

Mészáros Szécsényi Katalin

Újvidéki Egyetem, Természettudományi-Matematikai Kar, Kémiai, Biokémiai és
Környezetvédelmi Tanszék
mszk@uns.ac.rs

KOORDINÁCIÓS KÉMIAI KUTATÁSAINK LEGÚJABB EREDMÉNYEI

Our Current Research in Coordination Chemistry

Najnoviji rezultati naših koordiniranih hemijskih istraživanja

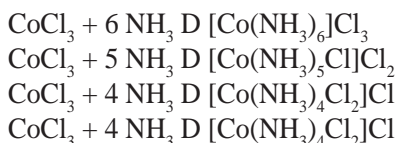
A pirazolszármazékok és koordinációs vegyületeik vizsgálata, széles körű alkalmazhatóságuknak köszönhetően, ígéretes kutatási területnek bizonyulnak. Mivel a kórokozók száma – amelyek ellenállók a gyakran alkalmazott antibiotikumok hatásával szemben – folyamatosan növekszik, új, széles körű antimikrobiális tulajdonsággal rendelkező, de az egészséges sejteket nem károsító vegyületek előállítására nagy kihívással járó feladat. Viszont a biológiai aktivitáshoz kapcsolódó reakciók megértése nélkül nehéz lenne új szerkezetű, megfelelő tulajdonságokkal rendelkező vegyületek tervezése.

A fémionok koordinációja biológiai aktivitással rendelkező ligandumokkal gyakran módosítja azok élettani hatását, így az aktivitás komplexképződés hatására csökkenhet, de növekedhet is. Emiatt a koordinációs vegyületek szintézise és jellemzése potenciális biológiai aktivitással rendelkező ligandumokkal értékes adatokkal szolgálhatnak a szerkezet és a várt tulajdonság közötti összefüggések jobb megértéséhez.

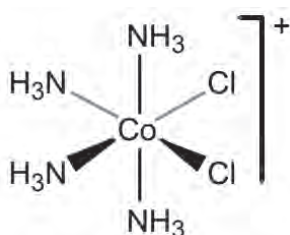
Kulcsszavak: koordinációs vegyületek, biológiai aktivitás, szerkezettulajdonság, összefüggések

A koordinációs vagy komplex vegyületek önállóan is stabilis molekulák/ionok és fémsókból álló összetett vegyületek. A központi atomot, amely leggyakrabban átmeneti fémion (esetleg semleges fématom), ligandumok veszik körül. A ligandumok szabad elektronpárral rendelkező molekulák vagy ionok, amelyek a fémion üres d-pályáját feltöltve a fémionhoz kovalens kötással kapcsolódnak. A kötést létesítő elektronpárok számát koordinációs számnak nevezik. Ha a ligandum több szabad, megfelelő térbeli elhelyezkedésű elektronpárral rendelkezik, akkor egyszerre több kötést is létesíthet a központi atommal. Az ilyen ligandumot többfogú ligandumnak, a létesített kötésekkel kelátkötésnek, a keletkezett vegyületet pedig kelátnak nevezik. A ligandumok száma és térbeli elhelyezkedése a központi atom körül jelentősen befolyásolja a keletkezett ve-

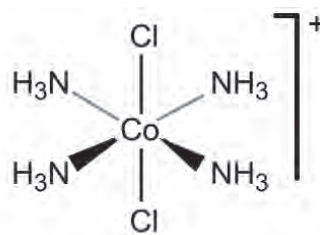
gyületek tulajdonságait. Így például a kobalt(III) klorid ammóniával különböző színű komplexeket képezhet:



A két utolsó vegyület eltérő színe a ligandumok eltérő térbeli elhelyezkedésének következménye:



*Cisz-dikloro-tetraammin-
kobalt(III) ion*



*Transz-dikloro-tetraammin-
kobalt(III) ion*

Az azonos összetételű, de eltérő térbeli szerkezetű vegyületeket izomereknek nevezzük. Az eltérő szín jól szemlélteti az izomerek eltérő fizikai-kémiai tulajdonságait.

Másik ismert példa az eltérő tulajdonságokra transz- és a cisz-diammin-dikloro-platina(II) esete. A két izomer közül a cisz-módosulatot (ún. ciszplatin, rövidítve: CDDP) kemoterápiás gyógyszerként alkalmazzák, míg a transz izomer biológiai aktivitást nem mutat. Bár a vegyület tulajdonságait M. Peyrone 1845-ben írta le, feltételezett szerkezetét Werner az általa kidolgozott elmélet alapján adta meg 1893-ban. A cisz-módosulat biológiai aktivitását 1965-ben B. Rosenberg és munkatársai fedezték fel¹, és kimutatták, hogy az *Escherichia coli* baktérium sejtosztódását akadályozzák.² Nemsokára az is kiderült, hogy a ciszplatin nemcsak a baktériumok osztódását befolyásolja, hanem patkányokban a szarkómasejtek tömegének növekedését is hatékonyan akadályozza.³ Gyógyszerként való alkalmazását petefészek- és hererák kezelésére 1978-ban engedélyezték.⁴ Azaz az 1845-ben már ismert vegyület gyakorlati alkalmazására több mint egy évszázadot kellett várni!

