

MIMETYKI KATALAZY MANGANOWEJ W ROLI SYNTETYCZNYCH ANTYOKSYDANTÓW

MIMETICS OF MANGANESE CATALASE AS SYNTHETIC ANTIOXIDANTS

Małgorzata Zienkiewicz-Machnik^{1*},
Barbara Barszcz², Milena Nosek³

¹*Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk,
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa,*

²*Instytut Chemii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach,
ul. Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce*

³*Wydział Rehabilitacji, Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie,
ul. Marcina Kasprzaka 49, 01-234 Warszawa
e-mail: mzienkiewiczmachnik@ichf.edu.pl

*Powyższy artykuł autorzy dedykują śp. Pani Profesor Zofii Janas,
która ubogaciła nas swoją przyjaźnią*

Abstract

Wprowadzenie

1. Współczesne problemy z utrzymaniem równowagi w organizmie pomiędzy stężeniem reaktywnych form tlenu a procesami antyoksydacyjnymi

2. Syntetyczne modele katalazy manganowej

2.1. Dimeryczne modele katalazy manganowej

2.2. Kompleksy wielordzeniowe jako mimetyki katalazy manganowej

2.3. Modele katalazy manganowej o strukturze monomerycznej

2.4. Mimetyki katalazy manganowej aktywne w roztworach wodnych


Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane


Dr Małgorzata Zienkiewicz-Machnik jest adiunktem w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk. Ukończyła studia na kierunku Chemia w Instytucie Chemii Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach w 2009 roku. Po stażu asystenckim w Instytucie Chemii, rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym UJK w dyscyplinie nauki chemiczne, w trakcie których, w 2012 roku odbyła staż naukowy w Swiss Light Source w Szwajcarii w Paul Scherrer Institute. W 2016 roku otrzymała tytuł doktora nauk chemicznych za rozprawę na temat związków koordynacyjnych manganu(II) z ligandami heteroaromatycznymi napisaną pod kierunkiem dr hab. Barbary Barszcz. Praca ta została wyróżniona pod względem naukowym przez Radę Wydziału. Obecnie jest członkiem grupy badawczej kierowanej przez dr hab. Adama Kubasa (CoopCat: Cooperative Catalysis Group) w IChF PAN, gdzie prowadzi badania nad szeroko pojętą katalizą kooperatywną.



 <https://orcid.org/0000-0003-0575-7304>


Dr hab. Barbara Barszcz prof. UJK jest profesorem uczelnianym w Instytucie Chemii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. W roku 2007 uzyskała stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych w zakresie chemii nieorganicznej i chemii koordynacyjnej, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego i od tego czasu kierowała Zakładem Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej w Instytucie Chemii UJK. W latach 2010 - 2016 pełniła funkcję prodziekana ds. nauki Wydziału Matematyczno - Przyrodniczego UJK. Obecnie jest kierownikiem Studiów Doktoranckich w dyscyplinie nauki chemiczne. Wypromowała 4 doktorantów. Aktualnie prowadzone badania dotyczą poszukiwania nowych skutecznych chemioterapeutyków na bazie wybranych jonów metali przejściowych oraz nad określeniem ich sposobu działania na poziomie komórkowym.



 <https://orcid.org/0000-0001-9719-0207>

Mgr Milena Nosek jest absolwentką dietetyki klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Aktualnie jest wykładowcą na Wydziale Rehabilitacji, Wyższej Szkoły Rehabilitacji w Warszawie. Zajmuje się wspomaganiami żywieniowymi w różnych jednostkach chorobowych oraz prowadzi warsztaty żywieniowe. W bieżącym roku – 2020 – została wydana książka jej autorstwa pt. „Otyłość brzuszna”, *Wydawnictwo M*, ul. Kanonicza 11, 31-002 Kraków.



 <https://orcid.org/0000-0002-5657-2775>

ABSTRACT

The coordination chemistry of manganese complexes with heteroaromatic ligands have received considerable attention in modern inorganic chemistry due to its wide range of applications. One of them is related with its potential biological role associated with prevention of oxidative stress injuries. Manganese complexes are one of the most versatile and interesting synthetic systems that can act as artificial mimics of manganese-containing metalloenzymes such as manganese catalase (Mn-CAT). Due to the potential use as catalytic scavengers of H_2O_2 , numerous and diverse, very structurally interesting Mn compounds exhibiting CAT-like activity have been reported so far.

