

A PHD ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

SZELEKTÍV METALLOENZIM-INSPIRÁLT OXIDÁCIÓK

Készítette:

Török Patrik

Kémiai és Környezettudományi Doktori Iskola

Témavezető:

Dr. Kaizer József

egyetemi tanár

**Pannon Egyetem
Bioszerves és Biokoordinációs Kémia Kutatócsoport**



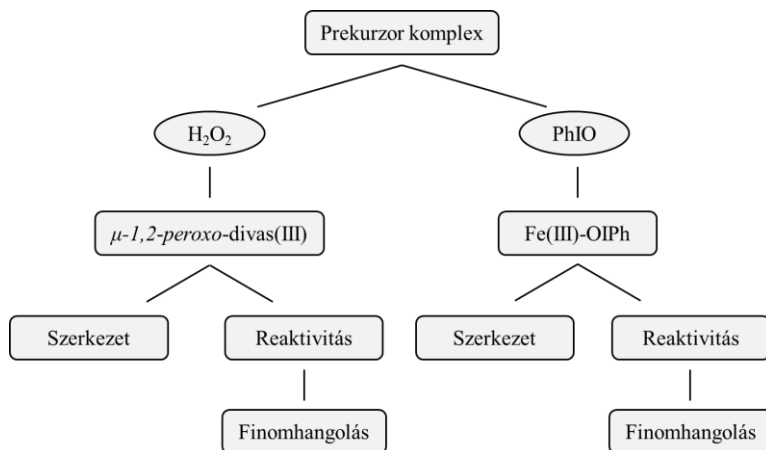
**Veszprém
2025**

I. Előzmények és célkitűzések

Az enzimek aktív centrumában előforduló reaktív intermedierek által katalizált oxidációs folyamatokról mind a mai napig keveset tudunk. Az oxidoreduktáz enzimekben dioxigén aktiválása révén számos intermedier kialakulása képzelhető el. Ilyenek pl. a magas vegyértékű *oxo*-vas(IV) részecskék, amelyek rendszerint erős elektrofil karakterrel rendelkeznek. Ezen intermedierek kialakulása többlépéses folyamat, számos intermedier, mint például μ -1,2-peroxo-divas(III) és Fe(III)-OR részecskék átalakulásán keresztül vezethető le. Azonban számos esetben ezen intermedierek ambifil sajátsággal rendelkeznek, képesek nukleofil és/vagy elektrofil szubsztrátumokkal szembeni oxidációra is.

Célom volt szerkezeti és működési modellek kidolgozása a fenti rendszerekre. Szerkezeti modellként célom volt jól megválasztott ligandumok, oxidálószeres és koligandumok felhasználásával – a kutatócsoportunk korábbi munkáját figyelembe véve – μ -1,2-peroxo-divas(III) és Fe(III)-OR intermedierek előállításának és spektrális jellemzése, továbbá a ligandumok és koligandumok hatásának vizsgálata a redoxi sajátságokra. A szerkezeti modellekhez vas(II)-sókat, kétfogú N donoratómmal rendelkező ligandumokat, egyfogú N donoratómmal rendelkező 5 és 6 tagú heteroaromás koligandumokat, valamint különböző oxidálószereseket (H_2O_2 , PhIO) használok fel. Célom az egyes intermedierek reaktivitásának finomhangolása a központi fémion elektronsűrűségének változtatása révén az alkalmazott ligandumok és koligandumok segítségével.

Működési modellként elektrofil és nukleofil szubsztrátumok oxidációját szeretném jellemezni, részletes reakciókinetikai vizsgálatokon keresztül. Fókuszálva a spektrális és redoxi sajátságok, valamint a reaktivitás/szelektivitás közötti kapcsolatra. További célom az vizsgált folyamatokban az aktív oxidálószer szerepét betöltő intermedier azonosítása.



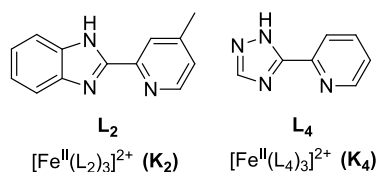
II. Alkalmazott kísérleti módszerek

A prekursor komplex előállítását inert körülmények között végeztem el Schlenk technika segítségével. Az enzimmodellként szolgáló intermediereket in situ generáltam H₂O₂ vagy jodozobenzol (PhIO) segítségével. A prekursor komplexek és a belőlük képzett intermedierek szerkezetét UV-Vis spektrofotometria és ciklikus voltammetria segítségével jellemeztem.

