

## **Az OTKA 75783K (Nemhem-vastartalmú modellek előállítása és gyakorlati alkalmazásai) című pályázat záró beszámolója**

A természetben számos réz-, mangán- és vastartalmú enzim ismeretes, melyek többsége funkcióját tekintve az élő szervezetek számára nélkülözhetetlen dioxigén megkötésében, aktiválásában és a belőlük levezethető, élőlények számára káros szuperoxid gyök és  $H_2O_2$  detoxikálásában vesznek részt. Ezen metalloenzimek funkciójukat tekintve az oxidoreduktázok csoportjába sorolhatóak. Közös jellemzőjük, hogy az alapállapotban inert dioxigén megkötése és aktiválása reaktív, többnyire nagyvegyértékű intermediereken keresztül valósul meg (pl. alkilperoxidok, hidro-peroxidok, fém-oxo és peroxo speciesek). Ezen részecskék felelősek az enzimfolyamatok által katalizált folyamatok lejátszódásáért, melyek eltérő mechanizmus szerint játszódhatnak le (pl. hidrogén absztrakció, hidroxilezés, oxigén transzfer stb.).

Célul tűztük ki az enzimfolyamatok során kialakuló reaktív intermedierek kimutatását, spektroszkópiai jellemzését, valamint a fenti rendszereket jól leíró, könnyen kezelhető, bioszervetlen modellrendszerek tervezését, előállítását. Ezen rendszerek metodikailag egyszerűen előállítható szerkezeti és működési modellek segítségével próbálják felderíteni az aktív helyen, a fémion koordinációs övezetében lejátszódó folyamatokat és az aktív centrum spektroszkópiai viselkedését. A modellreakciók vizsgálata egyrészt az életfolyamatok modellezésére irányuló alapkutató, másrészt arra is lehetőséget nyújthat, hogy olyan un. bioutánzó („bio-inspired”) reakciókat dolgozzunk ki, melyeknek széleskörű gyakorlati alkalmazása is lehetséges (növényvédelem, környezetvédelem, szerves vegyipar, gyógyszeripar...).

A modellezni kívánt enzimek szintetikus modelljeinek előállításához újszerű két- illetve háromfogú 2-3 N, illetve 3N,  $O_{\text{karboxil}}$  donortomokat tartalmazó ligandumokat, valamint 1 : 1, illetve 1 : 2 fém : ligandum összetételű réz-, vas-, mangán-, kobalt- és nikkeltartalmú komplexeket állítottunk elő, melyek szerkezetét különféle spektroszkópiai és mágneses mérésekkel, valamint röntgendiffrakcióval írtuk le. A ligandumok kiválasztásánál, tervezésénél az elsődleges szempont az volt, hogy segítségükkel a szintetikus modellrendszereink sztérikus és elektronikus viszonyait is tanulmányozni tudjuk. [1-4]

Kutatásaink négy fő csoportba sorolhatók.

(1) Az oxidoreduktázok családjába tartozó dioxigenáz enzimek közül a flavonol 2,4-dioxigenázra (FDO) [5-13] és a pirokatechin dioxigenázra [14-15] dolgoztunk ki szerkezeti és működési modelleket. A FDO réz-, mangán-, vagy vastartalmú metalloenzim, amely katalizálja az antioxidáns sajátosságokkal rendelkező flavonoidok heterociklikus gyűrűjének oxidatív hasítását termékként a megfelelő *O*-benzoil-szalicilsavat és szén-monoxidot eredményezve. Vizsgálatainkat a flavonollal izoelektronos 3-hidroxi, 4-oxokinolin lebontásáért felelős dioxigenázok modellezésére is kiterjesztettük. A pirokatechin dioxigenáz az aromás dioloknak a megfelelő dikarbonilvegyületté történő átalakulásáért felelős. Szerkezeti modellként három- (3N) és négyfogú ( $3N, O_{\text{karboxil}}$ ) ligandumokkal réz-, mangán-, kobalt-, nikkelt-, vas-flavonolát és réz-pirokatechinát komplexeket állítottunk elő [összeírás alatt], melyek jellemzése spektroszkópiai mérésekkel és röntgen diffrakcióval történt. Vizsgáltuk továbbá az előállított modellvegyületek oxigénezési reakcióját és a termékek azonosítása, valamint a reakciókinetikai mérések alapján javaslatot tettünk a reakciók mechanizmusára. A kapott eredmények környezetvédelmi szempontból is érdeklődésre tarthatnak számot, pl. a környezetre káros aromás vegyületek (PAH) lebontása kapcsán.