Az elmúlt időszakban számtalan komplex vegyületet állítottak elő. A Scopus adatbázisában mintegy 100 000 tudományos publikációban fordulnak elő a koordinációs vegyület (coordination compound) és a fémkomplex (metal complexes) kulcsszavak csak a 2011 és 2014 közötti időszakban. A tudományos

publikációk nagy száma a vegyületcsoport jelentőségére utal. A fémkomplexe-
ket széleskörűen alkalmazzák az iparban, pl. katalizátorokként⁵, de jelentős sze-
repet játszanak a biokémiai kutatásokban és gyógyszerkutatásban⁶ is.

Az Újvidéki Egyetem Természettudományi Karán V. M. Leovac tanár úr és
kutatócsoportja majd fél évszázada foglalkozik feltételezett biológiai aktivitás-
sal rendelkező szerves fémkomplexek szintézisével és szerkezeti jellemzésével.
A kutatások eredménye több mint 150 tudományos publikációban jelent meg,
amelyeket több mint ezerszer idéztek világszerte. E kutatócsoport vezetését vet-
tem át a tanár úr nyugdíjba vonulásakor. Most legújabb eredményeinkről szeret-
nék dióhéjban beszámolni.

Vizsgálataink a 2011–2014-es időszakban elsősorban az új vegyületek szer-
kezete és biológiai aktivitása közötti összefüggések pontosabb megismerésére,
megértésére irányulnak.

A ligandumok kiválasztásánál első szempont azok potenciális biológiai ak-
tivitása, illetve fiziológiai hatása. Központi atomként élettani jelentőséggel bíró
mikroelemek szolgálnak: leggyakrabban réz-, nickel-, kobalt- és cinkvegyüle-
tekkel dolgozunk. Ahhoz, hogy megérthessük, mely tényezők befolyásolják a
komplekképződést és a keletkezett vegyületek szerkezetét, a reakcióelegy kom-
ponenseit egyesével, módszeresen változtatva vegyületesorozatokat próbálunk
szintetizálni. Egyúttal azt is vizsgáljuk, hogyan hat a fémionhoz tartozó anion,
illetve az oldószer cseréje, az oldat pH-értéke, a hőmérséklet és egyéb kísérleti
tényezők a reakció lefolyására.

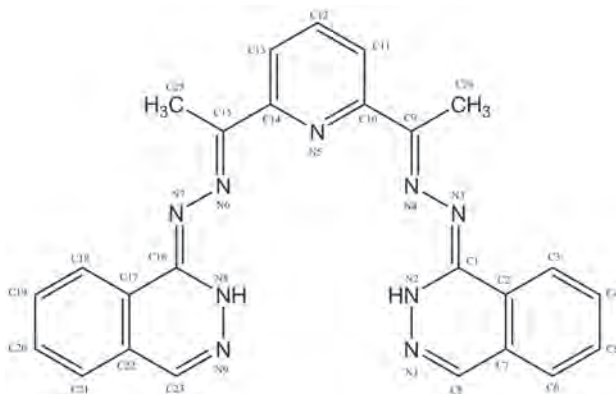
A keletkezett vegyületek szerkezetének meghatározása lehetőség szerint
egykristály röntgendiffrakció segítségével történik, kiegészítve spektroszkópiai
szerkezetmeghatározási, főként infravörös spektroszkópiai (IR) módszerekkel.
A keletkezett termékek összetételét elemanalízissel ellenőrizzük. Ugyanis elő-
fordulhat, hogy bár a kiválasztott kristály diffrakciós képéből meghatároztuk
mind a rács, mind a molekula teljes szerkezetét a szilárd fázisban, a szintetizált
minta nem homogén és/vagy a szintézis nem reprodukálható. Csak a megbíz-
hatóan reprodukálható szintézis folyamán kapott termékek biológiai aktivitása
meghatározásának van értelme. Ebben az esetben a termoanalitikai vizsgálatok-
nak is kiemelkedő jelentősége van, ugyanis a vegyületek termikus stabilitása
meghatározó tényező lehet azok gyakorlati alkalmazhatóságában.

Egyik újabb kutatásunkban egy már régóta ismert és vérnyomáscsökkentő-
ként alkalmazott gyógyszer, a hidralazin (Hydralazine©, Hz) származéka szol-
gált ligandumként, amelyet a következő módon állítottunk elő⁷:

1-Hidrazinoftalazin hidrokloridot (5 mmol, 1.00 g) oldottunk 30 cm³ me-
tanol és 5 cm³ desztillált víz elegyében enyhe melegítés közben. Az oldathoz
2,6-diacetilpiridin metanolos oldatát csepegtettük (2.5 mmol, 0.41 g; 10 cm³). A
reakcióelegyet 30 perc refluxáltatás után szobahőmérsékletre hűtöttük, miköz-

