

# Oxidoreduktáz enzimek biotánzó reakcióinak vizsgálata

LAKK-BOGÁTH Dóra\*, KAIZER József \*

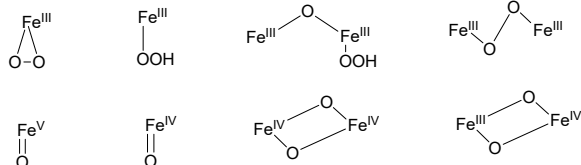
Pannon Egyetem, TTK, Bioszerves és Biokoordinációs Kémia Kutatócsoport,  
Wartha Vince utca 1, 8200, Veszprém, Magyarország

## 1. Bevezetés

Mind a kémia, mind a biológia területén régóta kutatják már a metalloenzimek által katalizált reakciók mechanizmusát. A szerkezetből nehéz, bonyolult eljárással lehet kinyerni az enzimeket, amelyek tisztasága sem mindig kielégítő. Az aktív centrum szerkezete a legtöbb esetben még nem ismert, ezen problémák kiküszöbölésére a szintetikus modellezés egy jól bevált módszer. Az enzimmolekulák alapvetően két csoportba sorolhatók: *szerkezeti- és működési* (funkcionális) modellek [1]. A szerkezeti modellek az aktív centrum térbeli szerkezetének megismerését segítik elő a modellek és az enzimek spektroszkópiái adatainak összehasonlításával. A működési modellek segítik az enzimmolekulák reakció mechanizmusának megértését és lehetővé teszik a mesterséges katalitikus rendszerek kidolgozását.

## 2. Egymagvú vastartalmú modellek

Az egy- és kétmagvú nem-hem vastartalmú enzimek legnagyobb és legváltozatosabb családját alkotják az  $\alpha$ -ketosavat ( $\alpha$ -KG) kosubsztrátumként tartalmazó enzimek, amelyek aktív centrumai az 1. Ábrán láthatóak. Ezen enzimek számos átalakítást képesek elvégezni, pl.: hidroxilezést, desaturációt, epimerizációt, heterociklusos gyűrűképződést és gyűrűkapcsolást, epoxidációt, endoperoxid képződést, valamint halogénezést. Ezek az enzimek szerepet játszanak számos fontos biológiai folyamatban is: a sejtek oxigénérzékelésében [2], a DNS és az RNS javításában [3], epigenetikai szabályozás során a hiszton demetilálásában [4], különböző fehérjék aminosav oldalláncainak poszttranszlációs módosításában [2; 5; 6] és antibiotikumok bioszintézisében [7].

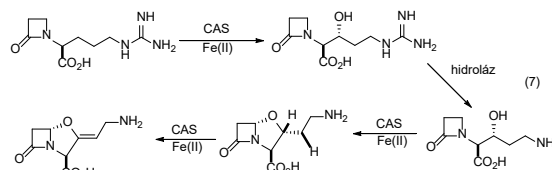
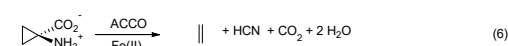
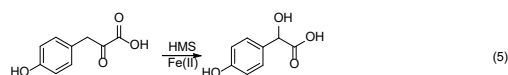
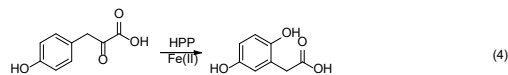
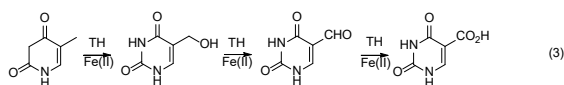
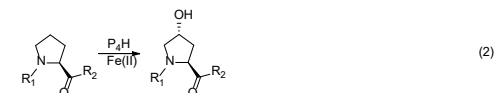
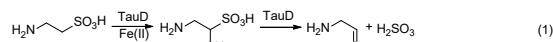


1. Ábra. Vastartalmú enzimek reaktív intermedijeri

A vastartalmú  $\alpha$ -KG-függő enzimek leggyakrabban a szubsztrátumok C-H kötésének hidroxilezését katalizálják (2. Ábra). Ilyen enzimek a TauD (taurin-dioxigenáz) (1) és a P<sub>4</sub>H (prolil-4-hidroziláz) (2), amelyek intermolekuláris dioxigenázok, mivel a vizsgálatok során a jelzett <sup>18</sup>O<sub>2</sub> oxigénatomjai két különböző termékben jelennek meg. A TauD

a taurin szulfonátcsoport melletti szénatomjának hidroxilezési reakcióját katalizálja. A hidroxilezett termék aminosav-cetaldelhide és szulfitra bomlik.

A TauD (1) az első egymagvú, nem-hem vastartalmú enzim, amelyben azonosították az oxavas(IV) (TauD-J) intermediert [8]. Mössbauer spektroszkópiával megállapították, hogy az intermedier nagyspinszámú ( $S = 2$ ), 0,30 mms<sup>-1</sup> izomereltolódással és 0,90 mms<sup>-1</sup> kvadrupol-felhasadással rendelkezik [9]. Az EXAFS mérés alapján a Fe-O kötésvolság 1,62 Å [10]. Deuterált taurinnal végzett megfigyelések alapján kimutatták, hogy a taurin C1-es szénatomjáról hasad le a H, amit a kinetikus izotóp effektus (KIE) értéke ~50 [9; 11] is egyértelműen alátámaszt. A P<sub>4</sub>H (2) enzim esetében is kimutatták az oxavas(IV) intermediert, és meghatározták a Mössbauer paramétereit (izomereltolódás: 0,30 mms<sup>-1</sup>, kvadrupol-felhasadás: 0,82 mms<sup>-1</sup>) és a KIE értéket (~60), amelyek nagyon hasonlóak a TauD-J intermedijerére kapott értékekhez [12]. A két különböző szubsztrátummal rendelkező enzim közötti feltűnő hasonlóság azt sugallja, hogy az  $\alpha$ -KG-függő hidroxilázokra ugyanaz a mechanizmus jellemző.