(2) A diréztartalmú pirokatechin oxidáz az 1,2-dihidroxi-benzol oxidációját katalizálja termékként 1,2-benzokinont és hidrogén-peroxidot eredményezve. Modellvegyületként egy illetve kétmagvú réz-pirokatechinát komplexeket állítottunk elő, és mint katalizátorokat, sikeresen alkalmaztuk a pirokatechin dioxigénnel történő oxidációs reakciójában [16-18]. A

háromfogú 3N donoratomokat tartalmazó izoindolin típusú ligandummal mü-hidroxo-diréz(II) komplexhez jutottunk, amely a pirokatechin oxidáz szerkezeti modelljének tekinthető. A kétfogú 2N donoratomokat tartalmazó izoindolin típusú ligandumokkal képzett 1:2 összetételű rézkomplexek segítségével pedig funkcionális pirokatechin oxidáz modellekhez jutottunk. Megállapítottuk, hogy ebben az esetben a modellreakciók során a komplex kettős hatást mutat, egyrészt redoxkatalizátorként, másrészt bázisként vesz részt a szubsztrát oxidációs reakciójában.

Az ACC oxidáz, mint etilénképző enzim funkcionális modelljeként vizsgáltuk az 1-aminociklopropán-1-karbonsav [(Salen)Fe(III)]- és [(N4Py)Fe(II)]-katalizált oxidációs reakcióját DMF-víz 3:1 arányú oldószerkeletében oxidálószerként H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-ot választva. A katalitikus reakció szelektívnek adódott, minden esetben az enzimatiszta útnak megfelelő etilén keletkezett. A katalitikus reakció elemi lépésének tisztázása végett vizsgáltuk az „in situ” körülmények között generált FeIV(salen)O gyökkation szubsztrátummal való reakcióját. A reakciókinetikai mérések és a kinetikus oldószer effektus (SIE) alapján javaslatot tettünk a reakció mechanizmusára, amely leginkább egy protoncsatolt elektrontranszferrel (PT-ET) írható le. Szubsztrátumként alifás és gyűrűs 1-amino-1-karboxilátokat választva, azt találtuk, hogy a fenti reakciók kétféle mechanizmus szerint játszódhatnak le: a ciklopropil-származék esetében a gyűrűbontás etilént, míg a többi esetben a karbonilvegyületek a dekarboxileződésen keresztül képződő ketiminek hidrolízisével írhatóak le. Megállapítható továbbá, hogy a reakció sebessége a gyűrűs származékok esetében egyenes arányban áll a gyűrű tagszámával.[19-21] A kapott eredményeket felhasználva a kísérleteinket kiterjesztettük más hem- és nemhem-vastartalmú rendszerekre is [összeírás alatt]. A vastartalmú rendszerek mellett réz-tartalmú rendszereket is vizsgáltunk. Az előállított réz-aminosav komplexek szerkezetének és redoxi sajátosságainak vizsgálatán keresztül javaslatot tettünk az oxidációs reakciók mechanizmusára [összeírás alatt].

(3) A mangántartalmú katalázok és a réz-, mangán-, nikkel-és vastartalmú szuperoxid dizmutázok (SOD) az élőlények számára káros H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> és szuperoxid gyök detoxikálásában vesznek részt. Egyszerű szintetikus komplexek felhasználásával biotáz kataláz [22-25] és SOD reakciókhoz jutottunk [26-29]. A háromfogú 3N donoratomokat tartalmazó izoindolin típusú ligandummal képzett 1 : 2 összetételű komplexek SOD aktivitását vizsgálva megállapítottuk, hogy a legnagyobb aktivitással a mangán(II)-, vas(II)- és réz(II)komplexek rendelkeznek valamint, hogy a komplexek redoxi sajátossága és az aktivitás között lineáris korreláció figyelhető meg. Nikkel és kobalt esetében SOD aktivitás nem volt megfigyelhető. A kapott eredmények nagyban hozzájárultak a nagyhatékonyságú oxidációs katalizátoraink tervezéséhez és kifejlesztéséhez is.

