feltételezve végeztünk számításokat az ón(IV) körüli geometria meghatározására. A mért értékhez legközelebbi $|\Delta|_{sz}$ ahhoz a tbp elrendeződéshez tartozik, melyben két axiálisan koordinálódó vízmolekula és két *eq* helyzetű metilcsoport mellett a foszfátcsoport is *eq* helyzetben kapcsolódik az ónhoz (4.9.b ábra).



4.9. ábra

Az AMP- $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerben a Mössbauer-spektroszkópiai mérésekkel is vizsgált pH-kon képződő részecskékben valószínűsíthető azon ón(IV)környezetek, melyeket a korábban vizsgált rendszerekben nem mutattunk ki

Az M(OH)₂ hidrolízisrészecske képződésének tartományában rögzített Mössbauer-színkép egy kis félértékszélességű dublett, mely megerősíti azt a feltevést, hogy itt csak egyféle $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ -tartalmú részecske található az oldatban. A $|\Delta|_m$ jól egyezik a G1P-ot és G6P-ot

tartalmazó rendszereknél ebben a tartományban mért értékkel. Ez arra mutat, hogy ebben az oldatban is ugyanaz a részecske, a *tbp* elrendeződésű $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})]$ van jelen.

A $\text{pH} > 8$ tartományban az eloszlásgörbe szerint két komplex képződik: az MLH_3 és az $\text{M}(\text{OH})_3$. Az oldat $\text{pH} = 11,5$ -en rögzített színeképét két szimmetrikus dublett szuperpozíciója-ként tudtuk illeszteni, melyek paramétereit a 4.8. táblázatban tüntettem fel. Az egyik $|\Delta|_m$ a *tbp* elrendeződésű ón(IV)-t tartalmazó $\text{M}(\text{OH})_3$ részecskéhez rendelhető *eq* metilcsoportokkal, összhangban *Barbieri* és *Silvestri* által a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{ClO}_4)_2$ oldatában $\text{pH} = 10,74$ -nél mért $|\Delta| = 2,37 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ értékkel [128]. Az MLH_3 komplexben a pqs-számításokat a deprotonált szénhidrát-rész, hidroxidion illetve víz koordinációját feltételezve végeztük el, és a $|\Delta|_m$ -t legjobban megközelítő érték alapján azt gondoljuk, hogy a részecskében is *tbp* geometria alakul ki az ón(IV) körül (4.9.c ábra). Egy metilcsoport mellett a ligandum két sztérikusan kedvező állásban elhelyezkedő ($\text{C}2'$ és $\text{C}3'$) deprotonált hidroxilcsoportja koordinálódik *eq* pozícióban, míg a másik metilcsoport és egy OH^- *ax* helyzetben van. Az oldatokban található *tbp* elrendeződésű részecskék közül ez az egyetlen, amelyben a két metilcsoport nem az *eq* síkban van. Ez az ^1H NMR-színeképekben meghatározott $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolásokból a (4.1) egyenlet szerint számolt C-Sn-C átlagos kötőszögek csökkenéséből is látszik, és valószínűleg sztérikus okai vannak.

4.3.4. Az $\text{AMP}-\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerben savas pH-n képződött csapadék szerkezetvizsgálata

Ha a ligandumkoncentráció nagyobb, mint $2\cdot 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}:\text{AMP} = 1:1$ oldatban $\text{pH} = 3,5-7,0$ tartományban fehér csapadék válik ki. A Me_2SnCl_2 hidrolízis-terméke oldható ilyen koncentrációban, és ugyanez igaz a ligandumra is, amiből arra következtettünk, hogy egy komplex válik ki az oldatból. A pH-metria eredményeit ennek a vegyületnek a szerkezetvizsgálatával egészítettük ki. Mivel a csapadék abban a pH-tartományban képződik, ahol a hígabb oldatokban az ML és MLH_1 összetételű komplexeket találtuk (4.6. ábra), a $\text{Me}_2\text{SnCl}_2:\text{AMP} = 1:1$ arányú $0,01 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ koncentrációjú oldatából savas és lúgos pH-ról titrálva is előállítottuk a vegyületet. A csapadékot ezután leszűrtük, desztillált vízzel mostuk, és P_2O_5 felett tömegállandóságig szárítottuk. Az elemanalízis és az FTIR-színeképek alapján megállapítottuk, hogy a két módszerrel azonos összetételű és szerkezetű vegyület képződik.

Az elemanalízis eredménye [mért %: C 26,7; H 3,97; N 12,6; a $\text{Me}_2\text{SnAMP}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -ra ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_9\text{PSn}$) számolt %: C 27,2; H 4,19; N 13,2], összhangban az egyensúlyi mérések eredményeivel azt mutatja, hogy a képződött komplexben a fém-ligandum arány 1:1.

A ligandum kötőhelyeinek meghatározására felvettük a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OH})_2$, a ligandum és a komplex FTIR-színképeit, melyek jellegzetes sávjai a 4.9. táblázatban találhatók.

4.9. táblázat
A $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OH})_2$, az AMP és a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})$ -AMP csapadék karakterisztikus infravörös sávjai

	$\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OH})_2$ (cm^{-1})	AMP (cm^{-1})	$\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})$ -AMP (cm^{-1})
$\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$	2988 k,sz 2921 k	3347 e,sz 3457 e,sz	3336 e,sz
$\nu(\text{CH})$	–	2931 e,sz	2950 k,sz
$\nu(\text{(P)O-H})$	–	2500-1900 gy	–
$\delta(\text{NH}_2)$	–	1640 e	1650 e
$\nu(\text{CH})$	2344 gy	–	–
a purinváz rezgéseinek sávjai	–	1603 k 1581 k 1480 k	1603 k 1578 k 1483 k
$\nu(\text{P=O})$	–	1258 k	1246 k
$\nu_a(\text{P-O-C})$	–	1114 e,sz 1075 e,sz	1105 e,sz 1081 e,sz
$\nu(\text{P-O(H)})$	–	986 e	991 k
$\nu_s(\text{P-O-C})$	–	794 k	793 k

(a: aszimmetrikus, s: szimmetrikus; gy: gyenge, k: közepes, e: erős, sz: széles)

A ligandum és a csapadék IR színképében a $3500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ tartományban egy intenzív kiszélesedett sáv figyelhető meg, mely több vegyértékrezgésből tevődik össze: ezek a H_2O és a ligandum szénhidrát részének $\nu(\text{OH})$, valamint a purinrész $\nu(\text{NH})$ rezgései. Ez a sáv a komplex színképében is megőrzi alakját és helyzetét, ami azt jelenti, hogy ezek a csoportok nem deprotonálódnak és koordinálódnak, viszont a komplexben is kialakulnak hidrogénkötések, melyekben ezek a csoportok érintettek. Ez összhangban van *Barbieri* és *munkatársai* következtetéseivel, melyekre a miénkkel azonos összetételű, csak más módszerrel előállított komplex szerkezetvizsgálatával jutottak [26]. Mivel a purinrész vázrezgéseinek mintázata az $1605\text{-}1330\text{ cm}^{-1}$ tartományban az AMP és a komplex színképében azonos, a heterociklikus nitrogének koordinálódását kizárhatjuk. A $\nu(\text{P=O})$ sáv a komplex színképében 12 cm^{-1} -rel a kisebb hullámszámok felé tolódott el, amit ennek az oxigénnek a gyenge koordinációja is előidézhethet, de a foszforatomon bekövetkező induktív effektus megváltozása miatt is bekövetkezhethet. Utóbbi azzal magyarázható, hogy a ligandum Na-sójában a foszfátcsoporton a kisebb elektronegativitású nátriumionokat az ón cseréli fel. A $\nu_a[\text{P-O(-C)}]$ és $\nu_a(\text{PO}_3)$ sávok

1100 cm^{-1} hullámszám körül nem válnak el egymástól, de a nagy intenzitású széles sáv eltolódása és felhasadása a foszfátcsoport koordinációjára utal. A $\nu[\text{C-O}(-\text{P})]$ sáv változatlan pozíciója miatt a foszfátészter oxigén koordinálódása kizárható.

A csapadék Mössbauer színképe mind alakját, mind félértékszélességét tekintve homogén, ami egyféle önkörnyezetet tartalmazó vegyületre, viszonylag nagy $|\Delta|$ értéke pedig az ón körüli tbp vagy *transz* okt geometria kialakulását jelentheti. Paraméterei, a korábban már bemutatott összetételéhez hasonlóan, jó egyezést mutatnak a *Barbieri* és *munkatársai* által előállított $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{AMP})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ komplexével ($\delta_{\text{M}} = 1,23 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, $|\Delta| = 3,80 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$), ahol az ón körüli okt geometria alakult ki [26]. Másrészt, a röntgendiffrakciós mérések szerint az alkilcsoportokat *transz* helyzetben tartalmazó okt $(\text{Me}_2\text{Sn})_3(\text{PO}_4)_2\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ komplex Mössbauer-paraméterei ($\delta_{\text{M}} = 1,23 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, $|\Delta| = 3,68 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, [20]) is közel vannak az általunk mértekhez. Ez az elrendeződés az AMP komplexe esetén csak olyan, legalább kétdimenziós polimer szerkezet kialakulásával írható le, amelyben egyes foszfát-oxigének két ónatomhoz is koordinálnak. Ezek pqs hozzájárulására nincsenek adatok az irodalomban, és olyan kristályszerkezetek sem ismertek, melyekben ez a kötésmód alakulna ki, így ilyen elrendeződésre nem tudtunk pqs számításokat végezni. A foszfátcsoportot tartalmazó lehetséges tbp önkörnyezetekre számolt elméleti $|\Delta|$ -k közül két további szerkezet is elképzelhető (4.10. ábra), melyekben az alkilcsoportok *eq* helyzetben vannak. Bár a koordinációs szférában vízmolekulát is tartalmazó szerkezetben a foszfát-oxigének *ax-eq* elhelyezkedése azt sugallja, hogy a ligandum kelátként is koordinálódhat, a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{AMP})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ komplex hőmérsékletfüggő Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálata [26] és különböző foszforsavszármazékok ón(IV)organikus komplexeinek röntgendiffrakciós eredményei [20-22] alapján a hídszerű, polimer szerkezetet eredményező kötésmód kialakulása a valószínűbb.



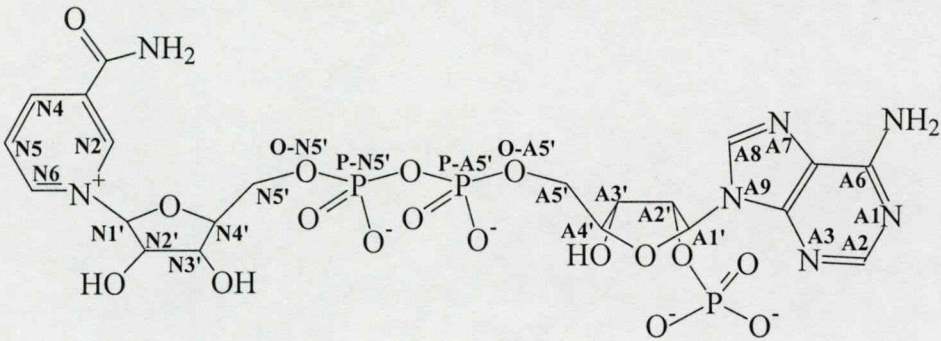
4.10. ábra

Az ón körüli lehetséges elrendeződések a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{AMP})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ komplexben

4.4. A $\text{NADP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszer egyensúlyi vizsgálata

A NADP, dinukleotid lévén több szerkezeti egységből kettőt is tartalmaz, ami megnehezíti, hogy azokra egyértelmű módon hivatkozzunk a konvencionális jelölésekkel. Ezért ennél

a ligandumnál egy az irodalomban már bevált, és a dolgozatban a továbbiakban használt jelölésmódot 4.11. ábra szemlélteti. A nikotinamid bázis oldalán a nukleotid vázát alkotó atomokra N-nel, míg az adenin oldalán levőkre A-val kezdődő számokat használunk.



4.11. ábra

4.4.1. pH-metriás vizsgálatok

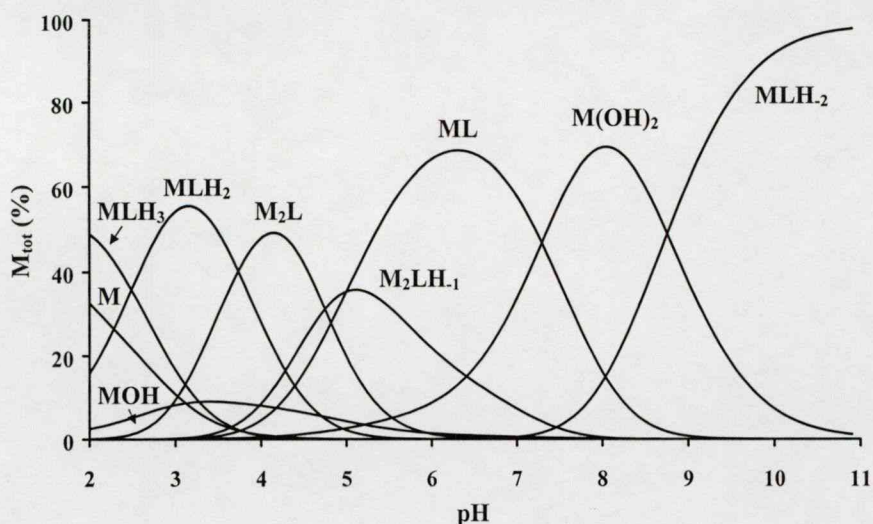
A NADP hat deprotonálódási lépéséből a vizsgált pH tartományban a difoszfát rész erős savi jellege miatt ($pK_d < 1$) csak négy mérhető. Ezek a $-HPO_3^-$, az A1 helyzetű nitrogén, a $-PO_3^{2-}$ és a nikotinamid rész amidesoportjához rendelhetők (4.10. táblázat). Ezek viszonylag jó egyezést mutatnak a 25 °C-on $I = 0,2 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ (KCl) mellett korábban mért állandókkal [136], továbbá az AMP protonálódási állandóival is függetlenül attól, hogy annak ortofoszfát-csoportja 5' helyzetben van.

4.10. táblázat

A NADP protonálódási és $Me_2Sn(IV)^{2+}$ komplexképződési állandói (a zárójelben az állandók utolsó számjegyének becsült hibaértékei láthatók)

$lg\beta(LH_4)$	23,22 (3)	$pK(LH_4)$	1,49
$lg\beta(LH_3)$	21,73 (1)	$pK(LH_3)$	3,84
$lg\beta(LH_2)$	17,89 (1)	$pK(LH_2)$	6,09
$lg\beta(LH)$	11,80 (1)	$pK(LH)$	11,80
$lg\beta(MLH_3)$	23,90 (6)		
$lg\beta(MLH_2)$	21,41 (5)		
$lg\beta(ML)$	12,62 (3)		
$lg\beta(MLH_2)$	-3,45 (2)		
$lg\beta(M_2L)$	17,32 (5)		
$lg\beta(M_2LH_1)$	12,57 (6)		

A $\text{NADP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ rendszerben a titrálási görbékre legjobban illeszkedő modell szerint az eddig bemutatott rendszerektől eltérően a savas pH tartományban kétmagvú komplexek is képződnek. A ligandum több potenciális donorcsoporttal rendelkezik, mint a már vizsgált származékok, ráadásul a difoszfátrész kelát típusú koordinációja stabilis hattagú gyűrű kialakulásához vezet. Ezek alapján feltehető, hogy az MLH_2 a difoszfátrészhez koordinálódott fémiont tartalmaz, amelyből egy újabb fémion koordinációjával M_2L képződik. Ugyanakkor az MLH_2 protonáltsági állapota csak az A2' -foszfát deprotonálódásával, vagy $\text{MLH}_3(\text{OH})$ vegyes hidroxokomplex kialakulásával magyarázható. Az utóbbi a ligandumnak a savas pH-n jelenlévő erős donorcsoportjai miatt kisebb valószínűségű. Az MLH_2 -ből egy újabb fémion koordinációjával az M_2L képződik. Ezt a folyamatot két deprotonálódási lépés is kíséri, melyek közül az egyik az adenozinrész N1 atomján megy végbe, figyelembe véve a részecske képződési pH-ját. A másik folyamat vagy egy koordinálódott vízmolekula, vagy az A2' -foszfátcsoporthoz képest kedvező térállású A3'-OH deprotonálódása, amelyet ezen a pH-n a fémion indukál. Ezt a jelenséget már korábban is megfigyelték más rendszerekben [124].



4.12. ábra

A $\text{NADP-Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ 2:1 rendszer eloszlásgörbéje
 $\text{M} = \text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$, $\text{L} = \text{NADP}$, $[\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}] = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$

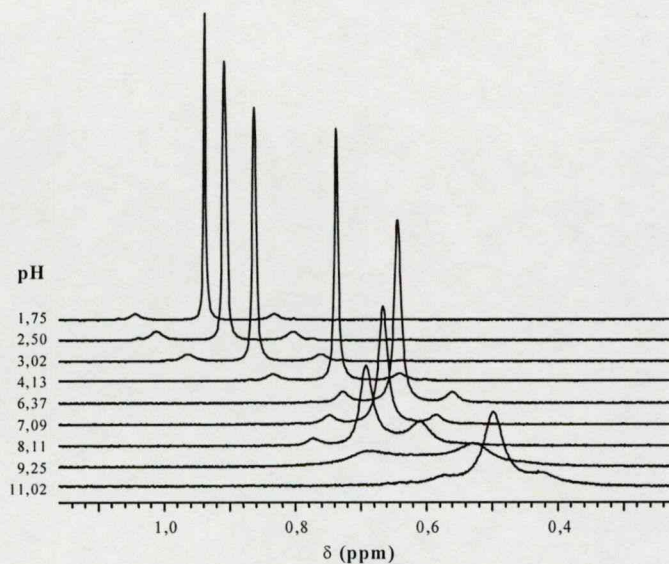
A pH további növelésével két különböző összetételű komplex képződik. Az M_2L deprotonálódásával M_2LH_1 alakul ki, a folyamat pedig a fentebb már részletezett két úton mehet végbe. Ezzel párhuzamosan az egyik $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ kiszorul a koordinációs szférából és az ML részecske képződik. Mivel ennek képződési pH tartományában a ligandum amidcsoportja még nem deprotonált, ez az összetétel is egy deprotonált szénhidrát OH , vagy egy OH^- koordinációjával képzelhető el.

A pH > 8 tartományban az MLH₂ összetételű részecske képződik. Mivel a NADP nikotinamid-végén egy olyan R5P részt tartalmaz, amelynek az N2'- és N3'-OH csoportjai is szabadok, az MLH₂ valószínűleg ezek deprotonálódásával és koordinálódásával képződhet, hasonlóan az AMP-Me₂Sn(IV)²⁺ rendszerben talált MLH₃ komplexhez. Ez a részecske egy vegyes hidroxokomplex, ahol egy OH⁻ is van a koordinációs szférában. A ligandum amidcsoportja pedig protonált állapotban van.

A pH-metriás titrálások eredményeit összefoglalva a további szerkezetvizsgálat feladata az volt, hogy tisztázza a pirofoszfát rész, az A2' foszfátcsoport és az A3' hidroxilcsoport, valamint az N2' és N3' hidroxilcsoportok szerepét a koordinációban, a pH függvényében. Továbbá alá kellett támasztani azt a feltételezést is, hogy az adenin és nikotinamid bázisok nem vesznek részt a komplexképződési folyamatokban, ahogy ezt a szilárd komplexek vizsgálatánál már kimutattuk [137].

4.4.2. ¹H, ³¹P NMR-, és Mössbauer-vizsgálatok

A pH-metriás módszerrel kimutatott részecskék szerkezetének vizsgálatára ¹H és ³¹P NMR-spektroszkópiai méréseket végeztünk el. A Me₂Sn(IV)²⁺-NADP rendszer vizsgálatában főleg erre a módszerre támaszkodtunk, mivel Mössbauer-spektroszkópiai mérésekre alkalmas pH-t az eloszlásgörbe alapján pH = 2-10 tartományban nem tudtunk választani.