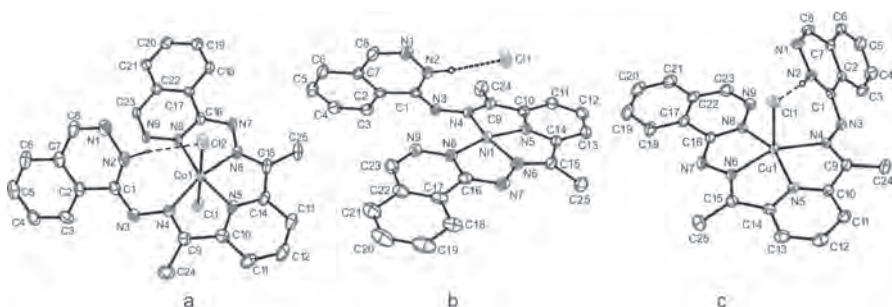
ben narancsszínű amorf csapadék keletkezett. A csapadékot szűrtük, metanollal mostuk, és levegőn szárítottuk.

A ligandum, bis(ftalazin-1-hidrazon)-2,6-diacetilpiridin, (Hz_2DAP) szerkezetét az 1. ábra mutatja.

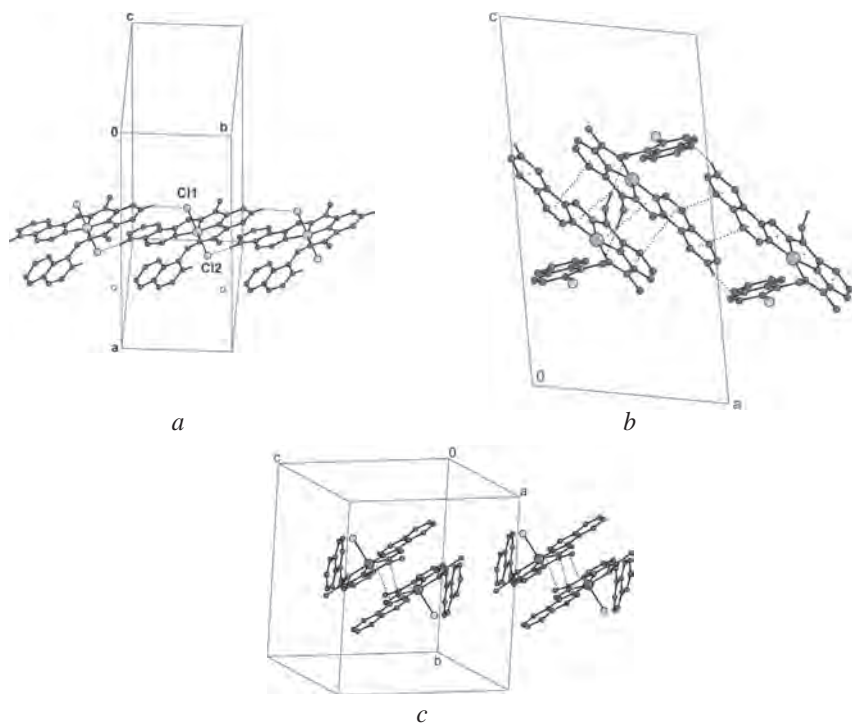


1. ábra. A ligandum (Hz_2DAP) szerkezete

A komplexek szintéziséhez Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} és Zn^{II} acetátot alkalmaztunk. Bár a ligandum 7 nitrogén donor atomot tartalmaz, térbeni elhelyezkedésük miatt csak négyfogú ligandumként koordinálódik. Emellett az N2 és N8 nitrogén atomokhoz savas proton csatlakozik. Az acetátion mint bázis elősegíti a ligandum deprotonálódását, így a fémionok a deprotonált ligandummal reagálva a következő összetételű komplexek keletkezése közben reagálnak: $[\text{Co}(\text{Hz}_2\text{DAP-H})\text{Cl}_2] \cdot \text{MeOH}$, **a**, $[\text{Ni}(\text{Hz}_2\text{DAP-H})\text{Cl}] \cdot \text{MeOH}$, **b**, $[\text{Cu}(\text{Hz}_2\text{DAP-H})\text{Cl}]$, **c**, $[\text{Zn}(\text{Hz}_2\text{DAP-2H})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, **d**. Az első három vegyület molekulászerkezetét a 2. ábra szemlélteti. A molekulák elhelyezkedését a kristályrács elemi cellájában a 3. ábra mutatja.



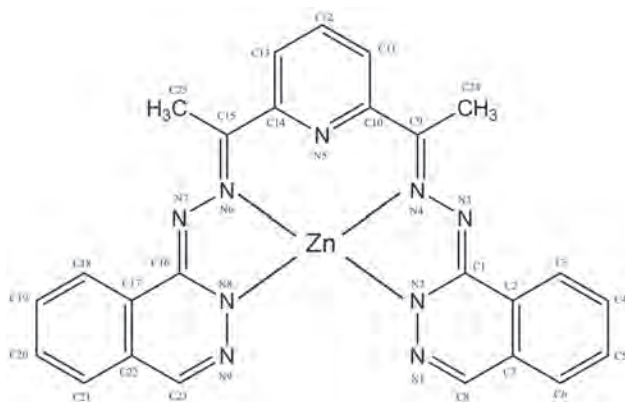
2. ábra. Az **a**, **b** és **c** vegyületek molekulászerkezete a megfelelő atomszámozással. A könnyebb áttekinthetőség kedvéért a hidrogénatomokat nem ábrázoltuk



