

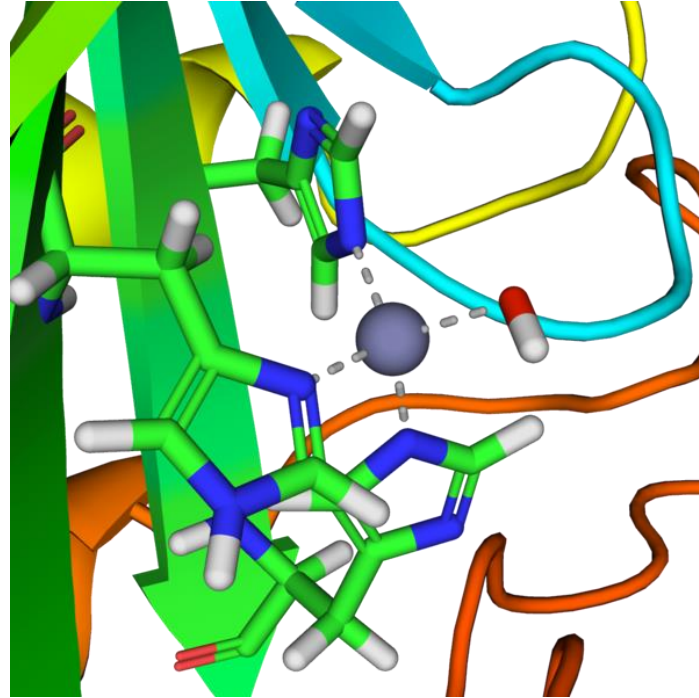
Egy tren-alapú tripodális ligandum átmenetifémkomplexeinek vizsgálata



Matyuska Ferenc, Gajda Tamás,
Nagy Nóra Veronika

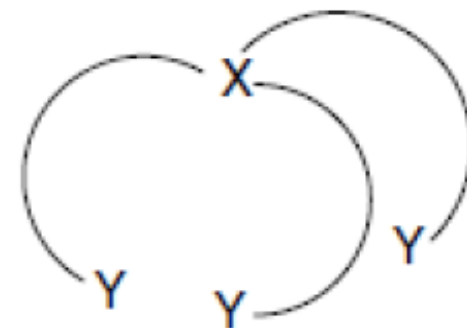


- Számos metalloenzim aktív centrumában a fémion több, általában imidazol oldallánc van koordinálva, míg egy szabad kötőhelyen a szubsztrát tud megkötődni
- Példa: szén-sav-anhidráz

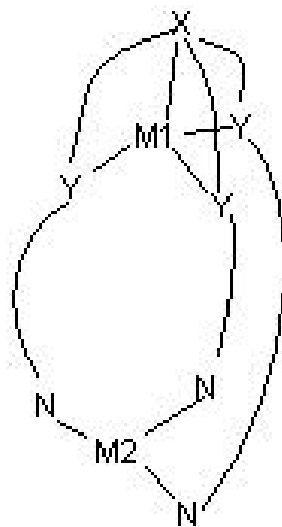


- Ezen enzimek szerkezeti és funkcionális modellezésére megfelelőek lehetnek a tripodális ligandumok fémkomplexei

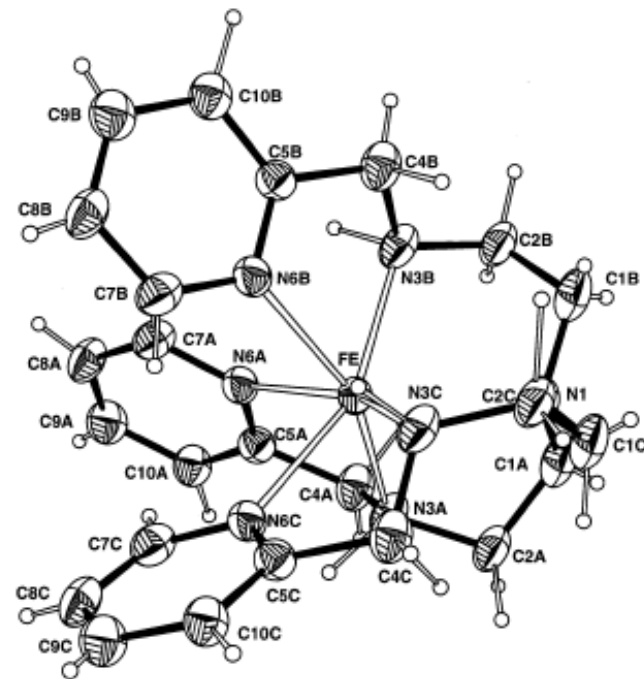
- Tripodális ligandumok általános szerkezete:



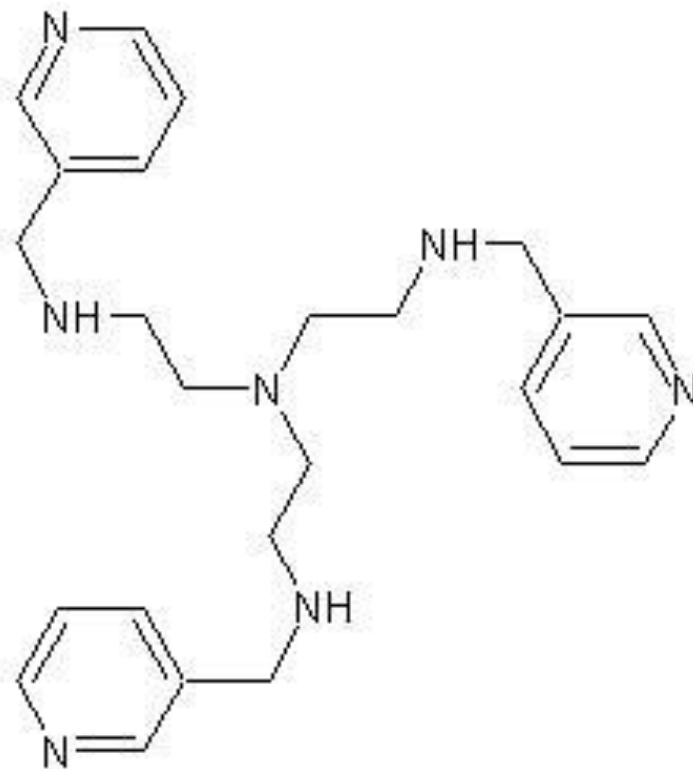
- Megfelelő megközelítés lehetne, ha ezt meghosszabbítanánk, és a szerkezetet egy, a „felső” részen koordinálódó fémmel stabilizálnánk



