

OTDK-dolgozat

2025

PANNON EGYETEM
MÉRNÖKI KAR



ALDEHIDEK FE-KATALIZÁLT H₂O₂-OXIDÁCIÓS REAKCIÓI
FE-CATALYZED H₂O₂ OXIDATION REACTIONS OF ALDEHYDES

Szerző: Vincze Bálint

Témavezetők: Dr. Kaizer József, Török Patrik

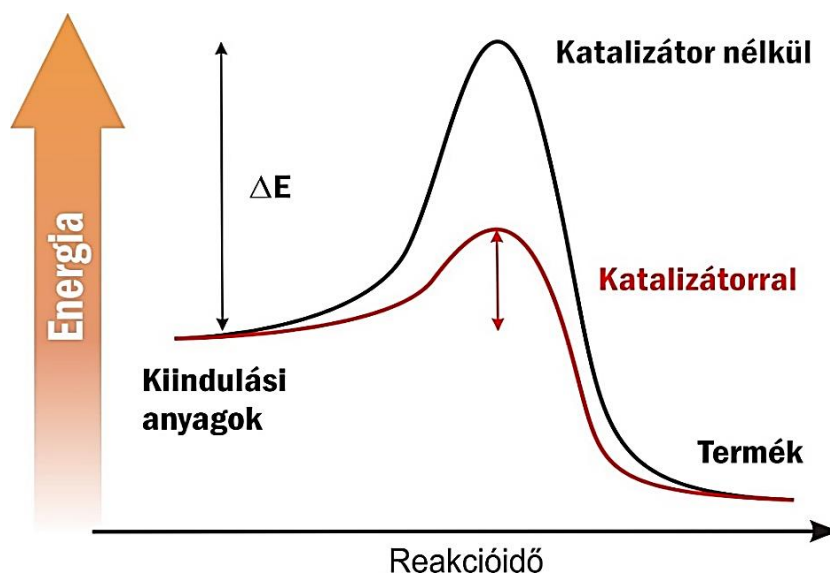
A pályamunka lezárásának dátuma: 2024.11.06.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1 Metalloenzimek	5
2.2 Az oxidoreduktázok.....	6
2.3 Dioxigenáz enzimek	8
2.4 Enzimmodellezés.....	10
2.5 Kétmagvú vastartalmú modellek	11
3. Célkitűzések	14
4. Eredmények és értékelésük	15
4.1 Az enzimmodell szerkezetének vizsgálata	16
4.2 Funkcionális cADO modellek vizsgálata	22
4.2.1 Sztöchiometrikus oxidációs reakciók	22
4.2.2 Katalitikus oxidációs reakciók	23
5. Összefoglalás	33
6. Kísérleti rész.....	34
6.1 Használt készülékek	34
6.2 Prekurzor komplex előállítása.....	35
6.4 Sztöchiometrikus kísérletek.....	35
6.5 Katalitikus kísérletek	35
7. Függelék.....	37
8. Irodalomjegyzék	39

1. Bevezetés

Az enzimek a fehérjék azon csoportjába tartoznak, amelyek a szervezetben úgynevezett biokatalizátor tulajdonságot töltenek be, vagyis a lejátszódó kémiai reakciók sebességét gyorsítják azáltal, hogy új reakcióutat nyitnak meg, így jelentős mértékben csökkentik az aktiválási energiát (**1. Ábra**) [1]. Ennek köszönhetően a lassabb kémiai folyamatok is sokkal gyorsabban játszódhatnak le amellet, hogy az enzimet a reakció végén változatlanul visszakapjuk. Számos biokémiai folyamat játszódik le az élő szervezetekben, amelyeket enzimek katalizálnak [2,3]. Olyan rendkívül fontos folyamatokért felelősek, mint például az anyagcsere, a DNS- vagy fehérjeszintézis. Az enzimek képesek akár milliószorosára is felgyorsítani egy biokémiai folyamatot. Amellet, hogy az enzimek feladatukat roppant hatékonyan hajtják végre, csak egy kiválasztott kémiai átalakulást katalizálnak, azaz nagy a szelektivitásuk is [4,5]. Segítségükkel lehetőségünk van különböző kémiai kötések szobahőmérsékleten történő felbontását és kialakítását is megvalósítani. Az élő szervezetet felépítő anyagok is enzimreakciók sorozatán keresztül jönnek létre, ezt a folyamatot hívjuk anabolizmusnak. Érdekes továbbá, hogy meghatározott enzimek is adott enzimek segítségével épülnek fel.



1. Ábra: Enzimek katalitikus aktivitása.

Az enzimek biokatalizátor tulajdonságának felhasználása jelentősen megnőtt az elmúlt évtizedekben, számos helyen találkozhatunk velük az életben. Az ipar számos területén alkalmaznak enzimeket, fontos szerepet töltenek be a vegyiparban, a gyógyszeriparban, az élelmiszeriparban, a textil- és papíriparban, de egyre nagyobb figyelmet kapnak a diagnosztika és a környezetvédelem területén is. A mérés- és műszertechnika rohamos fejlődésének

köszönhetően az utóbbi évtizedekben előtérbe került az enzimek kutatása, illetve fejlesztése. Az enzimek ipari folyamatokban biokatalizátorként történő felhasználása, napjainkban igen intenzíven kutatott terület, hiszen képesek lennénk enzimekkel számos zavaró, káros ipari mellékterméket kizárni a termelés során. Komoly problémát jelent viszont, hogy az iparban nem alkalmazhatóak olyan körülmények, amelyek teljes mértékben megfelelnek az enzimműködéshez, így azok nem tudják kifejteni hatásukat, megváltozik a viselkedésük, amint kiszakítjuk a szervezet fiziológiás környezetéből [6,7]. Ezért is roppant fontos az enzimek tulajdonságainak részletes megismerése és vizsgálata, hogy könnyebben tudjuk meghatározni és optimalizálni az előállítási körülményeiket, stabilitásukat, pH és hőmérséklet igényeiket [8]. Ezek ismeretében van lehetőségünk megtalálni a számunkra leghatékonyabban működő enzimet egy adott ipari folyamathoz és felhasználáshoz. Az ipari kutatás mellett középpontba került a működésük pontos mechanizmusának megértése és vizsgálata is, amelynek megoldásai nagyban eltérnek az iparban ismertektől. Az enzimek felépítését és az általuk katalizált folyamatokat napjainkban még nem vagyunk képesek reprodukálni. Viszont kevésbé bonyolult szerkezeti- és működési modelleken keresztül vizsgálhatjuk őket, amelyek segítségével gyorsabban és hatékonyabban tudjuk tanulmányozni működésüket és felépítésüket. Az átmeneti fémet tartalmazó komplexeken végzett kísérletek segítségével valódi enzimreakciók mechanizmusát tudjuk megközelíteni modell vegyületeken keresztül [9].

Kutatómunkám során célom olyan biotranszformációs reakciók kiválasztása és fejlesztése enzimmodelleken keresztül, amelyeknek segítségével könnyebben és hatékonyabban vagyunk képesek vizsgálni és megérteni az élő szervezetben lejátszódó enzimfolyamatokat. Az oxidációs folyamatok az élő szervezetekben jelentős szereppel bírnak, reakciók során oxidálószerként felhasználhatnak dioxidigént, peroxidokat vagy akár szuperoxidokat is, ezeket a biokémiai kölcsönhatásokat az enzimek metalloenzimek csoportjába tartozó oxidoreduktázok katalizálják. A kutatásom során a dioxidigén aktiválására került nagyobb hangsúly, mivel a dioxidigén stabil, inert, aktiválásához megfelelő hatékonyságú katalizátorra van szükség.

2. Irodalmi áttekintés

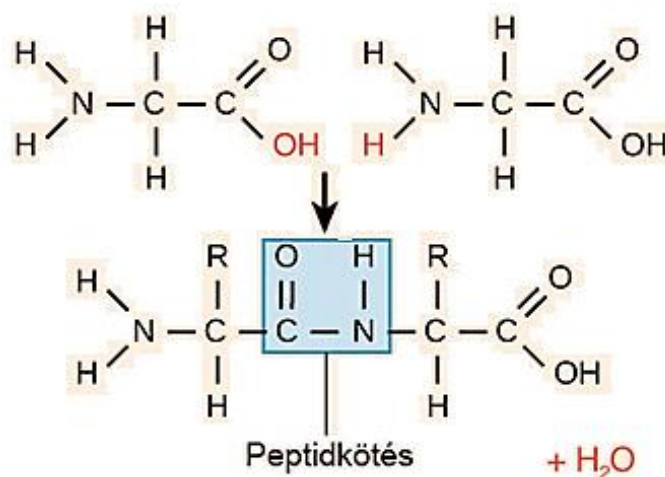
Az enzimek felépítésüket tekintve egyszerű vagy összetett fehérjék, attól függően, hogy peptidkötéssel összekapcsolódott aminosavakon kívül tartalmazzak-e más nem fehérjetermészetű úgynevezett prosztetikus csoportokat is.

Az enzimek csoportosíthatóak a katalizált reakció és a szubsztrátum szerint, ahol hat különböző csoportot különböztetünk meg. Szubsztrátumnak azt a vegyületet nevezzük, amelynek átalakulása az enzim segítségével történik.

- *Oxidoreduktázok*: Olyan enzimek, amelyek oxidálják a szubsztrátumot egy másik molekula redukálása közben.
- *Transzferázok*: Átvisznek egy adott csoportot a szubsztrátmolekuláról egy másikra. (pl.: $-NH_2$, $-CHO$, $-SO_3H$)
- *Hidrolázok*: Különböző fehérjék peptid-, glikozidkötését vagy zsírok és foszfátok észterkötését hidrolizálják.
- *Liázok, szintázok*: A lejátszódó folyamatokban különböző eliminációs és addíciós reakciókat katalizálnak.
- *Izomerázok*: Katalizálják a szubsztrátmolekula izomerizációs átalakulását.
- *Ligázok, szintetázok*: Olyan összekapcsolódásos folyamatokat katalizálnak, amelyek energiaigényesek. Lehet az akár C-C, C-N vagy C-O kötést kialakító folyamat [10].

Az inhibitorok olyan speciális kémiai anyagok, amelyek az enzimek által katalizált reakciók lejátszódását akadályozzák vagy lassítják például azáltal, hogy kiszorítják a szubsztrátumot az aktív helyről. Az aktív hely az enzim azon része, ahol a katalízis lezajlik.

Az aminosavak karboxil- és aminocsoportokat tartalmaznak, amelyek peptidkötéssel kapcsolódnak össze (2. **Ábra**). Az élőlények metabolizmusában résztvevő széntartalmú vegyületek, mint enzimek lehetséges szubsztrátjai viszonylag egyszerűek, 100-nál több atomot többségük nem tartalmaz. Az anyagcserén átmenő anyagoknak nagyságrendekkel kisebbnek kell lenniük, mint a folyamatban résztvevő enzimeknek. Amennyiben csak aminosavak építik fel őket, akkor egyszerű proteinekről, vagyis apoenzimekről beszélünk, ha prosztetikus csoportot is tartalmaznak (koenzim), akkor összetett proteidekről vagy holoenzimekről van szó [11]. A nem fehérje típusú felépítési rész, a prosztetikus csoport, olyan legtöbbször fémion vagy szerves molekula, ami nélkül az enzim képtelen lenne hatást gyakorolni a lejátszódó folyamatokra [12].

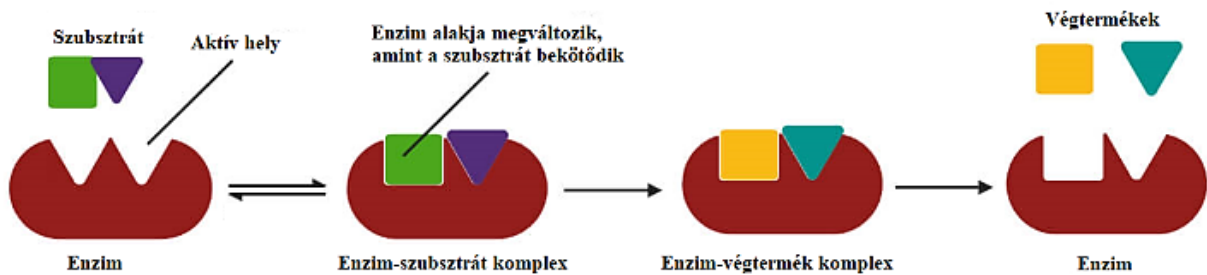


2. Ábra: Aminosavak összekapcsolódása peptidkötéssel.

Az enzimek alakfelismerő tulajdonsága igen specifikus, amikor kifejtik hatásukat teljes mértékben figyelembe veszik a reakcióban résztvevő szubsztrátmolekula teljes térszerkezetét. Mindezen tapasztalatok alapján a 19. század végén alakult ki az enzimek "kulcs-zár" elmélete, amely Emil Fischer nevéhez fűződik. Az enzim-molekula csak meghatározott molekulához illeszkedhet alak és töltéstérkép szerint [13,14]. A geometriai szerkezetüknek köszönhetően csak egyetlen egy kiválasztott kötést módosítanak, torzítanak el szelektíven, éppen annak az aktiválási energiáját csökkentik le olyan mértékben, hogy a reakció akár milliószorosára is felgyorsulhat. Ezért lehetséges az, hogy összegképlet alapján nagyon sokféle lehetséges izomer közül az élő természetben csak egy adott típus található meg. Az aminosavak elsődleges szerkezete a kapcsolódási sorrendjük másnéven az aminosav-szekvencia. Jelenleg 20-féle fehérjealkotó aminosavat ismerünk. Vegyünk például egy viszonylag kisebb fehérjét, amely 100 db aminosavból épül fel és minden építőelem helyére a 20 különböző fehérjealkotó aminosavból választhatunk, így 20^{100} db lehetséges fehérjeláncot kapunk, ami egy hatalmas szám. A természetben pedig egy átlagos fehérje akár több ezer aminosavból is állhat, láthatjuk tehát milyen nagy a lehetséges variációk száma [15]. Tehát minden eddig ismert biokémiai reakcióhoz létezik/létezhet egy olyan enzim, amely képes katalizálni azt. Viszont feltérképezni minden biokémiai folyamathoz tartozó megfelelő enzimet nagyon nehéz feladat, valószínűleg nem is lehetséges.

Ahhoz, hogy egy enzimreakció **(3. Ábra)** lejátsszódjon szükséges a szubsztrátum aktív állapota, ami nélkül nem lenne képes az enzim felvenni azt. Ez egy olyan állapot, amelyet az enzim hoz létre abból a célból, hogy elősegítse a katalízist. Például olyan térszerkezetbe hozza a szubsztrátmolekulát, amely elősegíti a kötések felbontását vagy az átmeneti állapot elérését. Az enzim és a szubsztrát egy egyensúlyi folyamat során kapcsolódik össze, ekkor már enzim-

szubsztrát komplexről beszélünk. Ezt követően megtörténik a megadott biokémiai reakció. A komplex a folyamat végén nem marad meg, ugyanis szétesik a kiválasztott enzimre és a termékekre, így nyerjük vissza az enzimet, amivel tovább ismétlődhetnek a ciklusok [16,17].

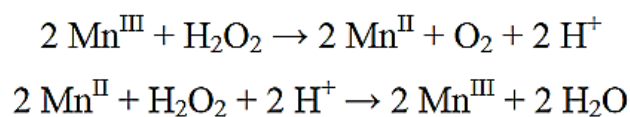


3. Ábra: Enzimreakciók működése az élő szervezetekben.