3. ábra. Az **a**, **b** és **c** vegyületek molekuláinak térbeli elhelyezkedése a kristályrácsban

Annak ellenére, hogy a kísérleti feltételek azonosak voltak, a keletkezett vegyületek kristály- és molekulaszervezete lényegesen eltérő. Azaz a koordináció a Hz_2DAP ligandummal kizárólag a központi fémiontól függ. Noha a szintézishez fém-acetátokat alkalmaztunk, a keletkezett komplex vegyületekben acetátion nem található, csak a ligandum deprotonációját segíti elő. Az **a** vegyületben kettő, a **c**-ben egy kloridion koordinálódik a központi atomhoz. A **b** vegyületben a kloridion koordinációja elmarad, ellenionként a molekula töltéssemlegességét biztosítja.

A cink-komplexet, **d**, nem sikerült megfelelő egykristály formában izolálni, így szerkezetének meghatározásában az elemanalízis és az IR-spektrometria mellett jelentős szerepet játszottak a tömegspektrométerrel (MS) csatolt termogravimetriás (TG) vizsgálatok. Ezek alapján a **d** komplex feltételezett szerkezetét a 4. ábra szemlélteti. Azaz, míg az **a** – **c** komplexek esetében a ligandum egyszeresen deprotonált formában koordinálódik, a cink-komplex semleges, ún. belső komplexet képez, feltehetőleg síknégyzetes elrendeződéssel a központi cinkatom körül.

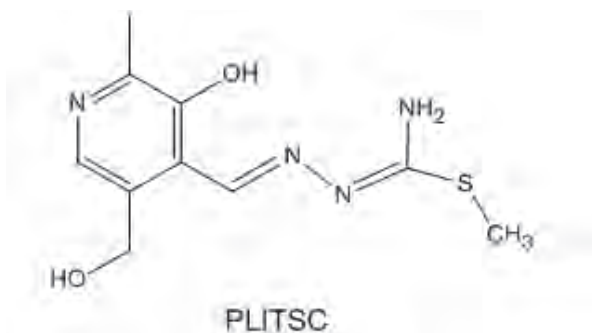


4. ábra. A cink-komplex, *d*, feltételezett szerkezete

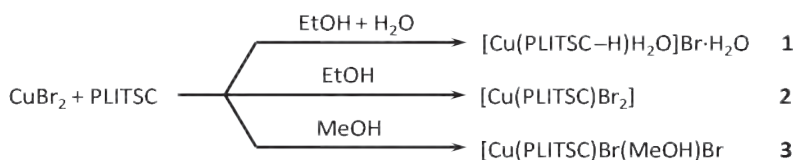
Ahogy az várható volt, a különböző központi atomot tartalmazó, lényegesen eltérő molekula- és kristályszerkezetű vegyületek antimikrobiális aktivitása is lényegesen különbözik, míg a ligandum antimikrobiális hatása elhanyagolható. A Ni^{II} , Co^{III} és Cu^{II} komplexek jelentős mértékben gátolják az *Escherichia coli*, a *Staphylococcus aureus* és a *Micrococcus lysodeikticus* baktériumok szaporodását. Hatásuk a központi atomtól függően a következő sorrendben csökken: $\text{ion Co}^{\text{III}} > \text{Cu}^{\text{II}} > \text{Ni}^{\text{II}} \gg \text{Zn}^{\text{II}}$, amelyet a fémion körüli térbeli elrendeződés és az eltérő számú koordinált klorid ion is befolyásolhat. A komplexek nem gátolják a gombák szaporodását. Sőt, a cink-komplex a *Candida albicans* szaporodását elősegíti.

Említésre méltó, hogy egy másik hidralazin-származék teljesen más antimikrobiális mintát követ⁸: a ligandum jelentős gombaölő hatással rendelkezik, ami a komplexképződés hatására növekszik. Egy előbbi munkánk során viszont azt találtuk, hogy a ligandum antimikrobiális hatását a komplexképződés jelentős mértékben csökkenti.⁹ Mindezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a vegyületek biológiai aktivitását számtalan tényező befolyásolja, és a tényezők felismerése és rendszerezése még nagyon sok kísérleti munkát igényel.