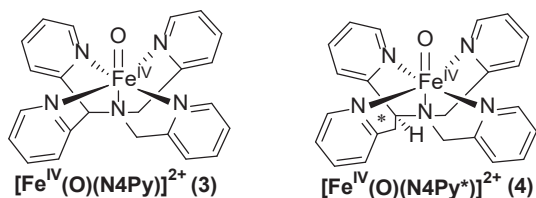


2. Ábra.  $\alpha$ -ketosav függő oxidoreduktázok

\* Tel.: +36 88 624 720; e-mail: kaizer@almos.uni-pannon.hu, lakkd@almos.uni-pannon.hu

A klavaminát szintáz (CAS) (7) és a carbapenem szintáz (CarC) olyan vastartalmú  $\alpha$ -KG-függő enzimek, amelyek a szubsztrátumok deszaturációját katalizálják. Továbbá a CAS katalizál még hidroxilezést és heterociklusos gyűrűképződést, míg a CarC epimerizációt is [13]. A timin hidroxiláz (TH) (3) a nukleinsavak metabolizmusát katalizáló vastartalmú  $\alpha$ -KG-függő enzim [14]. Az  $\alpha$ -KG-függő enzimek reaktivitása sokoldalú, ezért nagyon változatos oxidációs reakciókra képesek.

A 4-hidroxifenilpiruvát-dioxigenáz (HPP) (4) enzim által katalizált reakcióban az  $\alpha$ -keto-karboxilát oxidatív decarboxilezését a fenilgyűrű hidroxileződése kíséri, valamint egy 1,2-alkil-vándorlás, míg a 4-hidroximandelát-szintáz (HMS) (5) enzim által katalizált reakciókban ehelyett a benzilhelyzetű C-atom hidroxileződése játszódik le [15]. A növényekben az etilén bioszintézisének az utolsó lépése az 1-amino-ciklopropán-1-karbonsav (ACC) gyűrűhasítási reakciója, melyet az ACC oxidáz enzim katalizál (6) [15; 16; 17; 18].

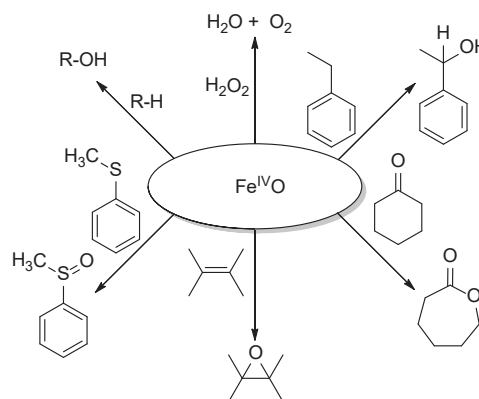


3. Ábra. Az előállított komplexek oxovas(IV) intermedijerei

Az egymagvú nem-hem vastartalmú enzimek modellezésére a következő prekursor komplexeket és oxovas(IV) intermedijereket (3. Ábra) állítottuk elő:  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N4Py})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$  ( $\text{N4Py} = N,N$ -bis(2-piridil-metil)-bis(2-piridil)-

metil-amin) (1),  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N4Py}^*)(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$  ( $\text{N4Py}^* = N,N$ -bis(2-piridil-metil)- $N$ -bis(2-piridil)-metil-amin) (2),  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py})]^{2+}$  (3),  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (4).

A komplexek hatékonyságát, reaktivitását vizsgáltuk oxigénatom transzfer (OAT) [19] és hidrogénatom transzfer (HAT) [20,21] reakciókban (4. Ábra), valamint a királis vaskomplexszel enantioszelektív reakciókat dolgoztunk ki. Tioanizol származékok oxidációja során magas enantiomerfelesleg (*ee*) értékeket sikerült elérnünk (64-96 %) [22], ciklohexanon származékok *Baeyer-Villiger* oxidációja során 30-45 %-os [23], etilbenzol oxidációja során 13-33 %-os [24], míg sztírol származékok oxidációja során 8-12%-os *ee* értékeket értünk el [25]. (1. Táblázat) Az általunk tanulmányozott  $\text{Fe}(\text{IV})$ oxo és  $\text{Mn}(\text{IV})$ oxo tartalmú komplexek képesek a  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxigénné és vízzé történő diszproporcionálódási reakciójára, így azok a nem-hem Fe-tartalmú kataláz enzim modelljeinek is tekinthetők [26-28].



4. Ábra. Oxovas(IV) komplexekkel vizsgált reakciók

	katalizátor	oxidálószer	szubsztrátum	<i>ee</i> %	Hivatkozás
1 <sup>a</sup>	(S)-(+)-2	PhIO	4-metoxi-tioanizol	95	[22]
2 <sup>a</sup>	(R)-(-)-2	PhIO	4-metoxi-tioanizol	96	[22]
3 <sup>a</sup>		(S)-(+)-4	4-metoxi-tioanizol	84	[22]
4 <sup>a</sup>		(R)-(-)-4	4-metoxi-tioanizol	87	[22]
5 <sup>b</sup>		(R)-(-)-4	sztírol	8	[25]
6 <sup>b</sup>		(R)-(-)-4	4-klór-sztírol	12	[25]
7 <sup>b</sup>		(R)-(-)-4	4-metil-ciklohexanon	30	[23]
8 <sup>b</sup>		(R)-(-)-4	4-tercbutil-ciklohexanon	39	[23]
9 <sup>c</sup>	(R)-(-)-2	mCPBA	etilbenzol	13,4	[24]
10 <sup>c</sup>	(R)-(-)-2	$\text{H}_2\text{O}_2$	etilbenzol	12,1	[24]
11 <sup>c</sup>	(R)-(-)-2	TBHP	etilbenzol	14,4	[24]
12 <sup>c</sup>		(R)-(-)-4	etilbenzol	33	[24]

[katalizátor]<sub>0</sub> =  $6,45 \times 10^{-3}$  M, [szubsztrátum]<sub>0</sub> =  $6,45 \times 10^{-1}$  M, acetonitril oldószerben.