- Egy megfelelő tripodális platform: trisz(2-aminoetil)amin
- Ennek szubsztituált származékait terveztük előállítani
- Az irodalomban már találtunk a tervünkhöz hasonló, előállított molekulát: trisz(2-metilpiridil-aminoetil)amin
- Kristályszerkezetek: Fe(II), Fe(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II)
- Oldategyensúly: Cu(II), Zn(II)
- Tapasztalatok:
 - Nagy stabilitású 6 (7) N-es koordináció az amin és piridil-nitrogének által
 - A ligandum redukálja a vas(III)-iont, miközben iminné oxidálódik
 - Nyomnyi oxigén jelenlétében a kobalt(II) oxidálódik kobalt(III)-á, miközben a ligandumról egy metil-piridil kar leszakad

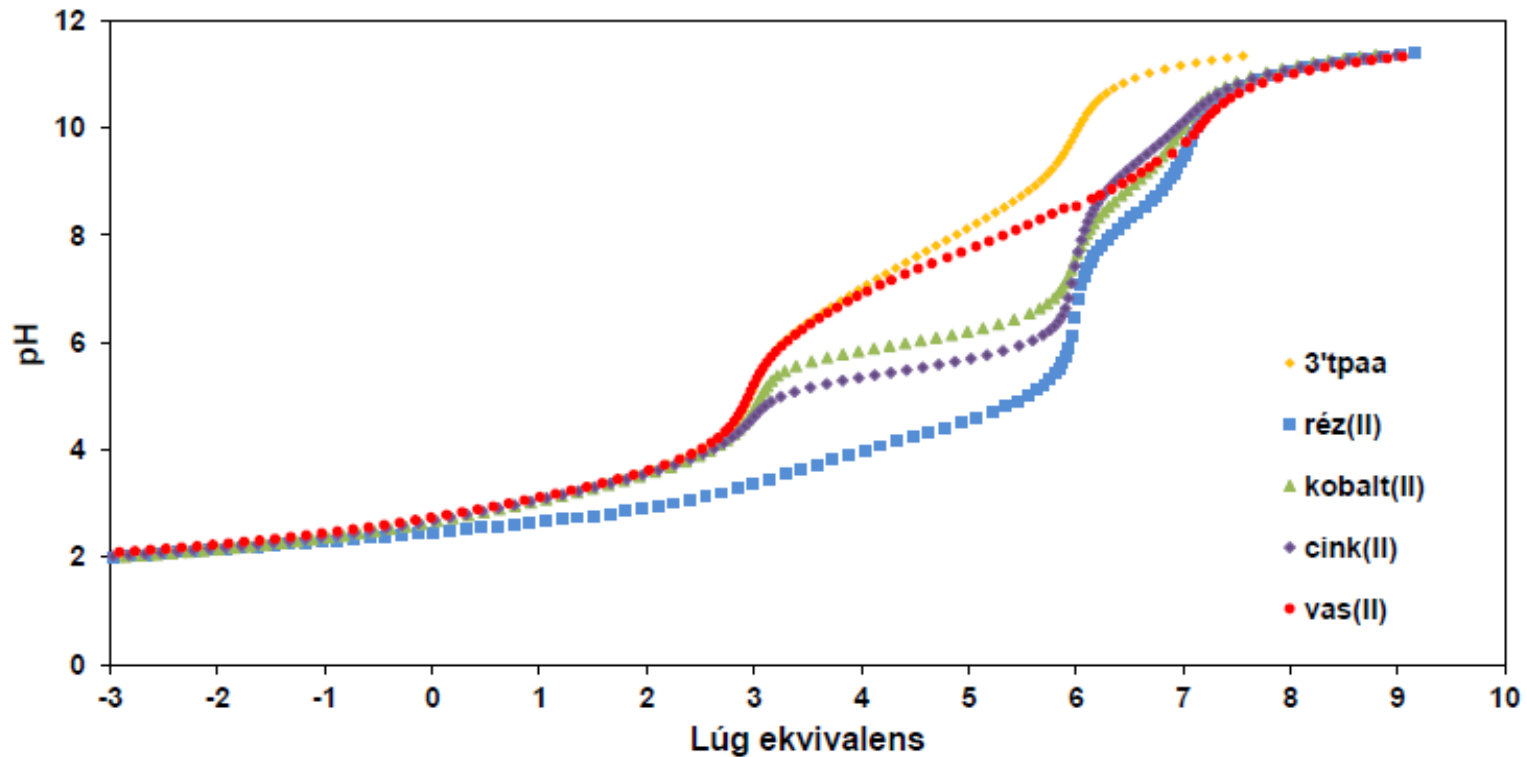


- Tehát nem rendelkeznek a nekünk kedvező tulajdonságokkal a 2'-tpaa
- Kézenfekvő választás: változtassuk meg a piridil-nitrogén helyzetét, így megakadályozva az extrém stabilitású egymagvú komplexek létrejöttét
- Így a tervezett ligandum a trisz(3-metilpiridil-aminoetil)amin (3'-tpaa)



- Szintézis menete:
 - Schiff-bázis képzés a tren és a 3-piridilkarboxaldehid között
 - A képződő imin redukciója NaBH_4 -el
 - Tisztítás, majd száraz HCl -gázzal kicsapás
- Vizsgált fémionok: Mn(II) , Fe(II) , Co(II) , Cu(II) , Zn(II)
- Vizsgálati módszerek (oldategyensúly):
 - pH-potenciometria
 - UV-VIS spektroszkópia
 - NMR
 - ESR
- Vizsgálati módszerek (kinetika):
 - SOD aktivitás
 - DTBC-oxidáz aktivitás

pH-potenciometria



- Ligandum: 6 protonálható nitrogén a vizsgált tartományban
- Komplexek: minden esetben van egy extra deprotonálódás, ami valószínűleg a tren-hez hasonlóan egy koordinált vízhez rendelhető
- Mangán esetén nem tapasztaltunk komplexképződést