2.1 Metalloenzimek

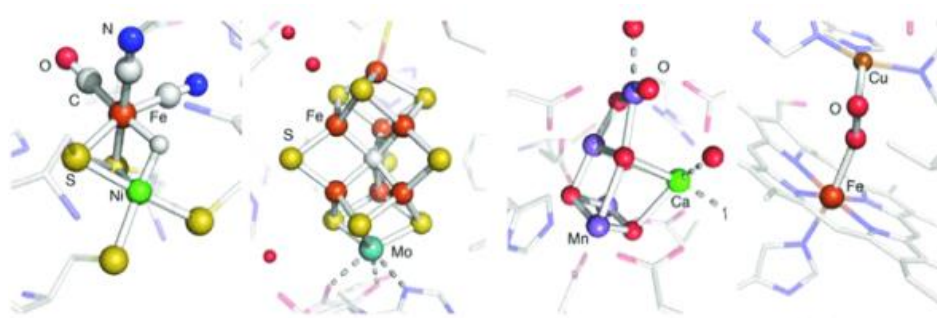
Az aktív hely, másnéven aktív centrum a legtöbb enzimnek egy olyan központi része, ahová valamilyen, leggyakrabban átmenetifémnek lehetősége van koordináció révén és aminosavak közreműködésével beépülni. Az eddig feltérképezett enzimek közel egyharmada fémiont vagy fémionokat tartalmaz az aktív centrumukban, amelyek többféleképpen kapcsolódhatnak a fehérjéhez és több lényeges funkciót is elláthatnak, ezeket az enzimeket hívjuk gyűjtőnéven metalloenzimeknek. Az adott fémion az enzimmolekula központi alkotórésze, amennyiben ezt a fémiont kiszakítjuk belőle az enzim elveszíti katalitikus szerepét [18,19]. Beszélhetünk olyan enzimekről is, amelyeket fémionok közreműködésével aktiválhatunk.

Ilyenek például a pirokatechin oxidáz, a kataláz és a peroxidáz enzimek. A pirokatechin oxidáz metalloenzimek oxidációs folyamatokat hajtanak végre molekuláris oxigén segítségével, vagyis például növényekben is megtalálható orto-difenolokat (például a pirokatechin) orto-kinonokká képesek átalakítani. A kataláz enzimek feladata a különböző biokémiai folyamatokban keletkező káros peroxidok lebontása vízre és oxigénre (4. Ábra). A peroxidázok pedig, hasonlóan a kataláz enzimekhez, szintén képesek lebontani és létrehozni oxidált vegyületeket (például a NADPH-oxidáz által termelt) hidrogén-peroxid lebontásával [20,21].



4. Ábra: Mangánt tartalmazó kataláz enzim H_2O_2 -dal való reakciójának egyenletei.

A redoxireakciókat katalizáló enzimek aktív centrumaiban olyan fémionok helyezkednek el, amelyek redoxi aktivitást mutatnak (**5. Ábra**). Ilyen fém lehet például a vas(II), a réz(II) vagy a mangán(II). Gyakran a fehérje és a fém stabilis kelátkomplexet képeznek. A kelátkomplexek olyan két vagy több részből felépülő gyűrűs komplexek, ahol ligandumok több atomja ugyanahhoz a központi fématomhoz kapcsolódik. Általában oxidáz a réz, a dehidrogenáz és a hidroláz a cink, az elektrontranszfer enzimek és az oxigenázok pedig a vas és mangán ionokat preferálják [22]. A fémion képes erősen befolyásolni az aktív centrum viselkedését és tulajdonságait is (például a centrum sztereokémiáját, elektronszerkezetét). A szervezetben keletkező káros peroxidok lebontásában is jelentős szerepet játszanak a fentebb megemlített enzimek. Ilyen reaktív részecske lehet például a hidrogén-peroxid, illetve a szuperoxid- és a hidroxilgyök is. A metalloenzimek többsége nemcsak egy fémközpontot tartalmazhatnak, a több központtal rendelkező enzimekben az adott fémionok fehérjeszerű környezetben funkcionálisan helyezkednek el.



5. Ábra: Néhány példa fémiont tartalmazó metalloenzimre.

2.2 Az oxidoreduktázok

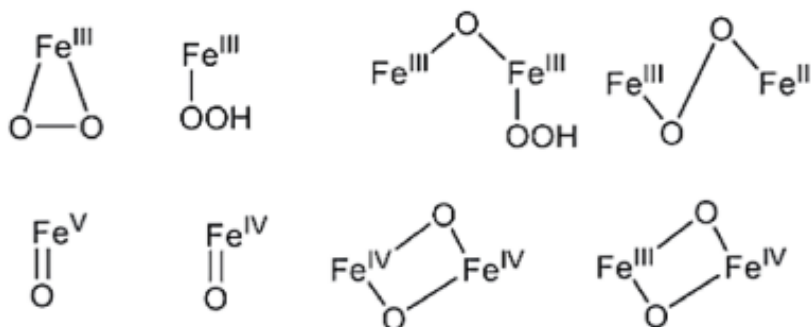
Azokat a metalloenzimeket, amelyek dioxigént használnak fel, összefoglaló néven oxidoreduktázoknak nevezzük. Az oxidoreduktázok csoportjába tartozik az oxidáz és oxigenáz enzimek többsége, széles körben megtalálhatóak az élő szervezetekben, növényekben és még a mikroorganizmusokban is. Funkciójukat vizsgálva kulcsfontosságú szerepet töltenek be aerob körülmények között lejátszódó bioszintézisekben és lebontási reakciókban. Ilyen lebontási reakció vagy szintézis lehet különböző esszenciális vegyületeknél (például aminosavak, cukrok, lipidek, szteroidok) vagy az élő szervezetek számára mérgező anyagoknál [23,24]. Többek között alkánok és más vegyületek kemo-, regio- és sztereoszelektív oxigenizációját is oxigenázok katalizálják, ahol alkoholok, aldehidek, epoxidok és karbonsavak keletkeznek. Az oxigenázoknak köszönhetően új ipari szintetikus lehetőségek jöhettek létre nehezen előállítható összetett molekulák (például másodlagos metabolitok) gyógyszerészeti

intermediereik számára. Az oxigenázok képesek a kőolajvegyületeket is aktív intermedierekké alakítani, ami igen kecsesítő a polimeripar számára, mivel a szénhidrogének funkcionálizálása nehéz és energiaigényes. A nagy léptékű felhasználásokhoz még számos fejlesztés és kutatás lesz szükséges, mivel még nem ismerjük teljes egészében az oxigenázok működését.

Az oxidáz és oxigenáz enzimek közös tulajdonsága, hogy az általuk katalizált reakciókhoz dioxigén szükséges. Ezen enzimek kutatása azért is nagy jelentőségű, mivel vannak olyan fehérjék, amelyeknek nem szükséges speciális külső körülmény (hőmérséklet, nyomás) ahhoz, hogy reaktívvá tegyék az alapállapotban inert dioxigént. Az oxigenázok aktív centrumukban általában átmenetifémeket tartalmaznak, (például rezt, vasat és mangánt) amelyek a dioxigén molekula egy vagy két oxigénatomjának beépülését katalizálják a megfelelő szerves szubsztrátumba [25]. Ez alapján megkülönböztetünk monooxigenázokat és dioxigenázokat aszerint, hogy egy vagy két oxigénatom épül be. Dioxigenázok esetében további két alcsoportról is beszélhetünk, az intra- illetve az intermolekuláris dioxigenázokról. Az intramolekuláris enzimek esetében a dioxigén mindkét atomja ugyanazon szubsztrátumba kerül beépülésre, az intermolekuláris dioxigenázok, pedig megosztják a dioxigént a két szubsztrátum között [26,27].

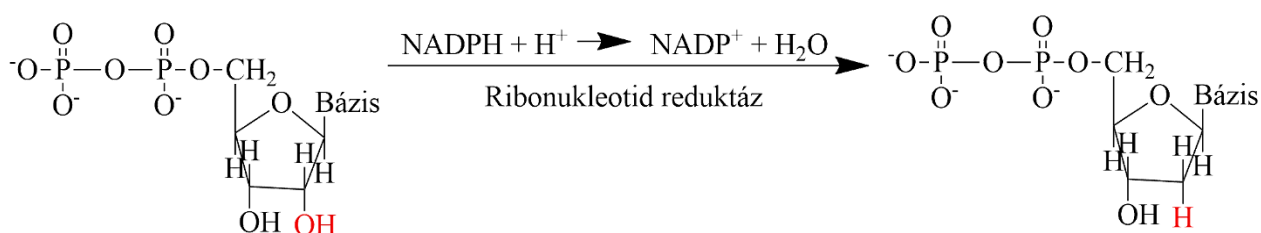
Az elmúlt években egyre nagyobb hangsúlyt kap a vasat tartalmazó dioxigenáz enzimek két csoportja, a Fe(III)-iont tartalmazó intradiol és a Fe(II)-iont tartalmazó extradiol dioxigenázok. A Fe(III)-iont tartalmazó intradiol dioxigenázok olyan gyorsan képesek aktiválni a szubsztrátumot, hogy csak az aktiválás után tud reakcióba lépni molekuláris oxigénnel. Fe(II)-iont tartalmazó extradiol dioxigenázoknál pedig nem a szubsztrátum aktiválása a meghatározó lépés, hanem a molekuláris oxigén aktiválása [28]. Az oxidáz enzimek működéséhez is elengedhetetlen az aerob körülmény megléte, de az oxigenázokkal szemben, itt nem játszódik le oxigén beépülés a szubsztrátumba, az enzim a szubsztrátum oxidatív dehidrogéneződésében játszik szerepet. A dehidrogénezés során termékként továbbá nyerhetünk hidrogén-peroxidot is.

Az olvasottak alapján elmondhatjuk, hogy a fémet tartalmazó oxidoreduktázok igen fontos szerepet töltenek be a szervezetünkben lezajló különböző fontos biokémiai reakciókban. Ez azért lehetséges, mert a dioxigén aktiválásának köszönhetően számos eltérő fém-oxigén intermedier keletkezhet **(6. Ábra)**, amik ugyancsak kedvezőek a lehetséges szubsztrátumok számára [29].



6. **Ábra:** Metalloenzimek lehetséges vas-oxo intermedierei.

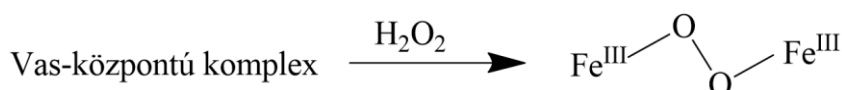
Például a ribonukleotid reduktáz enzim elengedhetetlen feladatát látja el a DNS szintézisének, **(7. Ábra)** ugyanis a folyamat során úgynevezett tirozil gyököt hoz létre aktivált dioxigén segítségével [30]. Vagy például a laktát dehidrogenáz enzim nélkül szervezetünkben a glikogén felhasználás nem valósulhatna meg a megfelelő izomműködéshez.



7. **Ábra:** DNS szintézis, ribonukleotid reduktáz által katalizált reakció.

2.3 Dioxigenáz enzimek

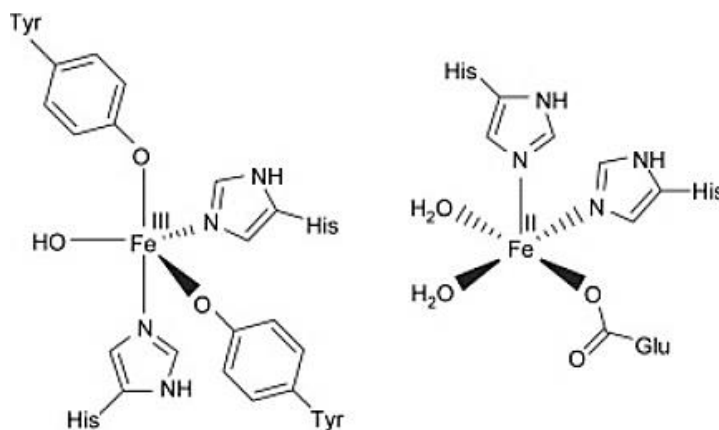
Korábbi kutatások során az aktív centrumok vizsgálatainak eredményei azt mutatták, hogy az enzimekben igen eltérő lehet a fémek oxidációfoka és a dioxigén aktiválásának mechanizmusa. A dioxigén aktiválását legegyszerűbben úgy fogalmazhatjuk meg, mint egy többlépéses elektronátadásos részfolyamatok összességét. A dioxigén nem egylépésben, hanem többlépésben redukálódik, ezzel párhuzamosan értelemszerűen a két fém oxidálódik. A divas(III) esetében szuperoxo-vas(II)vas(III) részecske alakul ki azáltal, hogy a kiinduló lépésben az oxigén hozzákapcsolódik az egyik vashoz. Elektronátadást követően létrejöhet a μ -peroxo-divas(III) köztitermék **(8. Ábra)** [31].



8. **Ábra:** μ -1,2-peroxo-divas(III) kialakulása.

Egyes enzimtípusoknál az utóbbi intermedierekben a peroxo kötés képes felszakadni egy magasabb vegyértékű részecske kialakulását eredményezve. Fontos előrelépést jelentett az is, hogy azt tapasztalták: az aktív hely közvetlen környezete hatással lehet a különböző reaktív intermedierek keletkezésére, amelyek részt vehetnek valamilyen katalitikus reakcióban. Általában ezekben a katalizált folyamatokban az intermedierekre jellemző, hogy elektronhiányosak és magas vegyértékűek [32]. Kutatások során igazolták, hogy a különböző szerkezetű reaktív intermedierek nukleofil vagy elektrofil sajátsággal is rendelkezhetnek. A kialakuló részecske karakterének feltérképezésével közelebb kerülhetünk a katalízis során lejátszódó reakció mechanizmusához is [33,34].

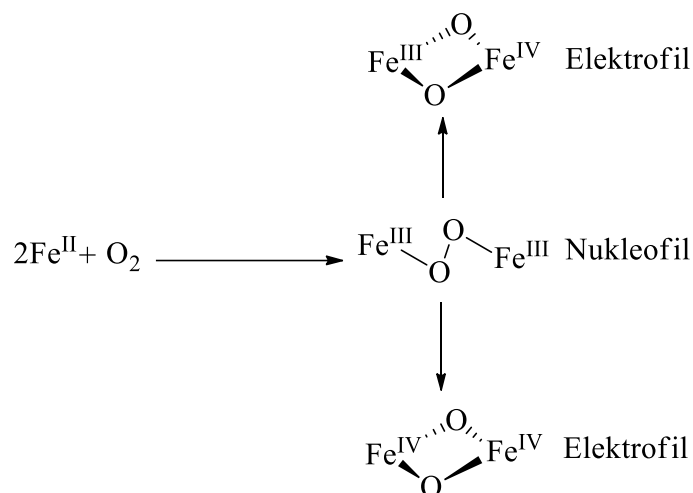
Az intermedierekutatás során a reaktív részecskék elkülönítésének és spektroszkópai vizsgálatának segítségével kaphatunk információt a biotranszformációs rendszerekben a dioxigén- és a hozzáköthető szubsztráttá aktiválás mechanizmusáról. A vastartalmú oxidoreduktázokat az alapján tudjuk csoportosítani, hogy éppen az aktív centrumukban hány fémion foglal helyet, így megkülönböztetünk egy- illetve kétmagvúakat. Csoportosítás során figyelembe kell venni a fémeket körülvevő ligandumokat is. Ligandumok alapján vizsgálhatunk hem típusú oxidoreduktázokat, amelyeket hemoglobinban is megtalálható feszített porfirinvázak szerkezete jellemzi, illetve nem-hem típusúakat (**9. Ábra**), ahol pedig a központi fématomhoz aminosavak kapcsolódnak ligandumként [35]. Ezen felül tárgyalhatunk terminális és hídhelyzetű ligandumokról is, amelyek részt vesznek a komplexképzésben.



9. Ábra: Két szemléltető példa nem-hem típusú metalloenzim aktív centrumára.

A korábbi kutatásokból azt a következtetést vonták le, hogy a termodinamikailag inert dioxigén-molekula aktiválása reaktív vas-peroxo- és oxointermedierek képződésének segítségével történik, amelyek reakciója a megfelelő szubsztráttal könnyedén vizsgálható [36,37]. Ugyanis bizonyos enzimek tanulmányozása során megfigyelték, hogy a dioxigén aktiválása egyszerűsítve két fő lépésre bontható. Először az oxigén belépésével egy μ -peroxo

intermedier alakul ki, amely az enzimatis reakciókban nukleofil karakterrel rendelkezik [38]. A következő lépésben ez az intermedier tovább alakulhat különböző magas vegyértékű oxo-vas(IV) intermedierekké, amelyek viszont már elektrofil karakterűek. A természetben találni példát mind a két intermedier katalitikus szerepére. **(10. Ábra).**



10. Ábra: Dioxidén aktiválása során keletkező lehetséges vas-oxo intermedierek.