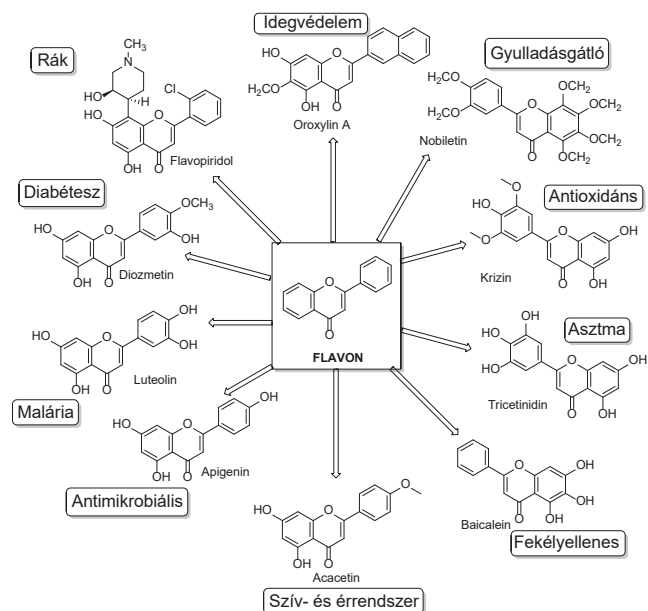
<sup>a</sup> 35°C-on elvégzett reakciók. <sup>b</sup> 25°C-on elvégzett reakciók. <sup>c</sup> 0 °C-on elvégzett reakciók.

1. Táblázat. OAT és HAT reakciók során elért *ee* értékek

### 3. Flavonoidok

A flavonoidok kis molekulatömegű, polifenolos fitokémiai anyagok. A növények másodlagos anyagcseréjéből származnak és fontos szerepet játszanak különböző biológiai folyamatokban. Részt vesznek a növények színének kialakításában, UV-védelemben, növényvédelemben, fajok közötti kölcsönhatásban. Széles spektrumú biológiai aktivitásuk miatt szintéziseik a gyógyszervegyészek és a bioszerves kémikusok fontos céljává váltak (5. Ábra) [29].

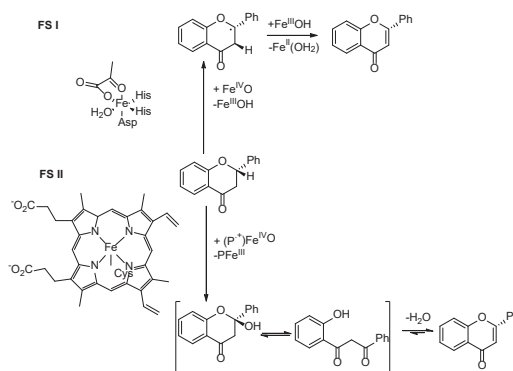
A flavonok bioszintézisének egyik legfontosabb lépése a flavanonok oxidációja hem és nem-hem vasfüggő enzimekkel. A magas vegyértékű oxovas (IV) intermedierek mind a hem, mind a nem-hem enzimekben kulcsfontosságú oxidánsok, pl: citokróm P450 [30], a flavon-szintáz II (FSII) [31-35], pterin-függő fenilalanin-hidroxiláz [36] és  $\alpha$ -keto-sav-függő dioxigenázok (taurin-dioxigenáz, TauD) [37-39] és flavon-szintáz I, FS I [40-43].



5. Ábra. Flavonok biológiai aktivitása. [29]

A flavanonok bioszintézisét a növényekben két különböző flavon szintáz katalizálja, amelyek teljesen különböző aktív helyekkel és eltérő katalitikus mechanizmusokkal rendelkeznek [40, 44, 45] (6. Ábra). Az FSI- $\text{Fe}^{\text{II}}$ /2-oxoglutarátfüggő dioxigenáz hidroxilezés nélkül, hidrogén elvonással, majd 2,3-deszaturációval képi a flavont.

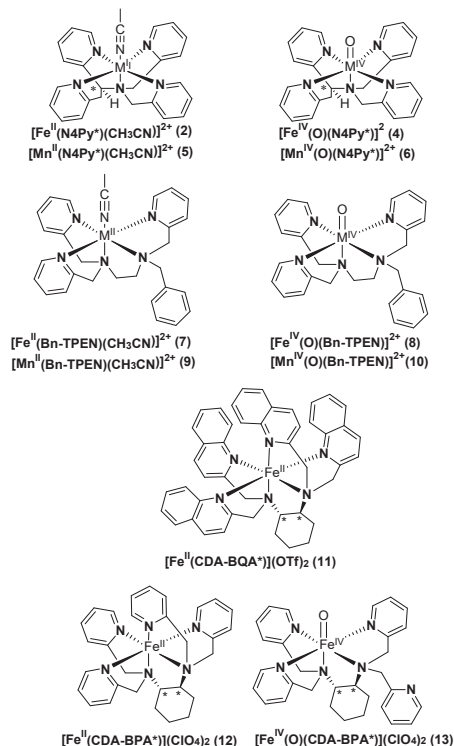
Az FSII-citokróm P450-függő monooxigenáz katalizálja a feltételezett 2-hidroxi-flavanon kialakulását, majd a dehidratációját, ami flavont eredményez.



6. Ábra. Flavanon oxidációja hem (FS II) és nem-hem (FS I) flavon szintázzal

Mivel a flavanon egy királis molekula, ezért a racém flavanonok kinetikai rezolválása is elvégezhető királis vastartalmú katalizátorokkal és oxovas(IV) intermedierekkel.

Sztöchiometrikus és katalitikus flavanon oxidációs reakciókat elemeztünk spektroszkópiailag jól jellemzett nem-hem  $\text{Fe}(\text{II})$  és  $\text{Mn}(\text{II})$  komplexekkel, illetve oxovas(IV) és oxomangán(IV) intermedierekkel (7. Ábra) [46]:  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (8) (Bn-TPEN = *N*-benzil-*N,N',N'*-tris(2-piridilmetil)-1,2-diaminoetán) [47; 48],  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{CDA-BPA}^*)]^{2+}$  (13), (CDA-BPA = *N,N,N',N'*-tetrakis(2-piridilmetil)-ciklohexándiamin)  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (6) [27],  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (10) [49],  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{Bn-TPEN})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$  (7),  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CDA-BQA}^*)]^{2+}$  (11) (CDA-BQA = *N,N,N',N'*-tetrakis(2-kinolilmetil)-ciklohexándiamin),  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CDA-BPA}^*)]^{2+}$  (12) [50],  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{N4Py}^*)(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$  (5) [27],  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Bn-TPEN})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$  (9) [49].