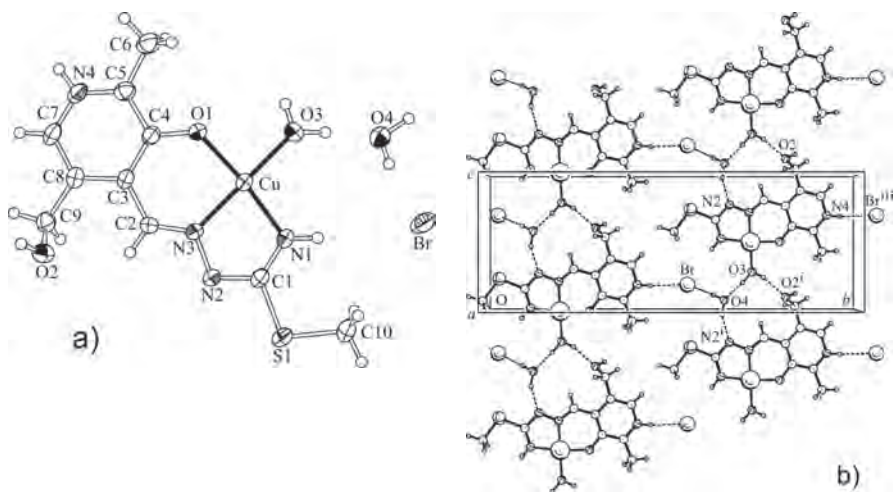
A következő példával azt szeretném bemutatni, hogy a reakció körülményeinek megváltoztatása hogyan hat ki a keletkezett termékek szerkezetére és/vagy összetételére. A B_6 vitamin egyik alakja, a piridoxal, érdekes kémiai, szerkezeti és biológiai tulajdonságainak köszönhetően gyakran kerül a kutatók érdeklődési körébe. Származéka, a piridoxál S-metil-isotiosemikarbazon, PLITSC (5. ábra), réz(II)-bromiddal a reakciófeltételektől függően különböző komplexeket képez¹⁰, ahogyan azt a 6. ábra mutatja.



5. ábra. A PLITSC ligandum szerkezete

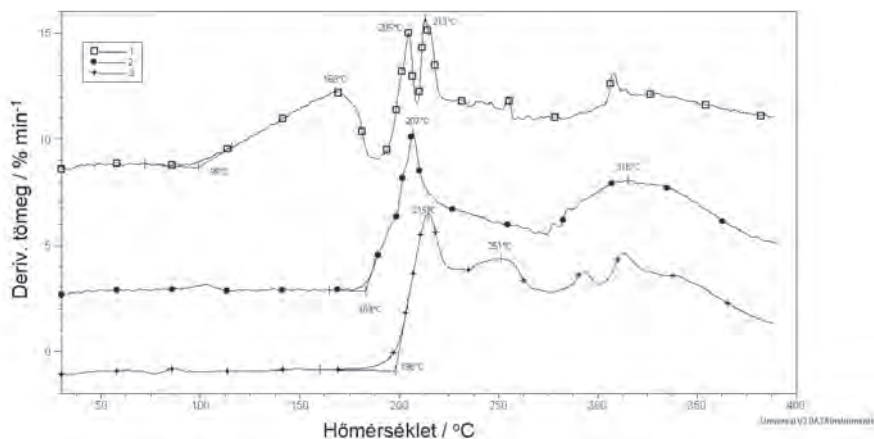
6. ábra. A kísérleti feltételek hatása a CuBr_2 és a PLITSC közötti reakcióban keletkező termék összetételére

A PLITSC hidroxil-csoportjai savas protont tartalmaznak. Amennyiben a réz(II)-bromidot és a PLITSC-t 80% etanol (EtOH) és 20% víz elegyében reagáltatjuk, a háromfogú, ONN atomokon keresztül koordinálódó ligandum egyszerűen deprotonált formában kapcsolódik a központi atomhoz. Így egyszerűen pozitív töltésű komplex kation keletkezik, amelyben a réz(II) ion körüli síknégyszetes térbeli szerkezet egy vízmolekula koordinációjával alakul ki. A komplex kationhoz tartozó bromid ellenion a külső koordinációs szférában található. A vegyület egy molekula krizsályvízzel kristályosodik. A komplex molekulaszervezetét a 7a ábra mutatja, míg a 7b ábrán a molekulák elrendeződését ábrázoltuk a kristályrácsban.



7. ábra. Az **1** komplex molekulaszervezete (a)
és a molekulák elrendeződése a kristályrácsban (b)

Ha az előbbi reakciót tiszta etanolban (EtOH) végezzük, a ligandum deprotonációja elmarad, és a síknégyzetes elrendeződés helyett négyzetes-piramis szerkezet alakul ki mindkét bromidion koordinációjával (**2**). Metanolban (MeOH) is hasonló térbeli elrendeződés alakul ki a Cu(II) ion körül, viszont az egyik bromidiont MeOH molekula helyettesíti. A két utóbbi vegyület szerkezetének meghatározásához az egykristály diffrakciós módszert nem tudtuk alkalmazni, mert nem sikerült megfelelő minőségű kristályt növeszteni. Így szerkezetükre a szokásos spektroszkópia módszerek mellett a vezetőképességi és mágneses szuszeptibilitási adatokat felhasználva következtettünk. A **2** és a **3** komplex termikus viselkedése szintén alátámasztja a feltételezett szerkezet helyességét. Míg az **1** vegyület derivatív termogravimetriás (DTG) görbéje lényegesen eltérő, addig a **2** és a **3** vegyületek esetében a DTG-görbék nagyon hasonló bomlási folyamatra utalnak (8. ábra). Ugyanis a tárolás során valószínűleg az MeOH elpárolog, így már a két utóbbi vegyület összetétele is azonosá válik. Viszont a lényegesen jobban tagozódó DTG-görbe a **3** komplex eltérő kristályszerkezetére utal. Frissen szintetizált vegyület esetében az MeOH kb. 150 °C körül „kirobban”. Így, bár a mennyisége termogravimetriás méréssel nem határozható meg, alátámasztja az MeOH jelenlétét a kristályos anyagban, valószínűleg a rézionhoz koordinálva.