Kutatócsoportunkban ehhez hasonló intermediereket próbáltak meg előállítani átmenetifém komplexek és H_2O_2 segítségével. A kialakult intermedier lényegesen reakcióképesebb és segítségével történhet meg a szubsztrát katalízise. Korábban igazolták, hogy a keletkező μ -peroxo-divas(III) reaktív részecske nukleofil karakterrel rendelkezik, viszont ahogy az ábra is bemutatja, az intermedier rendelkezhet elektrofil sajátsággal is, ha megfelelő módon fel tudjuk bontani a μ -peroxo-divas(III) részecskét. A dioxidén ezen úton történő aktiválása egy lehetséges mechanizmusa lehet az enzimeknek.

2.4 Enzimmodellezés

A kutatásokban nehézségeket jelent az enzimek vizsgálata, mivel a biológiai szervezetekből való izolálásuk nem könnyű, laboratóriumi környezetben való kezelésük és tanulmányozásuk nehéz és bonyolult. Nagy hatékonyságuk miatt a reakciókban nem vagyunk képesek nyomon követni a folyamat lejátszódását, amelyet katalizálnak. Ezért a tudomány az eddig jól alkalmazható enzimmodellek vizsgálatára tért át, amelyekkel egyszerűbben, könnyebben vagyunk képesek tanulmányozni az enzimek működését [39].

Az enzimmodelleket két nagy csoportra bonthatjuk, a funkcionális- és a szerkezeti modellekre. Funkcionális vagy másnéven működési modellek segítségével az enzimreakciók mechanizmusát törekszünk megérteni, a szerkezeti modellek felhasználásával pedig az enzimek

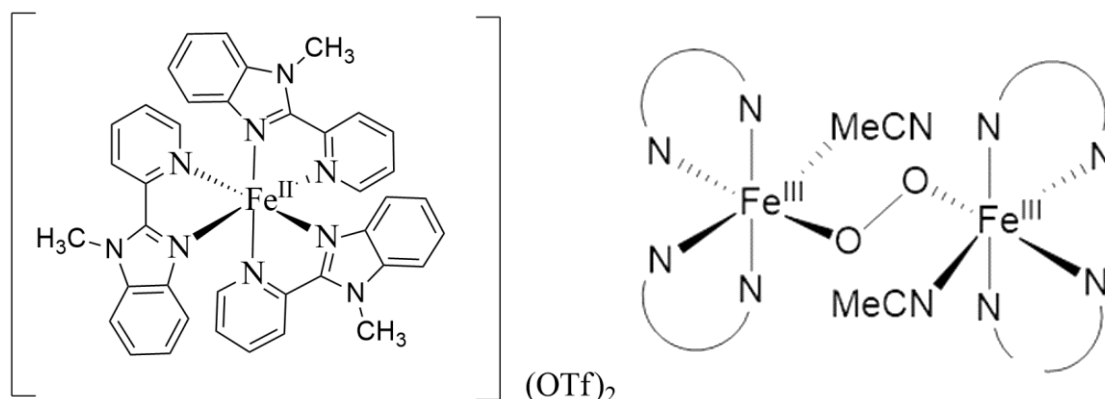
aktív helyének felépítéséhez, alakjához tudunk közelebb kerülni. A különböző funkcionális enzimmodellek feltérképezésével lehetőségünk van úgynevezett bioutánzó reakciókat kidolgozni, amelyek az enzimkatalizált folyamatok tulajdonságainak (például reakciókinetika, szelektivitás) vizsgálatára alkalmasak. Enzimológiai tudás ismeretében jobb hatékonyságú, működésű, stabilabb és új tulajdonságokkal rendelkező katalizátorokat fejleszthetünk ki. A különböző analitikai módszerekkel az enzimek nehezen vizsgálhatóak, mivel az őket alkotó fehérjék nagy molekulatömege, nehézkes tisztíthatósága és nehéz kristályosíthatósága következtében nem alkalmazhatóak minden esetben a vizsgálati módszerek. Az enzimmodellek kutatása előkelő helyen szerepel, hiszen a fémkomplexeiket lényegesen könnyebb vizsgálni és előállítani, mint a hozzájuk hasonló valós metalloenzimeket [40].

A bioszervetlen kémia (másnéven biokoordinációs kémia) egy feltörekvő tudományág, amelynek szakterülete és célja az egyszerűen előállítható különböző szerkezeti és működési enzimmodellek vizsgálata, amik segítségével törekszik felderíteni az enzimek aktív centrumában lejátszódó folyamatokat és az aktív hely spektroszkópiái viselkedését. Az utóbbi években jelentős fejlődést mutat a tudományterület. Nagy segítséget nyújt a tudományban az is, hogy a felhasznált modelleknek nincs megfelelő hatékonyságuk a katalizátor szerep betöltésekor, mint a valódi enzimeknek, így ezzel arányosan reakciósebességük sem pillanatszerű, ezért megfigyelésük jelentősen egyszerűbb és megoldhatóbb. Erre a feladatra tökéletes analitikai módszer többek között a UV-Vis spektroszkópia.

2.5 Kétmagvú vastartalmú modellek

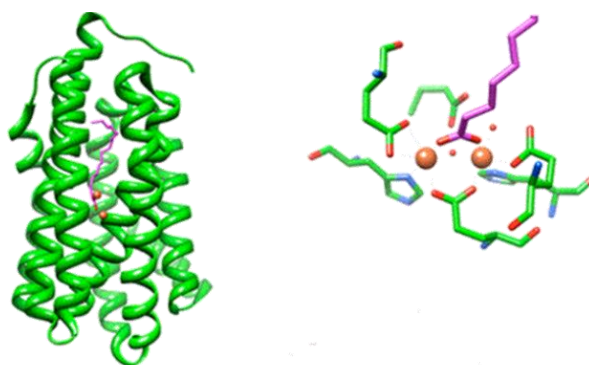
Az egy- és kétmagvú nem-hem vastartalmú enzimek kutatásánál leggyakrabban az α -ketosavat (röviden: α -KG) koszubsztrátumként tartalmazó enzimeket említik, mivel ezen enzimsorozat tulajdonságait tekintve igen sokoldalú. Ezek az enzimek roppant reakcióképesek, számos átalakításban részt tudnak venni, ilyen például hidroxilezés, deszaturáció, heterociklusos gyűrűképződés, epoxidáció, vagy a halogénezés. Ezen enzimek központi szereplői számos fontos biológiai folyamatnak is, ők felelnek többek között sejtek oxigénérzékeléséért, epigenetikai szabályozás során a hiszton demetilézéséért is. A nem-hem divastartalmú enzimek nagyon változatos, fontos kémiai folyamatok lejátszódásában vesznek részt. A felépítésüket tekintve fontos megjegyezni a két vasmagvú enzimek szerkezetében rejlő hasonlóságokat, ugyanis spektroszkópiai mérések alapján egyértelműen tapasztalható a két vasmag közötti aszimmetriai jelenség annak ellenére, hogy a két fémmag koordinációs övezete majdnem tökéletesen szimmetrikus. Ennek okát jelenleg is keresi a tudomány.

Korábban a kutatócsoportunkban vizsgálták egy vas(II)-központú prekursor komplexből generált peroxo-divas(III) intermedier reakcióképességét (**11. Ábra**).



11. Ábra: Korábban a kutatócsoportunkban alkalmazott $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N-Me-PBI})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ prekursor komplex és a μ -peroxo-divas(III) intermedier szerkezete.

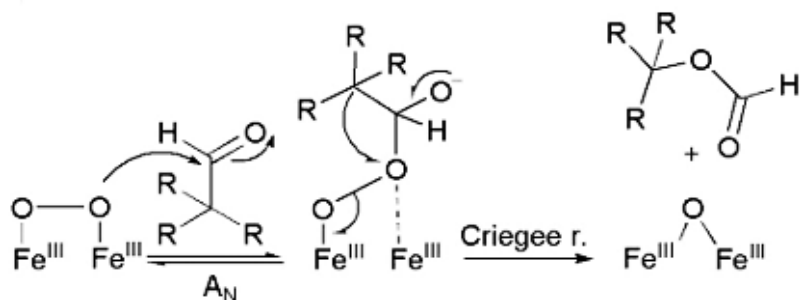
Egy olyan nem-hem két vasmagvú enzim funkcionális modell kidolgozására tettek próbát, mint a cianobaktériumok által használt aldehyd-deformilező-oxigenáz enzim (cADO) (**12. Ábra**), ahol az oxidálószer hatására generálódott peroxo-divas(III) intermedier nukleofil karakterű viselkedést mutat.



12. Ábra: A cADO enzim szerkezete (4RC6). [41,42]

A kísérletek során különböző aldehideket alkalmaztak szubsztrátmolekulaként, mint például a 2-fenil-propionaldehyd, fenil-acetaldehyd, de vizsgáltak para-szubsztituált benzaldehyd származékokat is. A kutatások során arra a következésre jutottak, hogy a hidrogén-peroxiddal a prekursor komplexből generált reaktív μ -peroxo-divas(III) intermedier nukleofil természetű. Az intermedier reaktivitását nagyban befolyásolta a szubsztrát szerkezete. Ebben a tanulmányban továbbá javaslatot tettek a különböző aldehidek reaktív intermedierekkel történő oxidációjának mechanizmusára, ahol a deformileződés egy Bayer-Villiger reakción keresztül valósul meg, ahol a sebességhatározó lépés az alkalmazott szubsztrát nukleofil addíciója, amelyet egy Criegee-típusú átrendeződés követ. Igazolták, hogy a prekursor komplex által

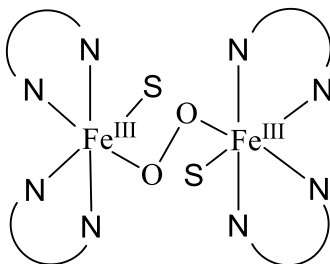
történő aldehyd deformileződés nukleofil oxidáción keresztül zajlik le (**13. Ábra**). Illetve a μ -peroxo-divas(III) intermedier szerkezetét a kutatócsoportban korábban különböző analitikai módszerekkel azonosították, többek között Rezonancia-Raman, UV-Vis, valamint ESI-MS mérésekkel [43].



13. Ábra: Feltételezett mechanizmus aldehydek oxidációjára:
1. Szubsztrát nukleofil addíciója, 2. Criegee átrendeződés.

3. Célkitűzések

A kutatásom során célom volt, hogy a kutatócsoportomban korábban igazolt nukleofil tulajdonságú reaktív μ -peroxo-divas(III) részecskét tanulmányozzam, amelyet egy vas-központú prekursor komplexből generáltak oxidálószer hatására. Továbbá célként szolgált, hogy megvizsgáljam a dioxigén aktiválásnak mechanizmusát bioutánzó reakciókon keresztül. Az általam használt prekursor komplex a $[\text{Fe}^{\text{II}}(2'-(2\text{-piridil})\text{-benzimidazol})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (későbbiekben: **1**) volt, amelyben a központi fémiont három kétfogú nitrogén donoratommal rendelkező ligandum vesz körül. A $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-O-O-Fe}^{\text{III}}$ híd kialakulása során a prekursor komplex lead egy ligandumot, így a hat koordinációs helyéből kettő felszabadul, amelyekből egyet a μ -peroxo híd foglal el, a másikat pedig feltehetően egy oldószermolekula (**S**) (**14. Ábra**). A szabad koordinációs helyet képesek vagyunk betölteni valamilyen koligandummal az oldószer molekula kiszorításával. Így munkám során azt is vizsgáltam, hogy különböző szerkezetű és tulajdonságú heterociklusos koligandumok képesek-e hatást kifejteni az intermedier reaktivitására és szelektivitására, és ha igen, akkor hogyan, milyen mechanizmuson keresztül. Különböző elektronszívó és elektronküldő csoportokat tartalmazó koligandumok segítségével tudjuk meghatározni a kialakuló intermedier reakcióban betöltött szerepét is.

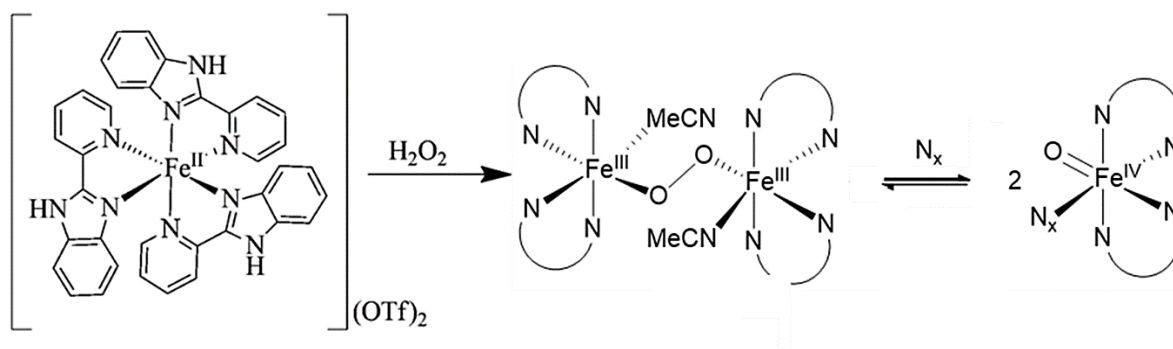


14. Ábra: Peroxo-divas(III) részecske szerkezete jelölve az oldószer molekula által elfoglalt szabad koordinációs hely.

Feltételezésünk szerint a koligandumok segítségével fel tudjuk bontani a μ -peroxo hidat, így egy oxo-vas(IV) intermediert kapva. Ez azért érdekes, mert így a részecske karakterének is meg kell változnia, még hozzá elektrofil tulajdonságúvá.

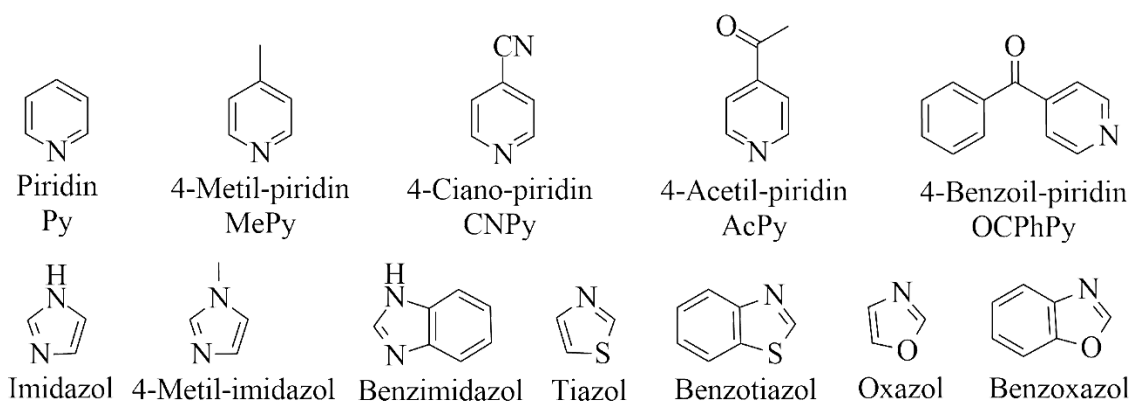
4. Eredmények és értékelésük

A kísérleteimhez a korábban megemlített $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{PBI})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ prekursor komplexet alkalmaztam. A prekursor komplexből hidrogén-peroxiddal *in situ* generáltam a μ -peroxo-divas(III) reaktív részecskét (**15. Ábra**). A nukleofil karakterű intermedier felszabadult koordinációs helyeit különböző heterociklusos szerves molekulákkal, vagyis koligandumokkal töltöttem be. A tapasztalataink alapján a koligandum kiszorítja a szabad koordinációs helyről az oldószer molekuláit (MeCN).



15. Ábra: A μ -1,2-peroxo-divas(III) illetve a oxo-vas(IV) részecske képződési reakciója, ahol N_x : koligandum.