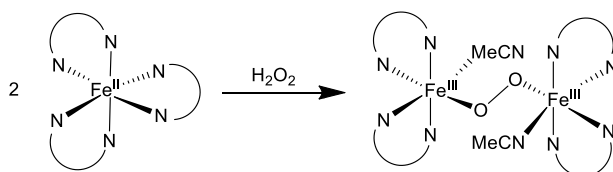
A katalázaktivitás meghatározásához gázvolumetriás méréseket végeztem, amelyekhez egy termosztálható gázbürettát alkalmaztam. A folyamat során fejlődő O₂ mennyiségének követésével a folyamat kinetikája jellemezhető. A hidrogénatom-transzfer és oxigénatom-transzfer reakciókat UV-Vis spektrofotometriával követtem az egyes intermedierekre jellemző abszorpciós sáv változásán keresztül. Vizsgáltam a szubsztrátum koncentráció, szubsztrátum szerkezet és a hőmérséklet hatását a reakciósebességre. A katalitikus körülmények között végzett kísérleteket üveg reakcióedényekben végeztem el, a keletkezett termékeket gázkromatográfiával csatolt tömegspektrométer segítségével azonosítottam.

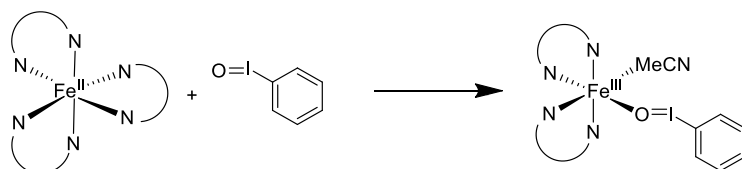
III. Új tudományos eredmények

1. Munkám során 2 új Fe(II) komplexet állítottam elő, különböző szerkezetű két nitrogén donoratómmal rendelkező ligandum felhasználásával. A komplexek szerkezetét részletesen vizsgáltam UV-Vis spektrofotometriával és ciklikus voltammetriával, egy esetben egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatával is igazoltam a szerkezetet.



A prekursor komplexekből H₂O₂ segítségével μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermediereket tudtam generálni, amelyek jellemző elnyelési sávja 710-730 nm között látható. Jodozobenzol (PhIO) segítségével pedig reaktív Fe(III)-intermediereket állítottam elő, amelyek jellemző sávja 750-760 nm között látható. A reaktív intermedierek szerkezetét minden esetben részletesen vizsgáltam.



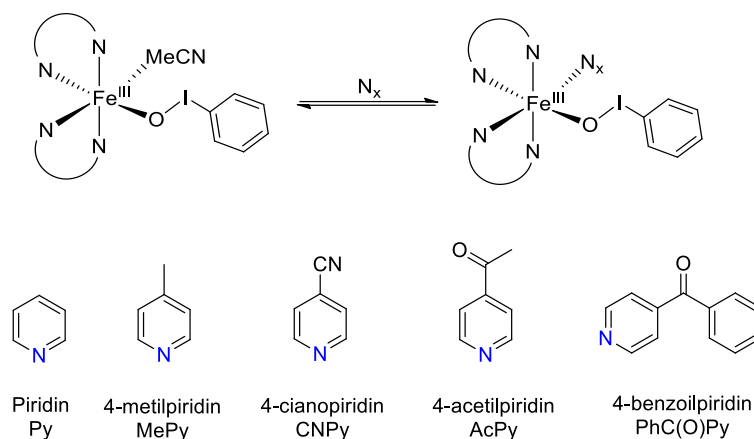


2. A μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermediereket mint kataláz enzimmodelleket vizsgáltam. Gázvolumetriás mérések segítségével követtem a reakció kinetikáját, a H_2O_2 bomlása során keletkező O_2 mennyiségének mérésével. A komplexek sebességi állandói $2,16 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (K_2), $9,67 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (K_4), $1,13 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ -nek (K_5) adódtak. A javasolt mechanizmus szerint az első H_2O_2 molekula segítségével alakul ki a μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermedier, majd a peroxohíd felbomlásával *oxo*-vas(IV) keletkezik, amely egy további H_2O_2 -dal reagál el, végül a folyamat végén visszkapjuk a Fe(II) komplexet.