4.13. ábra

A NADP-Me₂Sn(IV)²⁺ rendszer ¹H NMR-színképeinek metilproton tartománya a pH függvényében

A Me₂Sn(IV)²⁺-NADP rendszerekben felvett színképek metilproton tartománya a 4.12. ábrán látható. Ezen a legszembetűnőbb változás az eddig vizsgált rendszerekhez képest az, hogy itt a metilprotonok jele eltolódásának értéke nem monoton csökken. pH = 7,09-nál ez a

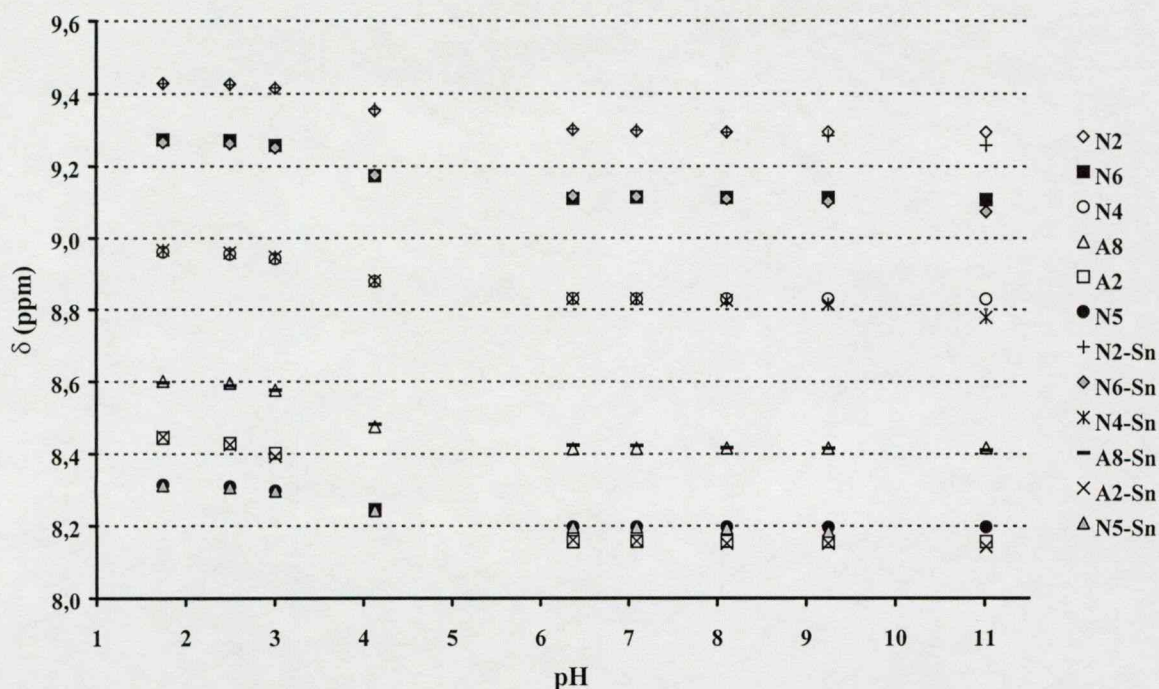
jel kisebb terek felé tolódik a $\text{pH} = 6,37$ -on mérthez képest. A következő két mérési pontban két metiljel is megkülönböztethető. Az első esetben ez az Sn-szatellitek aszimmetriájából látszik. Ezek a pH -kon (6,37-8,11) minden jel túl széles ahhoz, hogy az egyes részecskékhez rendelhető kémiai eltolódásokat kvantitatíven is meghatározzuk. Az eloszlásgörbe és az $\text{M}(\text{OH})_2$ részecske ismert eltolódása (4.1. ábra) alapján a jelenség az ML részecskéhez rendelhető nagyobb és az ML_2H_{-1} részecskéhez rendelhető kisebb δ -val magyarázható.

Kiseb pH -kon a $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolások ugyan meghatározhatók, de a rendszerben képződő nagy számú részecske miatt az ezekből a Lockhart-egyenlet alapján számolt kötősszögek az egyes komplexek szerkezetéről nem informálnak. A tendencia mindazonáltal hasonló a korábbi tapasztalatainkhoz, az átlagos kötősszögek kb. 180° -tól fokozatosan 130° -ig csökkennek a pH növelésével.

A három utolsó mérési pontban ($\text{pH} = 8,11$; 9,25 és 11,02), ahol rendre az $\text{M}(\text{OH})_2$, az $\text{M}(\text{OH})_2$ és az MLH_2 együtt, valamint csak az MLH_2 részecske képződik, az ^1H NMR-színkép metilproton tartományában is rendre egy, kettő, ill. egy metiljel jelenik meg. A $\text{pH} = 11,02$ -on megjelenő jel kémiai eltolódása hasonló mértékű ahhoz, amit az $\text{AMP-Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ rendszerben $\text{pH} = 11,01$ értéknél mértünk. A jelek kiszélesedése miatt a $^2J(\text{Sn}-^1\text{H})$ csatolásokat nem tudtuk meghatározni.

A NADP adenin és nikotinamid bázisrészéhez tartozó protonjelek az ^1H NMR-színkép $\delta = 8,0$ -9,5 ppm tartományában jelennek meg, amelyeket mind integráljuk, mind felhasadásuk alapján egyértelműen tudunk azonosítani. A ligandumunkhoz hasonló másik dinukleotid, a NAD bázisrészei között szilárd halmazállapotban és töményebb oldataiban stacking kölcsönhatás alakulhat ki [138]. Irodalmi adatok alapján a NADP-nél a méréseink koncentrációtartományában nem kell számolni ezzel a hatással [139], amelyet az általunk rögzített ^1H NMR-színképek is alátámasztottak. A szabad ligandumot és a fémiont is tartalmazó oldatokban felvett spektrumokban a bázisprotonok kémiai eltolódását összehasonlítva (4.14. ábra), azok közt szignifikáns eltérés nincs a vizsgált pH tartományban. Ez azt jelenti, hogy a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$, legalábbis közvetlen módon, nem koordinálódik az adenin, vagy nikotinamid részhez.

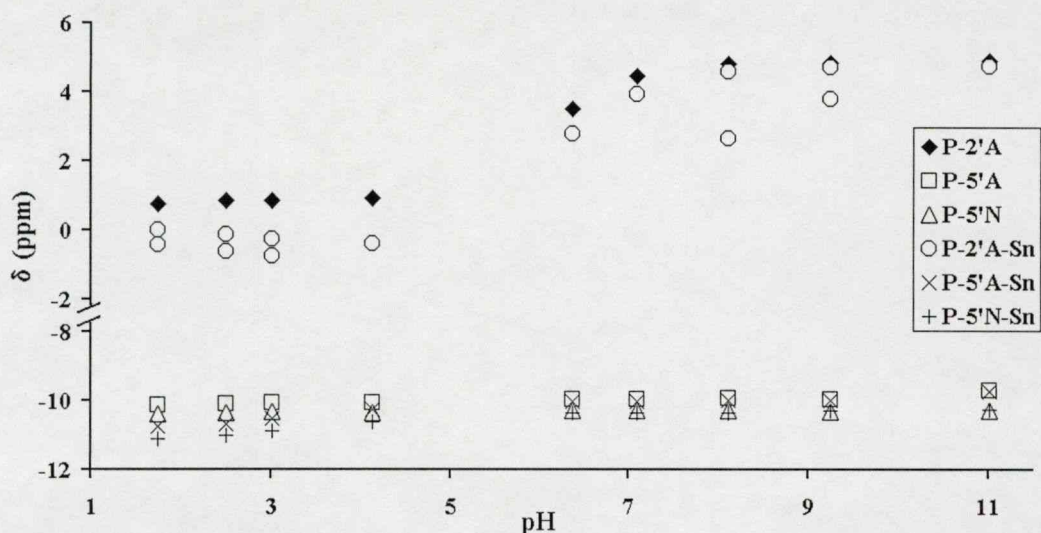
A vizsgált pH tartományban az adenin és a nikotinamid bázisok protonjaihoz rendelhető jelek kémiai eltolódásai egymással párhuzamosan változnak. Kivételt csak az A2 szénatomon levő proton jele képez, amely a szomszédos NH^+ deprotonálódásának hatására nagyobb upfield eltolódást szenved, a fémion jelenlétében és távollétében is.



4.14. ábra

A csak NADP-t és NADP-Me₂Sn(IV)²⁺-t 1:1 arányban tartalmazó oldat ¹H NMR-színképeiben az adenin és nikotinamid bázisokhoz tartozó protonok kémiai eltolódás változása a pH függvényében. (A jelmagyarazatban az „-Sn” a fémiont is tartalmazó rendszerben mért adatokat jelenti.)

A szabad ligandum és a Me₂Sn(IV)²⁺-NADP 1:2 oldatában az adenosin 2'- (P-2'A) és a pirofoszfátrész 5'-foszfátcsoportjaihoz (P-5'A és P-5'N) tartozó foszforjelek kémiai eltolódásainak a pH függvényében való változása (4.15. ábra) azt mutatja, hogy a ligandum difoszfát részét a komplexképződés csak a savas pH tartományban befolyásolja. Az azonos pH értékeknél fémion jelenlétében és anélkül készített oldatok spektrumaiban az első esetben a P-5'A és P-5'N dublettek nagyobb terek felé tolódása kisebb mértékű, mint a P-2'A jeleié. Ennek az a fő oka, hogy ezek a csoportok már a kezdeti pH-n is szinte teljesen deprotonáltak. A pirofoszfát jelek dublettjeiből meghatározott ²J(³¹P-³¹P) csatolások nem különböznek számottevő mértékben a szabad ligandumot és fémiont is tartalmazó oldatok azonos pH-kon rögzített színképeiben. Ez arra utal, hogy a komplexképződés nem változtatja meg a P-O-P kötésszöveget [139]. A difoszfátrész két ³¹P-jelének párhuzamos változása azt jelzi, hogy azok hasonló módon vesznek részt a koordinációban. Ez megerősíti a pH-metria alapján tett azon következtetéseinket, amelyek szerint azok hattagú gyűrűs kelátként kötnek meg egy Me₂Sn(IV)²⁺ kationt. A pH > 6,37 értékeknél mért színképekben fémion nélkül és annak jelenlétében a P-5'A és P-5'N jelek kémiai eltolódása azonos, ami összhangban van azzal a pH-metria eredményéből következő feltételezéssel, hogy ebben a tartományban már nem képződik kétmagvú komplex.



4.15. ábra

A csak NADP-t és NADP-Me₂Sn(IV)²⁺ 1:1 oldatokban a ligandum foszfátcsoportjaihoz tartozó ³¹P NMR-jelek kémiai eltolódásváltozása a pH függvényében. (A jelmagyarázatban „-Sn” a fémiont is tartalmazó rendszerben mért adatokat jelenti.)

A P-2'A jelek eltolódására a fémion a pH > 6,37 tartományban is hatást gyakorol, ami az ortofoszfát csoportnak a komplexképzésben való szerepére utal. Fiziológiás pH-n a foszforjelek vagy szélesek, vagy felhasadnak, amint a 4.15. ábrán látszik. A csak szabad ligandumot és a fémiont is tartalmazó oldatokban mért P-2'A eltolódások a pH = 8,11 értéktől gyakorlatilag egybeesnek.

A titrálás széles tartományában több óntartalmú részecske is jelen van az oldatban, köztük kétmagvú részecskék is. Ezek tovább növelhetik a különböző ón(IV)környezetek számát, ami csökkenti a Mössbauer-színképek felbonthatóságát. Ezért Mössbauer-méréseket csak pH = 10,8-en végeztünk (4.11. táblázat).

4.11. táblázat

A NADP-Me₂Sn(IV)²⁺ rendszerben pH = 10,8-en mért Mössbauer-paraméterek és az itt képződő részecskére számított kvadrupólusfelhasadás érték

pH	Részecske	δ _M (mm·s ⁻¹)	Δ _m (mm·s ⁻¹)	Γ (mm·s ⁻¹)	Δ _{sz} (mm·s ⁻¹)	η
10,80	MLH ₂	1,01	2,47	0,85	2,63	0,3

δ_M: izomer eltolódás, |Δ|_m, |Δ|_{sz}: mért és számított kvadrupólusfelhasadás, Γ: félértékszélesség

A Mössbauer-színkép paraméterei (δ és |Δ|_m) nagyon jól egyeznek az AMP-Me₂Sn(IV)²⁺ rendszerben az MLH₃ részecskére meghatározott paraméterekkel, ami alátámasztja a pH-metriás és ¹H NMR-mérésekből levont következtetéseinket. Eszerint ebben a részecskében a

NADP nikotinamid-végének R5P-részen levő 2'- és 3'-OH deprotonált csoportjai koordinálnak a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -hoz egy *tbp* elrendeződés *eq* pozícióiban, míg az egyik *ax* helyet egy OH^- foglalja el (4.9.c ábra). A ligandum amidcsoportja még protonált ezen a pH-n, és nem koordinálódik.

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

A fémtartalmú vagy fémion megkötésére alkalmas fehérjék sajátosságait többek között az őket felépítő aminosavak oldalláncainak minősége és helyzete határozza meg. Ezek közül is a két legfontosabb a hisztidin, amely az oldallánci imidazol nitrogénjén keresztül, illetve a cisztein, amely a tiolátcsoportjával koordinálódik a fémionokhoz.

Az ebben a fejezetben bemutatott eredmények nagyobb része ciszteinszármazékok ón(IV)organikus komplexeinek vizsgálatára vonatkozik. Az AcCys két szilárd komplexének szerkezetvizsgálata – az oldalláncnak a koordinációban játszott szerepének érzékeltetése céljából – kiegészül néhány kénatomot nem tartalmazó *N*-acetil-aminosav szerkezetének vizsgálatával.

A fejezet további részeiben egy olyan ligandum (a kaptopril) dialkil-ón(IV)-komplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálatát foglalom össze, mely a CysPro dipeptidtől csak abban tér el, hogy láncvégi aminocsoportját egy metilcsoport helyettesíti. A szerkezeti hasonlóságok mellett a kaptopril más fontos tulajdonságokkal is rendelkezik, amelyeket részben az Irodalmi áttekintésben, részben pedig e fejezet későbbi részeiben ismertetek.

5.1. Néhány *N*-acetyl-aminosav ón(IV)organikus komplexeinek szerkezetvizsgálata

5.1.1. Kéntartalmú oldalláncot nem tartalmazó *N*-acetyl-aminosavak $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexeinek szerkezetvizsgálata

Az aminosavak oldalláncainak szerepét az ón(IV)organikus vegyületek megkötésében először négy, kénatomot nem tartalmazó *N*-acetyl-aminosav (az AcGly, az AcLeu, az AcAsn és az AcTyr) $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexének szerkezetmeghatározásával tanulmányoztuk. A Kísérleti részben leírtak alapján az AcGly és az AcLeu komplexét két módszerrel is előállítottuk. Az azonos kiindulási anyagokból származó termékek különböző módszerekkel (elemanalízis, FTIR-spektroszkópia) nyert eredményeit összehasonlítva azt találtuk, hogy mindkét féle előállítás során azonos termékhez jutottunk, ezért a fejezet hátralevő részében minden ligandum esetén egyféle termékről lesz szó.

A vegyületek elemanalízissel kapott összetételét a különböző fém-ligandum arányoknál számolt eredményekkel összevetve azt találtuk, hogy mindegyik esetben a fémet és a ligandumot 1:1 arányban tartalmazó termékek keletkeztek (5.1. táblázat).

5.1. táblázat

Az *N*-acetyl-aminosavak $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -komplexeinek tömegszázalékos C-, H- és N-tartalma, valamint az 1:1 fém-ligandum arányra számított összetétel

Alkotó	AcGly		AcLeu		AcAsn		AcTyr	
	Mért	Szám.	Mért	Szám.	Mért	Szám.	Mért	Szám.
C (%)	55,9	56,7	59,6	59,1	54,3	55,1	60,0	60,9
H (%)	4,78	4,54	5,21	5,36	4,48	4,62	4,56	4,76
N (%)	2,94	3,00	2,90	2,76	5,16	5,36	4,89	2,45

FTIR-eredmények

A ligandumok koordinációs helyeit a kiindulási anyagok és a termékek FTIR-színképei karakterisztikus sávjainak összehasonlításával határoztuk meg.

A $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ vegyületek színképében a fenilcsoportoknak az $1500\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ hullámszám-tartományban viszonylag nagy intenzitású és jellegzetes deformációs rezgésekhez [síkra merőleges: $\gamma(\text{CH})$, síkbeli: $\beta(\text{CH})$] és vázrezgésekhez [$\nu_{\text{as}}(\text{CC})$] rendelhető sávjai vannak [108]. Ezenkívül a $2000\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ tartományban, ahol más rezgések sávjai ritkán jelennek meg, egy három, kis intenzitású „púpból” álló mintázatot tartalmaz a spektrum, ami szintén a fenilcsoportok vázrezgéseirez rendelhető. Ezeket mind a kiindulási ón(IV) organikus vegyületek, mind a termékek színképeiben megfigyeltük és azonosítottuk. Az adatokat az 5.2. táblázat tartalmazza.

5.2. táblázat

Az *N*-acetyl-aminosavak komplexeinek FTIR-színképében a $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ rész jelenlétét bizonyító sávok hullámszáma (cm^{-1}) és intenzitása

	MCI*	M(AcGly)	M(AcLeu)	M(AcAsn)	M(AcTyr)
$\gamma(\text{CH})_{\text{fenil}}$	693 ne 722 ne	697 e 730 e	697 k 729 k	698 e 731 e	697 ne 731 e
$\beta(\text{CH})$	1022 gy 1078 ne	1036 k 1079 k	1024 gy 1078 gy	1023 gy 1077 k	1023 gy 1078 k
$\nu_{\text{as}}(\text{CC})$	1427 ne 1480 k	1430 k 1481 e	1430 k 1481 gy	1430 e 1481 k	1431 e 1481 k
monoszubsztituált aromás mintázat	1809 ng 1865 ng 1947 ng	1823 ng 1895 ng 1964 ng	1818 ng 1897 ng 1954 ng	1823 ng 1890 ng 1961 ng	1821 ng 1884 ng 1960 ng
$\nu(\text{CH})_{\text{fenil}}$	3070 gy 3052 gy	3068 gy 3052 gy	3068 gy 3052 gy	3067 gy 3050 gy	3068 k 3051 gy

(*M: Ph_3Sn ; ng: nagyon gyenge, gy: gyenge, k: közepes, e: erős, ne: nagyon erős)

A komplexek spektrumaiból hiányoznak a szabad aminosavszármazékok színeképeiben a hidrogénkötések miatt 3500-2200 cm⁻¹ hullámszám között megtalálható széles, kis intenzitású ν(OH) vegyértékrezgési sávok (5.3. táblázat), ami azt jelenti, hogy a ligandumok karboxil-csoportjukon keresztül kötődnek a trifenil-ón(IV)-hoz.

5.3. táblázat
Az N-acetil-aminosavak komplexeinek legfontosabb IR adatai cm⁻¹ egységben megadva (zárójelben dőlt betűvel a szabad ligandumok megfelelő paraméterei)

	M(AcGly)*	M(AcLeu)	M(AcAsn)	M(AcTyr)
ν _s (COO)	1366 e	1384 k, sz	1377 k, sz	1382 e, sz
ν(CN)+δ(NH)	1566 k, v (1552 k)	1579 e, sz 1567 e, sz (1562 e)	1595 e, v 1579 k, v 1565 k, sz (1591 k, sz 1559 e)	1580 e, v 1566 k, sz (1561 e)
ν(CO _{amid})/ν _a (COO)	1613 ne, sz (1586 k)	1638 e, sz 1609 ne, sz (1625 e)	1657 ne, sz 1614 e, sz (1682 e 1660 e 1631 k, sz)	1613 ne (1615 e)
ν(CO(H))	(1721 k)	(1703 ne)	(1719 k)	(1718 ne)
ν(OH)	(3500-2200 gy, sz)	(3100-2400 gy, sz)	(3500-2200 gy, sz)	(3100-2400 gy-k, sz)
ν(NH)	3378 gy, v 3268 k, sz (3352 e)	3399 gy, v 3263 k, sz (3334 e)	3394 k, sz, 3328 k, sz 3200, gy, sz (3417 e 3346 gy, sz 3220 k, sz)	3386 gy, v 3265 k, sz (3354 e)

(*M: Ph₃Sn, a: aszimmetrikus, s: szimmetrikus; a sávok intenzitása és alakja: ngy: nagyon gyenge, gy: gyenge, k: közepes, e: erős, ne: nagyon erős, sz: széles, mp: multiplett, v: váll)

Az AcTyr oldallánca egy fenolos OH csoportot tartalmaz, ami protonált vagy deprotonált formában is potenciális donorcsoport. A ligandum és a Ph₃Sn(IV)-komplexe IR színeképei alapján nem lehet biztosan eldönteni, hogy ez a OH-csoport koordinálódik-e a központi fémionhoz, mert a ν(OH) és ν(NH) vegyértékrezgési sávok tartományai átfednek. A kisebb hullámszámtartományok sem használhatók a fenolos OH-csoport koordinációs szerepének tisztázására, ugyanis a ν(CO) vegyértékrezgési és δ(OH) deformációs rezgési sávok

azonosítása az aromás gyűrű sávjai tartományának átfedése miatt 1600 cm^{-1} hullámszám alatt még az összehasonlító irodalom szerint is reménytelen [108].

A ligandumok színképeiben 3350 cm^{-1} hullámszám közelében található egy nagy intenzitású $\nu(\text{NH})$ vegyértékrezgési sáv, mely a komplexek spektrumaiban felhasad egy nagyobb és egy kisebb frekvenciánál jelentkező kisebb intenzitású kiszélesedett sávra. Az AcAsn ligandum és komplexének színképe természetesen összetettebb ebben a tartományban az oldallánci amidcsoportoz tartozó $\nu(\text{NH})$ sávok megjelenése miatt.

A szabad ligandumok színképeiben $1721\text{-}1703\text{ cm}^{-1}$ tartományban a karboxilcsoportoz rendelhető $\nu(\text{CO})$ sáv a komplexek spektrumaiban eltűnik, ami alátámasztja, hogy a karboxilcsoport koordinálódik a $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ -hez. A termékek színképeiben az $1660\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$ tartományban egy nagy intenzitású, összetett sáv jelenik meg, ami több rezgést [pl. $\nu_a(\text{COO})$, $\nu(\text{CO})_{\text{amid}}$] is magában foglal. Az AcGly komplexének spektruma ebben a tartományban eltér a többi komplex színképétől: az 1613 cm^{-1} hullámszámú (a többinél kevésbé széles) főcsúcson csak egyetlen váll azonosítható 1566 cm^{-1} -nél, ami a $\nu(\text{CN})+\delta(\text{NH})$ (vagy más terminológia szerint Amid II) rezgés sávja. Az AcLeu, AcAsn és AcTyr komplexének színképében ezzel szemben ez a sáv jóval szélesebb és több komponensből áll, ami arra utal, hogy a karboxilátcsoport ezekben a vegyületekben többféleképpen koordinációban is szerepelhet. Az AcTyr komplexének színképét ebben a tartományban is tovább bonyolítják az oldallánci amidcsoport rezgéseinek sávjai. Ebben a széles sávban az aszimmetrikus $\nu_a(\text{COO})$ sávok azonosítása bizonytalan, de kisebb hullámszámoknál ($1384\text{-}1366\text{ cm}^{-1}$) minden esetben jól látszik a szimmetrikus $\nu_s(\text{COO})$ sáv.