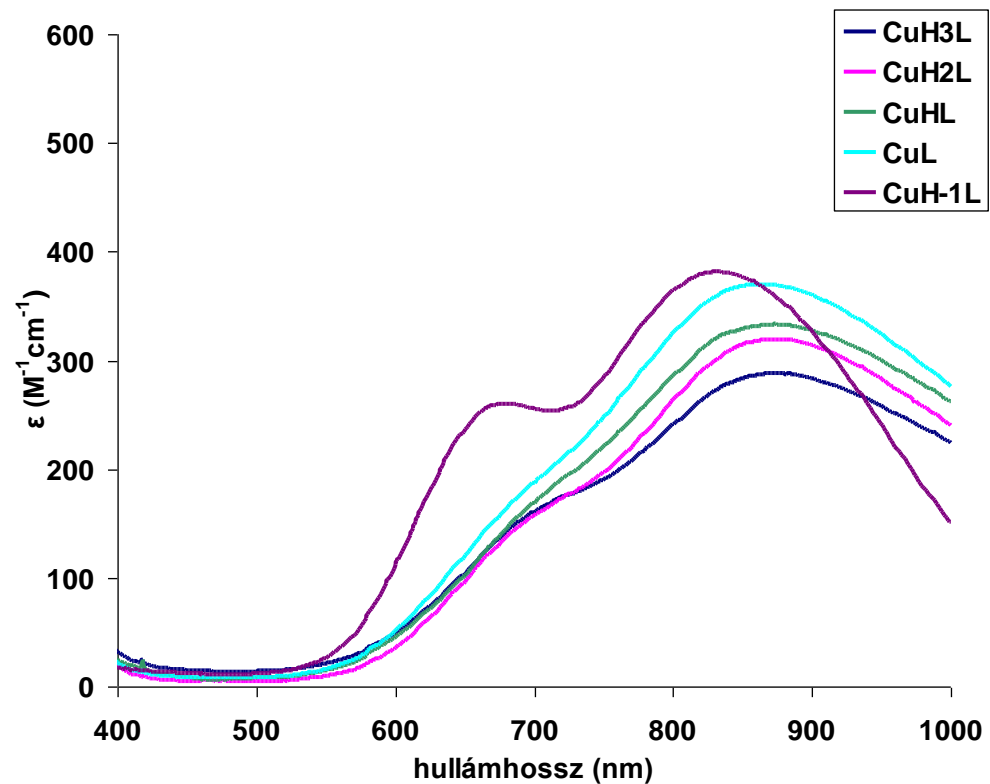
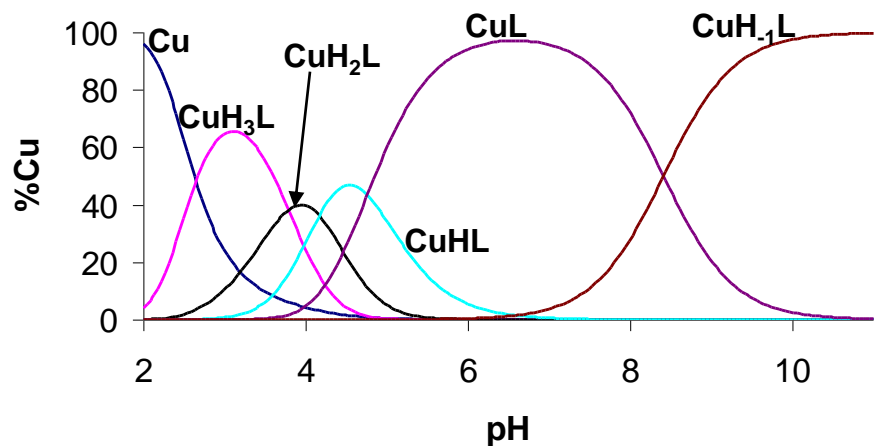
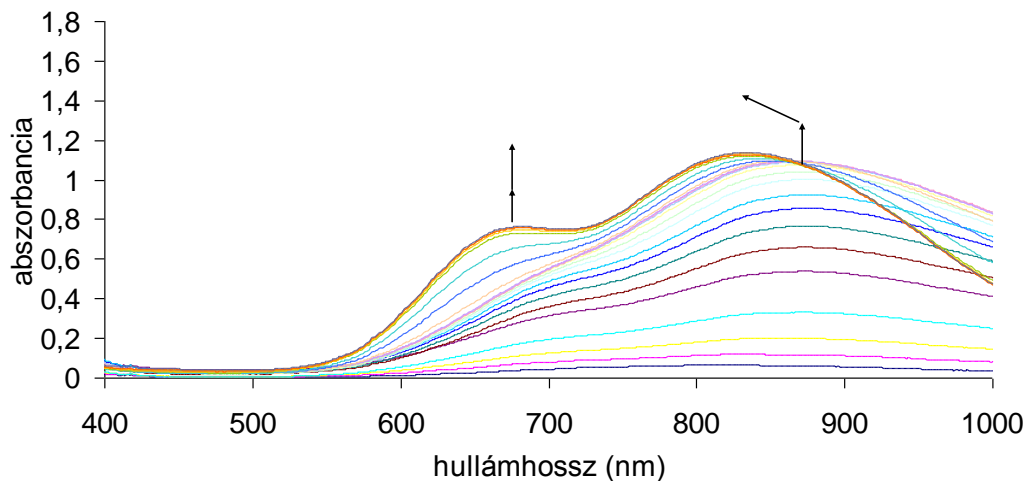
Deprotonálódási és stabilitási állandók

pK₁	8,63(1)
pK₂	7,57(1)
pK₃	6,40(1)
pK₄	3,74(1)
pK₅	3,21(1)
pK₆	2,69(1)