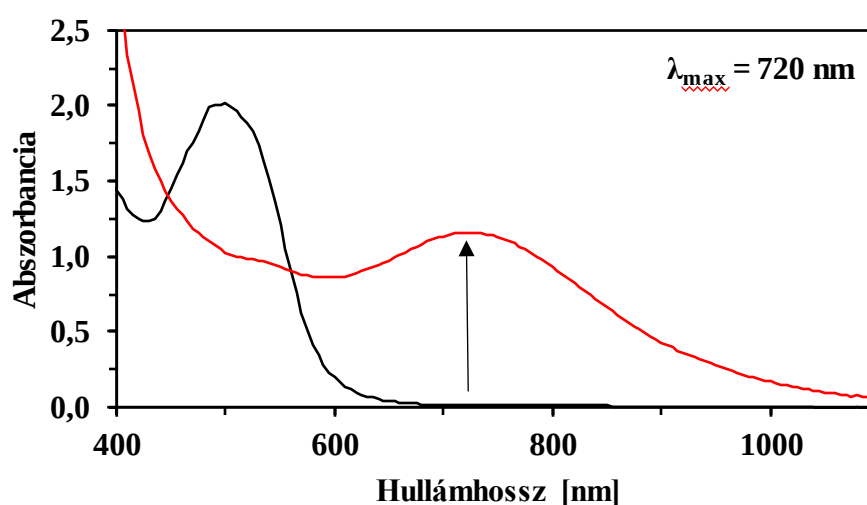
Az oxidálószer hatására a $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-O-O-Fe}^{\text{III}}$ híd kialakulásakor felszabadul egy-egy koordinációs hely (**14. Ábra**), amelyet alapvetően oldószer molekulák képesek betölteni. Kísérleteim során a részecske generálása után koligandumot adagoltam a reakcióelegyhez. Koligandumként piridin különböző para-szubsztituált származékai mellett alkalmaztam még imidazolt, imidazol-származékokat, illetve eltérő heteroatomot tartalmazó tiazolokat és oxazolokat (**16. Ábra**).



16. Ábra: Kísérletek során felhasznált heterociklusos koligandumok.

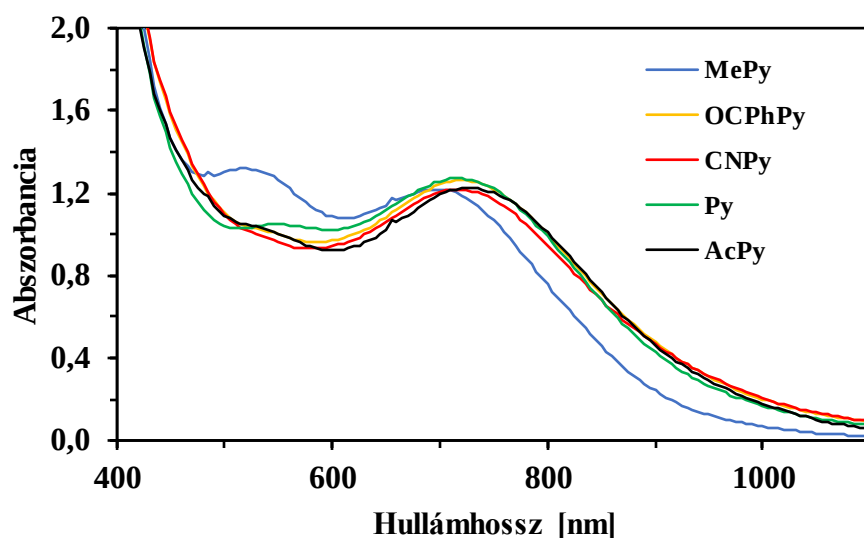
4.1 Az enzimmodell szerkezetének vizsgálata

A μ -peroxo-divas(III) intermedier előállítása után munkámat a részecske szerkezetének vizsgálatával folytattam, amelyhez UV-Vis spektroszkópai méréseket végeztem el. Tanulmányoztam az **1** abszorpciós spektrumát (**17. Ábra**), amelyet az ábrán fekete vonallal tüntettem fel. A prekursor komplex fényelnyelési maximuma 505 nm-nél látható. Megfigyelhetjük, hogy oxidálószer hozzáadását követően az abszorpciós spektrum megváltozik, az **1** sávja eltűnik és egy új sáv keletkezik, amelyet piros vonallal emeltem ki. Az új sáv a kialakuló μ -peroxo-divas(III) intermedierre enged következtetni. Az intermedier fényelnyelési maximuma 720 nm-nél volt.



17. ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 4 mM, T = 293 K, V = 2 ml MeCN

Az **1** és a létrejövő reaktív részecske abszorpciós spektrumának felvétele után, azt vizsgáltam, hogyan változik a spektrum para-szubsztituált piridin származékok hozzáadását követően (**18. Ábra**). Azt tapasztaltam, hogy a koligandumok alkalmazása során az intermedier fényelnyelési maximuma jelentősen nem változott, kisebb (főként hipszokróm) eltolódásokat vehettem észre bizonyos piridin származékok esetében. A legjelentősebb hatást a piridinek közül a 4-metilpiridin okozta, amely a felhasznált koligandumok közül az egyetlen, amely elektronküldő hatással rendelkezik. A 4-metilpiridin esetében 680 nm-re tolódott el a megfigyelt sáv (**1. táblázat**).

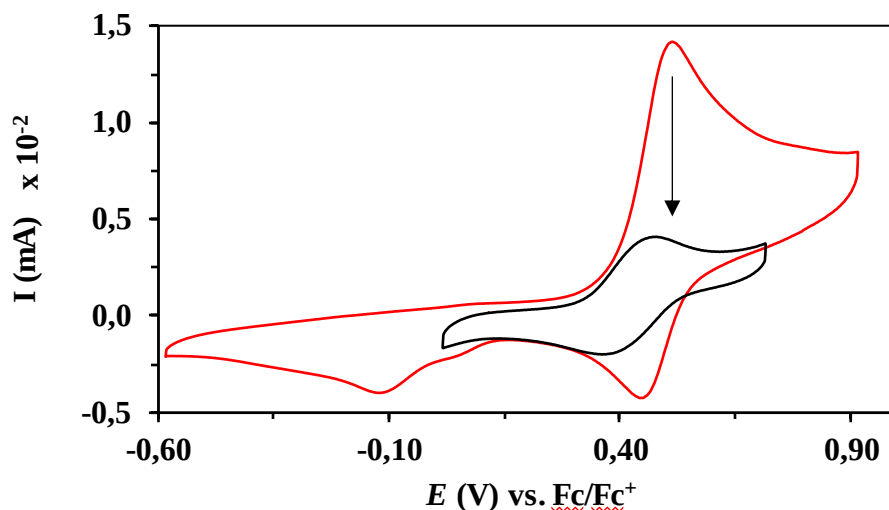


18. Ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 4 mM, [koligandum] = 10 mM, T = 293 K, V = 2 ml MeCN

1. táblázat: Különböző koligandumok alkalmazása mellett kialakuló intermedierek fényelnyelési maximumai.

Komplex [1 mM]	Koligandum [10 mM]	H ₂ O ₂ [mM]	λ_{max} [nm]
1	MeCN	4	720
1	MePy	4	680
1	Py	4	690
1	AcPy	4	716
1	OCPyPy	4	720
1	CNPy	4	728
1	Imidazol	4	670
1	4-Metilimidazol	4	670
1	Benzimidazol	4	698
1	Tiazol	4	720
1	Benzotiazol	4	712
1	Oxazol	4	720
1	Benzoxazol	4	715

A részecske UV-Vis spektroszkópiás elemzése után ciklikus voltammetriás méréseket végeztem el, amellyel redoxpotenciál értékeket és annak változását tudtam nyomon követni. A 19. ábrán láthatjuk piros színnel jelölve az 1 voltammogramját, feketével pedig az oxidálószerrel generált μ -peroxo-divas(III) részecske voltammogramját. Jelentős csökkenés tapasztalható a jel intenzitásában, ami feltehetően az oldatban lévő szabad hidrogén-peroxidnak köszönhető. Az 1 redoxpotenciálja 482,1 mV, a kialakuló intermediere pedig 429,9 mV-nak bizonyosult.

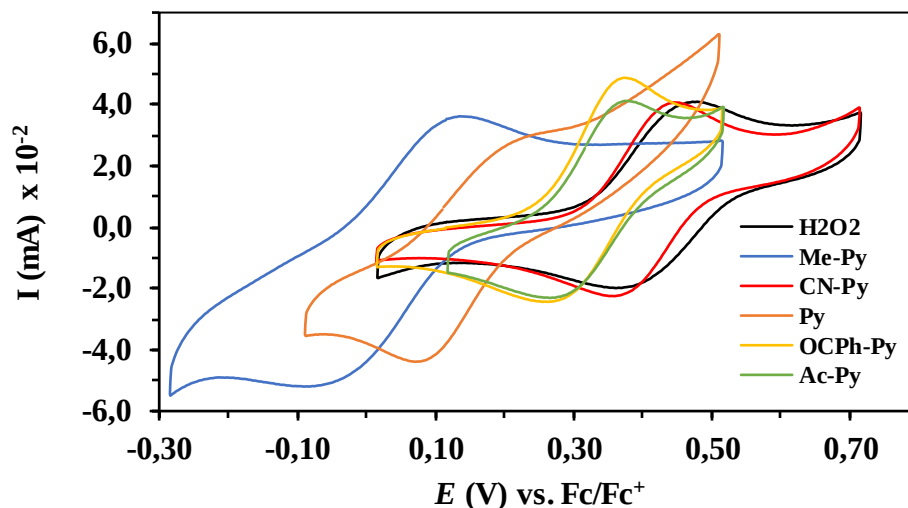


19. Ábra: [1] = 1 mM, (100 mM TBAClO₄), [H₂O₂] = 4 mM, MeCN (10 cm³), Ref.: Ag/Ag⁺, szken. seb.: 100 mV/s, T = 0-25 °C

Hasonlóan az UV-Vis spektroszkópiás vizsgálatokhoz, ciklikus voltammetriás méréseket is elvégeztem koligandumok alkalmazása mellett (20. Ábra). Tanulmányoztam, hogyan befolyásolják az eltérő tulajdonságú para-szubsztituált piridin származékok a kialakuló intermedier redoxpotenciálját (2. táblázat). A kísérletek során jobban érzékelhető változás történt a μ -peroxo-divas(III) részecske redoxpotenciáljára, amikor a reakcióelegyhez koligandumot adtam. A legjelentősebb változást itt is a 4-metilpiridin okozta 391 mV különbséggel a reaktív intermedier redoxpotenciáljához képest.

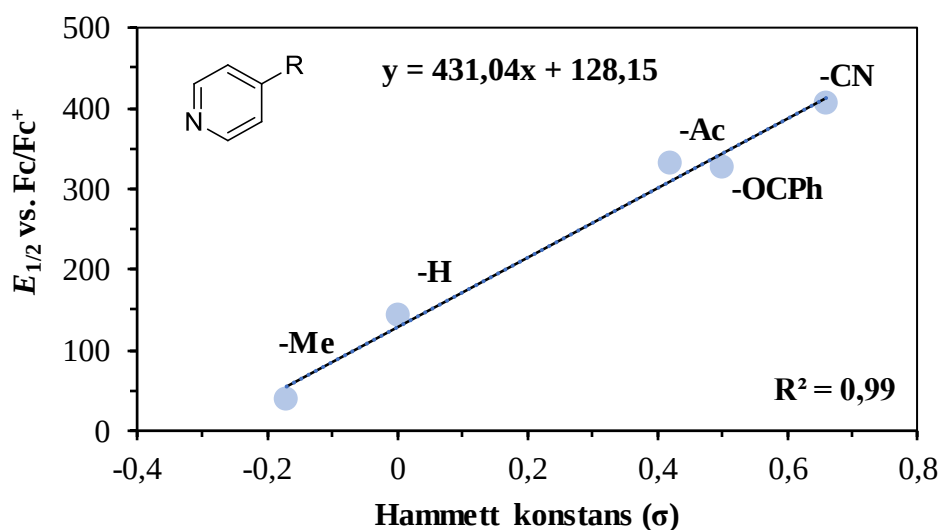
2. táblázat: A p-szubsztituált piridinek alkalmazása mellett kialakuló intermedierek redoxpotenciáljai.

Komplex [1 mM]	Koligandum [10 mM]	H ₂ O ₂ [mM]	E _{pc} [mV]	E _{pa} [mV]	E _{1/2} [mV]
1	MePy	100	-58	136	39
1	Py	100	93	193	143
1	ACPy	100	294	360	327
1	OCPhPy	100	295	370	332
1	CNPy	100	367	446	407



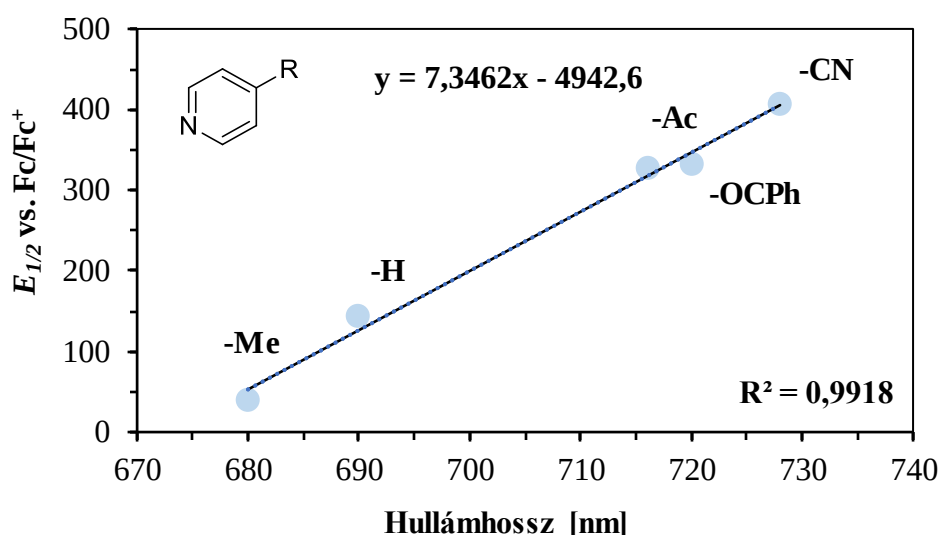
20. Ábra: [1] = 1 mM, (100 mM TBAClO₄), [H₂O₂] = 4 mM, [4X-Py] = 10 mM, MeCN (10 cm³),
Ref.: Ag/Ag⁺, szken. seb.: 100 mV/s, CV: T = 0 °C, UV: T = 20 °C

Ezt követően ábrázoltam az előző mérésekből adódó koligandumok alkalmazása mellett kialakuló intermedierek redoxpotenciál értékeit a szubsztituensek Hammett konstansainak függvényében (21. Ábra). Az ábrán egy lineáris összefüggést láthatunk, ami arra enged következtetni, hogy ténylegesen lehet befolyásolni a létrejövő részecske redoxpotenciálját azzal, hogy különböző elektronszívó vagy küldő koligandumokat alkalmazok.



21. Ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 4 mM, [koligandum] = 10 mM, T = 293 K, MeCN

A következő ábrán azt láthatjuk, hogy hasonlóan az előzőhöz, lineáris összefüggés van a koligandumok alkalmazása mellett kialakuló intermedierek redoxpotenciál értékei és a hullámhosszak között, vagyis az elektronszívó vagy küldő csoportokon keresztül változtatni tudom a hullámhosszakot, redoxpotenciál értékeket egyaránt (**22. Ábra**).

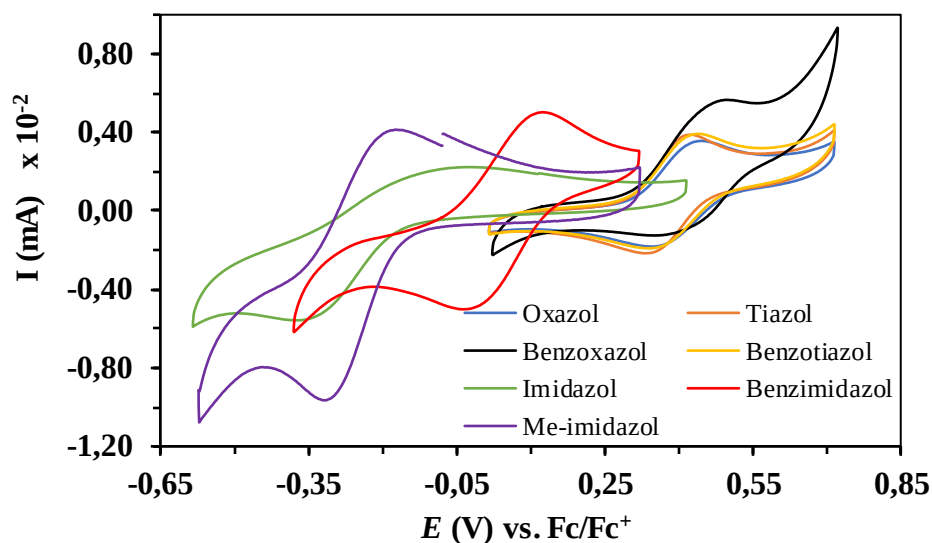


22. Ábra: [1] = 4 mM, [H₂O₂] = 4 mM, [koligandum] = 10 mM, T = 293 K, MeCN

Különböző heteroatomot tartalmazó koligandumok esetében is vizsgáltam a kialakuló részecske redoxpotenciál értékeit (**23. Ábra**). Tanulmányoztam, hogyan befolyásolják a kiválasztott koligandumok a μ -peroxo-divas(III)-hoz képest a részecske redoxpotenciálját. (**3. táblázat**) Mérések során hasonló hatások tapasztalhatóak, azonban az imidazol származékoknál intenzívebb változás észlelhető. Az imidazol esetében az eltérés a legnagyobb 694,4 mV-al.