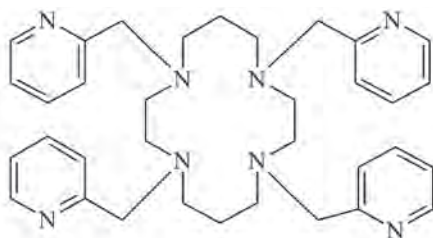
8. ábra. Az **1**, **2** és **3** vegyületek DTG-görbéi

A makrociklusos vegyületek olyan gyűrűs vegyületek, amelyek gyűrűje 12 vagy annál több atomot tartalmaz. Makrociklusos vegyület például a profirin, amely a hemoglobinban a *hem* alapját képezi. A hemoglobin a vörösvérsejtek fő alkotója, ami vastartalmú hemből és fehérjerészből (globin) áll. A hemoglobin molekula *hem* része koordinálja a vas(II) iont, és az oxigén reverzibilis megkötésére szolgál. A makrociklusos fémkomplexek jelentősége többek között éppen abban rejlik, hogy szelektíven ismernek fel semleges molekulákat éppúgy, mint kationokat vagy anionokat.¹¹

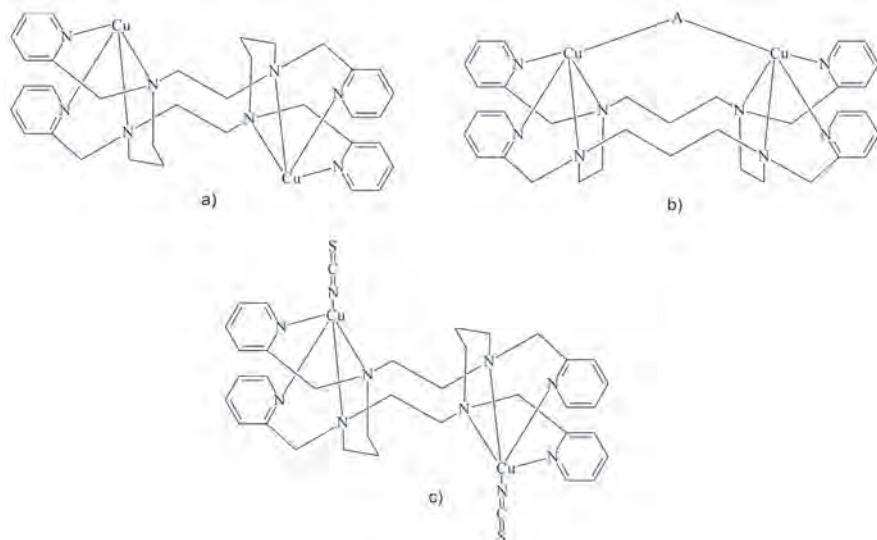
A következő munkánkban a N,N',N'',N'''-tetrakis-(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán, *tpmc*, (9. ábra) lignadum kétmagvú réz(II)-komplexeinek citotoxicitása és szerkezete közötti összefüggést vizsgáltuk humán cervix adenocarcinoma (HeLa), humán melanoma (Fem-x) és vastagbél tumoros (LS174) sejtvonalakon.¹² A komplexek szerkezeti képletét a következőképpen adhatjuk meg: $[\text{Cu}_2\text{tpmc}](\text{ClO}_4)_4$ (**I**), $[\text{Cu}_2(\text{X})\text{tpmc}](\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, X = F⁻, n = 0 (**II**), X = Cl⁻, n = 1 (**III**), X = Br⁻, n = 0 (**IV**), X = I⁻, n = 1 (**V**), X = NO₂⁻, n = 0 (**VI**), $[\text{Cu}_2(\text{NCS})_2\text{tpmc}](\text{ClO}_4)_2$ (**VII**), míg szerkezetüket a 10. ábra mutatja.

Azt találtuk, hogy a vegyületek citotoxicitása jelentős, bár elmarad a ciszplatinhoz (CDDP) viszonyítva. Maga a ligandum nem okoz sejtpusztulást.

Érdekes összefüggésre figyeltünk fel a vegyületek termikus stabilitása és citotoxicitása között. A **II** – **VII** vegyületek termikus stabilitása összhangban van a HeLa sejtvonallal szembeni sejtburjánzást gátló hatással, valamint a komplexek vizes oldatban mért stabilitási állandók értékével.