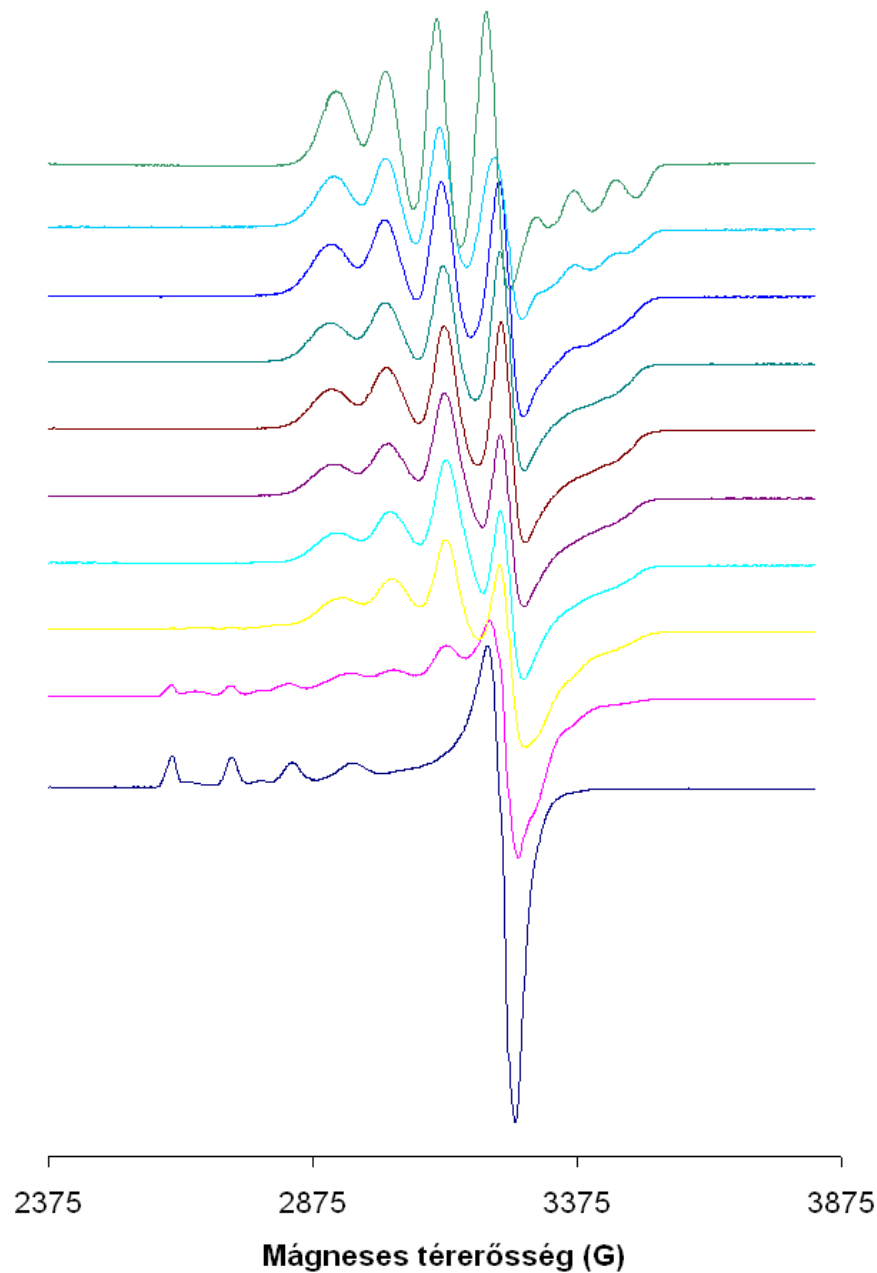
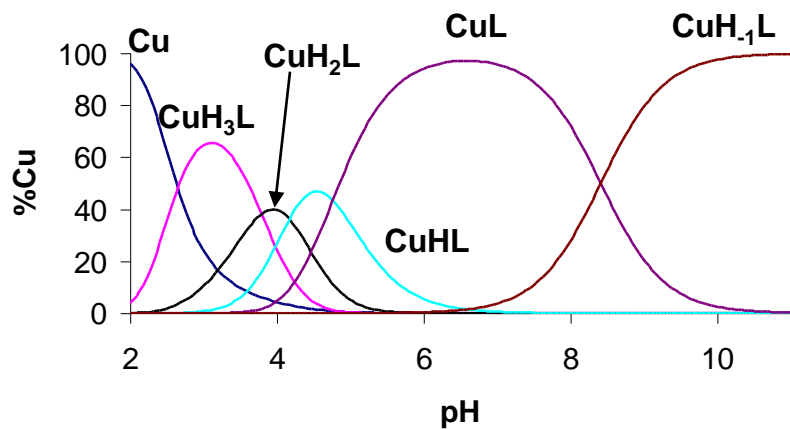
	log β			
	Cu(II)	Zn(II)	Co(II)	Fe(II)
MH₃L	27,36(1)	---	---	---
MH₂L	23,53(1)	---	---	---
MHL	19,40(1)	13,84(4)	12,72(5)	10,9(1)
ML	14,57(1)	8,89(1)	7,39(1)	3,17(8)
MH₁L	6,18(1)	-0,56(1)	-1,54(1)	-5,19(4)

- ML komplexek stabilitása Cu(II)>>Zn(II)>Co(II)>>Fe(II) sorrendben csökken, ez megfelel az Irving-Williams sornak