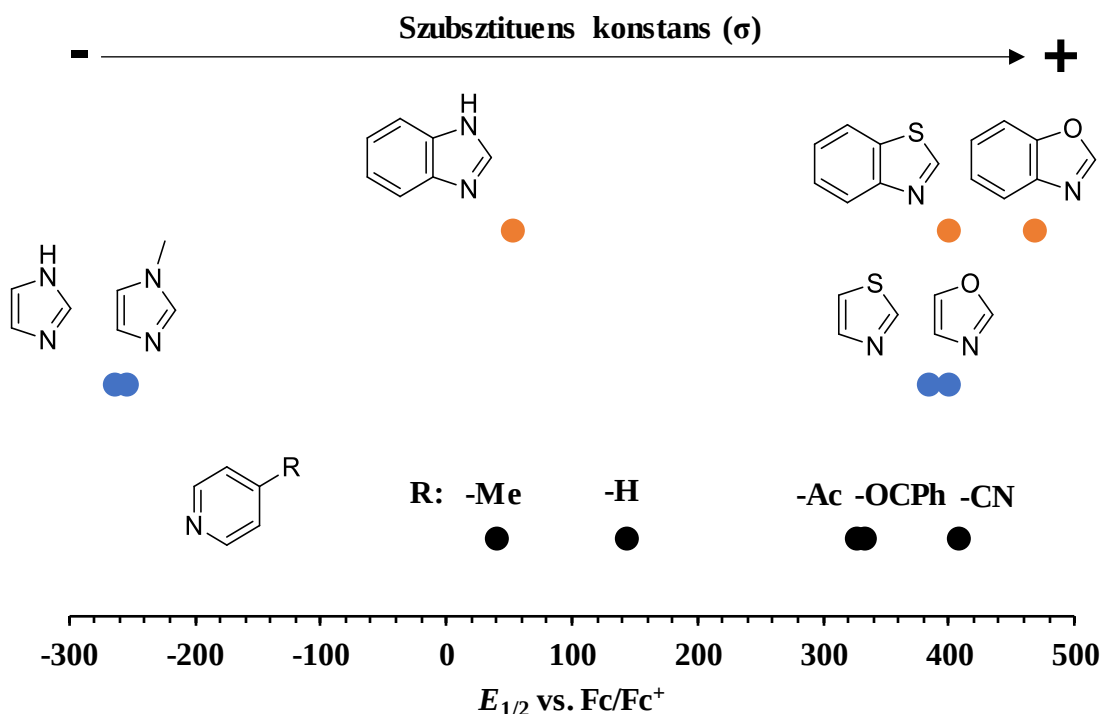
3. táblázat: Eltérő heteroatommal rendelkező koligandumok alkalmazása mellett kialakuló intermedierek redoxpotenciáljai.

Komplex [1 mM]	Koligandum [10 mM]	H ₂ O ₂ [mM]	E _{pc} [mV]	E _{pa} [mV]	E _{1/2} [mV]
1	Imidazol	100	-366	-163	-265
1	Me-imidazol	100	-312	-197	-255
1	Benzimidazol	100	-18	123	53
1	Tiazol	100	344	423	384
1	Oxazol	100	359	438	399
1	Benzotiazol	100	360	439	399
1	Benzoxazol	100	440	494	467



23. **Ábra:** [1] = 1 mM, (100 mM TBAClO₄), [H₂O₂] = 4 mM, [koligandum] = 10 mM, MeCN (10 cm³),
Ref.: Ag/Ag⁺, szken. seb.: 100 mV/s, CV: T = 0 °C, UV: T = 20 °C

A piridinekre vonatkoztatott szubsztituensek hatását alapul véve megállapítható, hogy az öttagú heterociklusos vegyületekre kapott redoxpotenciál eltolódások összhangban vannak a NH, S és az O atomok elektronegativitás különbségével. A redoxpotenciálokat tekintve 200 mV alatti koligandumok a vas(III)-t, 200 mV felett, pedig a vas(II)-t stabilizálja (24. **Ábra**).

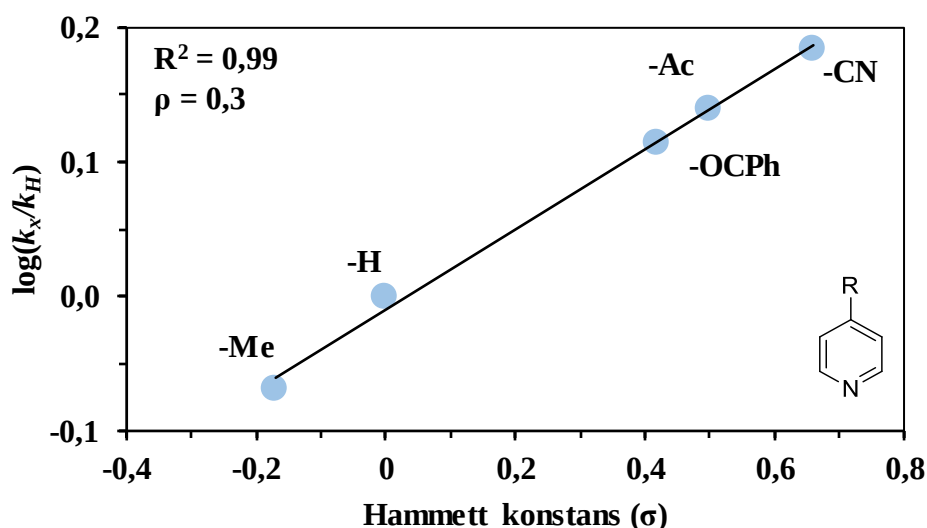


24. **Ábra:** Egyes koligandumok hozzáadását követően kialakuló intermedierek redoxpotenciál értékei.

4.2 Funkcionális cADO modellek vizsgálata

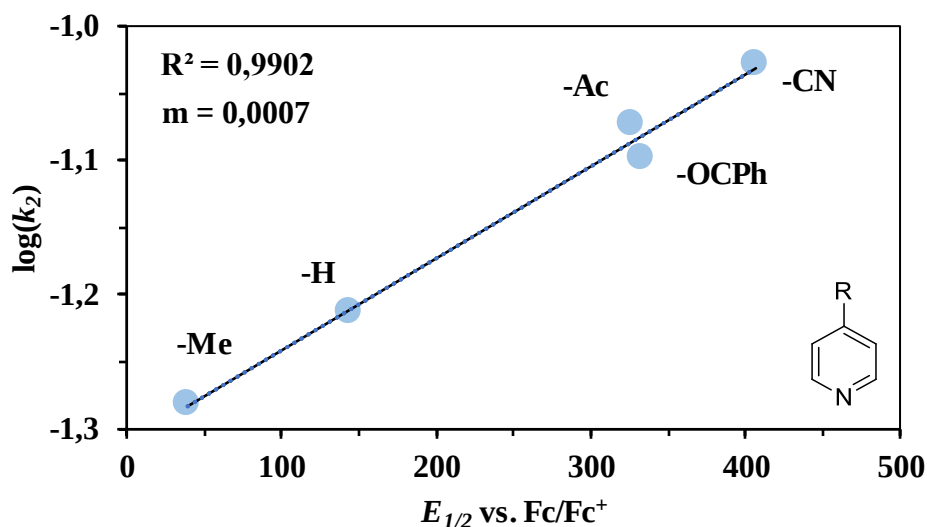
4.2.1 Sztöchiometrikus oxidációs reakciók

A szerkezetek tanulmányozását követően az előállított reaktív részecske tulajdonságait vizsgáltam sztöchiometrikus körülmények között. UV-Vis spektroszkópia segítségével követtem az intermedier koncentráció változását. Oxidálószerrel generáltam a prekursor komplexből a μ -peroxo-divas(III) részecskét, amelyhez hozzáadagoltam az adott koligandumot és végeztem a szubsztrátot. A reakciókinetikai mérések alapján sebességi állandókat tudtam meghatározni. Lineáris összefüggés tapasztalható, ha ábrázoljuk a sebességi állandókat a szubsztituensek Hammett konstansának függvényében (**25. Ábra**). Az eredményekre egyenest tudtam illeszteni, amelynek meredeksége pozitív. Megfigyelhetjük a szubsztituensek elektronszívó vagy küldő csoportjának hatását, ugyanis minél jobban érvényesül a koligandum szubsztituensének elektronszívó hatása, annál nagyobb aktivitást tudunk elérni.



25. Ábra: [1] = 1 mM, [koligandum] = 10 mM, [PPA] = 50-200 mM, T = 293 K, MeCN

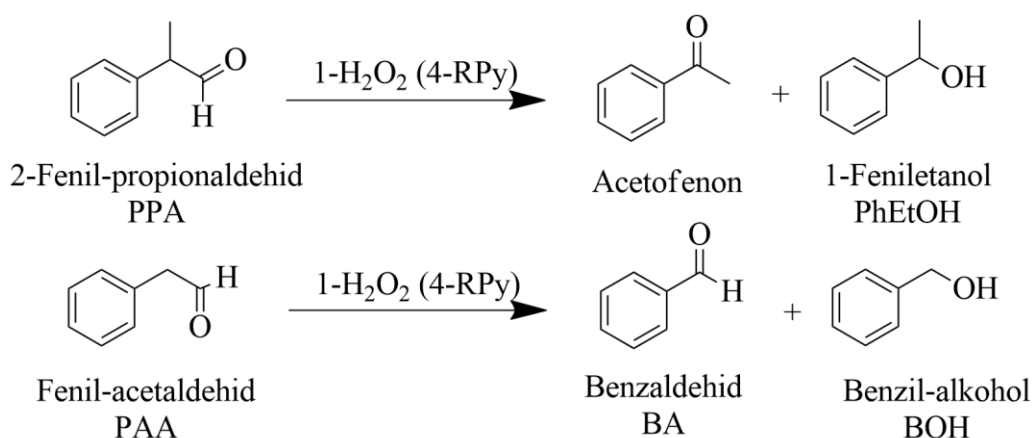
Tanulmányoztam a sebességi állandók és az adott koligandum mellett kialakuló intermedier redoxpotenciál értékei közti kapcsolatot. Hasonlóan egy lineáris összefüggést tapasztaltam, a sebességi állandók egyenesen arányosak a redoxpotenciál értékekkel, vagyis a reaktivitást befolyásolni tudjuk a redoxpotenciál változtatásával, finomhangolásával (**26. Ábra**).



26. Ábra: [1] = 1 mM, [koligandum] = 10 mM, [PPA] = 100 mM, T = 293 K, MeCN

4.2.2 Katalitikus oxidációs reakciók

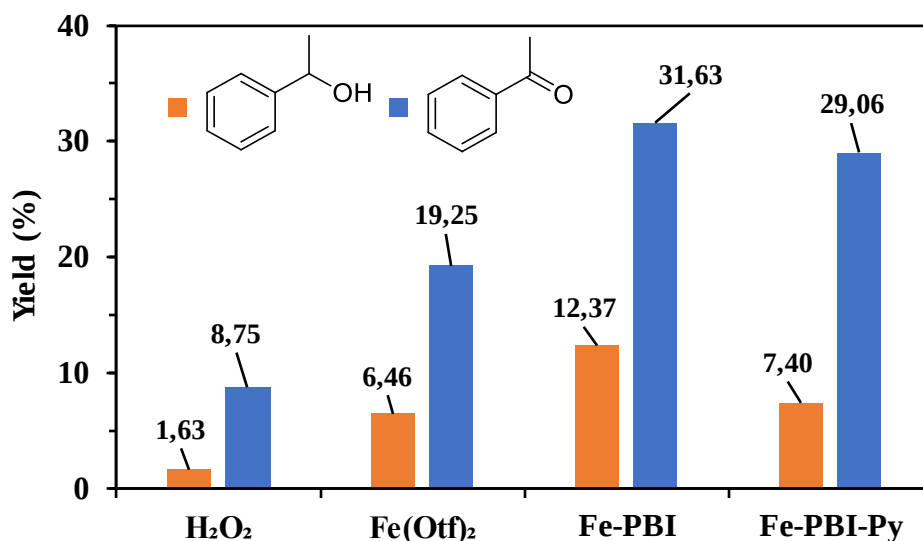
Sztöchiometrikus kísérleteket követően katalitikus reakciókat dolgoztunk ki a korábban generált és azonosított peroxo-divas(III)intermedier lehetséges szerepének, illetve a katalitikus reakció mechanizmusának kiderítése céljából. Biutánzó reakcióként, szubsztrátmolekulaként 2-fenil-propionaldehidet (PPA) és fenil-acetaldehidet (PAA) használtam. A katalízis során keletkező termékeket gázkromatográfia-tömegspektrometria segítségével azonosítottam. Mindkét szubsztrátmolekula esetében termékként egy szénatomszámmal kisebb alkoholt és karbonilvegyületet kaptam (27. Ábra). A kísérletek során minden esetben a karbonilvegyület mennyisége volt a nagyobb.



27. Ábra: A μ -1,2-peroxo-divas(III) intermedier reakciója PPA és PAA szubsztrátokkal.

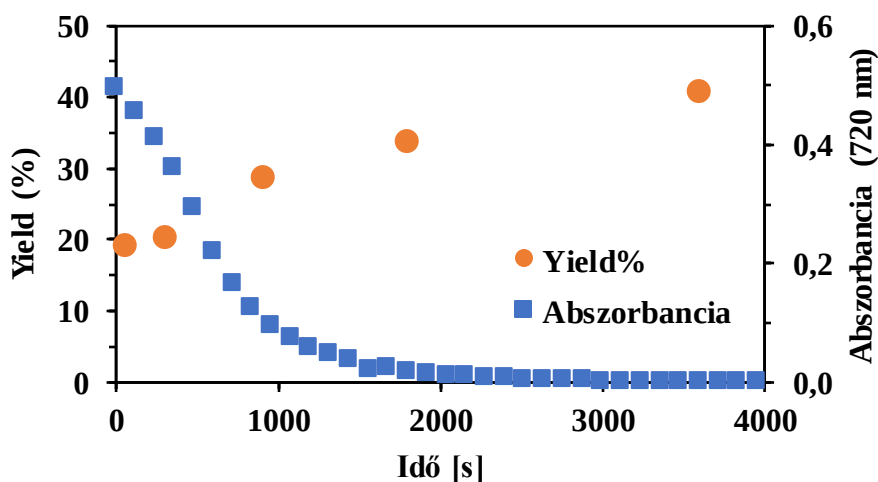
Vak kísérleteket végeztem el annak érdekében, hogy megvizsgáljam, mekkora hatása van a $[Fe(PBI)_3](OTf)_2$ (1) komplexnek a katalízis során (28. Ábra). Csak oxidálószer (H_2O_2) vagy

oxidálószer és vas(II)-sót ($\text{Fe}(\text{OTf})_2$) adagoltam az elegyhez. A **28. ábrán** láthatjuk, hogy az **1** hatására négyszeres, illetve kétszeres hozam növekedést is tapasztalhatunk. Azaz a reakciót az alkalmazott komplex valóban katalizálja. Megvizsgáltam piridin alkalmazása mellett is a hozam értéket, azt tapasztaltam, hogy az kisebb csökkenést eredményezett.



