

## POVZETEK

Sinteza in karakterizacija organokovinskih kompleksov je v zadnjih desetletjih dobila velik pomen, saj se tovrstni kompleksi vse pogosteje uporabljajo kot katalizatorji pri kemijskih reakcijah. Poleg tega ponujajo biološko aktivne organokovinske spojine nov pristop pri načrtovanju zdravilnih učinkovin, ki bi lahko pripomogle k izboljšanju terapevtskih in zmanjšanju neželenih stranskih učinkov.

Prek *orto*-C–H aktivacije C2-(hetero)aril substituiranih kinazolinskih derivatov smo z  $[\text{RuX}_2(p\text{-cimen})]_2$  v MeOH ob prisotnosti KOAc kot baze sintetizirali knjižnico novih C,N-organorutenijevih(II) kompleksov. Pri reakciji ciklorutenacije je v začetni stopnji potekla hitra tvorba treh rutenijevih(II) kompleksov. Sledila je reakcija z dvoveznim C,N-kinazolinskim ligandom, pri kateri je nastal najprej kinetično ugodnejši analog  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-OAc}$ , ki se je tekom reakcije pretvoril v termodinamsko stabilnejši kompleks  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-Cl}$ . Pokazali smo, da je ciklorutenacija ravnotežen proces, saj se je dodatek presežne množine KOAc odražal v ravnotežnem razmerju reaktantov in produktov. Poleg omenjenega smo pokazali, da poteče reakcija ciklorutenacije C,N-kinazolinskih ligandov uspešno tudi v 1,4-dioksanu in da je reakcija ob prisotnosti AcOH pospešena.

S podrobno študijo reaktivnosti 2-arilkinazolinskih halidorutenaciklov pri reakciji ariliranja smo pokazali, da karboksilatni ligand vpliva ugodno tudi na oksidativno adicijo aril halida na rutenjev(II) center, saj poteče reakcija prek rutenijevega(II) acetato kompleksa kot ključnega intermediata. Reakcija ariliranja je bila ob prisotnosti AcOH dodatno pospešena. Nadaljnje študije so pokazale, da poteče oksidativna adicija prek enoelektronske prenosne cepitve vezi C–X (X = Br, Cl, I) in da je za elektronsko bogate *para*-substituirane aril halide oksidativna adicija hitrostno določujoča stopnja reakcije ariliranja C,N-organorutenijevih(II) kinazolinskih kompleksov. Dokazali smo tudi, da nastaja v reakcijski zmesi med procesom ariliranja bromidni anion, ki povzroča izmenjavo ligandov  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-Cl}$  in/ali  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-OAc}$  kompleksov, pri čemer se tvori za nadaljnjo funkcionalizacijo manj reaktiven  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-Br}$  analog *in situ*.

Neposredno *orto*-C–H ariliranje C2-(hetero)aril substituiranih kinazolinskih derivatov z aril bromidi smo izvedli v 1,4-dioksanu pri 120 °C z uporabo katalitskega sistema  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2/\text{PCCA}/\text{PPh}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ . Z nadaljnjimi eksperimenti smo pokazali, da elektron privlačne in elektron donorske funkcionalne skupine, ki so prisotne na *para*-mestu fenilnega obroča C2 substituiranih kinazolinskih derivatov, nimajo bistvenega vpliva na proces neposredne katalitske C–H funkcionalizacije.

Z rentgensko strukturno analizo smo potrdili predvidene strukture prvih znanih *C,N*-organorutenijevih(II) kinazolinskih kompleksov, pri katerih je kinazolinski skelet na rutenijev(II) center vezan prek dušikovega N3 atoma. Gre tudi za prvi primer tovrstnih kompleksov, kjer je kinazolinski ligand na kovinski center vezan prek direktne vezi Ru<sup>II</sup>-ogljik.

*C,N*-organorutenijev(II) kinazolinske komplekse smo biološko ovrednotili. Pokazali smo, da deluje *C,N*-organorutenijev(II) 2-(tiofen-3-il)kinazolinski kompleks **4s** selektivno citotoksično na levkemične celice in omenjenemu kompleksu določili srednjo zaviralno koncentracijo, ki je znašala 2 μM.

**Ključne besede:** kinazolini, *C,N*-organorutenijevi(II) kinazolinski kompleksi, *orto*-C–H ariliranje, selektivna citotoksičnost.