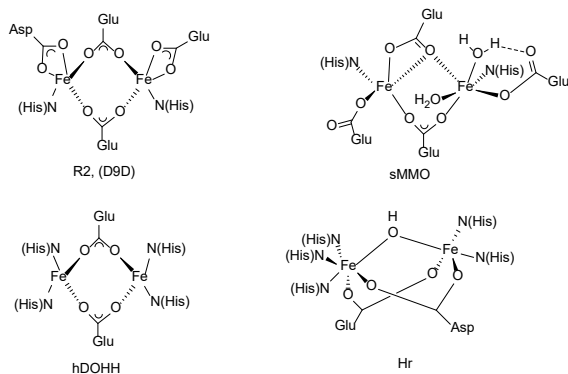


7. Ábra. Oxovas(IV) és oxomangán(IV) komplexek és a vas(II) és mangán(II) prekurzor komplexeik. [40]

Az N4Py-típusú vas komplexek funkcionális flavon szintáz modellnek tekinthetők, mivel képesek a flavanon 2,3-deszaturációját végrehajtani 2-hidroxi-flavanon közbelső termék képződésén keresztül. Megpróbáltuk növelni a katalitikus aktivitást TPEN-típusú ligandumok alkalmazásával és vizsgáltuk a fém-kofaktor szerepét és hatását vas- és mangán komplexekkel ugyanazon ligandumkerettel. Összehasonlítva a  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (8) és  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (10) komplexek reakcióját flavanonnal ugyanazon körülmények között, 3,5-szer gyorsabban játszódott le a reakció a  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  komplexszel. Az oxovas (IV) komplexek relatív reaktivitása:  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{CDA-BPA}^*)]^{2+}$  (12) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (8) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py})]^{2+}$  (2) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (4) összhangban van a katalitikus eredményeinkkel, és azt mutatja, hogy a ciklohexán-diamin, mint királis elem hozzáadása a katalitikus aktivitás növekedéséhez vezet [27].

#### 4. Kétmagvú vastartalmú modellek

A nem-hem divastartalmú enzimek nagyon változatos kémiai reakciók lejátszódásáért felelősek. Ezen enzimek csoportjába tartoznak a ribonukleotid reduktáz (RNR-R2), a sztearyl-ACP  $\Delta^9$  deszaturáz, az oldható metán-monooxigenáz (sMMO), a humán deoxihipuszin hidroxiláz (hDOHH), a hemeritrin (Hr) és az aldehid deformiláz oxigenáz (cADO), amelyek aktív centrumát a 8. Ábrán tüntettük fel.



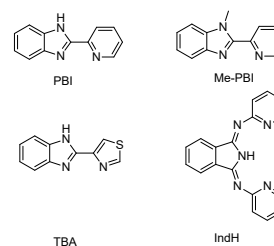
8. Ábra. Divas(II) tartalmú enzimek aktív centruma

A ribonukleotid reduktáz a DNS bioszintézisének a kulcsfontosságú lépését katalizálja, a ribonukleotidok dezoxiribonukleotiddá alakítását [50]. A sztearyl-ACP  $\Delta^9$  deszaturáz egy *cis*z kettős kötés kialakításáért felel a sztearyl ACP 9-es és 10-es szénatomja között, mellyel oleoil-ACP-t eredményez [52]. A metán-monooxigenáz a metán metanollá történő szelektív oxidációját katalizálja a metanotróf baktériumokban [53]. A humán deoxihipuszin hidroxiláz a hipuszin bioszintézisében vesz részt és fontos szerepe van a sejtosztódásban, ezért új antitumor terápiák kidolgozását is elősegítheti az enzim által katalizált folyamatok megértése [54]. A hemeritrin az  $\text{O}_2$  felvételében és szállításában játszik kulcs szerepet [55]. Az aldehid deformiláz oxigenáz a hosszú alifás szénláncok bioszintézisét végzi a növényekben, rovarokban és egyes baktériumokban [56]. Ezen enzimek redukált formája dioxigénnel metastabilis intermediereket képez [51]: Hr enzim esetén egy  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O}_2\text{R})(\mu\text{-O})\text{Fe}^{\text{III}}\text{OOH}$  szerkezetű peroxidhoz jutunk,

az R2,  $\Delta^9$ , sMMO és hDOHH enzimek esetén pedig egy  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$  szerkezetű peroxidot kapunk.

Az irodalomból eddig megismert peroxo-divas(III) komplexek nagyon változatos szerkezettel írhatók le:  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O})(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-OR})(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$ ,  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-OR})(\mu\text{-OCR}')(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$ .  $\text{Fe}^{\text{II}}$  prekursor és hidrogén peroxid reakciója során  $\text{Fe}^{\text{III}}(\mu\text{-O}_2)\text{Fe}^{\text{III}}$  összetételű szerkezetet kaphatunk.

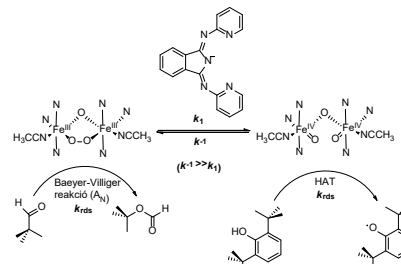
Munkánk során relatív stabil peroxo-divas(III) komplexeket állítottunk elő a 9. Ábrán szereplő ligandumokból és az enzimek reakciói során feltételezett intermedierek szerepét tisztáztuk.



9. Ábra. Peroxo-divas(III) komplexek előállításához használt ligandumok

Két peroxo addukt  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\text{PBI})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$ , és  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\text{Me-PBI})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$ , (PBI = 2-(2'-piridil)benzimidazol Me-PBI= 2-(2'-piridil)-N-metilbenzimidazol) reaktivitását figyeltük meg  $\text{H}_2\text{O}_2$ -dal kataláz modellként [57] és különböző fenolokkal funkcionális RNR-R2 modellként. A kinetikai és reakciómechanizmus vizsgálatok, valamint az elméleti számítások közvetlen bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a  $(\mu\text{-1,2-peroxo})$ -divas(III) köztitermék részt vesz az O-H aktivációs folyamatban alacsony spinű oxovas(IV) intermedier képződése révén [58].