In this short review, the relevant features of both, structural, as well as, functional mimics of manganese catalase and their CAT-like activity are presented and some insights into the role of the bridging ligands, endogenous bases, and first- and second-sphere effects on the catalysis are discussed.

Keywords: manganese catalase, manganese complexes, mimics of catalase

Słowa kluczowe: katalaza manganowa, kompleksy manganu, mimetyki katalazy

WPROWADZENIE

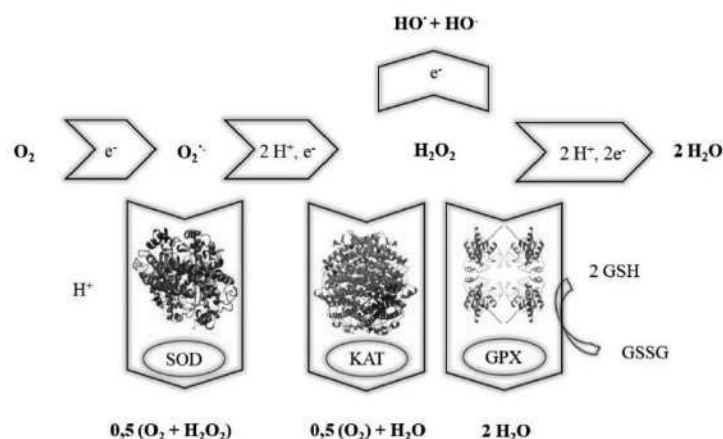
Chemia koordynacyjna manganu zajmuje istotne miejsce w badaniach nad związkami kompleksowymi metali bloku d. Wiąże się to głównie ze specyficznymi właściwościami jonu manganu, zarówno chemicznymi, jak i biologicznymi, które determinują szerokie możliwości zastosowań związków zawierających mangan np. jako: a) SMM (ang. single molecular magnets) - materiałów o interesujących właściwościach magnetycznych [1-3], b) struktur typu MOFs (ang. metal-organic frameworks) wykorzystywanych jako magazyny i separatory gazów, katalizatory, związki luminescencyjne, selektywne transportery leków [4, 5], c) jako katalizatorów reakcji organicznych w różnych dziedzinach przemysłu [6-8], d) jako głównych składników syntetycznych układów enzymatycznych stanowiących centrum utleniania wody (OEC - ang. oxygen evolving centre) jako części fotosystemu II [9-11].

Wybór manganu jako obiektu niniejszej pracy był natomiast podyktowany istotnymi właściwościami biologicznymi tego metalu, a przede wszystkim jego nieodzowną rolę w preparatyce syntetycznych układów enzymatycznych, w tym katalazy manganowej (Mn-KAT), warunkującej neutralizowanie negatywnego wpływu wolnych rodników na organizm [12-17].

1. WSPÓŁCZESNE PROBLEMY Z UTRZYMANIEM RÓWNOWAGI W ORGANIZMIE POMIĘDZY STEŻENIEM REAKTYWNYCH FORM TLENU A PROCESAMI ANTYOKSYDACYJNYMI

Jak dowodzą wyniki badań, życiodajny tlen oprócz nieocenionej roli dla organizmu, może stanowić również zagrożenie. Mianowicie, cząsteczka tlenu może ulegać zarówno pełnej - czteroelektronowej redukcji do cząsteczki wody, (procesu stanowiącego podstawę oddychania wewnątrzkomórkowego), jak i stopniowej - jednoelektronowej redukcji, w wyniku której powstają reaktywne formy tlenu (RFT). Są to neutralne cząsteczki, jony lub wolne rodniki tlenowe, w których, na skutek absorpcji energii następuje przegrupowanie elektronów na orbitale, charakteryzujące się podwyższoną energią. RFT możemy podzielić na dwie grupy: (1) RFT będące wolnymi rodnikami, jak np. anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), rodnik wodoronadtlenkowy (HO_2^{\cdot}) czy rodnik hydroksylowy (OH^{\cdot}) oraz (2) RFT nieposiadające niesparowanego elektronu: tlen singletowy 1O_2 ($^1\Delta_g$), ozon (O_3) bądź nadtlenek wodoru (H_2O_2). RFT charakteryzują się bardzo wysoką reaktywnością. Reagują niemal ze wszystkimi składnikami komórek, przez co mogą powodować uszkodzenia wszystkich klas molekularnych składników komórek [18]. Metaboliczne skutki tych uszkodzeń rzutują na organizm, odgrywając znaczącą rolę w patogenezie wielu chorób takich jak choroby neurodegeneracyjne [19-21] (np.: stwardnienie zanikowe boczne, choroba Alzheimera, Parkinsona, płasawica Huntingtona, stwardnienie rozsiane), czy choroby nowotworowe [22]. Ponadto,