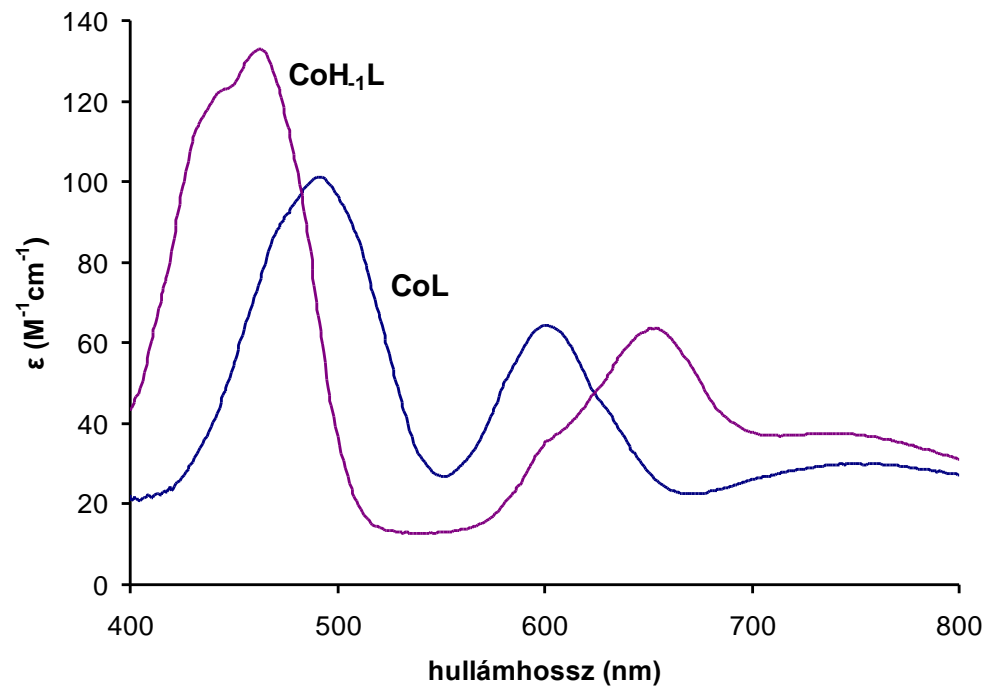
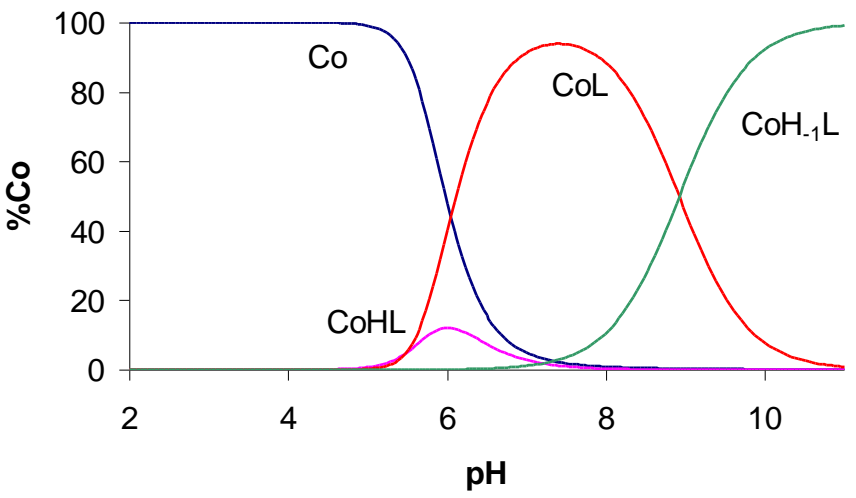
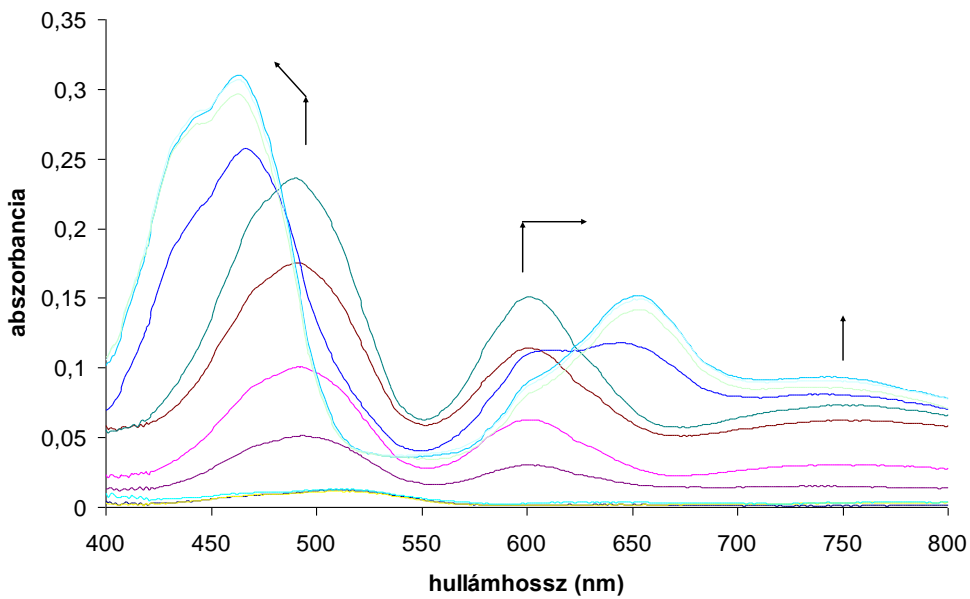
- UV-VIS spektrofotometria Cu(II)-3'TPAA rendszerre
- A keletkező komplexek matt világoskék színűek
- Az egyedi spektrumokból látszik, hogy magas hullámhosszon nyelnek el a komplexek, ez trigonális bipiramisos szerkezet esetén jellemző