A korábban közölt peroxo-adduktok ( $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{MeBzim-Py})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  MeBzim-Py = 2-(2'-piridil)-N-metilbenzimidazol [59],  $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{IndH})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (IndH = 1,3-bis(2-pyridil-imino)izoindolin) [60]) reaktivitását tanulmányoztuk nukleofil (pl. alkil- és aril-alkil-aldehidek deformilézése) és elektrofil (pl. fenolok,  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxidációja) sztöchiometrikus reakciókban (10. Ábra), mint RNR-R2, cADO és kataláz enzimek modelljeit (2. Táblázat). Részletes kinetikai és reakciómechanizmus vizsgálatok alapján további bizonyítékokat találtunk a peroxo intermedierek ambifil viselkedésére, amelyet a divastartalmú oxidoreduktáz enzimekre javasolnak.



10. Ábra. A  $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{IndH})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  elektrofil (fenol oxidáció) és nukleofil (aldehid deformilézés) reakciója.

szubsztrátum	komplex	$k_2$ [M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ] <sup>a</sup>	$\Delta H^\ddagger$ [kJmol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S^\ddagger$ [Jmol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$\Delta G^\ddagger$ [kJmol <sup>-1</sup> ]	Hivatkozás
trimetil-acetaldehid	1	2,96±0,15	21±1	-163±3	69±2	[54]
ciklohexán-karboxaldehid	1	2,34±0,10	27±1	-144±5	69±3	[54]
ciklohexán-karboxaldehid	2	0,192	67	-18	72	[53]
benzaldehyd	1	2,39±0,06	28±1	-138±3	69±2	[54]
benzaldehyd	2	0,59	42	-98	71	[53]
fenilacetaldehyd	1	0,95±0,06	18±1	-181±2	72±1	[54]
fenilacetaldehyd	2	0,04	52	-87	77	[53]
propionaldehyd	1	0,77±0,03	29±2	-145±6	72±4	[54]
propionaldehyd	2	0,074	52	-92	78	[53]
2-fenil-propionaldehyd	1	0,68±0,04	25±1	-162±5	73±2	[54]
2-fenil-propionaldehyd	2	0,002	72	-34	82	[53]
2,6-di-terc-butylfenol	1	0,40±0,01	27±4	-175±14	79±8	[54]
2,6-di-terc-butylfenol	2		64	-108	96	[53]

<sup>a</sup> Acetonitrilben, 10°C-on.

**2. Táblázat.** A kapott reakciósebességi állandó értékek és a számított aktiválási paraméterek a peroxo-vas(III) komplexek aldehidekkel és fenollokkal történő reakciója során.

A [Fe<sup>II</sup>(TBA)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (TBA = 2-(4-tiazolil) benzimidazol) komplexből hidrogén-peroxiddal képeztük a [Fe<sup>III</sup>(μ-O<sub>2</sub>)(TBA)<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>]<sub>4</sub> komplexet, amely az oxidoreduktáz enzimek katalitikus ciklusa során keletkezett peroxo divas intermedierek funkcionális modellje [61]. A komplex spektroszkópiai tulajdonságai összhangban vannak az N-donor ligandumokkal képzett komplexek tulajdonságaival. Ez a komplex elektrofil és nukleofil reaktivitást is mutat az O-H kötések (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, fenolok) oxidációjában, az aldehidek deformilezésében és a DMA oxidatív N-demetilezésében elektrofil C-H aktiváláson keresztül.

## Összefoglalás

Az egymagvú, nem-hem, vastartalmú enzimek modellezésére előállítottunk két Fe(II) komplexet és oxovas(IV) komplexeket, amelyek reaktivitását vizsgáltuk OAT és HAT reakciókban. A királis komplexszel enantioszelektív reakciókban magas *ee* értékeket értünk el. Az általunk készített N4Py-típusú vas komplexek funkcionális flavon szintáz modellnek tekinthetők. Az oxovas (IV) komplexek relatív reaktivitását meghatároztuk: [Fe<sup>IV</sup>(O)(CDA-BPA\*)]<sup>2+</sup> (**12**) > [Fe<sup>IV</sup>(O)(Bn-TPEN)]<sup>2+</sup> (**8**) > [Fe<sup>IV</sup>(O)(N4Py)]<sup>2+</sup> (**2**) > [Fe<sup>IV</sup>(O)(N4Py\*)]<sup>2+</sup> (**4**). Majd az oxovas(IV) komplexek mintájára oxomangán(IV) intermedierekkel is tanulmányoztuk flavanon sztöchiometrikus és katalitikus oxidációs reakcióját. Végül relatív stabil peroxo-divas(III) komplexeket állítottunk elő, amelyekből képzett peroxo intermedierek reaktivitását analizáltuk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dal kataláz modellként, különböző fenollokkal funkcionális RNR R2 modellként és különböző aldehidekkel funkcionális cADO modellként. Részletes kinetikai vizsgálatok alapján bizonyítékokat találtunk a peroxo intermedierek ambifil viselkedésére, tehát elektrofil és nukleofil reaktivitást is mutatnak.

## Köszönetnyilvánítás

A kutatás az Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA K108489), a GINOP-2.3.2-15-2016-00049, TÁMOP-4.2.2.B-15/1/KONV-2015-0004, az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programja (2016-3-IV. Lakk-Bogáth Dóra) és a TKP2020-IKA-07 finanszírozásával valósult meg.