(4) Ebbe a csoportba az enzimfolyamatok során feltételezett intermedierek előállítása, spektroszkópiai vizsgálata, valamint az elkülönített köztitermékek reaktivitásának (O-transzfer, CH-, NH- aktiválás) vizsgálata tartozik. Ezen belül a vastartalmú modellek (metán monooxigenáz, MMO) területén értünk el sikereket. Ide sorolnám a Fe<sup>III</sup>OOR (H); Fe<sup>IV</sup>O és Fe<sup>III</sup>(O<sub>2</sub>)Fe<sup>III</sup> komplexek előállítását és részletes spektroszkópiai vizsgálatát [30-32]. A háromfogú 3N donoratomokat tartalmazó izoindolin típusú ligandummal képzett vas(II)komplex hidrogénperoxiddal való reakciójában szobahőmérsékleten is kimutatható Fe<sup>III</sup>(O<sub>2</sub>)Fe<sup>III</sup> intermedierhez jutottunk, amelynek karakterizálása (rRaman, EXAFS, ES-MS, UV-Vis) és képződési kinetikájának tanulmányozása után vizsgáltuk reaktivitását különböző oxidációs reakciókban (alkoholok, szulfidok, szénhidrogének). A kapott eredmények alapján javaslatot tettünk a fenti reakciókért felelős reaktív részecskékre [összeírás alatt].

Az OTKA támogatásával az elmúlt 4 évben 33 közlemény (összesített hatástényező 77.352), 51 előadás/poszter, 4 PhD disszertáció és több nívódíjas diploma született és a közeljövőben további publikációk megjelenésére számítunk.