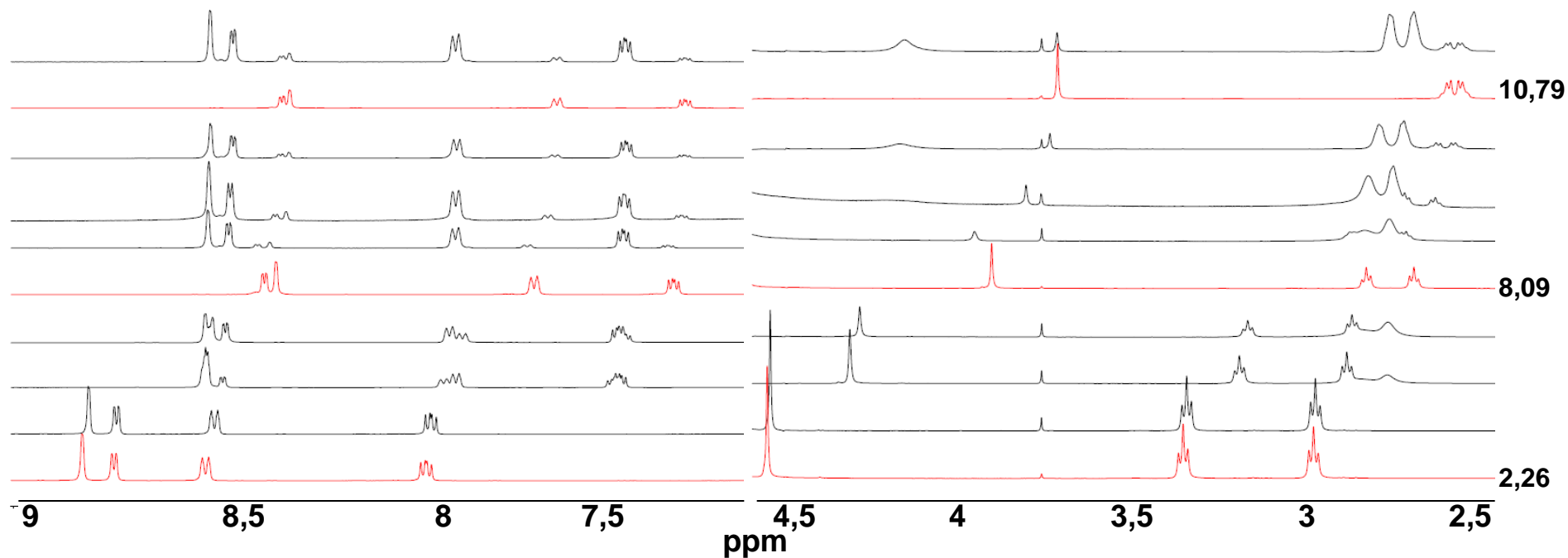


- A fagyasztott ESR-spektrumokon látszik, hogy $g(\text{párhuzamos}) < g(\text{merőleges})$, vagyis a párosítatlan elektron alapállapota a d_{z^2} pálya
- Ez újabb bizonyíték a trigonális bipiramisos szerkezetre
- Látszik, hogy magas pH-n a csatolási állandó csökken, ez koordinált víz deprotonálódásakor szokványos

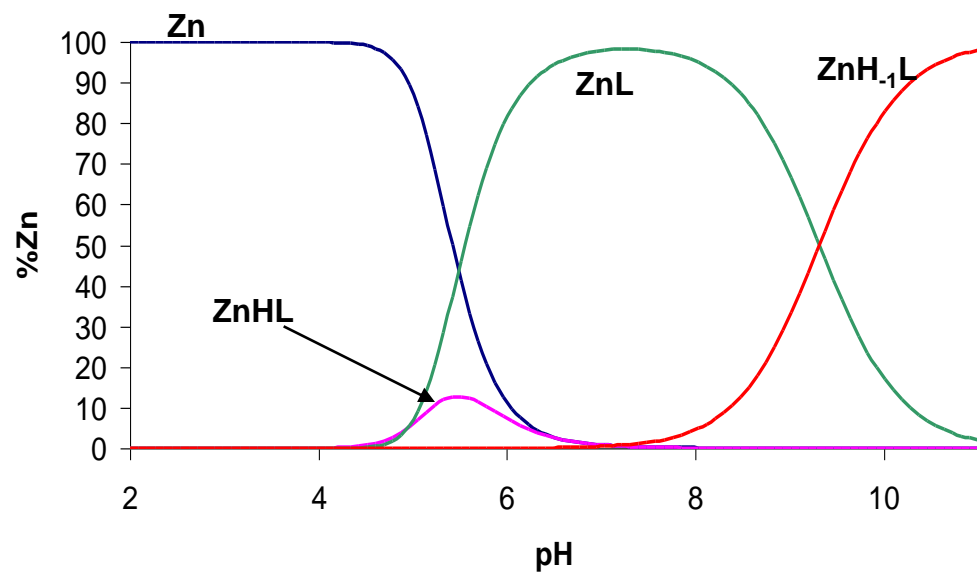


- A kobalt(II)-komplexek esetén meglepő, zöld színű lett az oldat a lúgos pH-tartományban
- Az egyedi spektrumokhoz hasonlóak az irodalomban csak trigonális bipiramisos esetben találhatóak csak





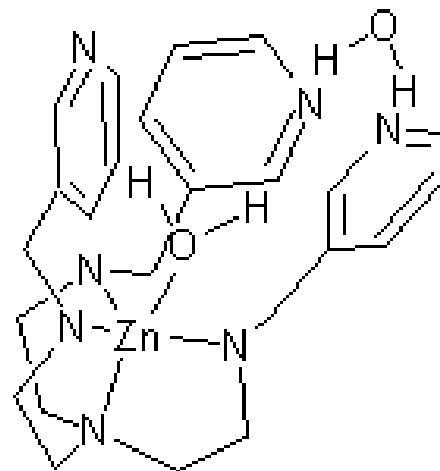
- A szabad és a kötött ligandum lassú cserében van
- A komplexképződésnek és az extra deprotonálódásnak az alifás protonok jeleire van nagyobb hatása → itt is trigonális bipiramisos koordináció



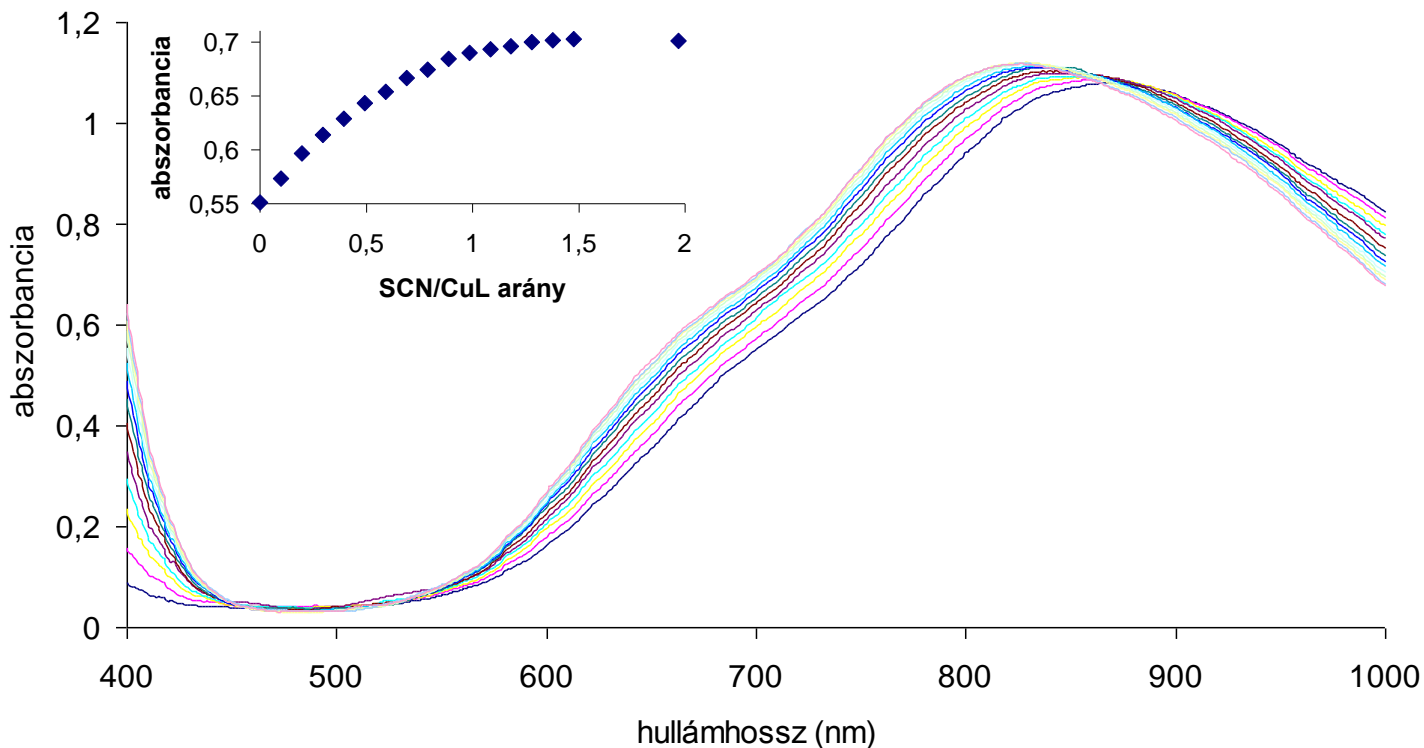
Összehasonlítás a tren megfelelő komplexjeivel