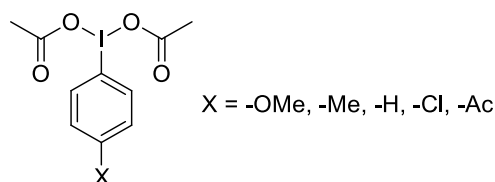
3. Vizsgáltam a prekursor komplexekből PhIO segítségével generált intermedierek reaktivitását két oxidációs reakcióban. Szubsztrátumként benzaldehidet és trifenilmetánt alkalmaztam. Részletes reakciókinetikai mérések segítségével jellemeztem az intermedierek hatására lejátszódó reakciókat. Lineáris szabadentalpia összefüggések vizsgálatával (*Hammett* összefüggés) sikerült igazolnom az intermedierek elektrofil karakterét ($\rho_{K1} = -0,56$, $\rho_{K2} = -0,76$). Továbbá az aktiválási paraméterek meghatározásával sikerült bizonyítanom, hogy a vizsgált rendszerekben az oxidáció hasonló mechanizmuson keresztül játszódik le. A nagy *KIE* érték (12-14) H-absztrakcióra utal. Magas vegyértékű *oxo*-vas(IV) intermedier keletkezése nem volt tapasztalható, a reakciókban a Fe(III)-OIPh töltötte be az aktív oxidálószer szerepét.

4. A Fe(III)-OIPh reaktivitását vizsgáltam tioanizol és sztirol oxidációjában is. Mindkét szubsztrátum esetében aktívnek bizonyult az intermedier. A *Hammett* összefüggés felhasználásával tioanizol szubsztrátum mellett pedig igazolni tudtam a Fe(III)-OIPh elektrofil karakterét ($\rho_{\text{tioanizol}} = -1,13$), a reakció kinetikájának vizsgálata alapján direkt oxigénatom-transzfer (DOT) mechanizmus feltételezhető. Sztirol esetében egy jellegzetes 'V' alakú görbét kaptam a *Hammett* összefüggés vizsgálatakor, ami gyökös mechanizmusra utal. További vizsgálatokkal ezt sikerült igazolni. Mindkét szubsztrátum esetében a Fe(III)-OIPh bizonyult az aktív oxidálószernek.

5. Különböző *p*-szubsztituált piridin származékokat mint koligandumokat alkalmaztam, amelyek hatását vizsgáltam a Fe(III)-OIPh intermedier szerkezetére és reaktivására. A koligandumok alkalmazásával a reaktivitás nagy mértékben finomhangolható, az intermedier érzékenyek bizonyult a központi fémion elektronsűrűségének megváltozására.



A legnagyobb hozam értékeket az elektronszívó (pl. CNPy) csoporttal rendelkező piridin származék esetében kaptam. A Fe(III)-OIPh elektrofil karakterét a különböző koligandumok mellett mutatott reaktivitásának változásával is sikerült igazolnom. Vizsgáltam továbbá az oxidálószer elektronszívó/elektronküldő tulajdonságának hatását is. Különböző diacetoxijódbenzol (XPhI(OAc)₂) származékok segítségével generáltam a Fe(III)-OIPh-t.