1. B. Kripli; **J. Kaizer**, Á. Kupán; G. Speier, M. Giorgi: Crystal structure of 1,3-Bis(N-benzyl-2'-pyridylimino)isoindolin bromide monohydrate solvate, C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>5</sub>O. *Z. Krist.-New Cryst. Str.*, **224**, 2009, 47-48. IF: 0.221. #Refs = 1.
2. J.S. Pap; V. Bányai; D.S. Szilvási; **J. Kaizer**; G. Speier; M. Giorgi: Influence of meridional N3-ligands on supramolecular assembling and redox behavior of carboxylatocopper(II) complexes. *Inorg. Chem. Commun.*, **14**, 2011, 1767-1772. IF: 1.972, #Ref.: -.
3. J.S. Pap; B. Kripli; M. Giorgi; **J. Kaizer**; G. Speier: Redox properties of cobalt(II) complexes with isoindoline-based ligands. *Trans. Met. Chem.*, **36**, 2011, 481-487. IF: 1.022, #Ref.: .
4. J. S. Pap; M. Giorgi; **J. Kaizer**; G. Speier: Synthesis of a low-spin iron(III) complex from its high-spin iron(II) counterpart: what causes redox potentials that disobey the expected trends? *Inorg. Chem. Commun.*, **27**, 2013, 152-155. IF: 1.974. #Refs = -.
5. **J. Kaizer**; J. S. Pap; G. Speier: Metalloenzimek modellezése. *Magyar Kémikusok Lapja*, MKL. **LXIV**, 2009, 258-261. IF: -. #Refs = -.
6. G. Baráth; **J. Kaizer**; G. Speier: Kvercetináz enzimmodellek tanulmányozása. *Magyar Kémikusok Lapja*, MKL. **LXIV**, 2009, 301-302. IF: -. #Refs = -.
7. G. Baráth; **J. Kaizer**; G. Speier; L. Párkányi; E. Kuzmann; A. Vértes: One-metal two pathways on the carboxylate-enhanced, iron-containing quercetinase mimics. *Chem. Commun.*, 2009, 3630-3622. IF: 5.504. #Refs = 6.
8. G. Baráth; **J. Kaizer**; G. Speier: One Metal: two tales on iron-containing flavonol 2,4-dioxygenase mimics. *J. Biol. Inorg. Chem. Suppl.* **14**, 2009, 139. IF: 3.415. #Refs = 0.
9. J.S. Pap; **J. Kaizer**; G. Speier: Model systems for the CO-releasing flavonol 2,4-dioxygenase enzyme. *Coord. Chem. Rev.*, **13**, 2010, 227-230. IF: 10.018. #Refs = 6.
10. J. S. Pap; A. Matuz; G. Baráth; B. Kripli; M. Giorgi; G. Speier; **J. Kaizer**: Bio-inspired flavonol and quinolone dioxygenation by a non-heme iron catalyst modeling the action of flavonol and 3-hydroxy-4(1H)-quinolone 2,4-dioxygenases. *J. Inorg. Biochem.*, **108**, 2012, 15-21. IF: 3.354. #Refs = -.
11. G. Baráth; G. Rác; G. Speier; J.S. Pap; **J. Kaizer**; M. Giorgi: Crystal structure of [3-(N-methyl-2-pyridyl-N-hydroxymethyl-2-pyridyl)-aminopropionic acid](flavonolato)cobalt(III) chloride-water (1:2), [Co(C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)(C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>)]Cl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O. *Z. Krist.-New Cryst. Str.*, **226**, 2011, 414-416. IF: 0.278, #Ref.: -.
12. **J. Kaizer**; J.S. Pap; G. Speier: Copper Dioxygenases, In *Copper Oxygen Chemistry*; Wiley Series on Reactive Intermediates in Chemistry and Biology, Eds. K.D. Karlin and S. Itoh, Wiley, New York, 2011, p. 23-52.
13. J. Kaizer, J. S. Pap, G. Speier: Iron and manganese-containing flavonol 2,4-dioxygenase mimics, In *Biomimetics*; L. D. Pramatarova, Ed.; Intech, Open access publisher, Bulgaria, 2011, p. 29-42.
14. R. Csonka; **J. Kaizer**; G. Speier: Copper(I) chloride mediated C-H and C-C bond cleavage. *J. Biol. Inorg. Chem. Suppl.* **14**, 2009, 140. IF: 3.415. #Refs = 0.
15. T. Váradi; J. S. Pap; M. Giorgi; L. Párkányi; T. Csay; G. Speier; **J. Kaizer**: Iron(III) complexes with meridional ligands as functional models of intradiol-cleaving catechol dioxygenases. *Inorg. Chem.*, 2013, **ASAP**. IF: 4.601. #Refs = -.
16. Á. Kupán; **J. Kaizer**; G. Speier; M. Giorgi; M. Réglie; F. Pollreisz, Molecular structure and catechol oxidase activity of new copper(I) complexes with sterically crowded monodentate N-donor ligands, *J. Inorg. Biochem.*, **103**, 2009, 389-395. IF: 3.252. #Refs = 11.
17. T. Csay; B. Kripli; M. Giorgi; **J. Kaizer**; G. Speier: A flexible hydroxy-bridged dicopper complex as catechol oxidase mimic, *Inorg. Chem. Commun.* **254**, 2010, 781-793. IF: 1.974. #Refs = 3.
18. **J. Kaizer**; T. Csay; G. Speier; M. Giorgi: Dual activation process in a copper(II)oxoisoindoline-catalyzed catechol oxidation, *J. Mol. Catal.-A. Chem.*, **329**, 2010, 71-76. IF: 2.872. #Refs = 7.
19. G. Baráth; **J. Kaizer**; J.S. Pap; G. Speier; N. El Bakkali-Taheri; A.J. Simaan: Bio-inspired amino acid oxidation by a non-heme iron catalyst modeling the action of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid oxidase. *Chem. Commun.*, **46**, 2010, 7391-7393. IF: 5.787. #Refs = 0.
20. L. Brisson; N. El-Bakkali-Taheri, M. Giorgi; A. Fadel; **J. Kaizer**; M. Réglie; T. Tron; E.H. Ajandouz; A.J. Simaan: 1-Aminocyclopropane-1-carboxylic acid oxidase: Insight into cofactor binding from experimental and theoretical studies. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **17**, 2012, 939-949. IF: 3.289. #Refs = -.
21. S. Góger; D. Bogáth; G. Baráth; N. El-Bakkali-Taheri; A. J. Simaan; G. Speier; **J. Kaizer**: Bio-inspired Amino Acid Oxidation by a Non-heme Iron Catalyst. *J. Inorg. Biochem.*, 2013. **ASAP**. IF: 3.354. #Refs = -.
22. T. Csay, G. Baráth, B. Kripli, **J. Kaizer**, G. Speier: Synthesis and Catalase-like activity of manganese(II) complexes with isoindoline-based ligands, In *Insights into Coordination, Bioinorganic and Applied Inorganic Chemistry*; M. Melnik, P. Segl'a, M. Tatarko, Eds.; Slovak University of Technology Press, Bratislava, Vol. 9, 2009, 120-132.
23. **J. Kaizer**; B. Kripli; G. Speier; L. Párkányi: Synthesis, structure and catalase-like activity of a novel complex: dichloro[1,3-bis(2'-benzimidazolylimino)isoindoline]manganese(II). *Polyhedron*, **28**, 2009, 933-936. IF: 2.207. #Refs = 3.
24. T. Csay; **J. Kaizer**; G. Speier: TEMPO-activated manganese-based catalase mimics. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **96**, 2009, 35-41. IF: 0.557. #Refs = 1.
25. J.S. Pap; B. Horváth; G. Speier and J. Kaizer: Synthesis and Catalase-Like Activity of Dimanganese(III) Complexes with Phthalazine-Based Ligands. *Trans. Met. Chem.*, **36**, 2011, 603-609. IF: 1.022. #Refs = 0.