A peptidekre és *N*-védett aminosavakra jellemző $\nu(\text{CN})+\delta(\text{NH})$ sávot a ligandumok spektrumaiban az $1562\text{-}1552\text{ cm}^{-1}$ hullámszámtartományban figyeltük meg. A komplexek színképeiben ez a sáv az $1567\text{-}1565\text{ cm}^{-1}$ (és $1580\text{-}1579\text{ cm}^{-1}$) tartományba esik. Ezen kismértékű eltolódásból nem lehet eldönteni, hogy az amidcsoportnak a koordinációban való részvétele eredményezi-e, vagy csak a hidrogénkötési rendszer átrendeződéséből ered. Az amidcsoportot oldalláncban is tartalmazó AcAsn esetén az ehhez tartozó rezgés is azonosítható a színképekben 1590 cm^{-1} hullámszám közelében.

Az FTIR-színképekből csak a ligandumok karboxilátcsoportjainak koordinációjára tudtunk egyértelműen következtetni. A $\text{Ph}_3\text{Sn(AcGly)}$ kivételével a termékek színképeinek összehasonlításából arra következtettünk, azokban a karboxilátcsoport többféle kötésmódban is részt vesz a koordinációban. Az amidcsoport, valamint az AcAsn és AcTyr oldalláncainak koordinációját ezzel a módszerrel nem tudtuk kimutatni.

A Mössbauer-spektroszkópiai mérések eredményei, néhány esetben más módszerekkel is kiegészítve

A komplexek Mössbauer-paramétereit és a $|\Delta|_m$ értékekkel legjobban egyező, és így a központi ónatom körüli legvalószínűbb elrendeződést reprezentáló számolt adatokat az 5.4. táblázat tartalmazza. A vegyületek δ értékei az ón(IV)organikus vegyületekre jellemző tartományba esnek. A mért Mössbauer-színképek közül csak az AcGly komplexénél kaptunk szimmetrikus dublettet, ezért ennek további szerkezetvizsgálatát külön mutatom be. A többi esetben a spektrumokat felbontottuk két dublettre, és a táblázatban az így kapott színképek paraméterei szerepelnek.

5.4. táblázat
Az *N*-acetil-aminosavak komplexeinek Mössbauer-paraméterei és a számított Δ értékek

Ligandum	δ_M (mm·s ⁻¹)	$ \Delta _m$ (mm·s ⁻¹)	$ \Delta _{sz}$ (mm·s ⁻¹)	Integrál (%)	Γ (mm·s ⁻¹)
AcGly	1,21	3,23	3,38	100	0,92
AcLeu	1,22	3,09	3,06	63,7	0,99
	0,51	2,26	2,22	36,3	0,78
AcAsn	1,26	3,15	3,06	85,6	1,05
	0,62	2,37	2,22	14,4	0,78
AcTyr	1,20	3,14	3,06	84,6	1,19
	0,62	2,25	2,22	15,4	0,73

δ_M : izomer eltolódás, $|\Delta|_m$, $|\Delta|_{sz}$: mért és számított kvadrupólusfelhasadás, Γ : félértékszélesség

Az AcGly komplexének Mössbauer-színképe egy kis félértékszélességű szimmetrikus dublett, ami azt jelenti, hogy a komplexben csak egyféle ónkörnyezet található. Ezt a vegyület DMSO-d₆-ban felvett ¹¹⁹Sn NMR-színképe is alátámasztotta, amelyben szintén csak egy ¹¹⁹Sn jel jelent meg, -254,3 ppm kémiai eltolódásnál.

Az ón(IV) körüli geometria meghatározására pqs-számításokat végeztünk, ahol az FTIR-mérések eredményei alapján a -COO⁻ és az amidcsoportot (*O* és *N* koordináció), mint donort vettük figyelembe. A különböző elrendeződésekre a Mössbauer-színképekből $|\Delta|_{sz}$ -akat a $|\Delta|_m$ -tel összehasonlítva azt a tbp elrendeződést találtuk a legvalószínűbbnek, amelyben a két *ax* és egy *eq* fenilcsoport mellett a karboxil- és a karbonilcsoport is *eq* helyzetben koordinálódik.

Ez az elrendeződés és az 1:1 fém-ligandum arány nemcsak monomer, hanem hosszú lánc- vagy ciklikus polimerek képződését is lehetővé teszi, ami az ón(IV)organikus vegyületek polimerizációra való hajlama miatt nem zárható ki. A vizsgált komplexnél ennek eldöntésére tö-

megspektrometriás, valamint szobahőmérsékleten Mössbauer-spektroszkópiai méréseket végeztünk.

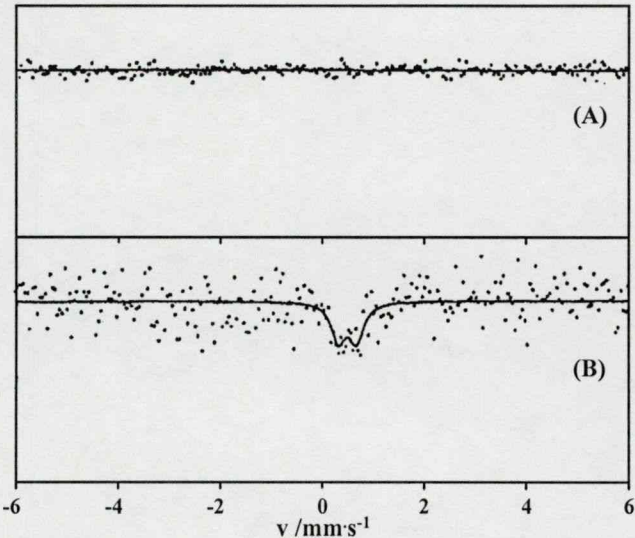
A tömegspektrometriás mérésnél elektropray ionizációt (ESI) alkalmaztunk, amelynek az az előnye, hogy a kéméletes ionizálás során a vizsgált molekula nem fragmentálódik. Az AcGly komplexének vizsgálatánál ez azért hasznos, mert ha a vegyület oligomer, a tömegspektrumban az ehhez a szerkezethez tartozó csúcsok is megjelennek. A negatív és pozitív ionizációs módban felvett tömegspektrumok legfontosabb csúcsainak m/z értékeit az 5.5. táblázat tartalmazza. Az egyes csúcsokhoz tartozó mért és a számítógépes program által generált izotópeloszlások jól illeszkednek egymáshoz. Az 5.5. táblázatból látszik, hogy a negatív ionok spektrumában csak a monomerre jellemző csúcsok jelentkeztek számottevő intenzitással. A pozitív ionok színeképében kimutatható a dimer $(2M+Na)^+$, de a jel intenzitása a $(M+Na)^+$ jeléhez képest csekély. Ez azt mutatja, hogy a komplex döntően monomer formában képződik.

5.5. táblázat

A $Ph_3Sn(AcGly)$ komplex tömegspektrumaiban található karakterisztikus jelek mért és számolt m/z értékei (és relatív intenzitásuk)

	$(M+H)^+$	$(M+Na)^+$	$(2M+Na)^+$	$(M-H)^-$	$(M+TFAcO)^-$
$(m/z)_m$	467,9 (16)	490,0 (100)	955,0 (6)	464,0 (4)	583,0 (15)
$(m/z)_{sz}$	467,1	489,1	955,2	465,1	579,1

M: $Ph_3Sn(AcGly)$, $TFAcO^-$: trifluor-acetát ion

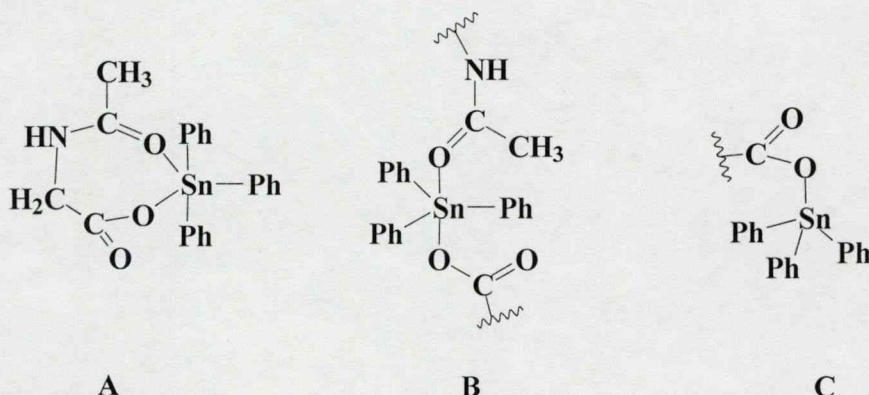


5.1. ábra

Az AcGly (A) és AcAsn (B) $Ph_3Sn(IV)$ komplexének szobahőmérsékleten rögzített Mössbauer-színeképei



A $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{AcGly})$ Mössbauer-színképét a komplexben az esetleges polimerizáció mértékének tanulmányozására szobahőmérsékleten is rögzítettük. Az 5.1. ábrán jól látszik, hogy a komplex nem mutatott Mössbauer-effektust, ami alátámasztja, hogy a $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{AcGly})$ monomer. Feltételezett szerkezete az 5.2.A ábrán látható.



5.2. ábra

A $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{AcGly})$ komplex szerkezete (A), valamint az AcLeu, az AcAsn, és az AcTyr $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IV})$ komplexeiben (B, C) az ón(IV) körül kialakuló geometriák

Az AcLeu, AcAsn és AcTyr trifenil-ón(IV)-komplexeinek Mössbauer-színképei két szimmetrikus dublettre bonthatóak, ami arra mutat, hogy az ón mindegyik komplexben kétféle geometriai környezetben van. Az ezekhez rendelhető paramétereket az 5.4. táblázat tartalmazza. Az AcAsn komplexének DMSO- d_6 -ban rögzített ^{119}Sn NMR-színképeiben is két jel látható (-238,72 és -271,45 ppm kémiai eltolódásnál), ami két különböző módon koordinálódott ónatom jelenlétére utal. Az 5.4. táblázatban az egyes komplexek spektrumainak felbontása után kapott dublettek integráljait (**I**) az összintegrál százalékában tüntettem fel, ami jó közelítéssel az egyes ónkörnyezetek molarányával arányos.

Az FTIR-eredmények alapján valószínűsített koordinálódó donorcsoportok figyelembevételével ezekre a kvadrupólusfelhasadás értékekre is végeztünk pqs-számításokat. A mért értékeket legjobban megközelítő számítások eredményét az 5.4. táblázat tartalmazza. Úgy gondoljuk, hogy ezek a komplexek egyrészt egy olyan tet geometriájú ónatomot tartalmaznak, amelyhez a három fenilcsoport mellett egy egyfogú módon koordinálódó karboxilátcsoport köt, másrészt egy tbp elrendezést, amelynél a három *eq* helyzetű fenilcsoport mellett egy egyfogú $-\text{COO}^-$ és egy $-\text{C}=\text{O}$ csoport kapcsolódik az *ax* pozíciókban (5.2. ábra). Az utóbbi elrendeződést más *N*-acetyl-aminosavak $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IV})$ -komplexeiben is valószínűsítették [53].

Mindhárom komplex oligomer szerkezetű, ahol a láncvégi $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IV})$ rész tet elrendeződésű, míg a láncközi ónatomok körül tbp geometria alakul ki. A felbontott Mössbauer-dublettek

integrálarányai alapján az AcLeu komplexében egy átlagos hosszúságú lánc három ligandum- $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ egységet tartalmaz, míg ugyanez az AcAsn és az AcTyr komplexei esetén átlagosan hét-hét egységből áll. Az oligomerképződést az AcLeu és az AcAsn komplexének szobahőmérsékletű Mössbauer-spektroszkópiai mérései is megerősítik: mindkét esetben tapasztaltunk effektust, az első esetben a Mössbauer-vonal intenzitása az alapvonalhoz képest 0,04%, míg a másodikban 0,1% volt. Ez az eredmény összhangban van az oligomerek átlagos hosszának az integrálarányok alapján számolt különbségével is. A $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{AcAsn})]_n$ szobahőmérsékleten rögzített színeképe az 5.1. ábrán látható.

5.1.2. Az *N*-acetil-L-cisztein *n*-Bu₂Sn(IV) és Ph₃Sn(IV)-komplexének szerkezetvizsgálata

A komplexek előállításának leírása a Kísérleti részben található. Bennük a fém-ligandum arányt az elemanalízis adatai alapján határoztuk meg. Mindkét komplexre több mólaránynál is végeztünk számításokat, amelyeket a mért értékekkel összevetve a *n*-Bu₂Sn(IV)-komplexében a fém-ligandum arány 1:1. A Ph₃Sn(IV)-komplexében pedig 2:1, ami lényeges eltérés a többi vizsgált *N*-acetil-aminosav Ph₃Sn(IV)-komplexéhez képest. Az 5.6. táblázatban látható, hogy a mért és számított adatok jól egyeznek, ami azt jelenti, hogy az előállítás során jól definiált, egységes összetételű termékek keletkeztek.

5.6. táblázat
Az elemanalízissel mért és különböző fém-ligandum arányokra számított C-, H-, N- és S-tartalom az AcCys komplexeiben

	<i>n</i> -Bu ₂ Sn(IV)-AcCys		Ph ₃ Sn(IV)-AcCys		
	Mért (%)	Szám. (%) (1:1)	Mért (%)	Szám. (%) (1:1)	Szám. (%) (2:1)
C	39,5	39,6	56,8	53,5	57,2
H	6,77	6,41	4,53	4,53	4,34
N	3,51	3,55	1,64	2,73	1,63
S	7,82	8,14	3,77	6,26	3,72

FTIR-eredmények

A ligandum kötőhelyeinek meghatározására a komplexek és a kiindulási anyagok FTIR-színeképeit is rögzítettük. Az AcCys és a komplexek jellegzetes IR sávjainak hullámszámai az 5.7. táblázatban láthatók. Az ón(IV)organikus származékok *n*-Bu, ill. Ph csoportjaira jellemző sávokat az 5.1. fejezetben leírtak szerint azonosítottuk a termékek spektrumaiban is. A fentiekén kívül meg kell említeni a Ph₃SnOH színeképében a 3618 cm⁻¹ hullámszámnál

megfigyelhető a kis intenzitású, de karakterisztikus $\nu(\text{OH})$ vegyértékrezgési sávot, ami a komplexének spektrumából hiányzik.

5.7. táblázat
Az AcCys és két komplexének a koordináció szempontjából legfontosabb FTIR-sávjai cm^{-1} egységben

	AcCys	<i>n</i> -Bu ₂ Sn(AcCys)	(Ph ₃ Sn) ₂ (AcCys)
$\nu_s(\text{COO})$	–	1299 k	1381 k, sz
$\nu(\text{CN}) + \delta(\text{NH})$	1587 e 1535 ne	1551 e	1579 gy 1523 k
$\nu(\text{CO}_{\text{amid}})/\nu_a(\text{COO})$	1587 e 1535 ne	1644 k	1620 e 1649 e
$\nu(\text{CO}(\text{H}))$	1718 e	–	–
$\nu(\text{SH})$	2548 e	–	–
$\nu(\text{OH})$	3100-2100 gy, sz	–	–
$\nu(\text{NH})$	3376 e	3244 ngy, sz 3200 ngy, sz 3058 ngy, sz	3375 k

(a: aszimmetrikus, s: szimmetrikus; a sávok intenzitása és alakja: ngy: nagyon gyenge, gy: gyenge, k: közepes, e: erős, ne: nagyon erős, sz: széles)

A komplexek színeképeiből hiányoznak a szabad karboxilcsoportra jellemző $\nu(\text{OH})$ és $\nu[\text{CO}(\text{H})]$ sávok is, és megjelennek az aszimmetrikus és szimmetrikus karboxilátcsoport vegyértékrezgési sávok, ami e csoport deprotonálódására és koordinációjára utal. Ugyanígy, a tiolcsoport nagy intenzitású sávja sem jelenik meg a komplexek színeképeiben, amiből szintén a koordinálódására lehet következtetni. Ezzel szemben az aminocsoportok $\nu(\text{NH})$ vegyértékrezgési sávja, bár a hidrogénkötési rendszer átrendeződése miatt kiszélesedve, megmarad a komplexek színeképeiben is. A két komplex $\nu_s(\text{COO})$ értékei közti nagy eltérés azt sugallja, hogy a karboxilátcsoport azokban különböző módon koordinálódik az ón(IV)organikus részhez.

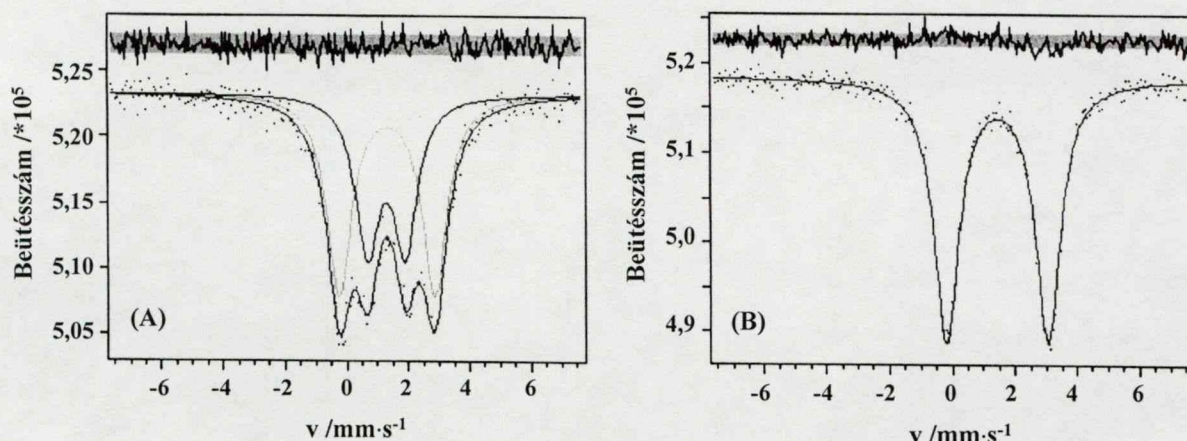
Mössbauer-spektroszkópiai mérések

A két komplex Mössbauer-színeképe, és a $(\text{Ph}_3\text{Sn})_2(\text{AcCys})$ esetében annak felbontása is az 5.3. ábrán, míg paraméterei az 5.8. táblázatban láthatók.

5.8. táblázat
Az AcCys komplexekének Mössbauer-paraméterei

	δ_M (mm·s ⁻¹)	$ \Delta _m$ (mm·s ⁻¹)	Γ (mm·s ⁻¹)	Integrál (%)
(Ph ₃ Sn) ₂ (AcCys)	1,31	3,11	0,96	57,8
	1,29	1,23	0,92	42,2
<i>n</i> -Bu ₂ Sn(AcCys)	1,44	3,24	0,95	100

δ_M : izomer eltolódás, $|\Delta|_m$: mért kvadrupólusfelhasadás, Γ : félértékszélesség

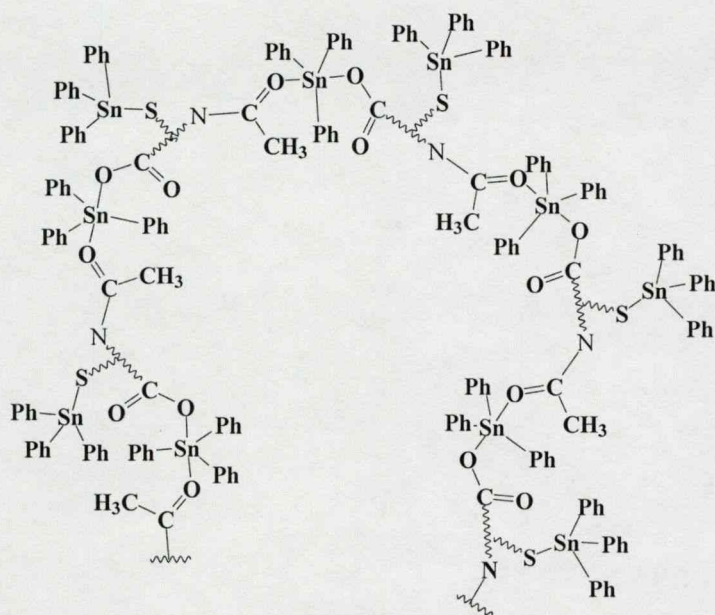


5.3. ábra

A vizsgált komplexek Mössbauer-spektrumai
(A) (Ph₃Sn)₂(AcCys) és (B) *n*-Bu₂Sn(AcCys), és azok felbontása

A (Ph₃Sn)₂(AcCys) komplex Mössbauer-spektruma két szimmetrikus dublettire bontható fel, ami két különböző szimmetriájú ótatom jelenlétére utal. A két dublett görbe alatti területének aránya közel 1:1, amely jó közelítéssel a kétféle környezetű Sn molarányát is reprezentálja. A táblázatból kitűnik, hogy a Mössbauer-színkép felbontása után kapott $\delta_M = 1,31 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ és $|\Delta|_m = 3,11 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ érték nagyon jól egyezik a korábban bemutatott, oldalláncot is tartalmazó *N*-acetil-aminosavak Ph₃Sn(IV)-komplexeinél mért paramétereivel (5.4. táblázat, 5.2.B ábra). Az IR eredmények alapján a tiolátcsoport koordinációját feltételezve a [Ph₃SSn] tet szerkezetre számolt $|\Delta|_{sz} = 1,54 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ a pqs módszer elfogadhatósági határán belül közelíti a $|\Delta|_m = 1,23 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ értéket. Véleményünk szerint ez a szerkezet csak akkor alakulhat ki, ha a vegyület ciklikus vagy végtelen láncpolimer (5.4. ábra).