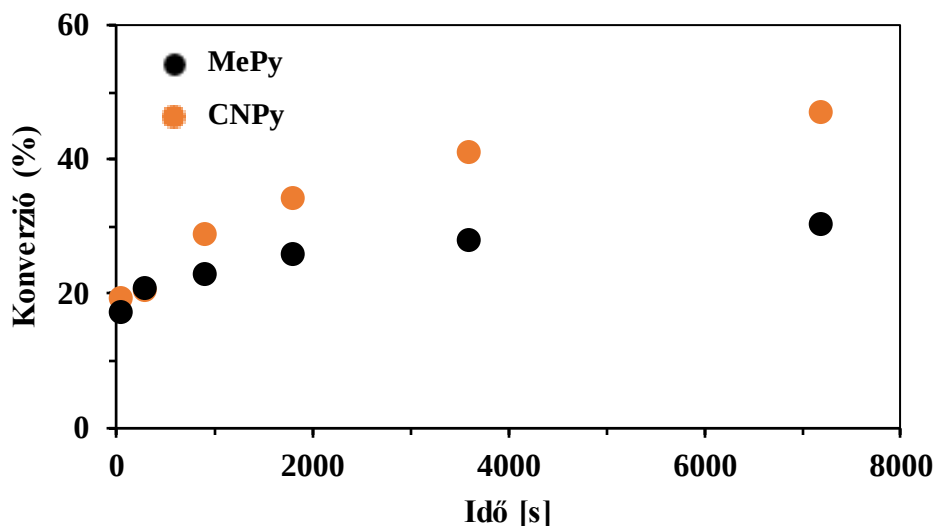
28. Ábra: $[\mathbf{1}] = 1 \text{ mM}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 100 \text{ mM}$, $[\text{PPA}] = 300 \text{ mM}$, $T = 293 \text{ K}$

Vak kísérletek elvégzése után olyan méréseket végeztem el, ahol követni tudtam a termékek koncentrációjának változását az idő függvényében (**29. Ábra**). A reakcióelegyben bekövetkező változást párhuzamosan UV-Vis spektroszkópia segítségével is követtem a 2-fenilpropionaldehid oxidációja esetében. Az UV-Vis spektrum alapján egyértelműen látszik a peroxo-divas(III) képződése (720 nm), valamint láthatjuk, hogy a termék képződése csak a részecske jelenlétében játszódik le, vagyis az kulcsszerepet játszik a reakcióban.



29. Ábra: $[\mathbf{1}] = 1 \text{ mM}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 100 \text{ mM}$, $[\text{PPA}] = 300 \text{ mM}$, $[\text{CNPy}] = 10 \text{ mM}$, $T = 293 \text{ K}$,
 $V = 2 \text{ ml MeCN}$

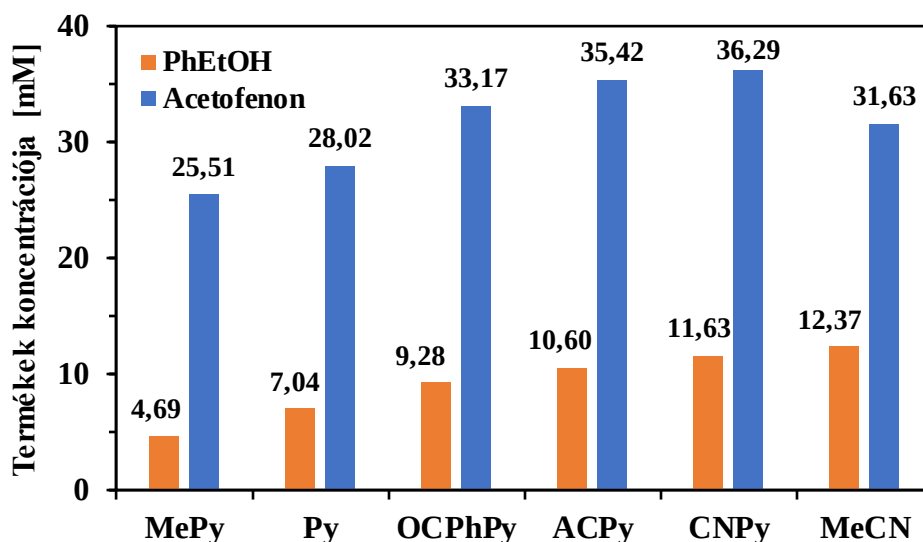
Következő kísérleteknél is hasonlóan az előzőekhez a termékek konverziójának változását vizsgáltam az idő függvényében (**30. Ábra**). Ezzel az volt a célom, hogy megtaláljam az optimális reakcióidőt a katalízis során. Két kísérletet végeztem el, 4-metilpiridin és 4-ciano-piridin koligandumok alkalmazása mellett, különböző reakcióidőket megválasztva. Az eredményekből azt a következtetést vontam le, hogy az ideális reakcióidő nagyjából két óra.



30. Ábra: $[1] = 1 \text{ mM}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 100 \text{ mM}$, $[\text{PPA}] = 300 \text{ mM}$, $[\text{koligandum}] = 10 \text{ mM}$, $T = 293 \text{ K}$,
 $V = 2 \text{ ml MeCN}$

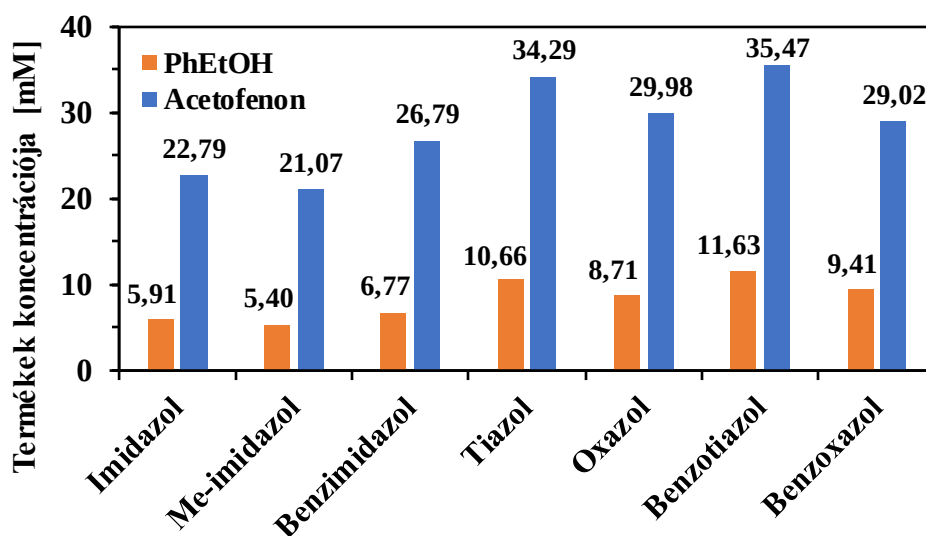
A 2-fenil-propionaldehid (PPA) és a fenil-acetaldehid (PAA) szubsztrátokkal és különböző koligandumokkal elvégzett katalitikus kísérletek eredményei láthatóak a következő ábrákon. Megfigyelhető, hogy adott koligandumoknál adott szubsztrátmolekulák mellett hogyan változik a termékek hozam aránya a katalízis végén (**Függelék 1.**). Alábbi méréseknél is tapasztalható a koligandumok szubsztituenseinek hatása, legnagyobb csökkenést a 4-metilpiridin alkalmazásakor értük el. Következő két ábrán a PPA szubsztráttal történő katalízisek figyelhetők meg (**31-32. Ábra**), ahol termékként 1-fenil-etanol és acetofenon keletkezett.

A termékeket GC-MS készülék segítségével azonosítottam. Acetonitrillel (MeCN) jelölt oszlop azt az esetet jelenti, amikor nem alkalmaztam koligandumot a kísérlet során.



31. Ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 100 mM, [koligandum] = 10 mM, [PPA] = 300 mM, T = 293 K, MeCN

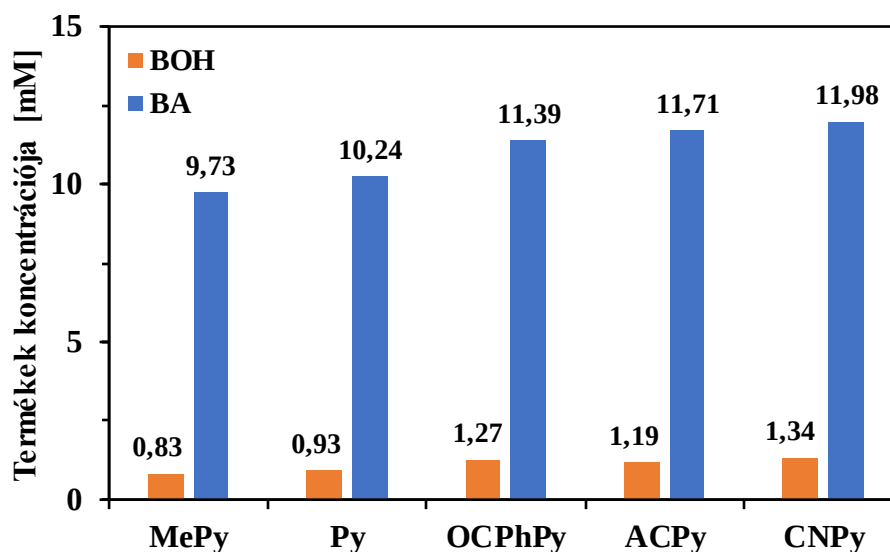
A katalitikus kísérleteket elvégeztem az eltérő heteroatomot tartalmazó koligandumokkal is (Függelék 2.). A benzolgyűrűvel rendelkező koligandumoknál megfigyelhető a szterikus és elektronikus hatás is, amely miatt kisebb mértékű változás tapasztalható a katalitikus tulajdonságukban. Legnagyobb csökkenést a 4-metilimidazol esetében értünk el.



32. Ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 100 mM, [koligandum] = 10 mM, [PPA] = 300 mM, T = 293 K, MeCN

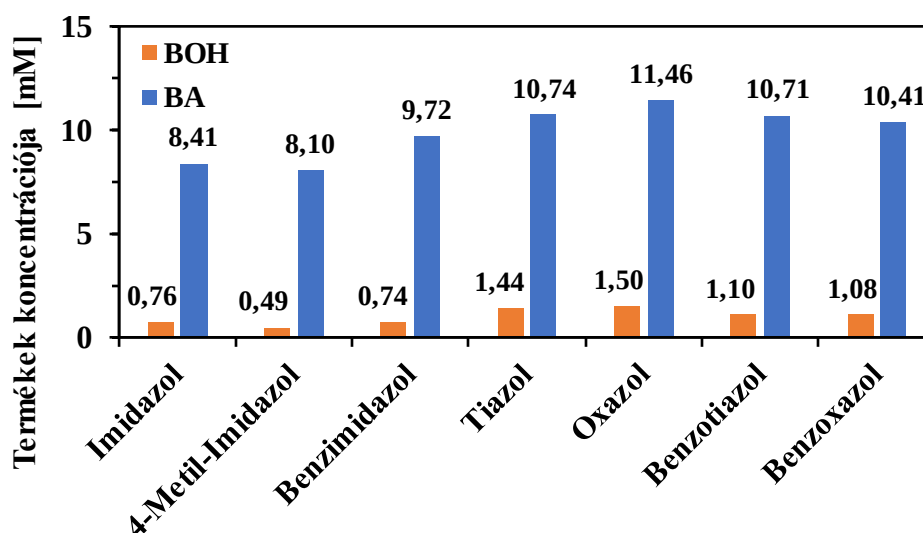
A 2-fenil-propionaldehid szubsztrátmolekulával végzett katalitikus kísérleteket követően, fenil-acetaldehiddel is elvégeztem a kísérleteket ugyanazon koligandumok és reakciókörülmények

alkalmazása mellett. Következő két ábrán a PAA szubsztráttal történő reakciók figyelhetők meg (33-34. Ábra), ahol termékként benzaldehid és benzil-alkohol keletkezett (Függelék 3.).



33. Ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 100 mM, [koligandum] = 10 mM, [PAA] = 300 mM, T = 293 K, MeCN

Fenil-acetaldehid szubsztrátmolekulával is elvégeztem a katalitikus kísérleteket az eltérő heteroatommal rendelkező koligandumok alkalmazása mellett (Függelék 4.). Az alábbi ábrán is megfigyelhető a benzolgyűrű szterikus és elektronikus hatása. A legnagyobb csökkenést hasonlóan itt is a 4-metilimidazol okozta.



34. Ábra: [1] = 1 mM, [H₂O₂] = 100 mM, [koligandum] = 10 mM, [PAA] = 300 mM, T = 293 K, MeCN

Kiszámoltunk egy relatív sebességi állandót (k_{rel}), hogy információt kapjunk a reakció mechanizmusáról, amelyhez a következő egyenletet alkalmaztuk (**1. egyenlet**). Az összefüggést csak para-szubsztituált piridin származékoknál tudjuk alkalmazni külön PPA és PAA esetében.

$$k_{rel} = \frac{\log\left(\frac{c_v}{c_k}\right)}{\log\left(\frac{c_{vH}}{c_{kH}}\right)} \quad (1)$$

Ahol: c_v : Az adott para-szubsztituált koligandum mellett elvégzett reakció során át nem alakult szubsztrátum koncentrációja. c_k : Az adott para-szubsztituált koligandum mellett elvégzett reakció kezdeti szubsztrátum koncentrációja. c_{vH} : Piridin mellett elvégzett reakció során át nem alakult szubsztrátum koncentrációja. c_{kH} : Piridin mellett elvégzett reakció kezdeti szubsztrátum koncentrációja.

Az egyenlet alapján kiszámolt relatív sebességi állandókat és a reakciókörülményeket a következő két táblázatban foglaltam össze. (**4. és 5. táblázat**).

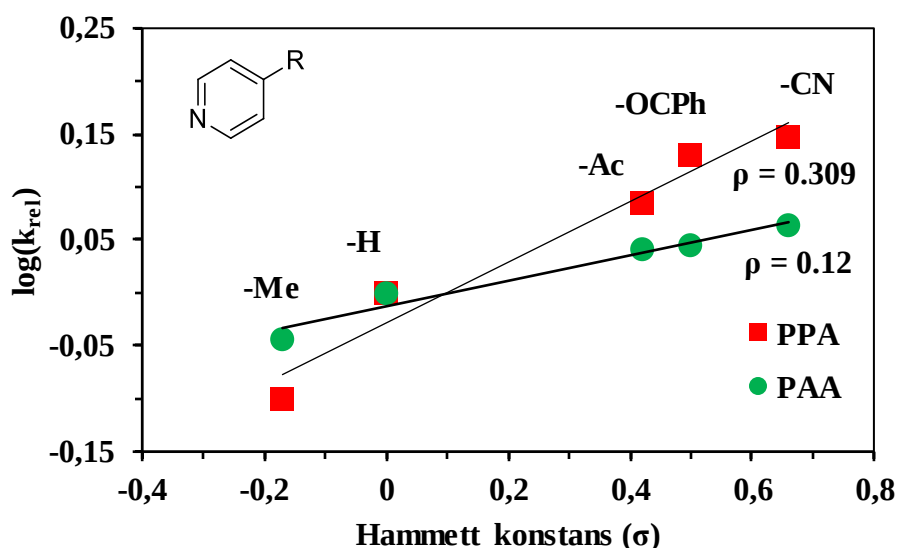
4. Táblázat: Különböző p-szubsztituált piridin származékokra kiszámolt relatív sebességi állandók PPA esetében.