26. B. Kripli; G. Baráth; É. Balogh-Hergovich; M. Giorgi; A. Jalila Simaan; M. Réglie; L. Párkányi; J.S. Pap; **J. Kaizer**: Correlation between the SOD-like activity of hexacoordinate iron(II) complexes and their  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$  redox potentials. *Inorg. Chem. Commun.*, **14**, 2011, 205-209. IF: 1.972. #Refs = 3.
27. J.S. Pap; B. Kripli; T. Váradi; M. Giorgi; **J. Kaizer**; G. Speier: Comparison of the SOD-like Activity of Hexacoordinate Mn(II), Fe(II) and Ni(II) Complexes Having Isoindoline-Based Ligands. *J. Inorg. Biochem.*, **105**, 2011, 911-918. IF: 3.354, #Ref.: 3.
28. J.S. Pap; B. Kripli; V. Bányai; M. Giorgi; L. Korecz, T. Gajda; D. Árus; **J. Kaizer**; G. Speier: Tetra-, penta- and hexacoordinate Copper(II) complexes with N3 donor isoindoline-based ligands: characterization and SOD-like activity. *Inorg. Chim. Acta*, **376**, 2011, 158-169. IF: 1.846, #Ref.: 1.
29. J. S. Pap; B. Kripli; I. Bors; D. Bogáth; M. Giorgi; **J. Kaizer**; G. Speier: Transition metal complexes bearing flexible N3 or N3O donor ligands: reactivity toward superoxide radical anion and hydrogen peroxide. *J. Inorg. Biochem.*, **117**, 2012, 60-70. IF: 3.354. #Refs = -.
30. J.S. Pap; **J. Kaizer**; M. Giorgi; G. Speier: Molecular and electronic structure of a trinuclear oxo-centred iron(III) complex with trigonal bipyramidal metal sites. *Inorg. Chem. Commun.*, **13**, 2010, 1069-1073. IF: 1.974. #Refs = 0.
31. M. A. Cranswick; X. Shan; **J. Kaizer**; A. Stubna; E. Münck, L. Que Jr.: Effects of protonation on a diiron-peroxo intermediate relevant to oxygen activation by nonheme diiron enzymes. *J. Biol. Inorg. Chem. Suppl.* **14**, 2009, 151. IF: 3.415. #Refs = 0.
32. M. A. Cranswick; K. K. Meier; X. Shan; A. Stubna; **J. Kaizer**; M. P. Mehn; E. Münck; L. Que, Jr.: Protonation of a Peroxodiiron(III) Complex and Conversion to a Diiron(III/IV) Intermediate: Implications for Proton-Assisted O-O Bond Cleavage in Nonheme Diiron Enzymes. *Inorg. Chem.*, **51**, 2012, 10417-10426. IF: 4.601. #Refs = -.
33. I. Bors; J. Kaizer; J.S. Pap; G. Speier: Néhány szelénorganikus vegyület antioxidatív hatásának vizsgálata standardizált módszerekkel. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **118**, 2012, 17-21. IF: -. #Refs = -.