odgrywają pewną rolę w rozwoju niedokrwistości, w przebiegu wrodzonych nieprawidłowości metabolicznych krwinek czerwonych. Mając na uwadze powyżej przytoczone fakty należy wyraźnie podkreślić, że podstawą prawidłowego funkcjonowania organizmu jest równowaga pomiędzy RFT, a stężeniem antyoksydantów. Nadmierna produkcja RFT oraz wyczerpanie przez organizm rezerw antyoksydacyjnych prowadzi do zjawiska określanego mianem „stresu oksydacyjnego”. Organizmy wyższe wytworzyły w przebiegu ewolucji szereg mechanizmów zapobiegających lub naprawiających uszkodzenia powstałe wskutek destrukcyjnego działania RFT. System obrony antyoksydacyjnej ustroju wykazuje strukturę trójstopniową: (1) pierwsza linia obrony polega na niedopuszczeniu do powstawania RFT oraz ich reakcji ze związkami biologicznie czynnymi. Odpowiadają za to enzymy antyoksydacyjne takie jak: katalaza (KAT), peroksydaza glutationowa (GPX) czy dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) oraz białka wiążące jony pierwiastków przejściowych (Rysunek 1); (2) drugą linię obrony stanowią tzw. "wymiatacze" RFT. W środowisku hydrofilowym są to: witamina C, kwas moczowy oraz glutation, natomiast w środowisku lipofilowym: witamina E, karotenoidy oraz ubihydrochinon. Związki te przerywają łańcuchowe reakcje wolnorodnikowe, a także nierodnikowe reakcje utleniania; (3) trzecia linia obrony antyoksydacyjnej odpowiada za usuwanie skutków reakcji RFT z biocząsteczkami poprzez odtwarzanie prawidłowej struktury uszkodzonych cząsteczek, między innymi przez enzymy naprawiające uszkodzone DNA.



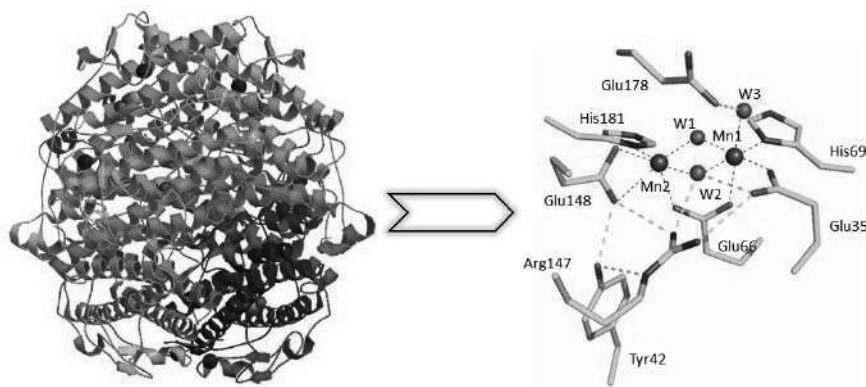
Rysunek 1. Podstawowe enzymy antyoksydacyjne biorące udział w usuwaniu RFT w komórkach zwierzęcych (SOD – dysmutaza ponadtlenkowa, KAT – katalaza, GPX – peroksydaza glutationowa, GSH – zredukowana forma glutationu, GSSG – utleniona forma glutationu)

Figure 1. Basic antioxidant enzymes involved in the removal of ROS in animal cells (SOD – superoxide dismutase, KAT – catalase, GPX – glutathione peroxidase, GSH – reduced form of glutathione, GSSG – oxidized form of glutathione)