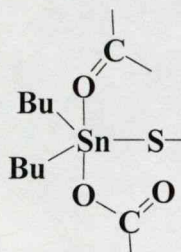
A nagy lánc hosszúságú polimereknél a Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálatok során nem kapunk információt a láncvégi ótatomok körül kialakuló geometriáról, mert azok aránya a láncközi ótatomok viszonyítva kicsi ahhoz, hogy a Mössbauer-színképek felbontásában megmutatkozzon.



5.4. ábra

A $[(\text{Ph}_3\text{Sn})_2(\text{AcCys})]_n$ polimer feltételezett szerkezete

A $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{AcCys})$ komplex Mössbauer-spektruma egy szimmetrikus dublett, amelynek kis félértékszélessége is alátámasztja, hogy a vegyületben csak egyféle szimmetriájú önkörnyezet található. Mivel az FTIR-mérések szerint a ligandum mindhárom donorcsoportja ($-\text{COO}^-$, $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{S}^-$) koordinálódik a $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{IV})$ -hoz, a pqs-elmélet alapján több lehetséges szerkezetet is figyelembe véve elméleti $|\Delta|$ értékeket számoltunk. Ezek közül a mért értéket legjobban a $|\Delta|_{\text{sz}} = 3,12 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ közelíti meg. Az ehhez tartozó geometria a *tbp*, amelynél a karboxilát- és a karbonilcsoport *ax*, a tiolátcsoport pedig *eq* helyzetű (5.5. ábra). A korábbi megfigyelések szerint a *tbp* szerkezetben a nagyobb elektronegativitású donorcsoportok *ax* helyzetben vannak [140], amelyet a mi méréseink is alátámasztanak.



5.5. ábra

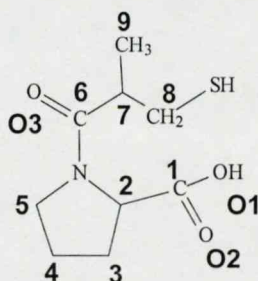
A $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{AcCys})$ -komplexben kialakuló önkörnyezet

5.2. A kaptopril dialkil-ón(IV)-komplexeinek szerkezetvizsgálata

A kaptopril nemcsak gyógyászati és biológiai szempontból érdekes, mint ACE inhibitor, hanem ligandumként is sokoldalú, mivel három, különböző potenciális donorcsoportot tartalmaz. Ezek, hasonlóan az AcCys-ben lévőkhöz, a karboxil-, tiol- és az amid $-\text{C}=\text{O}$. A

kaptopril koordinációs sajátosságait a ciszteinil-prolinhoz való hasonlósága miatt érdemes a dipeptidek tulajdonságaival, azok ón(IV)organikus komplexeire kapott eredményekkel is összevetni. A kaptopril további érdekessége, hogy két királis szénatomot is tartalmaz, ahol a kaptopril triviális név a négy lehetséges szerkezeti izomer közül egyhez tartozik.

A kaptopril dialkil-ón(IV)-komplexeit több olyan módszerrel is vizsgáltuk, melyeknél hivatkoznunk kell a ligandumot felépítő atomokra. A könnyebb érthetőség kedvéért ezekben a fejezetekben egységesen az 5.6. ábrán látható számozást fogom alkalmazni.



5.6. ábra

A kaptopril felépítő atomok számozása

(A magukban álló számok a szénatomokat jelölik, az O1, O2, O3 jelölések az oxigénatomokra vonatkoznak)

5.2.1. A kaptopril néhány szilárd dialkil-ón(IV)-komplexének szerkezetvizsgálata

A kaptopril $R_2Sn(IV)$ -komplexeinek ($R = Me, Et, n-Bu$ és $t-Bu$) előállítását a Kísérleti rész tartalmazza. Az elemanalízis adataiból (5.9 táblázat) jól látszik, hogy az előállítási módszertől és az alkalmazott fém-ligandum aránytól függetlenül mindegyik esetben jól definiált, 1:1 arányú komplexek képződtek. A reprodukálható és jól meghatározott olvadáspont értékek szintén egységes termékek képződését mutatják.

A $Me_2Sn(IV)$ - és $n-Bu_2Sn(IV)$ -származék oldódik DMSO-ban és a gyengén koordinálódó CCl_4 -ban és $CHCl_3$ -ban is, míg a másik két komplex nem oldódott az NMR-spektroszkópiában szokványos oldószerekben. Így összehasonlító NMR-vizsgálatokat nem tudtunk végezni.

5.9. táblázat

A $R_2Sn(kap)$ komplexek elemanalízisének adatai és olvadáspontjai (a zárójelben a számolt adatok 1:1 $R_2Sn(IV) - kaptopril$ arányra vonatkoznak)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	O.p. (°C)
$Me_2Sn(kap)$	36,1 (36,3)	5,6 (5,3)	3,9 (3,8)	8,7 (8,8)	251-254
$Et_2Sn(kap)$	39,6 (39,8)	6,2 (5,9)	3,6 (3,6)	8,2 (8,2)	235-239
$n-Bu_2Sn(kap)$	45,4 (45,6)	7,5 (7,0)	3,1 (3,1)	7,1 (7,2)	185-187
$t-Bu_2Sn(kap)$	44,9 (45,6)	7,4 (7,0)	3,1 (3,1)	6,9 (7,2)	259-262

A Me₂Sn(kap)-komplex röntgenszerkezete

Az Irodalmi áttekintésben összefoglalt eredményekből kitűnik, hogy a kaptopril szilárd komplexeit már sok fémionnal előállították és vizsgálták. A vegyületek pontos szerkezetének meghatározását lehetővé tevő röntgendiffrakciós mérésekre alkalmas egykristályt azonban számos próbálkozás ellenére sem kaptak. A Me₂Sn(kap)-komplex az első az irodalomban, amelynek szerkezetét ezzel a módszerrel is sikerült meghatározni. Ennek eredményét ismertetem először. A kristályosítás körülményei a Kísérleti részben találhatók. A kristály adatait a Függelék, néhány kiválasztott kötэшossz illetve kötэшszög értékét pedig az 5.10. táblázat tartalmazza. Az 5.7. ábrán a komplex szerkezete látható ORTEP ábrázolásban, az 5.8. ábrán pedig a kristály egy elemi cellája. A kristályban a Me₂Sn(IV)-fragmens szénatomjait C10 és C11 jelöli.

5.10. táblázat

Néhány kiválasztott kötэшávolság és kötэшszög a Me₂Sn(kap) kristályban (a mért értékek után zárójelben az állandók utolsó számjegyének becslött hibaértékei láthatók)

kötэш	kötэшávolság (Å)	kötэш	kötэш- v. torziós szög (°)
Sn-S	2,411 (2)	S-Sn-C10	117,5 (3)
Sn-O1	2,148 (5)	S-Sn-C11	114,3 (3)
Sn-O3	2,432 (5)	C10-Sn-C11	124,7 (4)
Sn-C10	2,103 (6)	O1'-Sn-O3	168,3 (2)
Sn-C11	2,108 (8)	O1'-Sn-S	85,7 (2)
C8-S	1,822 (5)	O1-C1-O2	125,1 (6)
C1-O1	1,271 (9)	C2-N-C6	121,0 (6)
C1-O2	1,237 (8)	C5-N-C6	127,4 (7)
C6-O3	1,264 (9)	C8-S-Sn	101,2 (3)
Sn...Sn	5,993 (7)	C2-N-C6-C7	166,5 (9)

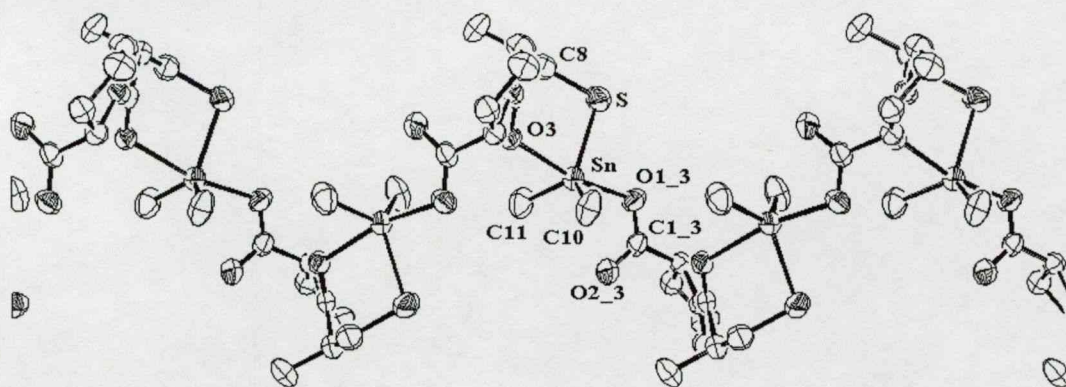
A ligandum szerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel Fujinaga és James határozták meg [83]. Az általuk közölt adatok segítségével a koordinációnak a ligandumra való hatását is követhetjük. A legfontosabb megfigyelés az, hogy a ligandumok szilárd állapotban erős intermolekuláris hidrogénkötésekkel cikk-cakkos végtelen láncba kapcsolódnak össze, amely a karboxil (O1)H és a karbonil O3 között alakul ki. A hidrogénkötések a karboxilcsoport és az amidcsoport elrendeződését is befolyásolják, előbbiben pl. az O=C–OH nem síkbeli

elrendeződéséért felelősek. Az amidcsoportban a C-O kötés megnyúlik, míg az N-O kötés megrövidül. A -C=O csoportnak a hidrogénkötésben való részvétele miatt, az amid C-N kettőskötés jellege kismértékben csökken, ami a csoport szokásos síkbeli elrendeződésében kismértékű torzulást eredményez [a (C2,N,C6,C7) torziós szög $173,3^\circ$]. A ligandumban az amidcsoport O atomja és a karboxilcsoport térközeli állásban helyezkednek el, ami az amid C–N kötés körül kialakuló térizomerek közül *transz* elrendeződésnek felel meg.

A röntgendiffrakciós vizsgálatok szerint $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ komplexben az ónatomok körül kissé torzult *tbp* szerkezet alakul ki. Az *eq* síkban a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})$ rész metilcsoportjai mellett a tiolcsoport kénatomja található, míg axiálisan két oxigénatom, amelyek két különböző ligandumban a karboxilátcsoporthoz (O1'), illetve az amidcsoporthoz (O3) tartoznak. A ligandumok így összekötik a fémcentrumokat, a szilárd komplex pedig láncpolimer szerkezetű. A -COO^- erősebben köt a központi fémionhoz, mint az amid -C=O , ezért az Sn-O1 kötéstávolság (2,148 Å) rövidebb, mint az Sn-O3 távolság (2,432 Å). A nagy Sn-S távolság (2,411 Å) a kénatom nagyobb atomsugarával magyarázható.

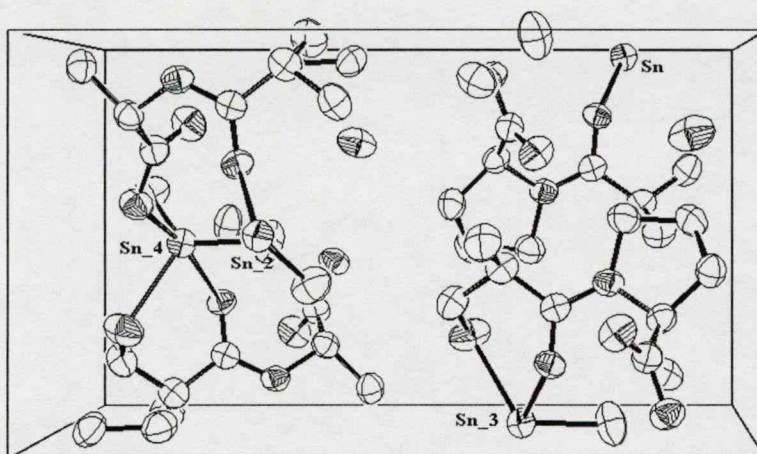
A kvázi *eq* síkban elhelyezkedő két szén- és a kénatomnak a központi fémionnal bezárt szögeinek összege $356,5^\circ$, ami azt jelenti, hogy az ón a {C,C,S} síkból csak kissé emelkedik ki. Az axiálisan kötő atomok kénatommal bezárt szögeinek összege $168,3^\circ$, ami eltér az ideális 180° -tól, azaz a kötések a kénatom felé „dőlnék”. Az amidcsoport (O3) koordinálódása hatást gyakorol az amidcsoport egészére is: a (C2, N, C6, C7) torziós szög $166,5^\circ$ -ra csökken a komplexben.

Az angiotenzin konvertáló enzimben (ACE) két Zn(II)-tartalmú fémcentrum található, amelyek irodalmi adatok szerint legalább 10 Å távolságra vannak egymástól [94]. Az érdekesség kedvéért két ónatom távolsága, melyet egy kaptopril molekula kapcsol össze, valamivel kevesebb, mint 6 Å.



5.7. ábra

A $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ kristályszerkezete ORTEP ábrázolásban



5.8. ábra
A $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ kristály egy elemi cellája

Az FTIR- és a Raman-vizsgálatok eredményei

A ligandum koordinációs helyeinek azonosítására a termékek mellett a kiindulási anyagok IR színeképeit is felvettük a $4000\text{--}200\text{ cm}^{-1}$ hullámszámtartományban (5.11. és 5.12. táblázat). A méréseket a már ismert szerkezetű $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ -al is elvégeztük, hogy annak segítségével a többi dialkil-ón(IV)-komplex szerkezetéről is biztosabb következtetéseket tudjunk levonni. A kaptopril jellegzetes IR adatait már közölték [84, 141], így a ligandum sávjainak azonosításánál ezeket a munkákat is figyelembe vettük. További segítséget a kaptopril röntgenszerkezete nyújtott [83].

5.11. táblázat

Az ón(IV)organikus kiindulási anyagok legfontosabb FTIR-adatai (a Bu_2SnO esetén a Raman-adatokat zárójelben, *dőlt betűvel* adtam meg)

	Me_2SnO	Me_2SnCl_2	Et_2SnCl_2	$n\text{-Bu}_2\text{SnO}$	$t\text{-Bu}_2\text{SnCl}_2$
$\nu(\text{CH})$	2921 k 2988 k	2925 k 2854 gy	2924-2854 k	2954-2856 ne, mp (2968-2856 <i>e, mp</i>)	2965-2855 ne, mp
$\nu_a(\text{Sn-C})$	549 ne, 583 e	570 k	685 e	595 e (598 <i>ne</i>)	
$\nu_s(\text{Sn-C})$	518 k	518 k	496 k	565 ne (573 k)	
$\nu(\text{Sn-O})$	452 k	—	—	451 k	—
$\nu(\text{Sn-Cl})$	—	307 ne	299 e	—	341 e

(a: aszimmetrikus, s: szimmetrikus; a sávok intenzitása és alakja: gy: gyenge, k: közepes, e: erős, ne: nagyon erős, sz: széles, mp: multipllett)

Az FTIR-színképben a hidrogénkötések a $\nu[(C-)O-H]$ sáv helyzetét jelentősen megváltoztatják, azt a kisebb hullámszámok felé tolják el. Így a szabad ligandum színképében a karboxilcsoport $\nu(OH)$ vegyértékrezgési sávja nagyon széles a $3000-2500\text{ cm}^{-1}$ hullámszámtartományban, melyből a $\nu(CH)$ sávok csak szatellitként emelkednek ki. Ez a sáv a komplexképződés hatására eltűnik, ami a hidrogénkötési rendszer felbomlását és a $-COOH$ csoport deprotonálódását jelenti. A termékek spektrumaiban két új sáv jelenik meg, rendre az $1635-1655\text{ cm}^{-1}$ és az $1330-1340\text{ cm}^{-1}$ hullámszámtartományokban, amelyek az aszimmetrikus és a szimmetrikus karboxilátrezgésekhez rendelhetőek.

5.12. táblázat
A kaptopril és dialkil-ón(IV)-komplexeinek legfontosabb FTIR- (zárójelben *dőlt betűvel* a ligandum és a $n\text{-Bu}_2\text{Sn(IV)}$ -komplex Raman) sávjai (cm^{-1}) és intenzitásuk

	kap	Me ₂ Sn(kap)	Et ₂ Sn(kap)	<i>n</i> -Bu ₂ Sn(kap)	<i>t</i> -Bu ₂ Sn(kap)
$\nu(\text{SnS})$	–	352 k	344 k	348 k (347 <i>ne</i>)	349 k
$\nu(\text{SnO})$	–	490 k	484k	492 k	495 k
$\nu_s(\text{SnC})$	–	*	544 k	552 k	550 k
$\nu_a(\text{SnC})$	–	*	606 gy	601 k (602 <i>k</i>)	594 gy
$\nu_s(\text{COO}^-)$	–	1337 gy	1337 gy	1339 k (1336 <i>gy</i>)	1336 gy
$\nu((\text{N})\text{C=O})$	1590 <i>ne</i> (1588 <i>gy</i>)	1580 <i>ne</i>	1578 <i>ne</i>	1581 <i>ne</i> (1578 <i>gy</i>)	1580 <i>e</i>
$\nu_a(\text{COO}^-)$	–	1635 k	1628 <i>e</i>	1653 <i>e</i> (1655 <i>gy</i>)	1655 k
$\nu(\text{C-O(H)})$	1748 <i>ne</i> (1748 <i>k</i>)		1731 <i>ngy</i>	1734 <i>ngy</i>	1733 <i>ngy</i>
$\nu(\text{SH})$	2567 k (2568 <i>ne</i>)				
$\nu(\text{CH})$	2981-2879 k, mp (3015-2880 <i>e</i> , <i>mp</i>)	2988 <i>gy</i> , 2921 gy	2924-2854 k, mp	2956-2871 k (2983-2875 <i>e</i>)	2969-2849 k
$\nu((\text{C-})\text{O-H})$	3000-2500 gy, sz	3600-3300 <i>ngy</i> , sz	3400-3600 <i>ngy</i> , sz	3600-3400 <i>ngy</i> , sz	3600-3400 <i>ngy</i> , sz

(a: aszimmetrikus, s: szimmetrikus; a sávok intenzitása és alakja: *ngy*: nagyon gyenge, *gy*: gyenge, *k*: közepes, *e*: erős, *ne*: nagyon erős, *sz*: széles, *mp*: multiplett)
A *-gal jelölt sávokat nem tudtuk egyértelműen azonosítani.

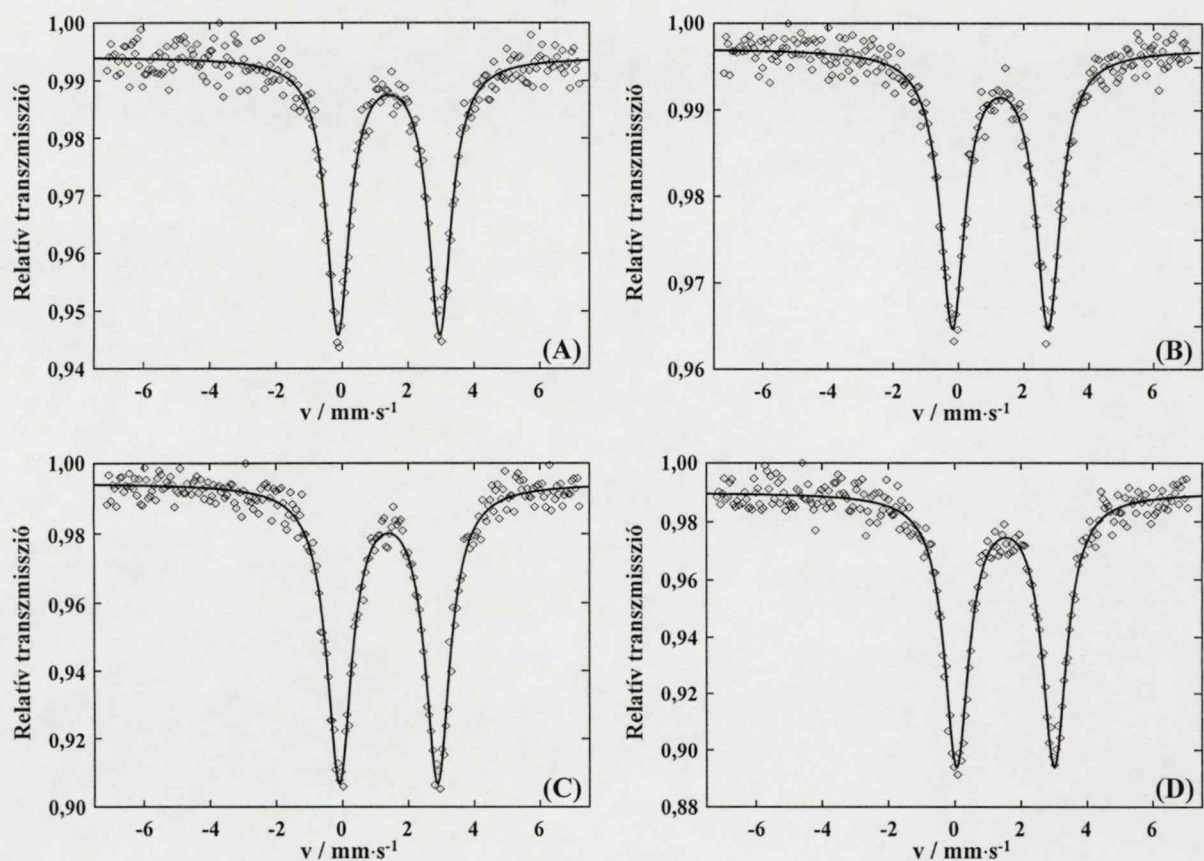
A -COO^- csoport többféle módon is koordinálódhat egy fémionhoz, és ha a $\nu_a(\text{COO})$ és $\nu_s(\text{COO})$ sávok a komplexek színeképeiben jól azonosíthatók, valamint a ligandum valamely alkálifém-sójának ezen adatai is rendelkezésünkre állnak, a koordináció módjára is következtethetünk [142]. A komplex és a ligandum sója színeképeiből meghatározott $\Delta\nu = \nu_a(\text{COO}) - \nu_s(\text{COO})$ értékek egymáshoz való viszonya alapján sok esetben megmondható, hogy a -COO^- csoport egy- vagy kétfogú ligandumként koordinálódik-e, az utóbbi esetben az is, hogy kelátként, vagy hídligandumként. A kaptopril Na-sójának színeképében a $\Delta\nu = \nu_a(\text{COO}) - \nu_s(\text{COO}) = 202 \text{ cm}^{-1}$, míg a komplexek esetén ez az érték a $298\text{-}319 \text{ cm}^{-1}$ tartományba esik, ami a -COO^- csoport egyfogú koordinációs módjára utal.