- Bázicitással korrigált stabilitási állandókból kiderül, hogy a 3'-TPAA komplexei 1-3 nagyságrenddel stabilabbak
- A koordinált víz deprotonálódása kb. 1 pH-egységgel hamarabb kezdődik el
- Ezeket a hatásokat valószínűleg a piridin-gyűrűk közötti (aromás, vizek keresztüli H-hidas)

	TREN		3'-TPAA	
	log K'	pK _{ML}	log K'	pK _{ML}
Cu(II)	-11,76	9,2	-8,96	8,41
Zn(II)	-16,86	9,9	-14,63	9,34
Co(II)	-17,93	9,9	-16,19	8,92
Fe(II)	-21,82	-	-20,49	8,23

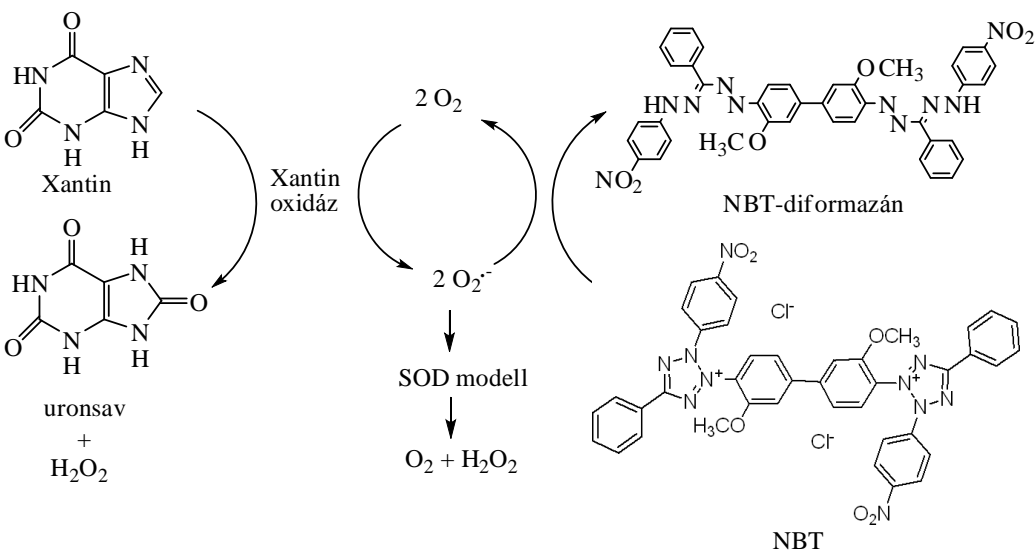
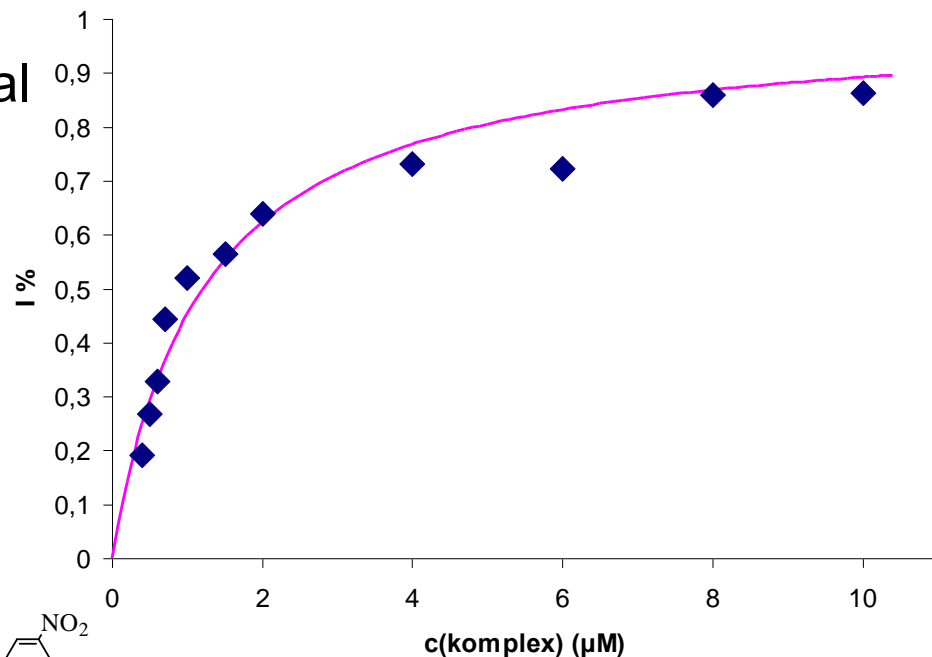