## Hivatkozások

- Körös, E., *Bioszervetlen kémia*, Gondolat Kiadó, Budapest **1980**.
- Taabazuing, C. Y.; Hangsky, J. A.; Knapp, M. J. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *133*, 63-72.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.12.010>.
- Shen, L.; Song, C.-X.; He, C.; Zhang Y. *Annu. Rev. Biochem.* **2014**, *83*, 585-614.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060713-035513>
- Mosammaparast, N.; Shi Y. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 155-179.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.070907.103946>
- Gorres, K. L.; Raines, R. T. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *45*, 106-124.  
<https://doi.org/10.3109/10409231003627991>
- Hausinger, R. P. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 21-68.  
<https://doi.org/10.1080/10409230490440541>
- Hamed, R. B.; Gomez-Castellanos, J. R.; Henry, L.; Ducho, C.; McDonough, M. A.; Schofield, C. J. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 21-107.  
<https://doi.org/10.1039/C2NP20065A>
- Price, J. C.; Barr, E. W.; Tirupati, B.; Bollinger, J. M.; Krebs, C. *Biochemistry* **2003**, *42*, 7497-7508.  
<https://doi.org/10.1021/bi030011f>

9. Sinnecker, S.; Svensen, N.; Barr, E. W.; Ye, S.; Bollinger, J. M.; Neese, F.; Krebs, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6168–6179.  
<https://doi.org/10.1021/ja067899q>
10. Riggs-Gelasco, P. J.; Price, J. C.; Guyer, R. B.; Brehm, J. H.; Barr, E. W.; Bollinger, J. M.; Krebs, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8108–8109.  
<https://doi.org/10.1021/ja048255q>
11. Price, J. C.; Barr, E. W.; Glass, T. E.; Krebs, C.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13008–13009.  
<https://doi.org/10.1021/ja0263137>
12. Hoffart, L. M.; Barr, E. W.; Guyer, R. B.; Bollinger, J. M.; Krebs C. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 14738–14743.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0604005103>
13. Chang, W.; Guo, Y.; Wang, C.; Butch, S. E.; Rosenzweig, A. C.; Boal, A. K.; Krebs, C.; Bollinger, J. M. *Science* **2014**, *343*, 1140–1144.  
<https://doi.org/10.1126/science.1248000>
14. Ryle, M. J.; Padamkumar, R.; Hausinger, R. P. *Biochemistry* **1999**, *38*, 15278–15286.  
<https://doi.org/10.1021/bi9912746>
15. Costas, M.; Mehn, M. P.; Jensen, M. P.; Que, L. Jr. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 939–986.  
<https://doi.org/10.1021/cr020628n>
16. Adam, D. O.; Yang, S. F. *PNAS* **1979**, *76*, 170–174.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.76.1.170>
17. Dong, J. G.; Fernandez-Maculet, J. C.; Yang, S. F. *PNAS* **1992**, *89*, 9789–9793.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9789>
18. Peiser, G. D.; Wang, T. T.; Hoffman, N. E.; Yang, S. F.; Liu, H. W.; Walsh, C. T. *PNAS* **1984**, *81*, 3059–3063.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.81.10.3059>
19. Lakk-Bogáth, D.; Speier, G.; Kaizer, J. *NJC* **2015**, *39*, 8245–8248.  
<https://doi.org/10.1039/C5NJ02093J>
20. Lakk-Bogáth, D.; Speier, G.; Kaizer, J. *Polyhedron* **2018**, *145*, 227–230.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.02.015>
21. Turcas, R.; Lakk-Bogáth, D.; Speier, G.; Kaizer, J. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 3248–3252.  
<https://doi.org/10.1039/C7DT03727A>
22. Lakk-Bogáth, D.; Csonka, R.; Speier, G.; Réglér, M.; Simaan, A. J.; Naubron, J.-V.; Giorgi, M.; Lázár, K.; Kaizer, J. *Inorg. Chem.* **2016**, *55* (20), 10090–10093.  
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01089>
23. Turcas, R.; Lakk-Bogáth, D.; Speier, G.; Kaizer, J. *Inorg. Chem. Commun.* **2018**, *92*, 141–144.  
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.04.024>
24. Lakk-Bogáth, D.; Kripli, B.; Meena, B. I.; Speier, G.; Kaizer, J. *Inorg. Chem. Comm.* **2019**, *104*, 165–170.  
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.04.008>
25. Meena, B. I.; Lakk-Bogáth, D.; Kripli, B.; Speier, G.; Kaizer, J. *Polyhedron* **2018**, *151*, 141–145.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.05.044>
26. Meena, B. I.; Kaizer, J. *Catalysts* **2020**, *10*, 404.  
<https://doi.org/10.3390/catal10040404>
27. Kripli, B.; Garda, Z.; Sólyom, B.; Tirsó, G.; Kaizer, J. *NJC* **2020**, *44*, 5545–5555.  
<https://doi.org/10.1039/C9NJ06004A>
28. Kripli, B.; Sólyom, B.; Speier, G.; Kaizer, J. *Molecules* **2019**, *24*, 3236–3267.  
<https://doi.org/10.3390/molecules24183236>
29. Singh, M.; Kaur, M.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 206–239.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.013>
30. Ko, T.P.; Day, J.; Malkin, A.J.; McPherson, A. *Acta Crystallogr.* **1999**, *55*, 1383–1394.  
<https://doi.org/10.1107/S0907444999007052>
31. Martens, S.; Forkmann, G. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1953–1958.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00345-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00345-8)
32. Akashi, T.; Aoki, T.; Ayabe, S.I. *Plant Physiol.* **1999**, *121*, 821–828.  
<https://doi.org/10.1104/pp.121.3.821>
33. Akashi, T.; Aoki, T.; Ayabe, S.I. *FEBS Lett.* **1998**, *431*, 287–290.  
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00781-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00781-9)
34. Zhang, J.; Subramanian, S.; Zhang, Y.; Yu, O. *Plant Physiol.* **2007**, *144*, 741–751.  
<https://doi.org/10.1104/pp.106.09.5018>
35. Du, Y.; Chu, H.; Wang, M.; Chu, I.K.; Lo, C. *J. Exp. Bot.* **2010**, *61*, 983–994.  
<https://doi.org/10.1093/jxb/erp364>
36. Kappock, T. J.; Caradonna, J. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2659–2756.  
<https://doi.org/10.1021/cr9402034>
37. Elkins, J. M.; Ryle, M. J.; Clifton, I. J.; Dunning Hottop, J. C.; Lloyd, J. S.; Burzlaff, N. I.; Baldwin, J. E.; Hausinger, R. P.; Roach, P. L. *Biochemistry* **2002**, *41*, 5185–5192.  
<https://doi.org/10.1021/bi016014e>
38. Costas, M.; Mehn, M. P.; Jensen, M. P.; Que, L., Jr. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 939–986.  
<https://doi.org/10.1021/cr020628n>
39. Nam, W. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 465.  
<https://doi.org/10.1021/ar700131d>
40. Gebhardt, Y.; Witte, S.; Forkmann, G.; Lukacin, R.; Matern, U.; Martens, S. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1273–1284.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.03.030>
41. Gebhardt, Y. H.; Witte, S.; Steuber, H.; Matern, U.; Martens, S. *Plant Physiol.* **2007**, *144*, 1442–1454.  
<https://doi.org/10.1104/pp.107.09.8392>
42. Lee, Y. J.; Kim, J. H.; Kim, B. G.; Lim, Y.; Ahn, J. H. *BMB Rep.* **2008**, *41*, 68–71.  
<https://doi.org/10.5483/BMBRep.2008.41.1.068>
43. Britsch, L. *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, *282*, 152–160.  
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(90\)90099-K](https://doi.org/10.1016/0003-9861(90)90099-K)
44. Hanauske-Abel, H. M.; Günzler, V.; J. *Theor. Biol.* **1982**, *94*, 421–455.  
[https://doi.org/10.1016/0022-5193\(82\)90320-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(82)90320-4)
45. Du, Y.; Chu, H.; Chu, I. K.; Lo, C. *Plant Physiol.* **2010**, *154*, 324–333.  
<https://doi.org/10.1104/pp.110.161042>
46. Lakk-Bogáth, D.; Juraj, N. P.; Meena, B. I.; Peric, B.; Kirin, S. I.; Kaizer, J. *Molecules* **2021**, *26* (11) 3220–3235.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26113220>
47. Kaizer, J.; Klinker, E. J.; Oh, N. Y.; Rohde, J.-U.; Song, W. J.; Stubna, A.; Kim, J.; Münck, E.; Nam, W.; Que, L., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 472–473.  
<https://doi.org/10.1021/ja037288n>
48. Klinker, E. J.; Kaizer, J.; Brennessel, W. B.; Woodrum, N. L.; Cramer, C.J.; Que, L., Jr. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3756–3760.  
<https://doi.org/10.1002/anie.200500485>
49. Wu, X.; Seo, M.S.; Davis, K.M.; Lee, Y.-M.; Chen, J.; Cho, K.-B.; Pushkar, Y.N.; Nam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20088–20091.  
<https://doi.org/10.1021/ja208523u>
50. McCusker, J. K.; Toftlund, H.; Rheingold, A. L.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1797–1804.  
<https://doi.org/10.1021/ja00058a026>
51. Bois, J. D.; Mizoguchi, T. J.; Lippard, S. J. *Cord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 443–485.  
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00336-2](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00336-2)
52. Solomon, E. I.; Brunold, T.; Davis, M. I.; Kemsley, J.; S. Lee, K.; Lehnert, N.; Neese, F.; Skulan, A. J.; Yang, Y. S.; Zhou J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 235–350.  
<https://doi.org/10.1021/cr9900275>