Komplex [1 mM]	Koligandum [10 mM]	H ₂ O ₂ [mM]	PPA [mM]	k_{rel}
1	MePy	100	300	0,79
1	Py	100	300	1,00
1	ACPy	100	300	1,35
1	OCPhPy	100	300	1,22
1	CNPy	100	300	1,40

5. Táblázat: Különböző p-szubsztituált piridin származékokra kiszámolt relatív sebességi állandók PAA esetében.

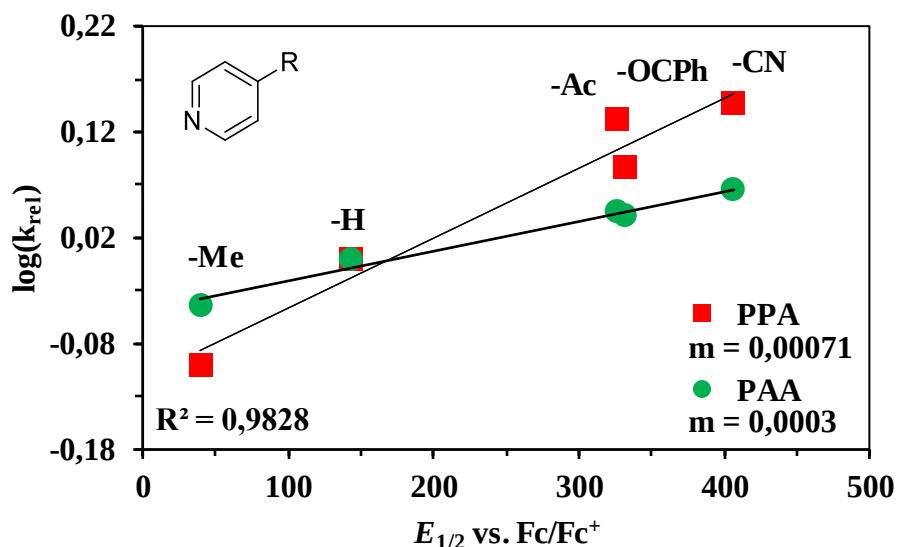
Komplex [1 mM]	Koligandum [10 mM]	H ₂ O ₂ [mM]	PAA [mM]	k_{rel}
1	MePy	100	300	0,90
1	Py	100	300	1,00
1	ACPy	100	300	1,11
1	OCPhPy	100	300	1,10
1	CNPy	100	300	1,16

A Hammett ábrán azt láthatjuk, hogy a korábban bemutatott relatív sebességi állandó lineáris összefüggésben van a szubsztituensek Hammett konstansával (**35. Ábra**). Egyenest tudtam illeszteni a kapott sebességi állandókra, amelynek meredeksége pozitív. A meredekségeket ρ -val jelöltem az ábrán. Az egyenes pozitív meredeksége azt jelenti, hogy a para helyzetben lévő elektronszívó csoportú koligandumok esetében volt a legmagasabb a reakciósebesség, ami a kialakuló intermedier elektrofil jellegére utal. Minél erősebb a koligandum para helyzetben lévő csoportjának elektronszívó hatása, annál gyorsabb lesz a reakció. A kutatócsoportban korábban igazolták, hogy a μ -peroxo-divas(III) intermedier nukleofil karakterű [43], ezzel ellenkezőleg jelen kísérleteim azt mutatták meg számunkra, hogy elektrofil sajátság tapasztalható, azaz sikerült felbontani a μ -peroxo hidat. Feltételezésünk szerint egy oxo-vas(IV) reaktív intermedier képződött a μ -peroxo-divas(III) szerkezet homolitikus felhasadásából.



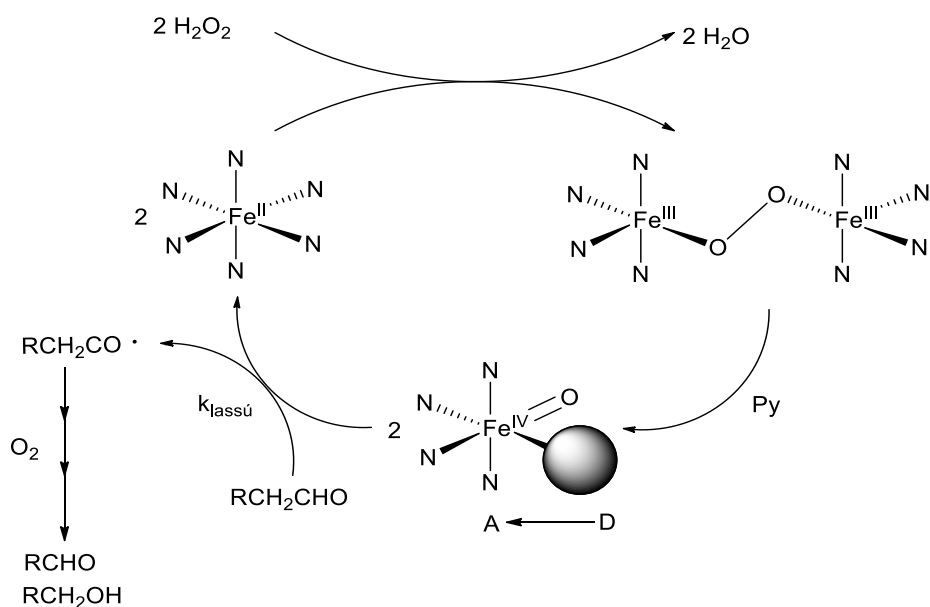
35. Ábra: $[1] = 1 \text{ mM}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 100 \text{ mM}$, $[\text{koligandum}] = 10 \text{ mM}$, $[\text{szubsztrát}] = 300 \text{ mM}$,
 $T = 293 \text{ K}$, MeCN

A következő ábrán a relatív sebességi állandót a redoxpotenciál függvényében ábrázoltam. Az ábrán ismételtén azt tapasztalhatjuk, hogy lineáris összefüggésben van a relatív sebességi állandó a redoxpotenciállal, az egyenes meredeksége pozitív (**36. Ábra**). Ez alapján arra következtetek, hogy a reaktivitást ténylegesen lehet befolyásolni, finomhangolni a redoxpotenciállal.



36. Ábra: $[1] = 1 \text{ mM}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 100 \text{ mM}$, $[\text{koligandum}] = 10 \text{ mM}$, $[\text{szubsztrát}] = 300 \text{ mM}$, $T = 293 \text{ K}$, MeCN

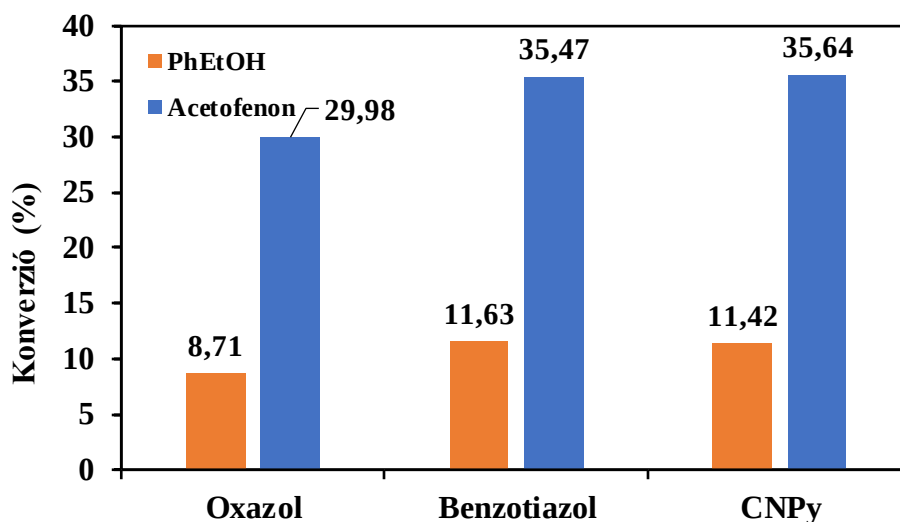
Következő ábrán az általunk javasolt mechanizmus látható ahol az **1**-ből H_2O_2 -dal generált μ -peroxo-divas(III) részecske kialakul, majd a koligandum hatására felbomlik. Az így létrejövő elektrofil karakterű oxo-vas(IV) intermedier pedig katalizálja az aldehid oxidációját (37. Ábra).



37. Ábra: Katalízisre javasolt mechanizmus.

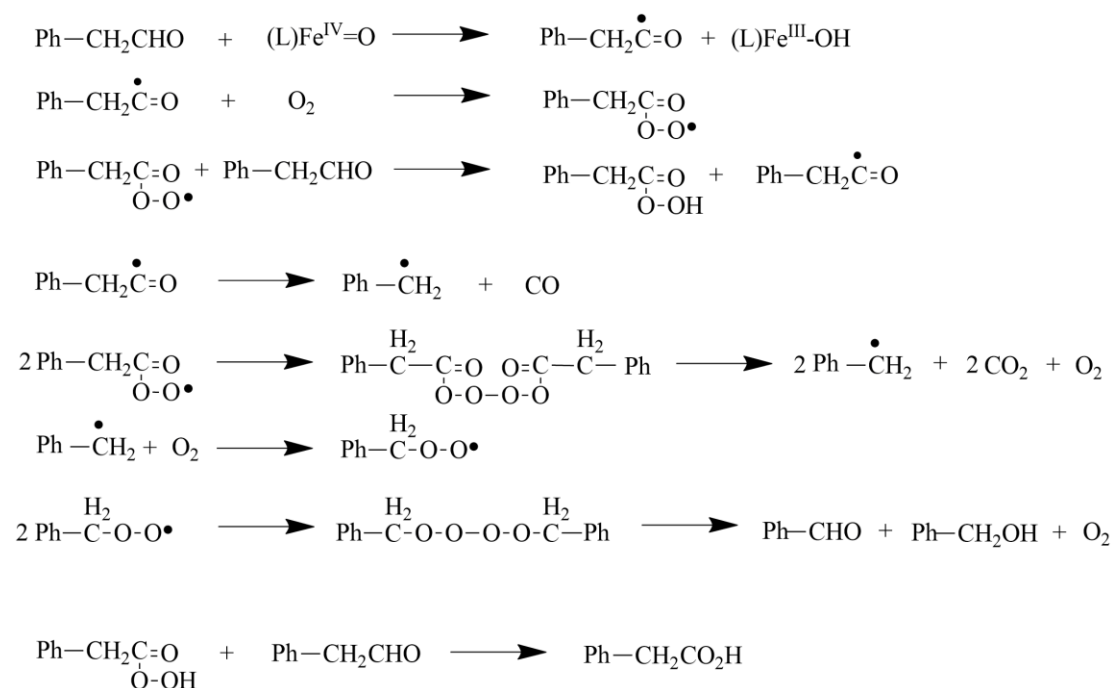
Az alábbi ábrán látható, hogy a koligandumok hozzáadását követően kialakult reaktív intermedier redoxpotenciáljai megközelítőleg azonosak. Érdekes ezért összehasonlítani az ezekkel végzett katalitikus kísérletek hozam értékeit is (38. Ábra), amelyből azt a

következtetést vonhatjuk le, hogy a heteroatom minősége jelentősen nem befolyásolja a katalízist, viszont bizonyos koligandumok sztérikus hatása kisebb változást eredményez a reakció hozamára.



38. Ábra: $[1] = 1 \text{ mM}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 100 \text{ mM}$, $[\text{koligandum}] = 10 \text{ mM}$, $[\text{PPA}] = 300 \text{ mM}$, $T = 293 \text{ K}$,
 $V = 2 \text{ ml MeCN}$

Az eredményeim alapján az alábbi mechanizmust (**39. Ábra**) javasoljuk az aldehidek oxidációjára. A javasolt mechanizmus egy korábban már közölt rendszeréhez hasonlít [44]. További bizonyítékként szolgálnak az elektrofil oxo-vas(IV) szerkezet kialakulására a sztöchiometrikus rendszeren elvégzett kinetikus izotóp effektus vizsgálatok, ahol is PhCDO-val és PhCHO-val elvégzett kísérletek alapján az effektus $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 4,5$ -nek adódott. Ez egyértelműen arra utal, hogy a sebességmeghatározó lépés a C-H kötés felhasadása, amely során képződő gyök reakciója argon alatt a hidroxovas(III) intermedierral OH-visszacsatolás révén karbonsavhoz vezethet, dioxigén jelenlétében pedig gyökös folyamatban a deformilezett termékek keletkeznek. A kísérleteinket dioxigén atmoszférában végeztük, ezért az utóbbi gyökös mechanizmus a kedvező.



39. Ábra: Aldehidek oxidációjára javasolt mechanizmus.

Az alábbi táblázatban (**6. táblázat**), pedig összevetettem a sztöchiometrikus és a katalitikus körülmények során kapott eredményeket. Összehasonlítottam a **25-26. Ábrán** feltüntetett meredekségeket (ρ és m) a **35-36. Ábrán** kapott meredekségekkel (ρ és m). A táblázatban feltüntetett értékek alapján láthatjuk, hogy az eredmények egybevágnak, vagyis a két rendszer ugyanazon intermedieren és ugyanazon mechanizmuson keresztül játszódik le.

6. Táblázat: Két rendszer eredményeinek (meredekségek) összefoglalása.

Körülmények	ρ	$\log(k)$ vs. $E_{1/2}$
Sztöchiometrikus rendszer	0,300	0,00068
Katalitikus rendszer	0,309	0,00071

5. Összefoglalás

A kutatómunkám során sikeresen előállítottam az **1** prekursor komplexet, mint szintetikus enzimmodellt. A prekursor komplexből *in situ* hoztam létre oxidálószerrel (H_2O_2) a katalízis során jelentős szerepet játszó reaktív intermediert: a μ -1,2-peroxo-dívas(III) részecskét. Tanulmányoztam a prekursor komplex és az intermedier szerkezetét UV-Vis spektroszkópiai és ciklikus voltammetriás mérésekkel. A prekursor komplex fényelnyelési maximuma 505 nm-nél volt, redoxpotenciálja pedig 482,1 mV-nál volt. A reaktív részecske fényelnyelési maximuma és redoxpotenciálja az **1**-hez képest 720 nm-nek és 429,9 mV-nak bizonyosult. Ezt követően vizsgáltam több különböző szerkezetű és tulajdonságú koligandum hatását az intermedier szerkezetére, reaktivitására és szelektivitására sztöchiometrikus és katalitikus körülmények között. Ugyanis a keletkező μ -peroxo-dívas(III) részecskének felszabadult koordinációs helyét képesek vagyunk betölteni. Koligandumként különböző para-szubsztituált piridin származékokat és eltérő heteroatommal rendelkező molekulákat alkalmaztam. Fényelnyelésben és az intermedier redoxpotenciáljában a legnagyobb eltérést az elektronküldő csoporttal rendelkező 4-metilpiridinnél tapasztaltuk. A 4-metilpiridin fényelnyelési maximuma 700 nm-nél volt megfigyelhető, alkalmazása mellett kialakuló intermedier redoxpotenciálja pedig 39,4 mV-nak bizonyosult. Bioutánzó reakciókon keresztül tanulmányoztam a koligandumok katalitikus hatását. Katalitikus kísérletek során 2-fenil-propionaldehidet és fenil-acetaldehidet alkalmaztam, mint szubsztrátmolekulák. A kísérletek során termékként egy szénatomszámmal kisebb alkoholt és karbonilvegyületet kaptam, amelyeket GC-MS készülék segítségével azonosítottam. Vak kísérleteket is elvégeztem azzal a céllal, hogy meg tudjam határozni az optimális reakcióidőt a katalízisben. *Hammett* összefüggések segítségével feltételezhettük, hogy a korábban igazolt nukleofil jellegű μ -peroxo-dívas(III) részecske koligandum segítségével felbontható, ennek során kialakul egy elektrofil tulajdonságú oxo-vas(IV) intermedier. Az eredményeim alapján javaslatot tettünk a vizsgált reakció mechanizmusára. A sztöchiometrikus és katalitikus rendszerek összevetése alapján elmondható, hogy a két rendszer azonos intermedieren és azonos mechanizmuson keresztül vezethető le.

6. Kísérleti rész

Kísérleteimet, ahol szükséges volt levegő és nedvesség kizárásával, azaz inert technika alkalmazásával végeztem. Az alkalmazott argon gázt P_2O_5 -os és blaugéles szárítórendszeren továbbá szén-dioxid és oxigén mentesítőn át (KOH és DEOXO katalizátor) szárítottam. A használt ligandumokat és komplexeket az irodalmi adatok alapján állítottam elő, a tisztaságukat is az irodalom alapján ellenőriztem. Az egyéb vegyszereket kereskedelmi forgalomból szereztük be.

6.1 Használt készülékek

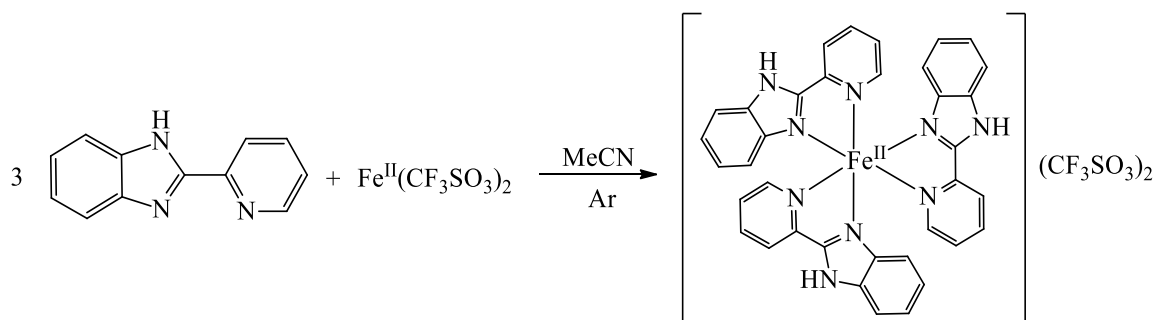
GC készülék: Agilent 7820A készülék lángionizációs detektorral és 30 méteres Equity-1 kolonnával felszerelve.