Az IR színeképben a szabad ligandum -SH csoportjának közepes intenzitású sávja 2567 cm^{-1} hullámszámnál jelentkezik, és ugyanez jelen van a Raman-spektrumban is erős intenzitással. Ez a sáv a komplexek színeképeiből hiányzik, ami arra mutat, hogy a tiolcsoport deprotonálódik. Ugyanakkor a komplexek távoli-IR színeképeiben és a $n\text{-Bu}_2\text{Sn(kap)}$ Raman-színeképében 350 cm^{-1} körül található sáv a $\nu(\text{SnS})$ vegyértékrezgéshez rendelhető, amelyek a tiolátcsoport koordinációját bizonyítják. A távoli-IR tartományban jelentkező egyéb sávokat, irodalmi adatok alapján [39, 109, 143, 144] az Sn-C és Sn-O rezgésekhez rendeltük (5.12. táblázat). Az aszimmetrikus és szimmetrikus Sn-C rezgések sávjainak megjelenése arra utal, hogy ezekben a vegyületekben a C-Sn-C kötés nem lineáris [109]. A $\text{Me}_2\text{Sn(kap)}$ -ban a kristályszerkezet alapján ez a szög $168,3^\circ$ (5.10. táblázat).

Az amidcsoport -C=O koordinációját nem lehet egyértelműen bizonyítani vagy kizárni az FTIR-adatok alapján, mert ugyan megfigyelhető ennek eltolódása a termékek színeképeiben a szabad liganduméhoz képest, de csak kb. 10 cm^{-1} egységgel. Ez jelentheti a csoport koordinációban való részvételt, de bekövetkezhet csupán a hidrogénkötési rendszer átrendeződése miatt is.

A Mössbauer-spektroszkópiai mérések eredményei

Mindegyik komplex Mössbauer-színeképe egy-egy szimmetrikus dublett a természetes félértékszélességhez közeli Γ értékkel, és az ón(IV)-vegyületekre jellemző δ -val (5.9. ábra). Ez azt jelenti, hogy mindegyik termék egyféle geometriájú önkörnyezetet tartalmaz.



5.9. ábra

A $R_2Sn(kap)$ komplexek Mössbauer-spektrumai [$R = Me$ (A), Et (B), $n-Bu$ (C) és $t-Bu$ (D)]

Az 5.13. táblázatból látszik, hogy az egyes komplexek $|\Delta|_m$ értékei igen szűk tartományban, $2,93\text{--}3,05\text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ között találhatók. Ez – összhangban az FTIR-színképekben az egyes komplexeknél talált hasonló változásokkal – azt sugallja, hogy a különböző komplexekben az ón(IV) környezete is hasonló. A $Me_2Sn(kap)$ komplexre a röntgendiffrakciós mérések alapján kapott elrendeződést a pqs-számítások is alátámasztják. Az alkilcsoportok mellett a tiolát- *eq*, a karboxilát- és karbonilcsoportokkal *ax* helyzetben tartalmazó *tbp* elrendeződésre $|\Delta|_{sz} = 3,12\text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, ($\eta = 0,5$).

5.13. táblázat

A kaptopril dialkil-ón(IV)-komplexeinek mért ^{119}Sn Mössbauer-paraméterei, valamint a $|\Delta|_m$ értékekből számolt C-Sn-C kötésszögek

	δ_M ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	Γ ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	$ \Delta _m$ ($\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$)	$\theta(\text{C-Sn-C})$ ($^\circ$)
$Me_2Sn(kap)$	1,29	0,98	2,93	126
$Et_2Sn(kap)$	1,42	0,96	3,05	129
$n-Bu_2Sn(kap)$	1,39	0,99	3,02	128
$t-Bu_2Sn(kap)$	1,53	0,89	2,95	126

A $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ komplexben a C-Sn-C kötőszöget a Sham és Bancroft által megadott egyenlettel becsültük [113, 114]:

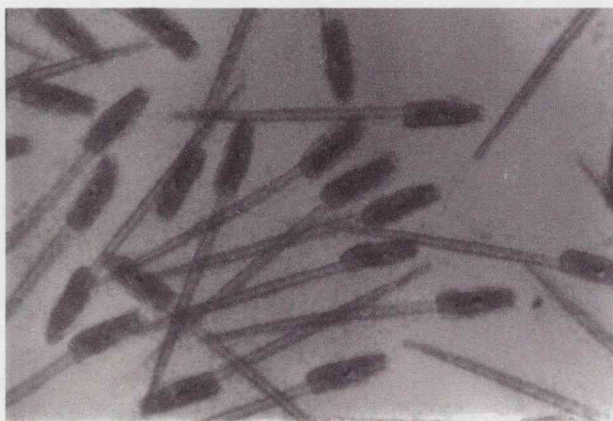
$$|\Delta| = -4 \cdot [\text{R}] \cdot (1 - 0,75 \cdot \sin^2 \theta)^{1/2} \quad (5.1)$$

amelyben $[\text{R}]$ bármely geometria esetén az alkil- ill. arilcsoport okt pqs hozzájárulását, θ pedig a C-Sn-C kötőszöget jelenti. Az így kapott érték jól egyezik a röntgendiffrakciós módszerrel mérttel (5.10. táblázat), ezért a számolást a többi hasonló szerkezetű komplexre is elvégeztük. A táblázatból megállapítható, hogy a komplexek az ónhoz kötődő R csoportok által bezárt szögekben is csak kismértékben különböznek egymástól.

Az 5.1.2. pontban bemutatott $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{AcCys})$ -ben is a kaptopril komplexeiben előforduló elrendeződést valószínűsítettük, amelyet Mössbauer-paramétereik hasonlósága (az előbbire $\delta_{\text{M}} = 1,44 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ és $|\Delta|_{\text{m}} = 3,24 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$) is alátámaszt. A $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{kap})$ és $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{AcCys})$ mért kvadrupólufelhasadásainak különbsége az (5.1) egyenletből számolt C-Sn-C kötőszögekben is megnyilvánul, ugyanis a második komplexre ez 134° . A különbség nagy valószínűséggel a két ligandumban található azonos donorcsoportok egymáshoz viszonyított helyzetéből adódik.

Biológiai vizsgálatok

A kaptopril négy dialkil-ón(IV)-komplexének szerkezete, a korábbiakban tárgyaltak szerint az ónhoz kapcsolódó alkilcsoportok különbözőségének ellenére nagyon hasonló. Ezért a biológiai hatásuk összehasonlítására különböző koncentrációjú oldataikkal *Ciona intestinalis* embriókat kezelve megvizsgáltuk a citotoxicitásukat. Összehasonlításként a szabad ligandum és a Et_2SnCl_2 citotoxicitását is tanulmányoztuk (5.14. táblázat).



5.10. ábra

Ciona intestinalis, úszó lárvaállapot (48-szoros nagyítás)

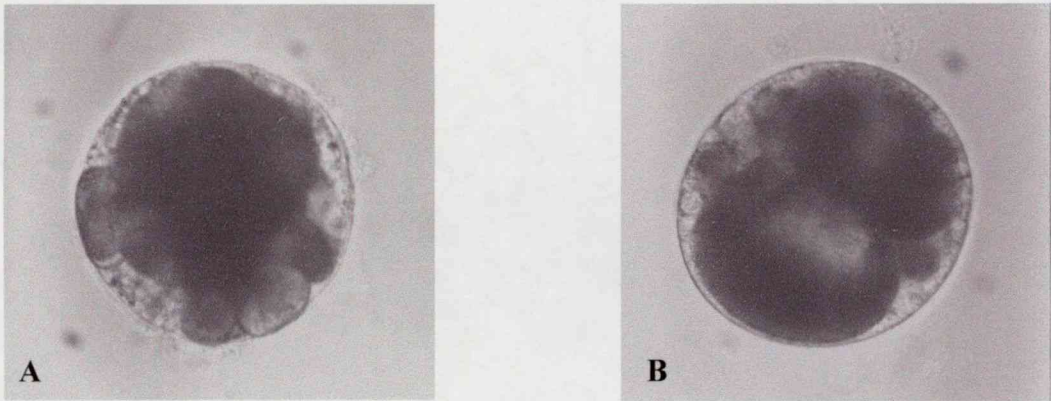
5.14. táblázat

A *Ciona intestinalis* megtermékenyített petesejtjei fejlődésének eredményei az $R_2Sn(kap)$ vegyületek oldataiban inkubálva a 8-16-32-sejt fejlődési szakaszoktól ^a

Vegyület	Koncentráció (mol·dm ⁻³)	Fejlődési Szakaszok			
		Még nem barázdálódott petesejt (%)	Rendellenes embriók (%)	Rendellenes lárva (%)	Normális lárva (%)
Kaptopril	10 ⁻⁵	10	15	5	70
	10 ⁻⁷	10	15	5	70
Et ₂ SnCl ₂	10 ⁻⁵	10	15	5	70
	10 ⁻⁷	10	15	5	70
Me ₂ Sn(kap)	10 ⁻⁵	10	15	5	70
	10 ⁻⁷	10	15	5	70
Et ₂ Sn(kap)	10 ⁻⁵	10	15	5	70
	10 ⁻⁷	10	15	5	70
<i>n</i> -Bu ₂ Sn(kap)	10 ⁻⁵	10	90	—	—
	10 ⁻⁷	10	80	5	5
<i>t</i> -Bu ₂ Sn(kap)	10 ⁻⁵	10	90	—	—
	10 ⁻⁷	10	80	5	5

^a Az adatok öt kísérletből származnak, és a kifejlődött és nyugalomban levő petesejtek százalékos arányát mutatják. A kontrol kísérletben a petesejtek 70%-a fejlődött az úszó lárva állapotig.

A *Ciona intestinalis* megtermékenyített petesejtjeiből képződött embriók, megfigyeléseink szerint, a szabályosnak megfelelően fejlődtek [145]. Valójában az embriók fejlődése 2-4 barázdálódott sejtből álló, bélcsíra és idegcsíra állapotot eredményezett, rendre 2, 6 és 7,5 h alatt. 24 h múlva az embriók elérték a törzzsel és farokkal rendelkező úszó lárvaállapotot (5.10. ábra).



5.11. ábra

A *C. intestinalis* rendellenesen fejlődött embriói a *n*-Bu₂Sn(kap) (A), és a *t*-Bu₂Sn(kap) (B) 10⁻⁵ mol·dm⁻³ oldataiban való inkubálás után (144-szeres nagyítás), melyekben a barázdálódott sejtek fejlődése blokkolt, méretük különböző

A ligandum és Et₂SnCl₂ oldataiban inkubált petesejtek 70%-a normálisan fejlődött a lárva állapotig, a kontrol kísérlettel teljesen azonos módon. A 10⁻⁵ és a 10⁻⁷ mol·dm⁻³ koncentrációjú Me₂Sn(kap) vagy Et₂Sn(kap) oldatokkal kezelt lárvák normálisan fejlődtek. Bár kis százalékból, de a *n*-Bu₂Sn(kap) és *t*-Bu₂Sn(kap) 10⁻⁷ mol·dm⁻³ oldataiban inkubált petesejtekből is fejlődtek normális lárvák. A *t*-Bu₂Sn(kap) 10⁻⁵ mol·dm⁻³-es oldatában megállította a fejlődést, amikor az embriók előrehaladott állapotot értek el, rendellenes embrió tömeget előidézve (5.11. ábra). A *n*-Bu₂Sn(kap) ugyanilyen koncentrációban rendkívül rendellenes módon megállította a sejtosztódást a 8-16-32 barázdálódási állapotban.

Ezekből a kísérleti tapasztalatokból arra következtethetünk, hogy egyrészt a ligandum, a Me₂Sn(kap) és Et₂Sn(kap) nem befolyásolják mérhetően a *C. intestinalis* embrionális fejlődését. Másrészt, a *n*-Bu₂Sn(kap) és *t*-Bu₂Sn(kap) mérgező hatást fejt ki az embriók korai fejlődési szakaszában. Ez a hatás koncentrációfüggő, és nem a komplexek szerkezetével, hanem valószínűleg azok lipofil tulajdonságával van összefüggésben.

5.2.2. A kaptopril – Me₂Sn(IV)²⁺ rendszer egyensúlyi vizsgálata

pH-metriás vizsgálatok

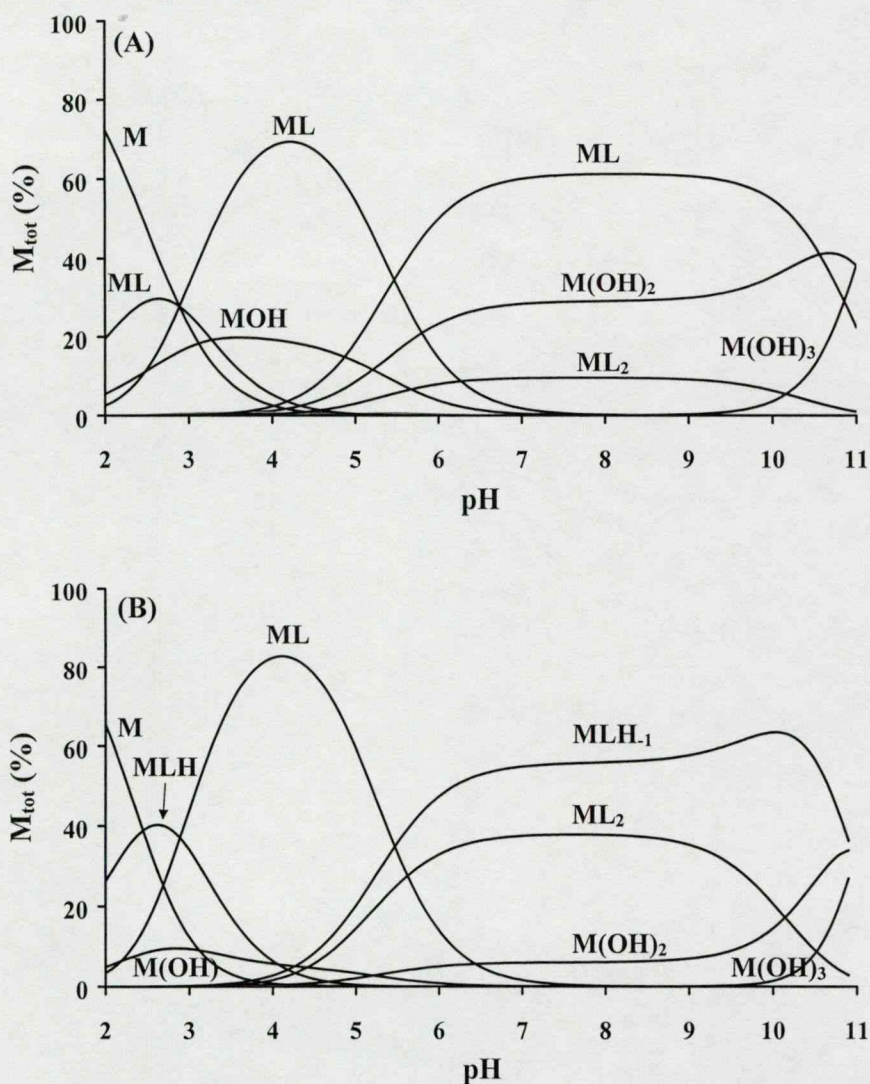
A kaptopril pH = 11-ig két lépésben deprotonálódik. Az általunk alkalmazott körülmények között a karboxilcsoporthoz rendelhető protonálódási állandó 3,52, míg a tiolcsoportté 9,88 (5.15. táblázat). Ezek az adatok viszonylag jól egyeznek a *Hughes* és *munkatársai* által 310 K-en [*I* = 0,15 mol·dm⁻³ (NaCl)] mért értékekkel (3,47 és 9,68) [89]. *Rabenstein* és *Isab* ¹H NMR-titrálásokat végeztek 25°C-on [88], hogy a prolintartalmú peptidkötést tartalmazó ligandumban az amidcsoport C-N kötése körül kialakuló forgási izomerek egyedi p*K*-it meghatározzák. A *cisz*- és *transz*-izomerekre rendre 2,86 és 3,52 (-COOH), valamint 9,99 és 9,71 (-SH) értékeket kaptak.

5.15. táblázat

A kaptopril protonálódási és Me₂Sn(IV)²⁺ komplexképződési állandói, valamint néhány ezekből származtatott adat (a zárójelben az állandók utolsó számjegyének becsült hibaértékei láthatók)

lg β (LH ₂)	13,40 (1)	pK _d (LH ₂)	3,52
lg β (LH)	9,88 (1)	pK _d (LH)	9,88
lg β (MLH)	13,35 (3)	pK _d (MLH)	2,89
lg β (ML)	10,46 (1)	pK _d (MLH ₋₁)	5,47
lg β (MLH ₋₁)	4,99 (1)	lgK(MLH)	3,47
lg β (ML ₂)	17,18 (2)	lg K ^{ML} _{ML2}	6,72

A pH-metriás titrálásokat olyan koncentrációtartományban végeztük ($1,25 \cdot 10^{-3} - 5,0 \cdot 10^{-3}$ mol·dm⁻³), ahol a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ jelenlétében sem képződött csapadék. A fém-ligandum arányt 2:1 és 1:5 között változtattuk. A legjobb illesztést adó részecskemátrix és a komplexek képződési állandói, valamint néhány ezekből származtatott adat az 5.15. táblázatban szerepel. A számolt részecskeeloszlás-görbék két molaránynál az 5.12. ábrán láthatóak. A táblázatban és az ábrán is M a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ kationt, míg itt az L a protonjait elvesztett ligandumot jelenti.



5.12. ábra

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -kaptopril rendszerben 1:1 ($[\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}] = 5 \cdot 10^{-3}$ mol·dm⁻³) (A) és 1:4 ($[\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}] = 1,25 \cdot 10^{-3}$ mol·dm⁻³) (B) molaránynál számolt részecskeeloszlás-görbék

A rendszerben az adott körülmények között csak monomer komplexek képződnek, és a mérhető mennyiségben csak ligandumfeleslegnél megjelenő ML_2 összetételű részecskén kívül ezekben a fém-ligandum arány 1:1.

A titrálás kezdeti pH-ján már jelen van az oldatban az MLH részecske, ami a ligandumnak a karboxilátcsoportján keresztüli koordinációjával alakul ki. A következő lépésben a ligandum tiolátcsoportjának deprotonálódásával a semleges töltésű ML képződik, a folyamat pK_d -ja 2,89, ami 7 egységgel kisebb a ligandum megfelelő protonálódási állandójánál. A tiolcsoport ón(IV)organikus kationok iránti nagy affinitását kimutatták többek közt a Cys, az AcCys [76], valamint különböző hidroxikarbonsavak tioanalógjai [146] és a $Et_2Sn(IV)^{2+}$ oldategyensúlyi vizsgálatainál. Ezekben a rendszerekben a tiolátcsoport olyan kis pH-n koordinálódik a fémionhoz, hogy a folyamat protonálódási állandóját nem lehetett pH-metriáson meghatározni. A röntgendiffrakciós vizsgálatok az ML összetételű részecske képződési pH tartományában kikristályosított $Me_2Sn(kap)$ komplexben is bizonyították a $-COO^-$ és $-S^-$ csoportok koordinációját.

A pH emelkedésével az MLH_1 és ML_2 képződésével járó egyensúlyi folyamatok játszódnak le a rendszerben. Az első egy vegyes hidroxokomplex, mely vagy a ligandum karboxilátcsoportjának a koordinációs szférából való kiszorításával, vagy a koordinálódott vízmolekula deprotonálódásával képződik. Az MLH_1 részecske protonálódási állandója (5,47), azt mutatja, hogy a fémion hidrolízisét a ligandum jelenléte jelentősen eltolja. Az ML komplexből képződő másik részecske, az ML_2 képződési állandója $[lg K^{ML}_{ML_2} = lg \beta(ML_2) - lg \beta(ML) = 6,72]$. Ez az érték a hasonló összetételű $Zn(kap)_2$ komplexre – kissé eltérő körülmények közt ($37^\circ C$, $I = 0,15 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \text{ NaCl}$) – meghatározott képződési állandónál (6,28) csak kicsivel nagyobb [89], ami arra mutat, hogy a metilcsoportok térbeli gátló hatása a második ligandum koordinációjára elhanyagolható. A $Cd(kap)_2$ komplexre ugyanígy definiált egyensúlyi állandó is ebbe a nagyságrendbe esik [89]. Hasonló összetételű komplex az *N*-acetyl-L-cisztein és a $Et_2Sn(IV)^{2+}$ oldatában is képződik [76], melynek képződési állandója $lg K^{ML}_{ML_2} = 5,60$.