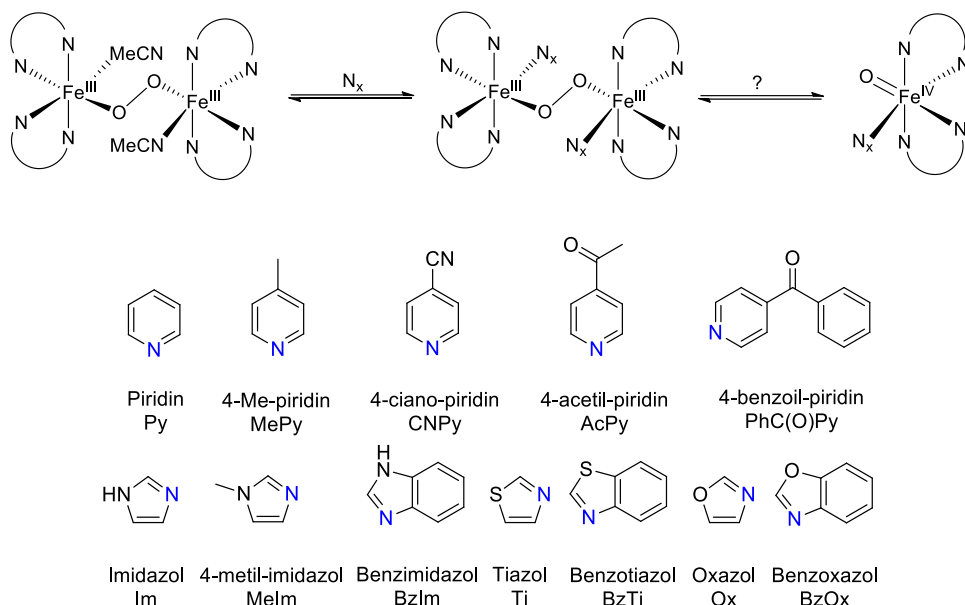


Az eredmények ebben az esetben is igazolták az elektrofil karaktert, továbbá bizonyították, hogy valóban a Fe(III)-OIPh az aktív oxidálószer. A vizsgált rendszer az egyik első ilyen részletesen karakterizált modell, ahol a Fe(III)-OIPh tölti be az aktív oxidálószer szerepét, nem pedig a belőle keletkező *oxo*-vas(IV) részecske.

6. Sikerült igazolnom a K₁ prekursor komplexből generált P₁ μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermedier nukleofil karakterét *p*-szubsztituált benzaldehydek oxidációjában ($\rho = 0,67$). Továbbá a K₅ komplexből generált P₅ intermedier ambifil tulajdonságát is sikerült igazolnom elektrofil és nukleofil szubsztrátumokkal szemben. A P₅ intermedier benzaldehyd származékok oxidációjában nukleofil ($\rho = 2,34$), míg *N,N*-dimetil-amin származékok oxidációjában elektrofil karakterű reaktánsként viselkedett ($\rho = -1,86$).

7. A μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermedierben a Fe(III)-ionok egyik koordinációs helye alapvetően betöltetlen. Megfigyeltem, hogy a szabad koordinációs hely betöltése miként befolyásolja az intermedier szerkezetét és reaktivitását. Két koligandum csoportot alkalmaztam,

amelyeknél vizsgáltam a koligandum elektronikus tulajdonságainak hatását, illetve a koligandumban lévő egyéb heteroatomok hatását.



A μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermedierre jellemző abszorpciós sáv jelentős, főként hipszokróm eltolódást szenvedett a koligandumok hatására. Az intermedier félértékpotenciálja szintén jelentős eltolódásokat szenvedett a negatívabb potenciálok felé. Ezen adatok egyértelműen igazolják, hogy a μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermedier szerkezete jelentős változásokon megy keresztül a különböző koligandumok hatására. A megváltozott intermedierek reaktivitását benzaldehid, 2-fenilacetaldehid és 2-fenilpropionaldehid oxidációjában vizsgáltam. Kísérleteimmel sikerült igazolnom, hogy az alapvetően nukleofil karakterű μ -1,2-*peroxo*-divas(III) intermedier, koligandumok hatására elektrofil karakterűvé változik. Ezáltal a rendszer jó modellje lehet azon enzimek aktív centrumában lejátszódó folyamatoknak, ahol a O_2 aktiválása *peroxo* intermediereken keresztül játszódik le.