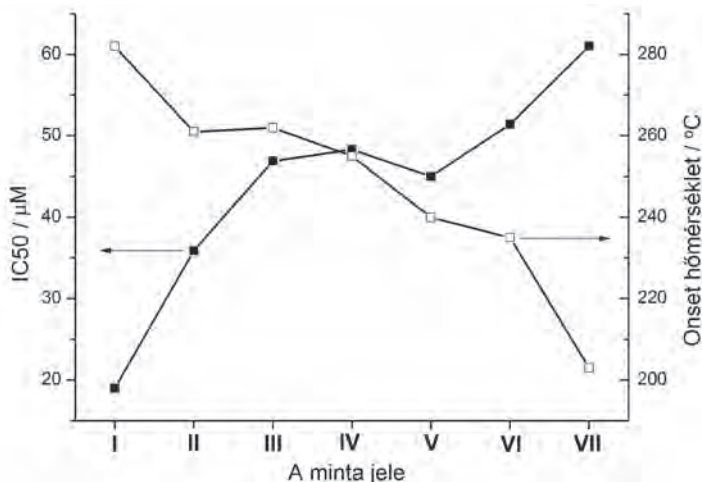
9. ábra. A tpmc ligandum szerkezete

10. ábra. A komplexek szerkezete a) az **I** vegyület b) a **II** – **VI** és c) a **VII** vegyület szerkezete

Legkifejezettebb citotoxicitása minden vizsgált sejtvonallal szemben az **I** vegyületnek van, azaz a $[\text{Cu}_2\text{tpmc}](\text{ClO}_4)_4$ komplexnek, amelyben a központi atom csak a makrociklusos ligandumhoz kapcsolódik. A nitrition társ-ligandumot tartalmazó **VI** komplex majdnem olyan erős ráksejt-citotoxicitást mutatott a vastagbél-tumoros (LS174) sejtvonalra nézve, mint a legmagasabb sejtelhalást okozó **I**. Az **I** vegyület kiemelkedően magas termikus stabilitása és fokozott citotoxicitása feltehetőleg a komplex ionon belüli elektromos töltésseloszlásnak és a térbeli tényezők együttes hatásának következménye. A **II** – **VI** komplexekben ui. egy anion társ-ligandumként koordinálódik és hídként köti össze a két réz(II) központot. Az anion koordinációja következtében a komplex kation töltése csökken, és töltésseloszlása a társ-ligandum elektronszerkezetétől/elektronegativitásától függően változik. Így valószínű, hogy a töltésseloszlás befolyásolja

a vegyületek burjánzásgátló hatását is. Ezenfelül a hídként viselkedő anion az **I** és a **VII** molekula szék konformációját kád formává alakítja. A **VII**-ben egy-egy NCS⁻ ion koordinálódik *transz* helyzetben a réz(II) ionokhoz.

A termikus stabilitás és a komplexek stabilitási állandója a **II** – **VII** vegyületekben összhangban van a Lewis-féle sav-bázis elmélet Pearson-féle értelmezésével (HSAB principle^{13,14}). A csökkenő termikus stabilitással a vegyületek HeLa sejtvonallal szembeni citotoxicitása is csökken (11. ábra). Ez a megfigyelés a molekulák térbeli konfigurációjának jelentőségére utal a célsejtekkel való kölcsönhatás során. **I**-hez viszonyítva a vegyületek a másik két sejtvonallal szemben jóval alacsonyabb citotoxicitást mutatnak. Kivételt csak a **VI** vegyület képez, amelynek az LS174 sejtvonallal az **I**-vel azonos nagyságrendű a citotoxicitása.



11. ábra. A vegyületek citotoxicitása és termikus stabilitása közötti összefüggés*

ÖSSZEGZÉS

A fémkomplexek jelentős szerepet játszanak a biokémiai és gyógyszerkutatásban. Komplexképződés hatására lényegesen módosulhat a ligandum biológiai aktivitása. Ugyanakkor a biofémek felvétele a szervezetben a megfelelő komplexekből rendszerint lassú folyamat, ami biztosítja optimális adagolásuk feltételeit. Ahhoz, hogy jobban megértsük a vegyületek szerkezete és feltételezett biológiai hatása közötti összefüggéseket, ismert szerkezetű vegyületsorozatok készítésére van szükség. Ez rendszerint nem egyszerű feladat, mert nemcsak

* IC50: félhatásos gátló koncentráció – a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció. Minél nagyobb az IC50 értéke, annál alacsonyabb a hatóanyag hatása.

a reagáló komponensek tulajdonságai szabják meg a reakció végtermékét, hanem a kísérleti feltételek (oldószer, pH, hőmérséklet stb.) is jelentős mértékben befolyásolhatják a keletkezett vegyületek összetételét és/vagy szerkezetét. Igen gyakran nagyon kis szerkezeti/összetételbeli változás jelentősen módosítja a vegyület hatását a szervezetben lejátszódó biológiai, fiziológiai és biokémiai folyamatokra. A munkában saját tapasztalataim alapján igyekeztem néhányat bemutatni ezekből a bonyolult kölcsönhatásokból.