A pH további növelésének hatására a hidrolízis visszaszorítja a komplexképződést, melyet jól tükröz pl. az 1:4 fém-ligandum aránynál számolt részecskeeloszlás-görbe is. A OH^- koncentrációjának növekedésével a koordinációs helyekért a ligandummal való versengés eredményeképpen az ML_2 MLH_1 -gyé alakulása az utóbbi részecske mennyiségének átmeneti növekedéséhez vezet. A következő lépésben a második ligandum fokozatos kiszorulásával az $M(OH)_2$, illetve az $M(OH)_3$ mennyisége nő meg. Ennek eredményeképp a $Me_2Sn(IV)^{2+}$ erősen lúgos közegben már csak hidrolízisrészecskék formájában található az oldatban.

Elektrospray ionizációs tömegspektrometriás vizsgálatok

Az elektrospray ionizációs tömegspektrometriát nemcsak szilárd komplexek összetételének vizsgálatára, hanem peptidek és komplexeik vizes oldatbeli viszonyainak

tanulmányozására is lehet használni. Amint azt oligopeptidek és fehérjék Ag(I)-komplexeinek tömegspektrometriás vizsgálata mutatta, gázfázisban ezek a vegyületek nem mindig őrzik meg oldatbeli szerkezetüket, azonban kíméletes ionizációs technikák alkalmazásával összetételük gyakorlatilag nem változik meg [147]. A kaptopril vizes oldataiban fiziológias körülmények között képződő Cu(II)- és Fe(II)-komplexeinek összetételét is vizsgálták már ezzel a módszerrel [100].

Mivel az ónnak tíz stabilis izotópja is van, melyek természetes eloszlása a tömegspektrumban jellegzetes mintázatot ad, az óntartalmú ionokhoz tartozó jeleket a színeképekben könnyű azonosítani. További előnye a módszernek, hogy egy bizonyos ionhoz rendelhető jelcsoportban a szomszédos csúcsok távolsága alapján a részecske töltése is pontosan megállapítható, a csúcsok intenzitásainak arányát pedig különböző oligomer részecskékre szimulált intenzitásarányokkal összehasonlítva a részecskében található ónatomok számára is lehet következtetni.

Az oldatok tömegspektrumait pozitív ionizációs módban 1:1 fém-ligandum aránynál 1 mmol·dm⁻³ fémionkoncentrációt alkalmazva azon a két pH-n vettük fel, ahol a Mössbauer-színeképeket is, pH = 4,3-nél és pH = 8,2-nél. A ligandumfelesleget tartalmazó oldatokban nagy mennyiségben képződő ML₂ komplex kimutatására a nagyobb pH-n az 1:10 arányú oldat tömegspektrumát a pozitív és negatív ion módban is felvettük. Az egyes spektrumokban megjelenő csúcsok paramétereit a hozzájuk rendelhető molekulaionokkal az 5.16. táblázat tartalmazza.

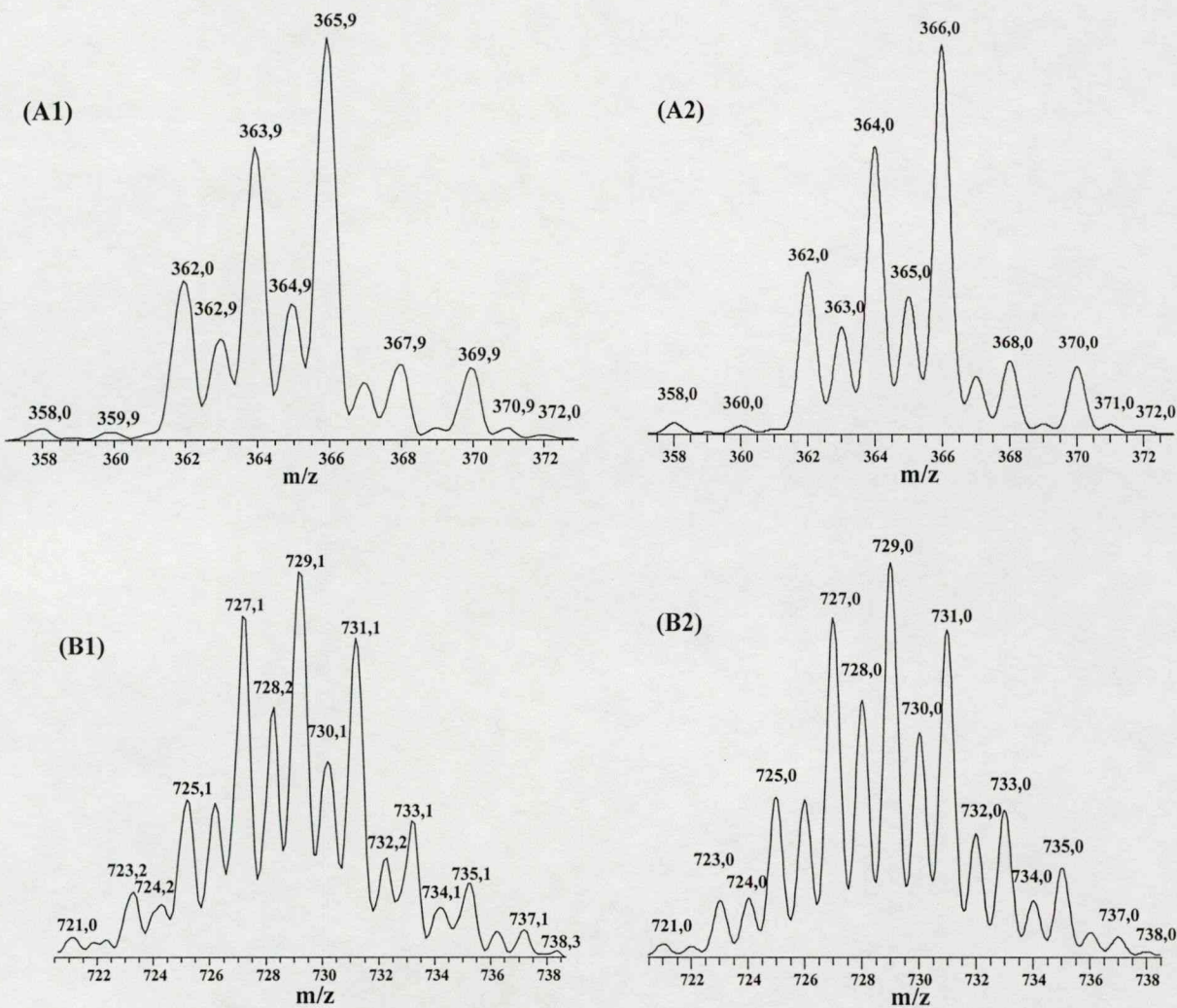
5.16. táblázat

A különböző körülmények közt felvett tömegspektrumokban megjelenő csúcsok m/z értékei és azok relatív gyakorisága (zárójelben)

pH	L:M	(L + 3H) ⁺	(ML + H) ⁺	(2L + 5H) ⁺	(2ML + H) ⁺
4,3	1:1	217,8 (65,5)	365,9 (100)	433,1 (9,0)	729,0 (11,0)
8,2	1:1	217,8 (45,0)	365,9 (100)	433,1 (4,2)	729,1 (8,2)
8,2	10:1	217,9 (100)	366,0 (46,3)	433,3 (4,0)	729,2 (3,0)
		(L + H) ⁻	(ML + Cl) ⁻	(2L + 3H) ⁻	(ML ₂ + H) ⁻
8,2	10:1	215,7 (100)	399,9 (24,5)	430,9 (25,0)	581,0 (14,6)

A részecskeeloszlás-görbék szerint (5.12. ábra) pH = 4,3-nél az oldatban a fő komponens az ML komplex. Ezzel összhangban az 1:1 ligandum-fém aránynál felvett tömegspektrumban a bázisjel az (ML + H)⁺ komplexionhoz rendelhető, melyet a mért jel izotópmintája és a

részecskére elméletileg szimulált izotópminta közti egybeesés is alátámaszt (5.13.A ábra). A szabad ligandum monomer és dimer formájához tartozó jelek mellett egy kisintenzitású jel is található a spektrumban $m/z = 729,0$ -nél, mely a számolt m/z és a szimulált izotópminta (5.13.B ábra) alapján a dimer $(M_2L_2 + H)^+$ ionhoz rendelhető. Ez a részecske gázfázisban csak igen kis mennyiségben van jelen, oldatfázisban pedig nem képződött kimutatható mennyiségben.

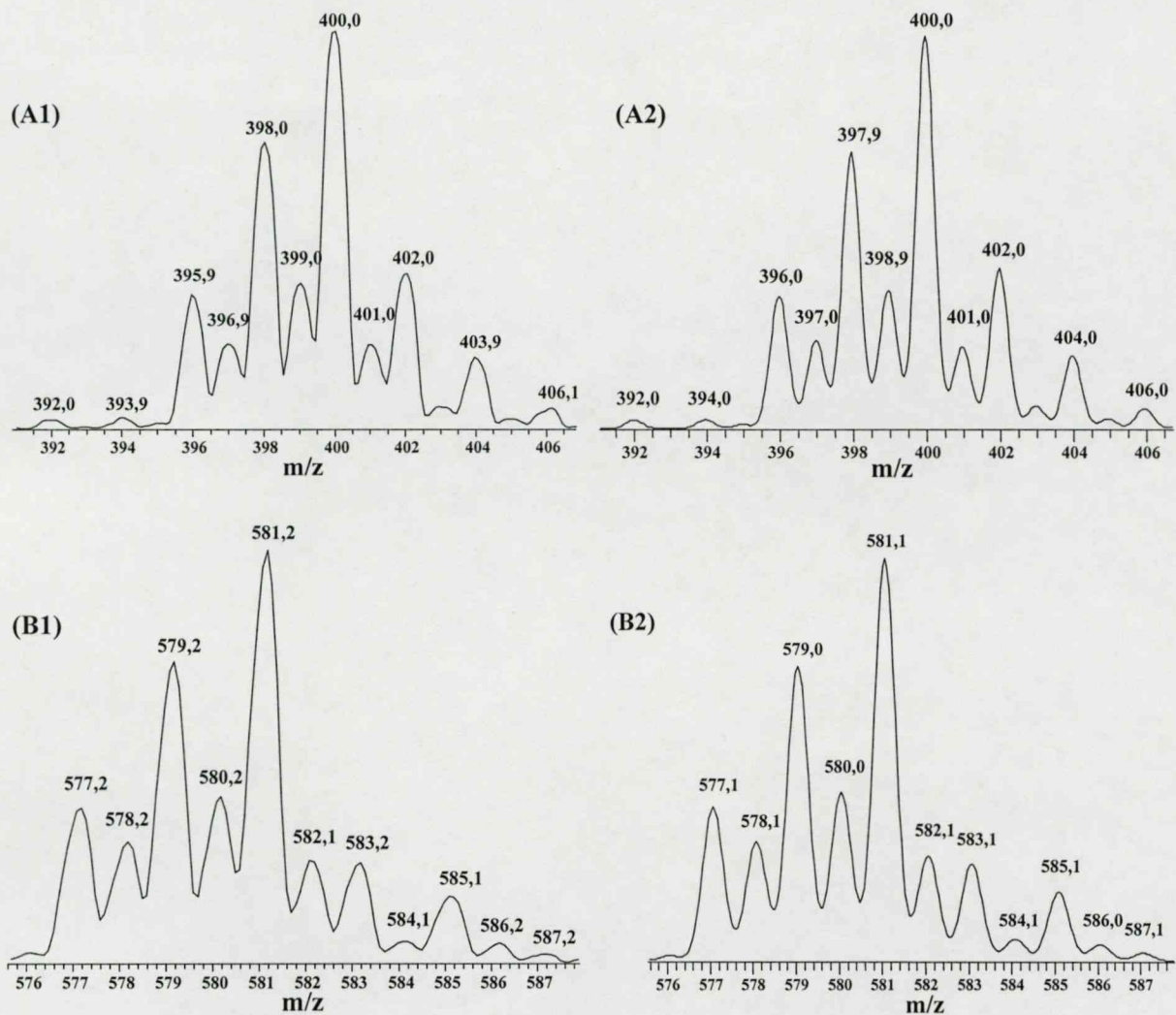


5.13. ábra

A mért és szimulált ónizotóp mintázat a monomer $(ML+H)^+$ (A1 és A2) és a dimer $(M_2L_2+H)^+$ (B1 és B2) komplexionokra

pH = 8,2-en a pH-metria szerint az $M(OH)_2$ hidrolízisrészecske mellett az MLH_1 és ML_2 komplexek is képződnek oldatban. Mivel az ML_2 mennyisége a ligandumfelesleget tartalmazó oldatokban megnő, az 1:1 ligandum-fém arány mellett 1:10 aránynál is mértünk. Az első esetben kapott tömegspektrum nem tér el jelentősen a pH = 4,3-nél mérttől, az MLH_1 az ML -hez hasonlóan $(ML + H)^+$ -ként, mint bázisjel található meg a spektrumban. Mivel MH_2

semleges töltésű, és nem tartalmaz az alkalmazott körülmények között protonálható helyet, megjelenését a tömegspektrumban nem vártuk, és nem is tapasztaltuk. A pozitív ion módban 10:1 ligandum-fém aránynál felvett tömegspektrumban várakozásunkkal ellentétben nem jelent meg az ML_2 részecskéhez rendelhető jel. Ennek valószínűleg az az oka, hogy az egyszeres pozitív töltésű $(ML_2+3H)^+$ kialakulásához a harmadik proton felvétele nem kedvezményezett. Az 1:1 ligandum-fém aránynál felvett színeképekben talált részecskék itt is megjelennek, de a kaptopril felesleg miatt a bázisjel $(L+3H)^+$.



5.14. ábra

Mért és szimulált ónizotóp mintázat a monomer $(ML+Cl)^-$ (A1 és A2) és $(ML_2+H)^-$ (B1 és B2) komplexionokra

Az előző minta színeképét negatív ion módban is rögzítettük, az itt megjelenő részecskéket és paramétereiket is az 5.16. táblázat tartalmazza. A szabad ligandum monomerjéhez és dimerjéhez rendelhető jelek mellett a színeképben $(ML+Cl)^-$ is megtalálható, melynek azonosítását a mért és szimulált izotópminták jó egyezése is megerősíti (5.14.A ábra). Az

ionizáló kloridionok a fémionnal kerültek az oldatba, melyet Me_2SnCl_2 formában mértünk be. Ugyanakkor a tömegspektrum egyértelműen bizonyítja, hogy ML_2 jelen van az oldatban, ugyanis a gázfázisú ionizált minta színeképében $m/z = 581,0$ -nél megjelenik az $(\text{ML}_2+\text{H})^-$ komplexionhoz rendelhető, a részecskére jellemző izotópmintázattal rendelkező jelcsoport (5.14.B ábra).

^1H NMR-spektroszkópiai vizsgálatok

Mind a szabad ligandum, mind a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t is tartalmazó oldatok a kaptopril jóvólatából két, az ^1H NMR-spektrumokban nagymértékben csatolt spinrendszert tartalmaznak: az egyik a prolinrészhez tartozó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$ rendszer, a másik a 3-merkapto-2-metilpropionil $-\text{CH}_2-\text{CH(R)}-\text{CH}_3-$ részlete. A színeképeket tovább bonyolítja, hogy a prolintartalmú dipeptidekre jellemző *cisz-transz* izoméria miatt mindegyik típusú hidrogén két kémiai eltolódásnál is rezonál. A kaptopril vizes oldatának ^1H NMR-színeképében megjelenő jelek hozzárendelését korábban spin-lecsatolási kísérletek, és az oldatot titrálva a savas protonok kémiai eltolódás-változásainak követésével végezték el [88].

Az oldatban $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ jelenlétében képződő komplexek szerkezetének tanulmányozása céljából 1:1 fém-ligandum aránynál kilenc pH-n rögzítettünk ^1H NMR-spektrumokat. Azonos körülmények között a ligandum három protonáltsági állapotához (H_2L , HL^- , L^{2-}) tartozó színeképét is felvettük (pH = 1,48; 6,98; 11,09), hogy a fémiont is tartalmazó oldatokban a deprotonálódó és koordinálódó csoportok viselkedését a pH változásának függvényében nyomon kövessük. Másrészt az ^1H NMR-színeképeknek abból a tartományából vontunk le szerkezeti következtetéseket a képződő részecskékre, amely a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ metilprotonjainak jelét tartalmazza. Mivel ennek kémiai eltolódása 1 ppm-nél kisebb, míg a ligandum metilcsoportjához rendelhető jel a $\delta = 1,1\text{-}1,2$ ppm tartományba esett, az utóbbi nem zavarta a $^2J(^1\text{H-Sn})$ csatolások meghatározását sem. A súlyozott átlagos C-Sn-C kötésszögeket a korábban már ismertetett Lockhart-egyenlettel számoltunk (4.1. egyenlet) [129]. Ezeket, valamint a Me protonok jeleinek paramétereit az 5.17. táblázat tartalmazza.

Ahhoz, hogy ne túl hosszú detektálási idővel is megfelelő minőségű színeképeket kapjunk, a méréseket $0,01\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ koncentrációjú oldatokban végeztük. Emiatt a pH = 3-6,5 tartományban csapadék képződött, így itt az NMR-mérésekre a csapadék feletti tiszta oldatból vettünk mintát. Mivel a szilárd $\text{Me}_2\text{Sn(kap)}$ komplexre vonatkozó korábbi vizsgálatok és a pH-metria eredményei szerint is a kiváló vegyületben a fém-ligandum arány a beméréshez hasonlóan 1:1, a csapadék fölülű oldatból a mintavétel sem változtatta ezt meg.

5.17. táblázat

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -kaptopril (1:1) rendszerben a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}$ -rész metilproton jeleinek ^1H NMR-paraméterei és $^2J(^1\text{H-Sn})$ csatolási állandói [$c(\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}) = 0,01 \text{ M}$], valamint a csatolásokból számolt C-Sn-C kötőszögek a pH = 1-11 tartományban.

pH	δ (ppm)	Vonalszélesség ^a (Hz)	$^2J(^1\text{H-Sn})$ (Hz)	$\theta(\text{C-Sn-C})_{\text{szám}}^b$ (°)
1,20	0,95	1,79	106,8	176,1
1,96	0,93	2,68	101,9	166,1
2,70	0,91	2,12	92,2	148,6
3,19	0,90	1,60	88,5 ^c	142,7
6,12	0,77	19,70	— ^c	—
7,27	0,75	10,98	78	128
8,30	0,77	2,78	75,7	125,7
9,28	0,76	1,84	76,3	126,4
10,46	0,72	1,30	78,4	128,9

^a Vonalszélesség: a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ metilproton jeleinek félértékszélessége

^b A 4.1. egyenlettel számolt értékek [129]

^c Mintavétel a csapadék feletti oldatból

pH = 1,2-nél a Me protonok jele nagyon keskeny, ami arra enged következtetni, hogy csak egyféle óntartalmú részecske van az oldatban, a csatolásokból számolt C-Sn-C kötőszög pedig közel esik 180° -hoz. Ez összhangban van azzal a korábbi megfigyeléssel, hogy ezen a pH-n a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ legnagyobb része akvakomplexe formájában van oldatban, *transz* helyzetű metilcsoportokkal [128]. A pH növelésével 3,2-ig a Me protonok jele a nagyobb terek felé tolódik, hasonlóan a csak $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t tartalmazó oldat ebben a tartományban rögzített színeképeihez, de kisebb mértékben. Ez arra utal, hogy a hidrolízisen kívül itt más folyamatok is lejátszódnak, amit a jelek kiszélesedése is megerősít. A csatolási állandóból számolt kötőszög ugyanakkor fokozatosan csökken, ami azt jelzi, hogy a képződő komplexben a metilcsoportok nem *transz* helyzetben vannak. A részecskeeloszlás-görbe alapján ez az ML komplex képződésének tartománya, és töményebb oldatokból itt válik ki csapadékként az $\text{Me}_2\text{Sn(kap)}$ komplex is, amelynek szerkezetét az 5.3. fejezet részletesen bemutatja. Ebben, összhangban az oldatban mért ^1H NMR-színeképekből levont következtetésekkel, a tbp geometriájú ónatom körül a metilcsoportok *eq* pozícióban helyezkednek el.