IV. A kutatás jelentősége

Eredményeim hozzájárulnak az oxidoreduktáz enzimek működésének, a reaktív intermedierek kialakulásának és a lejátszódó kémiai folyamatok megértéséhez. Sikerült igazolnom, hogy egy prekursor komplex miként rendelkezik ambifil tulajdonságokkal különböző oxidálószerrel szemben. Sikerült megmutatnom, hogy a vizsgált intermedierek reaktivitása miként finomhangolható a prekursor komplex ligandum szerkezetén keresztül, illetve különböző egyfogú koligandumok segítségével. Legjobb tudásom szerint elsőként sikerült leírni olyan

kétmagvú szintetikus enzimmodellt, ahol a μ -peroxo-divas(III) intermedier nukleofil karakterrel rendelkezik. Továbbá az elsők között sikerült leírni olyan katalitikus rendszereket, ahol a Fe(III)-OIPh intermedier nem csak prekuzorként, hanem aktív oxidálószerként vett részt a vizsgált oxidációs folyamatokban. Ezen eredmények lehetőséget nyithatnak új szelektív és finomhangolható katalizátorok szintézisére.

V. A disszertáció alapját képező közlemények

A disszertáció alapját képező publikációk:

B. Kripli, F. V. Csendes, P. Török, G. Speier & J. Kaizer, Chem. Eur. J. **2019**, 25, 14290-14294.

(IF: 4,86)

P. Török, D. Unjaroen, F. V. Csendes, M. Giorgi, W. R. Browne & J. Kaizer, Dalton Trans. **2021**,

50, 7181-7185. (IF: 4,39)

P. Török, D. Lakk-Bogáth, & J. Kaizer, Molecules, **2023**, 28(4), 1855. (IF: 4,2)

P. Török, D. Lakk-Bogáth, & J. Kaizer, Molecules, **2023**, 28(7), 2905. (IF: 4,2)

P. Török, D. Lakk-Bogáth, & J. Kaizer, Molecules, **2023**, 28(12), 4745. (IF: 4,2)

D. Lakk-Bogáth, D. Pintarics, P. Török, & J. Kaizer, Molecules, **2024**, 29(1), 58.

(IF: 4,2)

P. Török, D. Lakk-Bogáth, D. Unjaroen, W. R. Browne, & J. Kaizer, J. Inorg. Biochem., **2024**.

112620. (IF: 3,9)

P. Török, & J. Kaizer, Molecules, **2024**, 29(16), 3842. (IF: 4,2)

A disszertáció témájához szorosan nem kapcsolódó publikációk:

D. Lakk-Bogáth, P. Török, F. V. Csendes, S. Keszei, B. Gantner & J. Kaizer, Molecules **2021**, 26,

4501. (IF: 4,9)

D. Lakk-Bogáth, P. Török, M. Giorgi, & J. Kaizer, J. Mol. Struct., **2022**, 1262, 133100. (IF:

3,84)

D. Lakk-Bogáth, M. I. Szávuly, P. Török, & J. Kaizer, Molecules, **2022**, 27, 2814.

(IF: 4,6)

B. I. Meena, D. Lakk-Bogáth, P. Török, & J. Kaizer, Catalysts, **2023**, 13(1), 194.

(IF: 4,5)

D. Lakk-Bogáth, P. Török, D. Pintarics, & J. Kaizer, Molecules, **2024**, 29(15), 3470.

(IF: 4,2)

Előadások, konferencia-részvételek:

- 2025. május 26-28. 58. Komplexkémiái Kollokvium (Balatonszárszó) (előadás)
- 2025. május 09-10. XVIII. Szentgyörgyi Albert Konferencia (Budapest) (előadás)
- 2024. november 11. VEAB kémiai szakbizottság: Innovatív kémiai kutatások a Pannon Egyetem Mérnöki Karán (előadás)
- 2024. október 23-26. XXX. Nemzetközi Vegyészkonferencia (Kolozsvár) (előadás)
- 2024. május 27-29. 57. Komplexkémiái Kollokvium (Szeged) (előadás)
- 2023. október 25-28. XXIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia (Marosvásárhely) (előadás)
- 2023. június 27. Pannon Egyetem Intézményi ÚNKP Konferencia (előadás)
- 2023. május 31. 56. Komplexkémiái Kollokviumon (Szeged) (előadás)
- 2022. december 09. Magyar Tudományos Akadémia, Koordinációs Kémiai Munkabizottság 2022 évi második ülés (előadás)
- 2022. június 08. Pannon Egyetem Intézményi ÚNKP Konferencia (előadás)
- 2021. október 26-27 XLIV. Kémiai Előadói Napok (előadás)