GC-MS készülék: GCMS-QP2010-SE A készülék automata injektorral van ellátva, az injektálás: 1 μ l, 10:1 split, 250 °C. Eluens gáz: He, 40 cm³/sec. Oszlop: HP-5ms, 30 m $\times$ 0,25 mm I.D., 0,25 μ m. Hőmérséklet: 100 °C (2 min), 20 °C/min 325 °C-ig (11,75 min). A tömegspektrometriás mérést kvadрупól analizátorral ellátott tömegspektrométerrel végeztem. A mennyiségi analízishez belső sztenderdet használtam.

UV-Vis készülék: A reakciókinetikai méréseket egy HP Agilent 8453 UV-Vis egyfényutas készüléken végeztem el, mintatartónak pedig 1 cm-es kvarc küvettát használtam. A készülékben egy deutérium és egy volfrám lámpa található.

Ciklikus voltammetria: A redoxpotenciál értékének és annak megváltozásának mérésére a kísérleteket SP-150 potenciosztáttal és EC-Lab V11.41 szoftverrel végeztem. A mérések során háromelektrodos cella összeállítást használtam, ahol egy 3,0 mm átmérőjű üveges-szén elektródát alkalmaztam, mint munkaelektrod. Segéd elektródként egy Platina huzalt használtam és végül referenciaelektrodom egy Ag/Ag⁺ (1 M TBAClO₄ MeCN-ben) volt. A vezetősó 0,1 M tetrabutyl-ammónium-perklorát oldat volt.

6.2 Prekurzor komplex előállítása



40. ábra: A $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{PBI})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ komplex előállításának egyenlete.

$[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{PBI})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$: A komplexet a $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{PBI})_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ -ot a **40. ábrán** látható reakcióegyenlet alapján állítottuk elő. A ligandumot (2'-(2-piridil)-benzimidazol) (0,586 g) és a vas(II)-triflátot (0,354 g) 20 cm³ MeCN-ben oldottuk fel külön-külön (A ligandum kereskedelmi forgalomban kapható.). Az anyagok összemérése után kapott vörös oldatot négy órát kevertettük, majd vákuum alatt teljesen bepároltuk. Így egy ragacsos anyagot kaptunk, amelyet folyamatosan mostunk éterrel (200 cm³), végül piros porszerű termék vált ki. A hozam kb. 60% [45].

6.4 Sztöchiometrikus kísérletek

A sztöchiometrikus reakciónál először kiválasztottam, mely koligandummal végzem el kísérletet és elvégeztem a méréshez szükséges előzetes feladatokat. A kiindulási anyagokból és a reagensekből törzsoldatokat készítettem. UV-Vis spektrofotométer segítségével követtem a reakciót, az állandó hőmérsékletet termosztát segítségével állítottam be, majd 1 mM (2×10^{-6} mol) prekursor komplexhez 4 ekv H_2O_2 -ot adagoltam. A μ -peroxo-divas(III) részecske teljes képződése után hozzáadtam az oldathoz 2×10^{-6} molt a kiválasztott koligandumból, majd utolsó lépésben hozzáadtam a szubsztrátot. A mérések két órásk voltak.

6.5 Katalitikus kísérletek

A katalitikus reakciók vizsgálatánál az első lépésben mindig kiválasztottam a koligandumot és előkészítettem a méréshez szükséges alapanyagokat. A kiindulási anyagokból és a reagensekből törzsoldatokat készítettem. Acetonitril (MeCN) oldószerhez a prekursor komplexből elkészített törzsoldatból 3×10^{-6} molt adagoltam (Prekursor komplex feloldása során is acetonitril oldószerrel dolgoztam). Az oldatot állandó 20 °C hőmérsékletű vízfürdőbe helyeztem, folyamatos kevertetés mellett. Miután beállt a megfelelő hőmérséklet az oldathoz adagoltam 9×10^{-4} mol szubsztrátot attól függően, hogy az adott kísérletben PPA-val vagy PAA-val

dolgoztam. Szubsztrát hozzáadását követően 3×10^{-4} mol hidrogén-peroxidot (törzsoldatból) adtam az elegyhez, hogy megkezdődjön a μ -peroxo-divas(III) intermedier generálódása. A részecske létrejöttét a reakció elegy sötétzöld színe jelezte (nagyjából két csepptől számítva 5 másodperc) ekkor hozzáadagoltam a kiválasztott koligandumból 3×10^{-5} molt. A reakciót állandó hőmérsékleten tartottam, intenzív kevertetés mellett 2 órán keresztül. A két óra letelte után a reakciót alumínium-oxidon keresztül leszűrtem, ezzel megszakítva a reakció tovább haladását. Termékelegyet hígítottam az analitikai méréshez. A termékeket GC és GC-MS készüléken azonosítottam és számoltam a hozamokat. A termékek és a szubsztrátumok koncentrációjának meghatározásához brómbenzol belső standard használtam.

7. Függelék

Függelék 1. : Piridin és piridin származékokra kiszámított konverzió, katalitikus ciklusok száma (TON = TurnOver Number = $[\text{Yield}/c_{\text{fém}}] \cdot c_{\text{Ox}}$) és időegységre jutó ciklusok száma (TOF = TurnOver Frequency = TON/t) PPA szubsztrátumra nézve.

Komplex [mM]	Koligandum [10 mM]	σ_p	Yield _{PhEtOH} %	TON _{PhEtOH}	TOF ₁ [1/h]	Yield _{Acetofenon} %	TON _{Acetofenon}	TOF ₂ [1/h]
1	MePy	-0,17	4,7	14,1	7,0	25,5	76,5	38,3
1	Py	0	7,4	22,2	11,1	29,1	87,2	43,6
1	ACPy	0,5	9,1	27,2	13,6	36,8	110,3	55,2
1	OCPhPy	0,42	10,0	30,0	15,0	32,4	97,2	48,6
1	CNPy	0,66	11,4	34,3	17,1	35,6	106,9	53,5

Függelék 2. : Imidazol származékokra, tiazolokra és oxazolokra kiszámított konverzió, katalitikus ciklusok száma (TON = TurnOver Number = $[\text{Yield}/c_{\text{fém}}] \cdot c_{\text{Ox}}$) és időegységre jutó ciklusok száma (TOF = TurnOver Frequency = TON/t) PPA szubsztrátumra nézve.

Komplex [mM]	Koligandum [10 mM]	Yield _{PhEtOH} %	TON _{PhEtOH}	TOF ₁ [1/h]	Yield _{Acetofenon} %	TON _{Acetofenon}	TOF ₂ [1/h]
1	Imidazol	5,9	17,7	8,9	22,8	68,4	34,2
1	Me-imidazol	5,4	16,2	8,1	21,1	63,2	31,6
1	Benzimidazol	6,8	20,3	10,1	26,8	80,4	40,2
1	Tiazol	10,7	32,0	16,0	34,3	102,9	51,4
1	Oxazol	8,7	26,1	13,1	30,0	89,9	45,0
1	Benzotiazol	11,6	34,9	17,4	35,5	106,4	53,2
1	Benzoxazol	9,4	28,2	14,1	29,0	87,0	43,5

Függelék 3. : Piridin és piridin származékokra kiszámított konverzió, katalitikus ciklusok száma (TON = TurnOver Number = $[\text{Yield}/c_{\text{fém}}] \cdot c_{\text{Ox}}$) és időegységre jutó ciklusok száma (TOF = TurnOver Frequency = TON/t) PAA szubsztrátumra nézve.

Komplex [mM]	Koligandum [10 mM]	σ_p	Yield _{BOH} %	TON _{BOH}	TOF ₁ [1/h]	Yield _{BA} %	TON _{BA}	TOF ₂ [1/h]
1	MePy	-0,17	0,8	2,5	1,2	9,7	29,2	14,6
1	Py	0	1,0	2,9	1,4	10,6	31,9	16,0
1	ACPy	0,5	1,2	3,6	1,8	11,6	34,8	17,4
1	OCPhPy	0,42	1,3	3,8	1,9	11,4	34,2	17,1
1	CNPy	0,66	1,3	4,0	2,0	12,0	36,0	18,0

Függelék 4. : Imidazol származékokra, tiazolokra és oxazolokra kiszámított konverzió, katalitikus ciklusok száma ($\text{TON} = \text{TurnOver Number} = [\text{Yield}/c_{\text{fém}}] \cdot c_{\text{ox}}$) és időegységre jutó ciklusok száma ($\text{TOF} = \text{TurnOver Frequency} = \text{TON}/t$) PAA szubsztrátumra nézve.

Komplex [mM]	Koligandum [10 mM]	Yield _{BOH} %	TON _{BOH}	TOF ₁ [1/h]	Yield _{BA} %	TON _{BA}	TOF ₂ [1/h]
1	Imidazol	0,8	2,3	1,1	8,4	25,2	12,6
1	Me-imidazol	0,5	1,5	0,7	8,1	24,3	12,1
1	Benzimidazol	0,7	2,2	1,1	9,7	29,2	14,6
1	Tiazol	1,4	4,3	2,2	10,7	32,2	16,1
1	Oxazol	1,5	4,5	2,2	11,5	34,4	17,2
1	Benzotiazol	1,1	3,3	1,7	10,7	32,1	16,1
1	Benzoxazol	1,1	3,2	1,6	10,4	31,2	15,6

8. Irodalomjegyzék

- [1] Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., & Stryer, L. *Biochemistry* WH Freeman. New York, **2002**, 988-990.
- [2] Elődi P.: *Biokémia*. Akadémia Kiadó, Budapest, **1989**, 272–273. oldal.
- [3] Nagano, N. *Nucleic acids research*, **2005**, D407-D412.
- [4] Nelson, D. L., & Cox, M. M., New York, **2008**.
- [5] Leskovac, V. *Comprehensive enzyme kinetics*. **2007**.
- [6] Wegman, M. A., Janssen, M. H., van Rantwijk, F., & Sheldon, R. A. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 343(6-7), **2001**, 559-576.
- [7] Bommarius, A. S., & Broering, J. M. *Biocatalysis and Biotransformation*, 23(3-4), **2005**, 125-139.
- [8] Kirk, O., Borchert, T. V., & Fuglsang, C. C., *Current opinion in biotechnology*, **2002**, 13(4), 345-351.
- [9] Kirby, A. J., & Hollfelder, F., Royal Society of Chemistry. **2009**.
- [10] Kőrös E., Bioszervetlen Kémia, *Gondolat*, Budapest, **1980**.
- [11] Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., and Jackson, R. B. *Campbell Biology*, San Francisco, CA: Pearson. **2011**, 10th ed., p. 80.
- [12] Aabert, B., Johnson, A. L. J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P., New York: Garland Science. **2002**.
- [13] Fischer, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27(3), **1894**, 2985-2993.
- [14] Koshland Jr, D. E. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 44(2), **1958**, 98-104.
- [15] Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., and Jackson, R. B. *Campbell biology*, San Francisco, CA: Pearson. **2011**, 10th ed., pp. 75-84.
- [16] Koshland Jr, D. E., *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33(23-24), **1995**, 2375-2378.
- [17] Vértessy, B. G., & Orosz, F., *Bioessays*, 33(1), **2011**, 30-34.
- [18] Liu, X., & Theil, E. C., *Accounts of chemical research*, 38(3), **2005**, 167-175.

- [19] Vallee, B. L., & Williams, R., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 59(2), **1968**, 498-505.
- [20] Waldo, G. S., Yu, S., & Penner-Hahn, J. E. *Journal of the American Chemical Society*, 114(14), **1992**, 5869-5870.
- [21] Barynin, V. V., Hempstead, P. D., Vagin, A. A., Antonyuk, S. V., Melik-Adamyan, W. R., Lamzin, V. S., ... & Artymiuk, P. J., *Journal of Inorganic Biochemistry*, 67(1-4), **1997**, 196-196.
- [22] Holm, R. H., Kennepohl, P., & Solomon, E. I. *Chemical reviews*, 96(7), **1996**, 2239-2314.
- [23] Lundin, D., Poole, A. M., Sjöberg, B. M., & Högbom, M., *Journal of Biological Chemistry*, 287(24), **2012**, 20565-20575.
- [24] Karlin, K. D., *Science*, 261(5122), **1993**, 701-708.
- [25] Ryle, M. J., & Hausinger, R. P. *Current opinion in chemical biology*, 6(2), **2002**, 193-201.
- [26] Lewis, E. A., & Tolman, W. B. *Chemical reviews*, 104(2), **2004**, 1047-1076.
- [27] Efimov, I., Basran, J., Thackray, S. J., Handa, S., Mowat, C. G., & Raven, E. L., *Biochemistry*, 50(14), **2011**, 2717-2724.
- [28] Reedijk, J., & Bouwman, E. (Eds.). *Bioinorganic catalysis*. CRC Press. **1999**.
- [29] Szávuly, M. I., Lakk-Bogáth, D., Csonka, R., Turcaş, R., Speier, G., & Kaizer, J., M. K. F., **2017**, 23, 56-62.
- [30] Reichard, P., & Ehrenberg, A., *Science*, 221(4610), **1983**, 514-519.
- [31] Rudd, D. J., Sazinsky, M. H., Lippard, S. J., Hedman, B., & Hodgson, K. O., *Inorganic chemistry*, 44(13), **2005**, 4546-4554.
- [32] Murray, L. J., Naik, S. G., Ortillo, D. O., García-Serres, R., Lee, J. K., Huynh, B. H., & Lippard, S. J., *Journal of the American Chemical Society*, 129(46), **2007**, 14500-14510.
- [33] Acheson, J. F., Bailey, L. J., Brunold, T. C., & Fox, B. G., *Nature*, 544(7649), **2017**, 191-195.

- [34] Makris, T. M., Vu, V. V., Meier, K. K., Komor, A. J., Rivard, B. S., Münck, E., ... & Lipscomb, J. D., *Journal of the American Chemical Society*, 137(4), **2015**, 1608-1617.
- [35] Bochevarov, A. D., Friesner, R. A., & Lippard, S. J., *Journal of chemical theory and computation*, 6(12), **2010**, 3735-3749.
- [36] Dong, Y., Yan, S., Young Jr, V. G., & Que Jr, L. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(6), **1996**, 618-620.
- [37] Zhang, X., Furutachi, H., Fujinami, S., Nagatomo, S., Maeda, Y., Watanabe, Y., ... & Suzuki, M. *Journal of the American Chemical Society*, 127(3), **2005**, 826-827.
- [38] Lakk-Bogáth, D., Kripli, B., Meena, B. I., Speier, G., & Kaizer, J. *Inorganic Chemistry Communications*, 104, **2019**, 165-170.
- [39] Kirby, A. J. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(7), **1996**, 706-724
- [40] Sun, Y. J., Huang, Q. Q., & Zhang, J. J. *Inorganic Chemistry*, 53(6), **2014**, 2932-2942.
- [41] Buer, B. C., Paul, B., Das, D., Stuckey, J. A., & Marsh, E. N. G., *ACS chemical biology*, 9(11), **2014**, 2584-2593.
- [42] Warui, D. M., Li, N., Nørgaard, H., Krebs, C., Bollinger Jr, J. M., & Booker, S. J., *Journal of the American Chemical Society*, 133(10), **2011**, 3316-3319.
- [43] Kripli, B., Csendes, F. V., Török, P., Speier, G., & Kaizer, J. *Chemistry–A European Journal*, 25(63), **2019**, 14290-14294.
- [44] Csendes, F. V., & Kaizer, J. *Polyhedron*, **2020**, 182, 114505.
- [45] Pap, J. S., Draksharapu, A., Giorgi, M., Browne, W. R., Kaizer, J., & Speier, G. *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 1326-1329.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kaizer József egyetemi tanárnak, hogy általa bekapcsolódhattam egy színvonalas kutatásba, illetve a rengeteg szakmai tanácsát, amelyek segítségével rengeteget fejlődhettem szakmailag. Külön köszönet jár konzulensemnek Török Patrik PhD hallgatónak a támogatásáért, türelméért és sok segítségéért. Köszönöm a volt Szerves Kémia Intézeti Tanszék dolgozóinak önzetlen segítségét a felmerülő kisebb-nagyobb problémák megoldásában. Végül köszönöm szüleimnek, hogy lehetőséget adtak és végig támogattak a kutatás során.