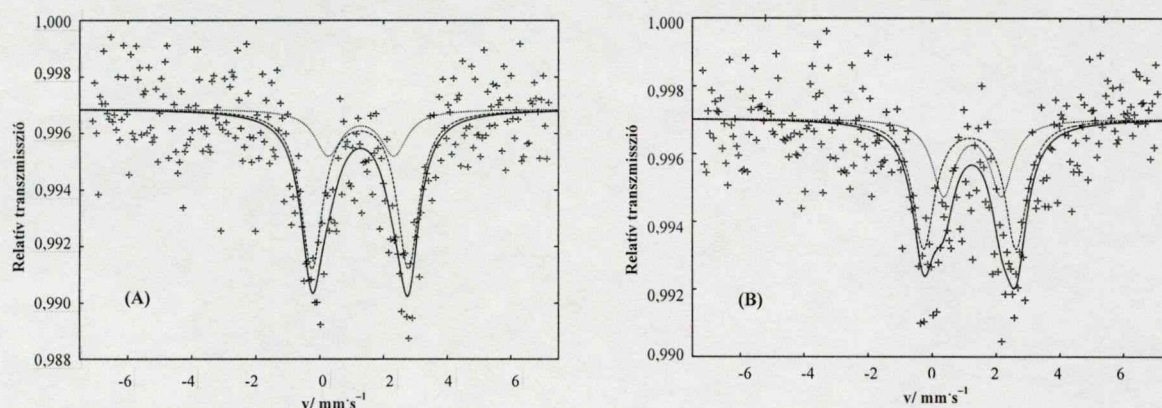
A pH-metriás mérésekben alkalmazotthoz viszonyítva nagyobb koncentrációjú oldatban nagy valószínűséggel különböző oligomer részecskék is jelen vannak, ezért a pH = 6,12 értéken a csapadék fölül vett oldat NMR-spektrumában a Me protonok jele olyannyira kiszélesedett, hogy abból a $^2J(^1\text{H-Sn})$ csatolást nem lehet meghatározni. Mindamellet a jel eltolódik nagyobb terek felé. A fiziológiás pH-tól a csatolások nem változnak jelentősen, a

számolt C-Sn-C kötésszögek 120° -hoz közeli értékek, ami *tbp* részecskék jelenlétére utal az oldatban *eq* metilcsoportokkal. A különböző pH-kon mért minták spektrumában a Me protonok jelének kémiai eltolódása is szinte változatlan, ami eltér a csak $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -t tartalmazó oldatban a pH = 7,4-10,0 tartományban mért, egyre nagyobb terek felé tolódással (4.1. fejezet). A jelek kiszélesedése csak pH = 9 felett csökken le a kezdeti pH-n mért érték alá. Ezek a jelenségek arra utalnak, hogy az M(OH)_2 hidrolízis részecske mellett, ami a korábbi eredményeink szerint *tbp eq* metilcsoportokat tartalmaz, más részecske vagy részecskék is képződnek ezen a pH tartományon, nagy valószínűséggel hasonló elhelyezkedésű alkilcsoportokkal.

Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálatok

A gyorsfagyasztott oldatokban végzett Mössbauer-spektroszkópiai mérésekhez olyan pH értékeket kellett kiválasztanunk, amelyeken az eloszlásgörbe szerint kevés részecske összemérhető mennyiségben képződik. A csapadékképződés miatt jelen esetben csak olyan kis koncentrációjú oldatok készíthetők, melyeknél a színkép detektálása akár több napot is igénybe vehet, ha megfelelő minőségű, értékelhető spektrumot szeretnénk kapni. A mérések idő- és költségigényére tekintettel ezért a méréseket csak két pH-n, 4,3-en és 8,2-en végeztük el. A Mössbauer-színképek és felbontásuk, valamint a kiértékelés szempontjából fontos paraméterei az 5.15. ábrán láthatók. Tekintettel arra, hogy a színképben a jel-zaj arány még így is meglehetősen kicsi, a felbontás után csak a nagyobb görbe alatti területtel rendelkező dublettek paramétereit használtuk szerkezeti következtetéseinkhez. Ezeket az eloszlásgörbe alapján adott pH-n a nagyobb mennyiségben jelen lévő részecskékhez rendeltük.

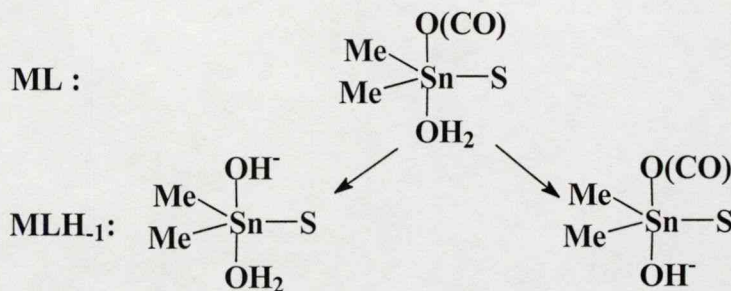
pH = 4,3-en az ML komplex a fő komponens oldatban, ezért ehhez rendeltük a $|\Delta|_m = 3,02 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ értéket. A tiolát- és a karboxilátcsoport koordinációját a pH-metriás titrálások alapján is feltételeztük, de az amidcsoport koordinációját sem bizonyítani, sem kizárni nem tudjuk az eddigi eredmények alapján. Ezért a pqs-számításokat a -C=O csoport és a H_2O molekulák koordinációját is figyelembe véve végeztük. A számolt és $|\Delta|_m$ értékek közti legjobb egyezést arra a *tbp* elrendeződésre kaptuk, melyben, hasonlóan a szilárd $\text{Me}_2\text{Sn(kap)}$ komplexhez, az *eq* síkban a metilcsoportok és a tiolátcsoport helyezkedik el, míg az egyik *ax* pozícióban a karboxilátcsoport (5.16. ábra). A másik *ax* helyet egy vízmolekula foglalja el, a szilárd komplexben talált -C=O csoport helyett. Ez az elrendeződés alátámasztja az ^1H NMR-mérésekből levont következtetéseinket.



5.15. ábra

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ –kaptopril rendszerben pH = 4,3-en (A) és 8,2-en mért Mössbauer-színképek és felbontásuk szimmetrikus dublettekre. A nagyobb görbe alatti területtel rendelkező dublettek paraméterei a következők: $\delta = 1,27 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, $|\Delta| = 3,02 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, $\Gamma = 0,83 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (A) és $\delta = 1,18 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, $|\Delta| = 2,89 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$, $\Gamma = 0,84 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ (B), ahol δ = izomereltolódás, $|\Delta|$ = kvadrupólusfelhasadás, Γ = a Mössbauer-színkép középvonalától nagyobb és kisebb sebességnél levő rezonáns csúcsok félértékszélességének átlaga.

pH = 8,2-en 1:1 fém-ligandum arányánál az oldatban az MLH_1 komplex képződik legnagyobb arányban, így a Mössbauer-színképben nagyobb görbe alatti területtel rendelkező dublett paramétereit ehhez a részecskéhez rendeltük. Amint a pH-metriás mérések eredményének ismertetésénél is részleteztem, ez a részecske egy vegyes hidroxokomplex, mely kétféleképp is kialakulhat, ezért mindkét donorcsoport-sorozat által létrehozható összes geometriai elrendeződésre végeztünk számításokat. A pqs-számítások eredményeként a mért $|\Delta|$ -val két jó egyezésben levő $|\Delta|$ -t is kaptunk, melyek a kétféle lehetséges MLH_1 összetételhez tartoznak. Mindegyik tbp elrendeződés, mely az ML részecskénél talált geometria átrendeződése nélkül abból $\text{ax H}_2\text{O}/\text{OH}^-$, illetve $\text{ax COO}^-/\text{OH}^-$ cserével alakul ki, ami azt jelenti, hogy a Mössbauer-mérések alapján nem lehet MLH_1 -ben a koordinálódó csoportokat meghatározni (5.16. ábra).



5.16. ábra

Az ML és MLH_1 részecskében az ön körül kialakuló lehetséges geometriák

6. Összefoglalás

6.1. Nukleotidok, cukorfoszfátok és a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ kölcsönhatásának vizsgálata vizes oldatban a pH = 2-11 tartományban

A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -G1P, -G6P, -R5P és -AMP rendszerek pH-metriás egyensúlyi vizsgálata azt bizonyította, hogy csak 1:1 fém-ligandum arányú komplexek képződnek a pH = 2-11 tartományban.

Az oldatok ^1H , ^{31}P NMR- és Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálata alapján a savas pH tartományban a foszfátcsoport koordinálódik a központi fémionhoz, amely csak a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -ból és a ligandumból álló, illetve vegyes hidroxokomplexek képződésére vezet. A $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -AMP töményebb oldatából savas pH-n kiváló komplex FTIR- és Mössbauer-spektroszkópiai vizsgálata azt bizonyította, hogy az ón(IV)organikus kation tbp környezetben van, és két foszfátotigént köt meg. A komplex a foszfátcsoport kelát típusú, vagy hídszerű koordinációjával is létrejöhet.

A ligandumon található kötőhelyek nagyobb száma miatt a $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -NADP rendszerben savas és semleges közegben többféle egyensúlyi folyamat játszódik le, így a kialakuló komplexek összetétele is változatosabb a többi vizsgált rendszerhez képest. A savas pH-tartományban kétmagvú komplexek képződnek, mivel a ligandumban található difoszfátrészhez is koordinálódik egy $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$.

Semleges közegben a foszfátcsoport nem bizonyul elég erős horgonycsoportnak a szénhidrátrész koordinációjához, ezért itt és gyengén bázikus közegben az oldatokban uralkodó részecske a $\text{Me}_2\text{Sn(OH)}_2$. Erősen lúgos közegben a G1P kivételével minden ligandum koordinálódik egy vagy két deprotonált alkoholos hidroxilcsoportján keresztül.

Semleges és bázikus közegben a NADP pirofoszfát csoportja nem képes a fémion megkötésére. Az adeninrész 2'-foszfátcsoportja valószínűleg elősegíti a 3'-OH deprotonálódását és koordinációját, ami a fiziológiás pH közelében ML képződésére vezet. Ez, és a már pH = 7-től képződő MLH_2 komplex nagymértékben visszaszorítja az M(OH)_2 hidrolízisrészecske képződését. A Mössbauer-spektroszkópiai eredmények szerint a bázikus közegben képződő komplexben a ligandum az AMP-hez hasonlóan a ribózárszen deprotonált 2'-, 3'-OH csoportokon keresztül koordinál. A NADP bázisrészeinek koordinációját az ^1H NMR-spektroszkópiai mérések alapján a vizsgált pH tartományban egyértelműen kizártuk.

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

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.

Szobahőmérsékletű Mössbauer-spektroszkópai és az elektropray ionizációs tömeg-spektrometriás (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 *eq* pozícióban koordinálnak.

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, *tbp* geometriájú ón, amely *ax* $-\text{COO}^-$ és $-\text{C}=\text{O}$ csoportokat tartalmaz. Az AcLeu, AcAsn és AcTyr komplexében egy $-\text{COO}^-$ -koordinációval kialakuló tet geometriájú láncvégi 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 $-\text{S}^-$ koordinációjával jön létre.

A kaptopril ón(IV)organikus komplexeinek vizsgálata során a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ komplexet egykristály formában nyertük, és röntgendiffrakciós módszerrel meghatároztuk a szerkezetét. Az eredmény jelentőségét tükrözi, hogy a nagy érdeklődésre számot tartó kaptopril eddig vizsgált komplexeinek körében ez az első, míg a ciszteinszármazékok ón(IV)organikus irodalmában a második ezzel a módszerrel kapott eredmény.

A vegyületek analízisével, valamint FTIR-, Raman- és Mössbauer-spektroszkópiás mérésekkel megállapítottuk, hogy a kaptopril további három $\text{R}_2\text{Sn(IV)}$ -komplexének ($\text{R} = \text{Et}$, *n*-Bu, *t*-Bu) összetétele és szerkezete nagyon hasonló a $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ komplexéhez. Mindegyik származék 1:1 összetételű, és polimer szerkezetű. A komplexekben az ón körül kissé torzult *tbp* geometria alakul ki *eq* Me- és $-\text{S}^-$ csoportokkal, valamint *ax* $-\text{C}=\text{O}$, és egy másik ligandumból származó $-\text{COO}^-$ csoport koordinálódásával. A vegyületek szerkezetét az alkil-csoportok változó térigénye nem befolyásolja számottevően.

Kimutattuk, hogy két független módszer, a röntgendiffrakció, és a Mössbauer-spektroszkópai eredmények kiértékelésére használatos parciális kvadrupólusfelhasadás (pqf) elmélet, a komplexekben az ón(IV) körül kialakuló geometriára egymással összhangban levő eredményeket ad.

Úgy találtuk, hogy a kaptoprilrel azonos donorcsoportokat tartalmazó AcCys *n*-Bu₂Sn(IV)-komplexének összetétele és benne az ónatom körül kialakuló geometria is azonos a *n*-Bu₂Sn(kap) komplexben találttal. A két komplexben a mért kvadrupólusfelhasadásból számolt C-Sn-C kötésszögek közti eltérést a két ligandumban található donorcsoportok egymáshoz viszonyított helyzetének különbségével magyaráztuk.

A R₂Sn(kap) komplexek citotoxicitásának vizsgálatára oldataikkal *Ciona intestinalis* embriókat kezeltünk. Azt tapasztaltuk, hogy a vizsgált koncentrációtartományban a Me₂Sn(kap) és Et₂Sn(kap) nem befolyásolják számottevő mértékben a *C. intestinalis* fejlődését. Ezzel szemben a *n*-Bu₂Sn(kap) és *t*-Bu₂Sn(kap) már 10⁻⁵ mol·dm⁻³ koncentrációban is mérgező hatást fejt ki az embriók korai fejlődési szakaszában.

Megállapítottuk, hogy a Me₂Sn(IV)²⁺-kaptopril egyensúlyi rendszerben a pH = 2-6 tartományban képződő semleges, ML összetételű komplexben az ón körül tbp elrendeződés alakul ki, és a ligandum -S⁻ és -COO⁻ csoportjai ugyanabban a helyzetben koordinálódnak, mint a Me₂Sn(kap) kristályban. Az amid -C=O csoportot az oldatban képződő komplexben egy H₂O molekula helyettesíti.

pH-metriás és ESI MS módszerrel igazoltuk, hogy a Me₂Sn(IV)²⁺-kaptopril rendszerben a pH = 5-10 tartományban a fémiont és a ligandumot 1:1 és 1:2 arányban tartalmazó részecskék is képződnek. Ezek mindegyikében tbp elrendeződés alakul ki a központi ónatom körül.

7. Summary

7.1. Study of the interaction between nucleotides, sugarphosphates and $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ in aqueous solution in the pH range of 2-11

The pH-metric studies of $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -G1P, -G6P, -R5P and -AMP systems proved that only complexes with metal-to-ligand ratio of 1:1 are formed in the pH range of 2-11.

Based on the ^1H , ^{31}P NMR and Mössbauer spectroscopic measurements, the phosphate group coordinates to the central ion forming parent and mixed hydroxo species at acidic solution. FTIR and Mössbauer studies of the solid complex obtained at higher concentration from the solution of $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -AMP showed that the organotin(IV) cation is in the top surrounding with double phosphate coordination, which can be either a chelate type binding or in bridging mode.

Due to the increased number of binding sites on the ligand, in the $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -NADP system, composition of the complexes varies more than in the other systems studied. Since the diphosphate moiety of NADP binds the metal ion, *bis*-complexes arise in this pH range.

At neutral pH the phosphate group is not enough strong „anchor group”, thus the main species also at weakly basic pH is the $\text{Me}_2\text{Sn(OH)}_2$. At strongly alkaline solution, the sugar moieties (deprotonated OH group(s)) are coordinated, except G1P.

Diphosphate moiety of NADP is not able to bind metal ion at neutral and basic media. Most probably 2'-phosphate group of the adenine moiety induces the deprotonation and coordination of the 3'-OH, which leads to the formation of ML complex at the physiological pH range. On the basis of the results obtained from Mössbauer measurements, at basic media complex is formed with deprotonation and coordination of 2'-, 3'-OH groups, similarly to AMP.

Coordination of the nucleotide bases were unequivocally excluded in each case (AMP and NADP).

7.2. Structural and equilibrium studies of organotin(IV) complexes of aminoacid derivatives

We revealed that only the side-chain of AcCys of the studied aminoacids plays a role in coordination to $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$. Due to this fact, the composition of the complex is $(\text{Ph}_3\text{Sn})_2(\text{AcCys})$, whereas the metal-to-ligand ratio in the $\text{Ph}_3\text{Sn(IV)}$ complexes of AcGly, AcLeu, AcAsn and AcTyr is 1:1.

Mössbauer measurements performed at room temperature and electrospray ionisation mass spectrometric (ESI MS) measurements proved that the $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{AcGly})$ complex is a monomer. Due to sterical reasons, the $-\text{COO}^-$ and $-\text{C}=\text{O}$ groups bind in *eq* position of a *tbp* geometry.

It can be concluded that $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IV})$ complexes of AcLeu, AcAsn, AcTyr and AcCys exist in oligomeric or polymeric form. Each complex bears an in-chain tin(IV) with *tbp* geometry and *ax* $-\text{COO}^-$ and $-\text{C}=\text{O}$ groups. In the compounds of AcLeu, AcAsn and AcTyr a further $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IV})$ moiety can be detected with the coordination of the $-\text{COO}^-$, forming *tet* structure. The ratio of *tbp*/*tet* was used for estimating the average length of the oligomeric chain in the complexes. In the $\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{IV})$ derivative of AcCys the *tet* arrangement arises by the coordination of the thiolate group.

The structure of the complex $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ was determined by X-ray diffraction measurements. Importance of the result can be seen from the point that this is the first crystal structure among the complexes of the challenging ligand, captopril, and the second obtained for organotin(IV) complexes of cysteine derivatives.

Based in the analysis, and FTIR, Raman and Mössbauer spectroscopic methods it can be concluded that the further tree $\text{R}_2\text{Sn}(\text{kap})$ ($\text{R} = \text{Et}, n\text{-Bu}, t\text{-Bu}$) has a very similar structure to $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$. Each compound has polymeric structure with 1:1 metal-to-ligand ratio. Around the central tin atom a slightly distorted *tbp* structure is formed with *eq* $-\text{R}$ and $-\text{S}^-$ group and *ax* $-\text{COO}^-$ and $-\text{C}=\text{O}$ groups. The degree of distortion is not influenced by the sterically different alkyl groups.

We showed that two independent methods as X-ray diffraction and partial quadrupole splitting (pqs) method used for evaluation of Mössbauer spectroscopic results, led to coincident results.

We revealed that the $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{IV})$ complex of the ligand, AcCys having the same donor groups as captopril, has the same composition and arrangement around the central tin atom with $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{kap})$. Difference of the C-Sn-C angles obtained for the two complexes can be explained with the different position of the donor groups in the two ligands.

Cytotoxicity of the $\text{R}_2\text{Sn}(\text{kap})$ complexes were studied through the development of *Ciona Intestinalis* embryos incubated in the solution of the compounds. We found that $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{kap})$ and $\text{Et}_2\text{Sn}(\text{kap})$ is not toxic in the studied concentration range. Nevertheless, $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ solution of $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{kap})$ and $t\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{kap})$ led to anomalous embryos at the early stage of development.

We showed that the neutral ML complex formed in the $\text{Me}_2\text{Sn(IV)}^{2+}$ -captopril system in pH range 2-6 has *tbp* arrangement around the tin atom and the ligand coordinates through its $-\text{S}^-$ and $-\text{COO}^-$ groups in the same positions as it was found in the crystalline compound. The amide $-\text{C}=\text{O}$ is substituted by a H_2O molecule in solution.

We proved by pH-metric and ESI MS methods that in the pH range of 5-10 complexes with metal-to-ligand ratio of 1:1 and 1:2 both constitute a *tbp* geometry around the central tin atom.

8. Irodalomjegyzék

- [1] K. C. Molloy, Bioorganotin compounds, „*The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*”, szerk. F. R. Hartley, John Wiley & Sons Ltd., New York, 1989, **5**, 11. fejezet, 465.
- [2] C. J. Evans, „*Industrial use of tin chemicals*”, *Chemistry of Tin*, szerk. P. J. Smith, Blackie Academic & Professional, London, 1998, 442.
- [3] D. P. Miller, P. J. Craig, „*The analysis of organotin compounds from the natural environment*”, *Chemistry of Tin*, szerk. P. J. Smith, Blackie Academic & Professional, London, 1998, 541.
- [4] Y. Arakawa, „*Recent studies on the mode of biological action of di- and trialkyltin compounds*”, *Chemistry of Tin*, szerk. P. J. Smith, Blackie Academic & Professional, London, 1998, 388.
- [5] L. Pellerito, L. Nagy, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **224**, 111.
- [6] M. Gielen, *Appl. Organomet. Chem.*, 2002, **16**, 481.
- [7] A. J. Crowe, „*Metal-Based Antitumour Drugs*”, szerk. M. Gielen, Freund, London, 1989, **1**, 103.
- [8] M. Bloemink, J. Reedijk, *Metal Ions in Biology*, M. Dekker, New York, 1996, 641.
- [9] C. J. Cardin, A. Roy, *Inorg. Chim. Acta*, 1985, **107**, 57.
- [10] L. Pellerito, G. Ruisi, N. Bertazzi, M. T. Lo Giudice, R. Barbieri, *Inorg. Chim. Acta*, 1976, **17**, L9.
- [11] B. Gyurcsik, L. Nagy, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **203**, 81.
- [12] A. Jancsó, L. Nagy, E. Moldrheim, E. Sletten, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 1587.
- [13] D. Wagner, J. P. H. Verheyden, J. D. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 24.
- [14] L. Pellerito, G. Ruisi, R. Barbieri, M. T. Lo Giudice, *Inorg. Chim. Acta*, 1977, **21**, L33.
- [15] G. Ruisi, M. T. Lo Giudice, L. Pellerito, *Inorg. Chim. Acta*, 1984, **93**, 161.
- [16] C. J. Cardin, A. Roy, *Inorg. Chim. Acta*, 1986, **125**, 63.
- [17] M. Gielen, T. Mancilla, J. Ramharter, R. Willem, *J. Organomet. Chem.*, 1987, **328**, 61.
- [18] T. H. Tan, J. R. Dalziel, P. A. Yeats, J. R. Sams, R. C. Thompson, F. Aubke, *Can. J. Chem.*, 1972, **50**, 1843.
- [19] T. Chivers, J. H. G. van Roode, J. N. R. Ruddick, J. R. Sams, *Can. J. Chem.*, 1973, **51**, 3702.
- [20] J. P. Ashmore, T. Chivers, K. A. Kerr, J. H. G. Roode, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 191.
- [21] K. C. Molloy, M. B. Hossain, D. van der Helm, D. Cunningham, J. J. Zuckerman, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 2402.
- [22] K. C. Molloy, F. A. K. Nasser, C. L. Barnes, D. van der Helm, J. J. Zuckerman, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 960.
- [23] K. C. Molloy, F. A. K. Nasser, J. J. Zuckerman, *Inorg. Chem.*, 1982, **21**, 1711.