53. Rosenzweig, A.C.; Lippard, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 229-236.  
<https://doi.org/10.1021/ar00044a003>
54. Vu, V. V.; Emerson, J. P.; Martinho, M.; Kim, Y. S.; Münck, E.; Park, M. H.; Que, L. Jr. *PNAS* **2009**, *106*, 14814-14819.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0904553106>
55. Kurtz, D. M. Jr.; Shriver, D. F.; Klotz, I. M. *Coord. Chem. Rev.* **1977**, *24*, 145-178.  
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80337-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80337-9)
56. Schirmer, A.; Rude, M. A.; Li, X.; Popova, E.; del Cardayre, S. B. *Science* **2010**, *329*, 559-562.  
<https://doi.org/10.1126/science.1187936>
57. Lakk-Bogáth, D.; Török, P.; Csendes, F. V.; Keszei, S.; Gantner, B.; Kaizer, J. *Molecules* **2021**, *26*, 4501.  
<https://doi.org/10.3390/molecules26154501>
58. Szávuly, M. I.; Surducun, M.; Nagy, E.; Surányi, M.; Speier, G.; Silaghi-Dumitrescu, R.; Kaizer, J. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 14709-14718.  
<https://doi.org/10.1039/C6DT01598K>
59. Kripli, B.; Csendes, F. V.; Török, P.; Speier, G.; Kaizer, J. *Chemistry- A European Journal* **2019**, *25*, 14290-14294.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201903727>
60. Kripli, B.; Szávuly, M.; Csendes, F. V.; Kaizer, J. *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 1742-1746.  
<https://doi.org/10.1039/C9DT04551A>
61. Török, P.; Unjaroen, D.; Csendes, F. V.; Giorgi, M.; Browne, W. R.; Kaizer, J. *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 7181-7185.  
<https://doi.org/10.1039/D1DT01502H>

## Investigation of biomimetic reactions of oxidoreductase enzymes

The mechanism of reactions catalyzed by metalloenzymes has been long studied in chemistry and biology. Enzymes, the purity of which is not always satisfactory, can be recovered from the body by a difficult, complicated process. The structure of the active site is not yet known in most cases, and synthetic modeling is a well-established method to overcome these problems. Enzyme models can basically be divided into two groups: structural and functional models [1]. Structural models facilitate the understanding of the spatial structure of the active site by comparing the spectroscopic data of the models and the enzymes. Functional models help to understand the mechanism of enzyme-catalyzed reactions and allow the development of artificial catalytic systems.

The largest and most diverse family of mononuclear non-heme iron-containing enzymes (Figure 1) are those ones that contain an  $\alpha$ -keto acid as a cosubstrate. These enzymes can perform a number of transformations, such as hydroxylation, desaturation, epimerization, heterocyclic ring formation and ring coupling, epoxidation, and halogenation. These enzymes also play a role in a number of important biological processes: cellular oxygen sensing [2], DNA and RNA repair [3], histone demethylation during epigenetic regulation [4], and posttranslational modification of amino acid side chains of various proteins [2; 5; 6] and in the biosynthesis of antibiotics [7].