- Hogy kiderítsük, mennyire szorosan kötött a koordinált víz, SCN^- -ionnal titráltam a $\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})$ komplexet
- Kiderült, hogy a $\text{CuL}(\text{H}_2\text{O}) + \text{SCN}^- \rightarrow \text{CuL}(\text{SCN}) + \text{H}_2\text{O}$ folyamatra az egyensúlyi állandó 3,24(1), azaz a koordinált víz könnyen kicserélhető

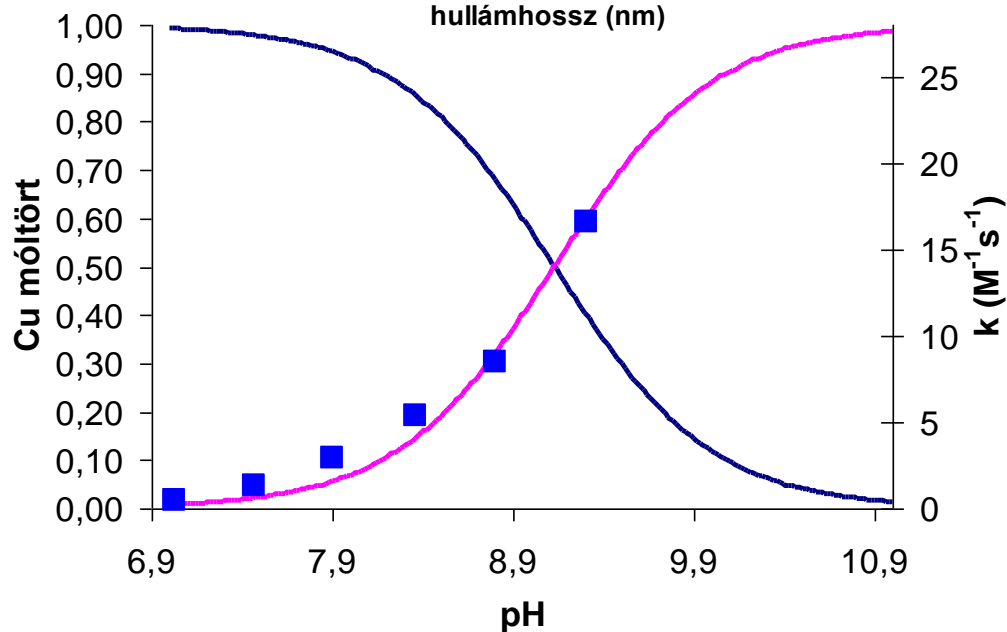
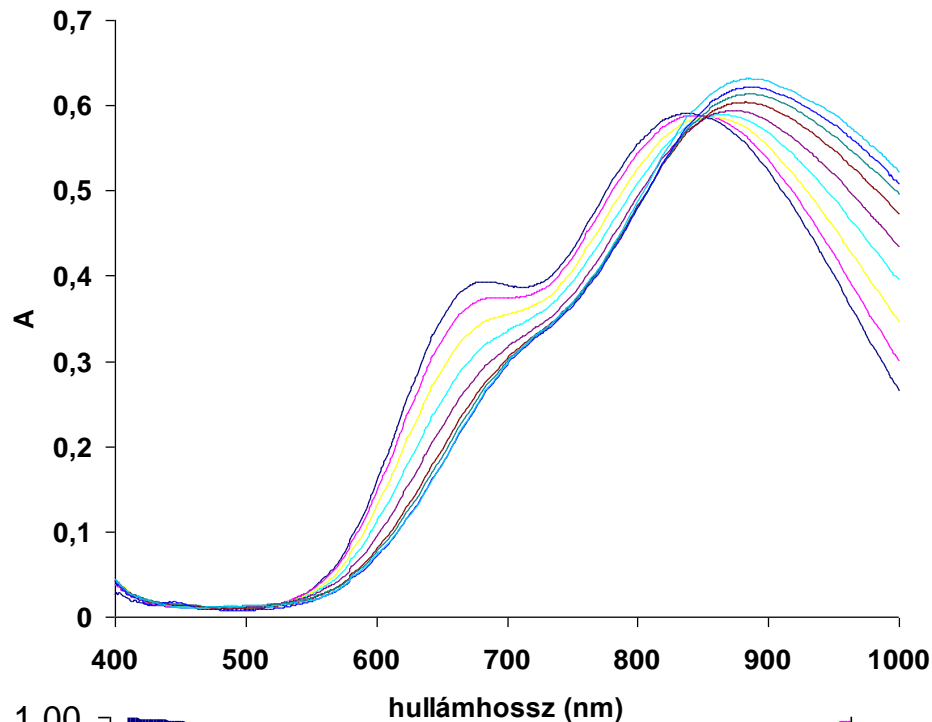


SOD aktivitás

- McCord-Fridovich tesztreakcióval
- pH=7,4-nél
- A komplex IC_{50} értéke $1,25 \mu\text{M}$



- A komplexnek a DTBC-oxidáz aktivitását is néztük
- Ez 50% etanol-víz elegyben történt, ezért meghatároztuk az extra deprotonálódás pK-ját ebben az oldószerkelegyen is
- Ez jelentősen eltolódott (pK=9,13 a 8,41 helyett)
- A CuL komplex szinte nem, a CuH₋₁L komplex mérsékelten katalizálja az oxidációt



Összefoglalás

- A 3'-TPAA ligandum majdnem minden átmenetifémmel komplexet képez, ezek stabilitása $\text{Cu(II)} \gg \text{Zn(II)} > \text{Co(II)} \gg \text{Fe(II)}$ sorrendben csökken
- Minden komplex esetén trigonális bipyramisos a szerkezet, ahol axiálisan koordinált víz van, ami képes magas pH-n deprotonálódni
- A komplexek stabilabbak, mint a TREN megfelelő komplexei, és az extra deprotonálódás is alacsonyabb pH-n következik be
- A koordinált víz nem erősen kötött, így könnyen kicserélhető egy szubsztrátra
- A CuL komplex SOD-aktivitásra vonatkozó IC_{50} érték $1,25 \mu\text{M}$
- A CuH_2L komplex képes katalizálni a DTBC oxidációját

Köszönetnyilvánítás

- **TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012**
- **OTKA K101541**

Köszönöm a figyelmet!