- [24] D. Cunningham, P. Firtear, K. C. Molloy, J. J. Zuckerman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1983, 1523.
- [25] K. C. Molloy, T. G. Purcell, *J. Organomet. Chem.*, 1986, **312**, 167.
- [26] R. Barbieri, G. Alonzo, R. H. Herber, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1987, 789.
- [27] R. Barbieri, A. Silvestri, V. Piro, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1990, 3605.
- [28] A. Atkinson, M. D. Rodriguez, T. E. Shewmaker, J. A. Walmsley, *Inorg. Chim. Acta*, 1999, **285**, 60.
- [29] L. Ghys, M. Biesemans, M. Gielen, A. Garoufis, N. Hadjiliadis, R. Willem, J. C. Martins, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 513.
- [30] S. Yang, T. Bakas, A. Sanchez-Diaz, C. Charalampopoulos, J. Tsangaris, N. Hadjiliadis, *J. Inorg. Biochem.*, 1998, **72**, 133.
- [31] M. J. Hynes, M. O'Dowd, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1987, 563.
- [32] G. Arena, R. Cali, A. Contino, N. Loretta, S. Musumeci, R. Purello, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1992, 2039.
- [33] C. Pettinari, F. Marchetti, Q. Li, *Main Group Met. Chem.*, 2001, **24**, 53.
- [34] J. S. Casas, E. E. Castellano, M. D. Couce, M. S. García-Tasende, A. Sánchez, J. Sordo, C. Taboada, E. M. Vázquez-López, *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 946.
- [35] T. Fiore, C. Pellerito, A. Fontana, F. Triolo, F. Maggio, L. Pellerito, A. Cestelli, I. Di Liegro, *Appl. Organomet. Chem.*, 1999, **13**, 705.
- [36] R. Barbieri, A. Silvestri, *J. Inorg. Biochem.*, 1991, **41**, 31.
- [37] R. Barbieri, F. Huber, A. Silvestri, G. Ruisi, M. Rossi, G. Barone, A. Barbieri Paulsen, *Appl. Organomet. Chem.*, 1999, **13**, 595.
- [38] M. Nath, S. Pokharia, R. Yadav, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **215**, 99.
- [39] B. Y. K. Ho, J. J. Zuckerman, *Inorg. Chem.*, 1973, **12**, 1552.
- [40] B. Y. K. Ho, J. A. Zubietta, J. J. Zuckerman, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1975, 88.
- [41] W. T. Hall, J. J. Zuckerman, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 1239.
- [42] G. Arena, R. Cali, A. Contino, A. Musumeci, S. Musumeci, R. Purello, *Inorg. Chim. Acta*, 1995, **237**, 187.
- [43] P. Surdy, P. Rubini, N. Buzás, B. Henry, L. Pellerito, T. Gajda, *Inorg. Chem.*, 1999, **38**, 346.
- [44] R. Barbieri, T. Musmeci, *J. Inorg. Biochem.*, 1988, **32**, 89.
- [45] R. Barbieri, T. Musmeci, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 1990, **53**, 103.
- [46] B. M. Elliott, W. N. Aldridge, J. W. Bridges, *Biochem. J.*, 1979, **177**, 461.
- [47] A. L. Chu, F. Taketa, A. G. Mauk, G. D. Brayer, *J. Biol. Struct. Dyn.*, 1985, **3**, 579.
- [48] K. R. Siebenlist, F. Taketa, *Biochem. J.*, 1986, **233**, 471.
- [49] R. Barbieri, A. Silvestri, M. T. Lo Giudice, G. Ruisi, M. T. Musmeci, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1989, 519.
- [50] A. P. Dawson, M. J. Selwyn, *Biochem. J.*, 1974, **138**, 249.

- [51] O. A. Bamgboye, T. T. Bamgboye, P. G. Harrison, *J. Organomet. Chem.*, 1986, **306**, 17.
- [52] M. Nath, R. Yadav, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, **71**, 1355.
- [53] G. Roge, F. Huber, H. Preut, A. Silvestri, R. Barbieri, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1983, 595.
- [54] G. Roge, F. Huber, A. Silvestri, R. Barbieri, *Z. Naturforsch.*, 1982, **37b**, 1456.
- [55] G. K. Sandhu, R. Gupta, S. S. Sandhu, R. V. Parish, *Polyhedron*, 1985, **4**, 81.
- [56] L. Pellerito, M. T. Lo Giudice, G. Ruisi, N. Bertazzi, R. Barbieri, F. Huber, *Inorg. Chim. Acta*, 1976, **17**, L21.
- [57] F. Huber, H.-J. Haupt, H. Preut, R. Barbieri, M. T. Lo Giudice, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1977, **432**, 51.
- [58] H. Preut, B. Mundus, F. Huber, *Acta Cryst.*, 1986, **C42**, 536.
- [59] H. Preut, B. Mundus, F. Huber, R. Barbieri, *Acta Cryst.*, 1989, **C45**, 728.
- [60] H. Preut, M. Vornefeld, F. Huber, *Acta Cryst.*, 1991, **C47**, 264.
- [61] B. Mundus-Glowacki, F. Huber, H. Preut, G. Ruisi, R. Barbieri, *Appl. Organomet. Chem.*, 1992, **6**, 83.
- [62] G. Stocco, G. Guli, G. Valle, *Acta Cryst.*, 1992, **C48**, 2116.
- [63] M. Vornefeld, F. Huber, H. Preut, G. Ruisi, R. Barbieri, *Appl. Organomet. Chem.*, 1992, **6**, 75.
- [64] M. A. Girasolo, G. Guli, L. Pellerito, G. C. Stocco, *Appl. Organomet. Chem.*, 1995, **9**, 241.
- [65] M. A. Girasolo, L. Pellerito, G. C. Stocco, G. Valle, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1996, 1195.
- [66] G. Ruisi, A. Silvestri, M. T. Lo Giudice, R. Barbieri, G. Atassi, F. Huber, K. Grätz, L. Lamartina, *J. Inorg. Biochem.*, 1985, **25**, 229.
- [67] A. Jancsó, B. Henry, P. Rubini, Gy. Vankó, T. Gajda, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1941.
- [68] F. Huber, M. Vornefeld, G. Ruisi, R. Barbieri, *Appl. Organomet. Chem.*, 1993, **7**, 243.
- [69] G. K. Sandhu, R. Gupta, S. S. Sandhu, L. S. Moore, R. V. Parish, *J. Organomet. Chem.*, 1986, **311**, 281.
- [70] G. K. Sandhu, G. Kaur, J. Holeček, A. Lyčka, *J. Organomet. Chem.*, 1987, **332**, 75.
- [71] G. Ruisi, M. T. Lo Giudice, F. Huber, M. Vornefeld, *Appl. Organomet. Chem.*, 1996, **10**, 779.
- [72] F. Huber, G. Roge, L. Carl, G. Atassi, F. Spreafico, S. Filippeschi, R. Barbieri, A. Silvestri, E. Rivarola, G. Ruisi, F. Di Bianca, G. Alonzo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1985, 523.
- [73] G. Domazetis, R. J. Magee, B. D. James, *Inorg. Chim. Acta*, 1979, **32**, L48.
- [74] J. D. Cashion, G. Domazetis, B. D. James, *J. Organomet. Chem.*, 1980, **185**, 433.
- [75] Von C.-D. Hager, F. Huber, R. Barbieri, A. Silvestri, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1980, **471**, 194.

- [76] N. Buzás, T. Gajda, E. Kuzmann, L. Nagy, A. Vértes, K. Burger, *Main Group Met. Chem.*, 1995, **18**, 641.
- [77] G. Domazetis, M. F. Mackay, *J. Cryst. Mol. Struct.*, 1980, **9**, 57.
- [78] R. Barbieri, A. Silvestri, F. Huber, C.-D. Hager, *Can. J. Spectr.*, 1981, **26**, 194.
- [79] F. Capolongo, A. M. Giuliani, M. Giomini, U. Russo, *J. Inorg. Biochem.*, 1993, **49**, 275.
- [80] G. Domazetis, R. J. Magee, B. D. James, *J. Organomet. Chem.*, 1979, **173**, 357.
- [81] J. E. F. Reynolds szerk., *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, London, 31. kiadás, 1996, 821. és 838. old.
- [82] F. A. Catalanotto, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1978, **31**, 1098.
- [83] M. Fujinaga, M. N. G. James, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 1980, **36**, 3196.
- [84] P. Bukovec, S. Milićev, N. Bukovec, M. Čepón, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **137**, 177.
- [85] D. Atzei, D. De Filippo, A. Rossi, A. Lai, G. Saba, R. Bucci, *Spectrochim. Acta*, 1992, **A48**, 911.
- [86] F. X. Schmid, L. M. Mayr, M. Mücke, E. R. Schönbrunner, *Adv. Protein Chem.*, 1993, **44**, 25.
- [87] C. Cox, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 849.
- [88] D. L. Rabenstein, A. A. Isab, *Anal. Chem.*, 1982, **54**, 526.
- [89] M. A. Hughes, G. L. Smith, D. R. Williams, *Inorg. Chim. Acta*, 1985, **107**, 247.
- [90] A. A. Isab, M. S. Hussain, *Can. J. Anal. Sci. Spectr.*, 1997, **42**, 102.
- [91] H. Y. Aboul-Enein, R. A. Dommissé, H. O. Desseyne, *Spectrosc. Letts.*, 1990, **23**, 491.
- [92] D. Atzei, R. Caminiti, C. Sadun, R. Bucci, A. Corrias, *Phosphorus Sulfur Silicon*, 1993, **79**, 13.
- [93] R. Bicknell, B. Holmquist, F. S. Lee, M. T. Martin, J. F. Riordan, *Biochemistry*, 1987, **26**, 7291.
- [94] E. Carvalho, R. Aasa, P.-O. Göthe, *J. Inorg. Biochem.*, 1996, **62**, 147.
- [95] G. L. Christie, M. A. Hughes, S. B. Rees, D. R. Williams, *Inorg. Chim. Acta*, 1988, **151**, 215.
- [96] P. R. Bontchev, G. Gochev, B. Evtimova, H. Kadum, C. Nachev, *J. Inorg. Biochem.*, 1992, **46**, 23.
- [97] D. Atzei, A. Rossi, C. Sadun, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2000, **56**, 1875.
- [98] D. Atzei, C. Sadun, L. Pandolfi, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2000, **56**, 531.
- [99] P. R. Bontchev, I. N. Pantcheva, *Transition Met. Chem.*, 2002, **27**, 1.
- [100] M. T. Fernandez, M. M. Silva, L. Mira, M. H. Florêncio, A. Gill, K. R. Jennings, *J. Inorg. Biochem.*, 1998, **71**, 93.
- [101] T. Jovanović, B. Stanović, Z. Korćanac, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1995, **13**, 213.
- [102] M. A. El Reis, F. M. Abou Attia, I. M. M. Kenawy, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2000, **23**, 249.
- [103] A. A. Isab, *J. Inorg. Biochem.*, 1987, **30**, 69.

- [104] A. A. Isab, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1991, 449.
- [105] M. N. Akhtar, A. A. Isab, M. I. M. Wazeer, *J. Inorg. Biochem.*, 1996, **64**, 37.
- [106] C. H. Hassal, A. Krohn, C. J. Moody, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1984, 155.
- [107] Zékány, L., Nagypál, I., Peintler, G., *PSEQUAD for Chemical Equilibria*, Technical Software Distributors, Baltimore, Maryland, 1991.
- [108] L. J. Bellamy: „*The Infrared Spectra of Complex Molecules*”, 1. kötet, Chapman and Hall, London & New York, 3. kiadás, 1975.
- [109] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 5. kiadás, 1997, B kötet.
- [110] G.M. Sheldrick, *SHELXL 86*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
- [111] G.M. Sheldrick, *SHELXL 93*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.
- [112] C. Silvestru, I. Haiduc, S. Klima, U. Thewalt, M. Gielen, J. J. Zuckerman, *J. Organomet. Chem.*, 1987, **327**, 181.
- [113] T. K. Sham, G. M. Bancroft, *Inorg. Chem.*, 1975, **14**, 2281.
- [114] R. V. Parish: *Structure and Bonding in Tin Compounds*, a „Mössbauer Spectroscopy Applied to Inorganic Chemistry”, 1. kötet, 16. fejezet, 527-575. oldal, Plenum, New York and London, 1984.
- [115] M. G. Clark, A. G. Maddock, R. H. Platt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1972, 281.
- [116] G. M. Bancroft, V. G. Kumar Das, T. K. Sham, M. G. Clark, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, 643.
- [117] G. M. Bancroft, T. K. Sham, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, 467.
- [118] L. Korecz, A. A. Sager, K. Burger, A. Tzschach, K. Jurkschat, *Inorg. Chim. Acta*, 1982, **58**, 243.
- [119] R. Barbieri, *Moss. Eff. Res. Data J.*, 1983, **6 (3)**, 69.
- [120] L. A. Asanov, V. N. Ionov, V. M. Attiya, A. B. Permin, V. S. Petrosyan, *J. Organomet. Chem.*, 1978, **144**, 39.
- [121] R. Barbieri, L. Pellerito, F. Huber, *Inorg. Chim. Acta*, 1978, **30**, L321.
- [122] A. Deák, M. Venter, A. Kálmán, L. Párkányi, L. Radics, I. Haiduc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 127.
- [123] N. J. Berrill, *The Tunicata*, Ray Society, London, 1950, 1.
- [124] N. Buzás, T. Gajda, L. Nagy, E. Kuzmann, A. Vértes, K. Burger, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **274**, 167.
- [125] T. Natsume, S.-L. Aizawa, K. Hatano, S. Funahashi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1994, 2749.
- [126] G. Arena, R. Purrello, E. Rizzarelli, E. Gianguzza, L. Pellerito, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1989, 773.
- [127] R. S. Tobias, M. Yasuda, *Can. J. Chem.* 1964, **42**, 781.
- [128] R. Barbieri, A. Silvestri, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **188**, 95.

- [129] T. P. Lockhart, W. F. Manders, *Inorg. Chem.*, 1986, **25**, 892.
- [130] R. M. Izatt, J. H. Rytting, L. D. Hansen, J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 2641.
- [131] R. B. Martin, Y. H. Mariam, "Metal Ions in Biological Systems,, szerk. H. Sigel, Marcel Dekker, New York, 1979, 8. kötet, 57. old.
- [132] S. S. Massoud, H. Sigel, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 1447.
- [133] H. Sigel, S. S. Massoud, N. A. Corfu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 2958.
- [134] K. Atkári, T. Kiss, R. Bertani, R. B. Martin, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 7089.
- [135] S. J. Angyal, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1989, **188**, 95.
- [136] G. Micera, D. Sanna, E. Kiss, E. Garribba, T. Kiss, *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **75**, 303.
- [137] K. Gajda-Schranz, L. Nagy, E. Kuzmann, A. A. Christy, H. Barát-Jankovics, E. Sletten, A. Vértes, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 2001, **247**, 79.
- [138] G. Zieger, R. Konrat, H. Sterk, *Magn. Reson. Chem.*, 1992, **30**, S3.
- [139] S. Mazzini, R. Mondelli, E. Ragg, L. Scaglioni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.*, 1995, 285.
- [140] E. L. Muetterties, R. A. Schunn, *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1966, **20**, 245.
- [141] P. A. M. Williams, E. G. Ferrer, E. J. Baran, *J. Coord. Chem.*, 1997, **42**, 261.
- [142] G. B. Deacon, R. J. Phillips, *Coord. Chem. Rev.*, 1980, **33**, 227.
- [143] R. W. Jones, R. C. Fay, *Inorg. Chem.*, 1973, **12**, 2599.
- [144] G. K. Sandhu, N. S. Boparoy, *J. Organomet. Chem.*, 1991, **411**, 89.
- [145] W. R. Jeffery, B. Y. Swalla, Tunicates, „*Embryology: Constructing the Organism*”, S. F. Gilbert, A. M. Raunio (szerk.). Sinauer Associates: Sunderland, USA, 1997, 17. fejezet, 331.
- [146] K. Gajda-Schranz, L. Nagy, T. Fiore, L. Pellerito, T. Gajda, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2002, 152.
- [147] H. Li, K. W. M. Siu, R. Guevremont, J. C. Y. Le Blanc, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 1997, **8**, 781.

9. Függelék

A dolgozatban alkalmazott rövidítések és jelölések

δ	kémiai eltolódás ppm-ben (NMR-spektroszkópia)	kap	tiol- és karboxilcsoportján deprotonált kaptopril
δ_M	izomer eltolódás $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ -ban (Mössbauer-spektroszkópia)	kapH_2	teljesen protonált kaptopril
Δ_m, Δ_{sz}	mért és számolt kvadrupólusfelhasadás (Mössbauer-spektroszkópia)	Leu	leucin
Γ	félértékszélesség $\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ -ban (Mössbauer-spektroszkópia)	Me	metil
η	aszimmetria paraméter (Mössbauer-spektroszkópia)	Met	metionin
AcAsn	<i>N</i> -acetyl-L-aszparagin	NAD	nikotinamid-adenin- dinukleotid
AcCys	<i>N</i> -acetyl-L-cisztein	NADP	nikotinamid-adenin- dinukleotid
ACE	angiotenzin konvertáló enzim	okt	oktaéderes
AcGly	<i>N</i> -acetyl-glicin	Pen	penicillamin
AcLeu	<i>N</i> -acetyl-L-leucin	Ph	fenil
AcTyr	<i>N</i> -acetyl-L-tirozin	Phe	fenilalanin
AMP	adenozin-5'-monofoszfát	pqs	parciális kvadrupólusfelhasadás (Mössbauer-spektroszkópia)
Asn	aszparagin	R5P	D-ribóz-5-foszfát
ATP	adenozin-trifoszfát	tbp	trigonális bipiramis
<i>ax</i>	axiális	tet	tetraéderes
<i>n</i> -Bu	<i>normál</i> -butil	Tris	trisz-(hidroximetil)-metil- amin
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butil	Trp	triptofán
Cys	L-cisztein	5'-UMP	uridin-5'-monofoszfát
CysPro	L-ciszteinil-L-prolin	Val	valin
5'- <i>d</i> -CMP	<i>dezo</i> xi-citozin-5'-monofoszfát		
DMSO	dimetil-szulfoxid		
DSS	2,2-dimetil-2-szilapentán-5- szulfonsav-nátrium, (CH ₃) ₃ Si-(CH ₂) ₃ -SO ₃ Na		
<i>eq</i>	ekvatoriális		
ESI MS	elektrospray ionizációs tömegspektrometria		
Et	etil		
G1P	D-glükóz-1-foszfát		
G6P	glükóz-6-foszfát		
5'-GMP	guanozin-5'-monofoszfát		
<i>d</i> -GMP	<i>dezo</i> xi-guanozin-5'- monofoszfát		
Gly	glicin		
GSH	redukált glutation		
Ile	izoleucin		
5'-IMP	inozin-5'-monofoszfát		

A Me₂Sn(kap) kristály jellemzői, a röntgendiffrakciós mérési adatok gyűjtésének és finomításának paraméterei

Összegképlet	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃ SSn
Molekulatömeg	364,02
Kristályrendszer	Ortorombos
Térceport	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	8,845(3)
b (Å)	10,909(4)
c (Å)	15,841(5)
Térfogat (Å ³)	1528,5(9)
Z	4
D _c (Mg·m ⁻³)	1,582
μ (MoKα) (mm ⁻¹)	1,805
Kristáyméret (mm)	0,4·0,4·0,3
Hőmérséklet (K)	293(2)
Adatgyűjtési tartomány, θ (°)	3,0-28,3
Összegyűjtött reflexiók száma	8344
Független reflexiók (R _{int})	3651 (0,0784)
Adatok/paraméterek	2604/158
Az illesztés jósága F ² -re	0,915
WR ₂	0,1040
R ₁	0,0383
Flack-paraméter	-0,07(5)
Legnagyobb diff. csúcs és lyuk (e·Å ⁻³)	0,528/-0,940

10. Az értekezés anyagához kapcsolódó 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

11. A szerző egyéb közleményei

1 a, 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.

b, Gajda-Schranz K., Nagy L., Kuzmann E., A. A. Christy, **Barátné Jankovics H.**, E. Sletten és Vértes A.:

Az adenzin és rokonvegyületei di-n-butil-ón(IV) komplexeinek előállítása és spektroszkópiás vizsgálata

Acta Pharm. Hung., 2000, **70**, 119-130.

2, **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.F., 2001, **107**, 392-398.

3, **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 imino-bis(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.

4, 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