IRODALOM

- 1 B. Rosenberg, L. Van Camp, T. Krigas. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 205 (1965) No 4972: 698–699.
- 2 B. Rosenberg, L. Van Camp, E. B. Grimley, A. J. Thomson. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum(IV) complexes. *J Biol Chem* 242 (1967) 1347–52.
- 3 B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosko, V. H. Mansour. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature* 222 (1969) No 5191: 385–6.
- 4 Approval Summary for cisplatin for Metastatic ovarian tumors. FDA Oncology Tools. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 19 December 1978.
- 5 J. Hagen, *Industrial Catalysis, A Practical Approach*, 2006 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany
- 6 Advanced information on the Nobel Prize in Chemistry 2001, The Royal Swedish Academy of Sciences: Catalytic asymmetric synthesis; <http://www.kva.se/>
- 7 B. Holló, J. Magyari, V. Živković-Radovanović, G. Vučković, Z. D. Tomić, I. M. Szilágyi, G. Pokol, K. Mészáros Szécsényi. Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of bis(phthalazine-1-hydrazone)-2,6-diacetylpyridine and its complexes with Co^{III} , Ni^{II} , Cu^{II} and Zn^{II} . *Polyhedron* 80 (2014) 142–150.
- 8 E. N. Nfor, A. Husian, F. Majoumo-Mbe, I. N. Njah, O. E. Offiong, S. A. Bourne. Synthesis, crystal structure and antifungal activity of a Ni(II) complex of a new hydrazone derived from antihypertensive drug hydralazine hydrochloride. *Polyhedron* 63 (2013) 207–13.
- 9 B. Holló, M. V. Rodić, Lj. S. Vojinović-Ješić, V. Živković-Radovanović, G. Vučković, V. M. Leovaca, K. Mészáros Szécsényi. Crystal structure, thermal behavior, and microbiological activity of a thiosemicarbazide-type ligand and its cobalt complexes. *J Therm Anal Calorim.* 116 (2014) 655–62.
- 10 V. M. Leovac, Lj. S. Vojinović-Ješić, S. A. Ivković, M. V. Rodić, Lj. S. Jovanović, B. Holló, K. Mészáros Szécsényi. Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 60. Reactions of copper(II) bromide with pyridoxal S-methylisothiosemicarbazone (PLITSC). Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{PLITSC-H})\text{H}_2\text{O}] \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$. *J Serb Chem Soc.* 79 (2014) 291–302.
- 11 H. Zafar, A. Kareema, A. Sherwani, O. Mohammad, T. A. Khan. Synthesis, characterization and biological studies of homo and hetero-binuclear 13-membered pentaaza bis (macrocyclic) complexes. *J Mol Struct.* 1079 (2015) 337–46.

- ¹² S. B. Tanasković, M. Antonijević-Nikolić, B. Barta Holló, B. Dražić, T. Stanojković, K. Mészáros Szécsényi, G. Vučković. Correlations between the in vitro antiproliferative activity, structure and thermal stability of some macrocyclic dinuclear Cu(II) complexes. *J Serb Chem Soc.* 79 (2014) 1–18.
- ¹³ R. G. Pearson. Recent advances in the concept of hard and soft acids and bases. *J Chem Educ.* 64 (1987) 561–68.
- ¹⁴ B. Holló, Z. D. Tomić, P. Pogány, A. Kovács, V. M. Leovac, K. Mészáros Szécsényi. Transition metal complexes with pyrazole-based ligands. Part 28. Synthesis, structural, DFT and thermal studies of cadmium(II) halides and zinc(II) chloride complexes with 3,5-dimethylpyrazole-1-carboxamide. *Polyhedron*, 28 (2009) 3881–89.

Our Current Research in Coordination Chemistry

The chemistry of pyrazoles and their coordination compounds are an intriguing research field due to their wide range of applicability. As the number of pathogens resistant to widely used antibiotics is constantly growing, finding new compounds with a wide spectrum of antimicrobial activity but with low toxicity toward normal cells is a challenging task. However, without understanding the true nature of the reactions affecting the biological activity it is difficult to design new structures with the expected properties.

Coordination of biological active ligands with metal ions often alters the activity that may be enhanced or decreased by complex formation. Therefore, synthesis and characterization of coordination compounds with potentially bioactive ligands could provide useful data for better understanding the structure-properties relationships.

Key words: coordination compounds, biological activity, structure-properties relationships

Najnoviji rezultati naših koordiniranih hemijskih istraživanja

Ispitivanje derivata pirazola i njihovih koordinacionih jedinjenja, zahvaljujući širokoj primenljivosti, pruža obećavajuću istraživačku oblast. Kako se broj rezistentnih patogena na često primenjivane antibiotike neprekidno povećava pronalaženje novih antimikrobijalnih jedinjenja sa širokim spektrom delovanja, koji pri tome nisu toksična za zdrave ćelije, je zadatak sa velikim izazovom. Međutim, bez razumevanja reakcija povezana sa biološkom aktivnošću bilo bi teško projektovati jedinjenja nove strukture sa određenim svojstvima.

Koordinacija metalnih jona sa ligandima koji poseduju biološku aktivnost vrlo često modifikuje njihov fiziološki efekat koji se može kako smanjiti tako i povećati zbog kompleksiranja. Zbog toga sinteza i karakterizacija koordinacionih jedinjenja sa ligandima potencijalne biološke aktivnosti može dati

podatke koji doprinose boljem razumevanju povezanosti između strukture i određene funkcije.

Ključne reči: koordinaciona jedinjenja, biološka aktivnost, povezanost strukture i funkcije

Beérkezés időpontja: 2014. 10. 25.

Közlésre elfogadva: 2014. 11. 30.