To model mononuclear non-heme iron-containing enzymes, the following complexes and oxoiron(IV) intermediates (Figure 4) were prepared:  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N4Py})(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$  (N4Py = *N,N*-bis(2-pyridyl(methyl)bis(2-pyridyl)methylamine) (1),  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N4Py}^*)(\text{CH}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$  (N4Py\* = *N,N*-bis(2-pyridyl(methyl))*N*-bis(2-pyridyl) methylamine) (2),  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py})]^{2+}$  (3),  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (4). The efficiency and reactivity of the complexes were investigated in oxygen atom transfer (OAT) and hydrogen atom transfer (HAT) reactions, and we tried to develop enantioselective reactions with the chiral iron complex. During the oxidation of thioanisole derivatives we achieved high enantioselectivity values 64-96% [19], during the oxidation of cyclohexanone derivatives 30-45% [20], during the oxidation of ethylbenzene 13-33% [21], and during the oxidation of styrene derivatives 8-12% *ee* values were achieved [22] (Table 1).

Flavonoids are low molecular weight polyphenolic phytochemical materials. They are derived from the secondary metabolism of plants and play an important role in various biological processes. They are involved in the color formation of plants, UV protection, plant protection, and interactions between species. Due to their broad-spectrum biological activity, their syntheses have become an important target for pharmaceutical chemists and bioorganic chemists [23]. One of the most important steps in the biosynthesis of flavones is the oxidation of flavanones by heme and non-heme

iron-dependent enzymes. The high valence oxoiron(IV) intermediates are key oxidants in both heme and non-heme enzymes, e.g., cytochrome P450 [24], flavone synthase II (FSII) [25; 26; 27; 28; 29], pterin-dependent phenylalanine hydroxylase [30] and  $\alpha$ -keto acid-dependent dioxygenases (taurine dioxygenase, TauD [31-33] and flavone synthase I, FS I [34-37]). Stoichiometric and catalytic flavanone oxidation reactions were studied with spectroscopically well-characterized non-heme oxoiron (IV) intermediates and oxomanganese (IV) intermediates [40].  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (8) [41; 42],  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{CDA-BPA})]^{2+}$  (11),  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (6) [43],  $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (10) [44] and their precursor complexes,  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{Bn-TPEN})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$  (7),  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CDA-BQA}^*)]^{2+}$  (11),  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CDA-BPA}^*)]^{2+}$  (12) [45],  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{N4Py}^*)(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$  (5) [43],  $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{Bn-TPEN})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$  (9) (Figure 7) [44]. N4Py-type iron complexes can be considered as a functional flavone synthase model because of their ability to perform 2,3-desaturation of flavanone through the formation of a 2-hydroxy-flavanone intermediate. We tried to increase the catalytic activity using TPEN-type ligands and investigated the role and effect of the metal cofactor with iron and manganese complexes with the same ligand framework. Relative reactivity of oxoiron(IV) complexes:  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{CDA-BPA}^*)]^{2+}$  (12) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (8) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py})]^{2+}$  (2) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (4), which is in agreement with our catalytic results and shows that the addition of cyclohexanediamine leads to an increase in catalytic activity [40].

Non-heme diiron-containing enzymes are responsible for a wide variety of chemical reactions. These enzymes include ribonucleotide reductase (RNR R2), stearyl-ACP  $\Delta 9$ -desaturase, soluble methane monooxygenase (sMMO), human deoxyhypusine hydroxylase (hDOHH), hemeritrine (Hr), and cyanobacterial aldehyde deformylase oxygenase (Figure 8). The reactivity of two peroxo adducts  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\text{PBI})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  and  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\text{Me-PBI})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (PBI = 2-(2'-pyridyl)benzimidazole Me-PBI = 2-(2'-pyridyl)-*N*-methylbenzimidazole) was investigated with  $\text{H}_2\text{O}_2$  as a catalase model and with different phenols as a functional RNR R2 model. Kinetic, mechanical, and computational studies provided direct evidence that the ( $\mu$ -1,2-peroxo)-diiron(III) intermediate is involved in the O-H activation process through the formation of a low-spin oxoiron (IV) species [52]. The reactivity of previously reported peroxo adducts ( $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{MeBzim-Py})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  MeBzim-Py = 2-(2'-pyridyl)-*N*-methylbenzimidazole [53],  $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{IndH})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$  (IndH = 1,3-bis(2-pyridyl-imino)isoindoline) [54]) were studied in nucleophilic (e.g., deformylation of alkyl and arylalkyl aldehydes) and electrophilic (e.g., oxidation of phenols) stoichiometric reactions as models of RNR-R2 and cADO enzymes (Table 2). Based on detailed kinetic and mechanical studies, we found further evidence for the ambiphilic behavior of peroxo intermediates. We report the formation of the

peroxo-diiron(III) species  $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O}_2)(\text{TBA})_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{4+}$  from the *N*-heterocyclic ligand, 2-(4-thiazolyl)benzimidazole ligand (TBA) (Figure 9) [55]. This complex shows electrophilic and nucleophilic reactivity in the oxidation of O–H bonds ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , phenols), aldehyde deformylation, and oxidative *N*-demethylation of DMA *via* electrophilic C–H activation. The broad range of reactivity makes the complex a good functional model for diiron oxidoreductase enzymes.

In summary: To model mononuclear, non-heme, iron-containing enzymes, we prepared two Fe (II) complexes and their oxoiron(IV) complexes, the reactivity of which was investigated in OAT and HAT reactions. High *ee* values were obtained in enantioselective reactions with the chiral complex. The N4Py-type iron

complexes produced by us can be considered as a functional flavon synthase model. The relative reactivity of oxoiron(IV) complexes was determined:  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{CDA-BPA}^*)]^{2+}$  (**12**) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{Bn-TPEN})]^{2+}$  (**8**) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py})]^{2+}$  (**2**) >  $[\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{N4Py}^*)]^{2+}$  (**4**). Then, the stoichiometric and catalytic oxidation reactions of flavanone were also studied with oxomanganese (IV) intermediates for the sample of oxoiron (IV) complexes. Finally, relatively stable peroxo-diiron (III) complexes were prepared, from which the reactivity of peroxo intermediates formed was investigated with  $\text{H}_2\text{O}_2$  as a catalase model, with different phenols as functional RNR R2 model, and with different aldehydes as functional cADO model. Based on detailed kinetic studies, we found evidence for the ambiphilous behavior of peroxo intermediates, so they also show electrophilic and nucleophilic reactivity.