

Az OTKA PD 75360 pályázat záró beszámolója

Posztdoktori pályázatomban olyan metalloenzimek modellezését tűztem ki célul, amelyek képesek a dioxigén, vagy annak származékai (szuperoxid gyökanion, hidrogén-peroxid) szelektív reakcióinak elősegítésére az aktív helyükön kötött változatos fémionok segítségével. Mivel a tervezett keretösszeg 25%-os csökkentése csak erősen korlátozott mennyiségű vegyszer beszerzésére adott lehetőséget, olyan ligandumokat kerestem, amelyek már eleve rendelkezésre álltak a kutatóhelyen és az eredeti célkitűzéseknek megfeleltek. Így az alább ismertetett új modellek szinte kivétel nélkül a háromfogú, nitrogén donoratomokkal rendelkező 1,3-bisz(2-aril-imino)-izoindolinokkal, néhány esetben pedig az ezekből nyerhető 1,4-di-(2-aril)-amino-ftalazinokkal készültek. Emellett kiemelt módon foglalkoztam azokkal a korábbi kapcsolódó témákkal, amelyek további kísérleti munkával végül eredményre vezettek (J. Mol. Catal. A - Chem. 334 (2011) 77-82 és J. Am. Chem. Soc. 133 (2011) 13138-13150).

A réz-, vas-, és mangántartalmú flavonol dioxigenáz (FDO) enzimek dioxigén segítségével végzik flavonol-származékok szelektív oxigénezését. Az FDO enzimekhez kapcsolódó korábbi munkánk új anyaggal kibővítve egy összefoglaló cikk formájában jelent meg (Coord. Chem. Rev. 254 (2010) 781-793). Ezen felül a réztartalmú rendszerekről egy könyvfejezet született (*Copper-Oxygen Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 2011, chapter 2, p. 23-52), vastartalmú modellekkel nyert újabb eredményekről pedig egy közlemény számol be (J. Inorg. Biochem. 108 (2012) 15-21). Mivel újabban kobalttartalmú enzimeket is találtak, ebbe az irányba is indult egy kutatás (Z. Kristallogr. NCS, 226 (2011) 414-416).

Külön területként említhetők a vastartalmú oxigenáz modellek. Az oldható metán monooxigenáz (sMMO) által végzett alifás C-H oxigénezési reakció jellemzően oxohidas vas(III), illetve vas(IV) intermediereken keresztül játszódik le. Az enzim fémkötő helyének modellezésére vas(II)- és vas(III)komplexezt állítottunk elő. Az egyik ilyen komplex jellemzéséről és egy oxo-hidas vas(III) intermediér izolálásáról közlemény jelent meg (Inorg. Chem. Commun. 13 (2010) 1069-1073). Egy további közlemény is elkészült, amely beküldés előtt áll (É. Balogh-Hergovich, J. S. Pap, G. Baráth, M. Giorgi, J. Kaizer, G. Speier, L. Que Jr.: Synthesis, structure and spectral properties of an iron(II) complex of 1,3-bis(2'-pyridylimino)isoindoline and its catalytic activity on alcohol oxidation with hydrogen peroxide J. Inorg. Biochem. 2012, közlésre előkészítve). Ebben egy vas(III)komplex katalitikus aktivitását mutatjuk be alkoholok hidrogén-peroxiddal történő oxidációjában. Emellett egy meglepő termikus stabilitású peroxo-divas(III) intermedierről is beszámolunk. A szintén dioxigént felhasználó ACC oxidáz (1-aminociklopropán-1-karbonsav oxidáz) enzimhez kapcsolódóan vastartalmú, katalitikus rendszereket sikerült kidolgozni (Chem. Commun. 46 (2010) 7391-7393). E területhez kapcsolható még a pirokatechin dioxigenázok mintájára működő vas(III)komplex-sorozat is, amelynek dioxigénnel való reakciója szelektíven intradiol gyűrűhasított terméket szolgáltat a modell szubsztrátum 3,5-di-*terc*-butil-pirokatechinből. Fontos eredmény, hogy az izoindolin alapvázú ligandumsorozat segítségével mind a kemoselektivitást, mind a reakció sebességét sikerült befolyásolni (J. S. Pap, T. Váradi, M. Giorgi, J. Kaizer, G. Speier: Trends in activity of iron(III) models for catechol 1,2-dioxygenase with isoindoline-based ligands, J. Inorg. Biochem. 2012, előkészítés alatt).

Kutatásaink egyik fő iránya a funkcionális szuperoxid diszmutáz (SOD) modellek vizsgálata volt. Az enzimes család változatos fémtartalmának megfelelően a biotranszformáló vegyületekben mangán(II), vas(II), nikkell(II), vagy réz(II) központi fémionok szerepeltek. A modellek segítségével sikerült azonosítanunk néhány fontosabb tényezőt, amelyek a vegyületek SOD aktivitását befolyásolják. A vastartalmú modellekről rövid közlemény jelent meg (Inorg. Chem. Commun. 14 (2011) 205-209). A mangán- és nikkeltartalmú modellek összehasonlítása (J.

Inorg. Biochem. 105 (2011) 911-918), a réztartalmú modellek összefoglaló bemutatása (Inorg. Chim. Acta 376 (2011) 158-169) és az újdonságnak számító kobalttartalmú modellek (Transit. Metal Chem. 36 (2011) 481-487) külön cikkekben szerepelnek.

Az izoindolin ligandumcsalád biológiailag releváns fémionokkal való kölcsönhatásainak vizsgálata koordinációs kémiai szempontból érdeklődésre számot tartó eredményekhez is vezetett (Inorg. Chem. Commun. 14 (2011) 1767-1772 és J. S. Pap, D. S. Szilvási, M. Giorgi, J. Kaizer, G. Speier: Proton loss from ligand periphery upon one-electron oxidation of the metal center in a bis-isoindolino-iron(II) complex, Inorg. Chem. Commun. 2012, publikációra előkészítve).

Az eredeti elképzeléseknek megfelelően katalázokhoz kapcsolódó kutatás is indult. A mangántartalmú katalázok fontos szintjét jelentik az élő szervezetek káros gyökökkel szembeni védekezésének, a hidrogén-peroxid elbontását célzó hatékony modellek épp ezért lehetnek érdekesek. A kétmagvú komplexképző ftalazinokkal ilyen modelleket készítettünk, ezek vizes közegben a peroxid bomlását katalizálják (Transit. Metal Chem. 36 (2011) 603-609).

A gyakorlati munkák hallgatók bevonásával valósultak meg, melynek eredménye eddig 2 szakdolgozat és több TDK konferencia részvétel és helyezés. A megvalósult kutatásokból még várhatóan további két diplomadolgozat születik a 2012-es év során.

A közleményekben, valamint az előadások során és a posztereken mindenütt megjelöltem az OTKA PD 75360 posztdoktori támogatást.