Jednym z najbardziej znanych naturalnych enzymów antyoksydacyjnych jest katalaza, której rola polega na ochronie komórek przed szkodliwym działaniem toksycznego w nadmiarze nadtlenku wodoru:



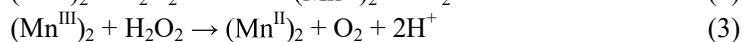
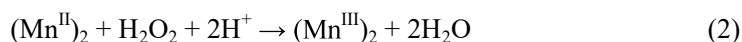
Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje katalaz: enzym zawierający w centrum katalitycznym jony Fe(III) oraz taki, którego centrum stanowi dimer manganowy, nazywany również pseudokatalazą [12, 14, 23]. Struktura kompleksu dimanganowego stanowiącego centrum katalityczne katalazy wybranej grupy bakterii (*Lactobacillus plantarum*) oparta jest na dwóch metalicznych centrach (Mn^{II}), których oktaedryczne otoczenie tworzą reszty następujących aminokwasów: Glu-35, Glu-148, His-69, His-181 oraz jedna cząsteczka wody. Ponadto, jony Mn(II) połączone są poprzez mostki utworzone przez karboksylan reszty aminokwasowej łańcucha bocznego Glu-66 oraz dwa atomy tlenu (H_2O : W1, W2) (Rysunek 2) [12, 14, 16].



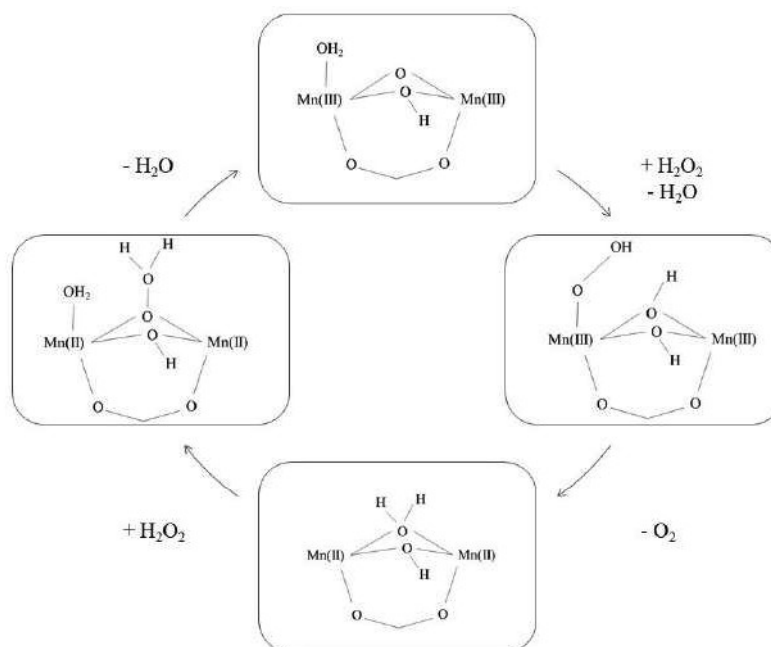
Rysunek 2. Struktura katalazy manganowej wraz z najbliższym otoczeniem koordynacyjnym dimerycznego kompleksu manganu wchodzącego w skład enzymu wyizolowanego z grupy bakterii *Lactobacillus plantarum* [16]

Figure 2. Structure of manganese catalase with stereo view of the dinuclear manganese active sites in *Lactobacillus plantarum* [16]

Na mechanizm neutralizacji toksycznego H_2O_2 składa się cykl reakcji redoks opartych na przemianach zachodzących w strukturze centrów enzymatycznych katalazy manganowej:



W zależności od etapu zachodzących procesów redoks, katalaza może przyjmować formę zredukowaną ($(\text{Mn}^{\text{II}})_2$) lub utlenioną ($(\text{Mn}^{\text{III}})_2$), jednak ze względu na szybkość zachodzących reakcji enzymatycznych, dotychczas nie udało się wyizolować poszczególnych form kompleksowych występujących w cyklu katalitycznym. W oparciu o uzyskane wyniki badań strukturalnych i spektroskopowych zaproponowane zostały mechanizmy reakcji dysproporcjonowania H_2O_2 z udziałem tego enzymu. Jednym z przykładów obrazującym tworzenie kolejnych form w cyklu katalitycznym jest zaproponowany przez Whittaker'a i współautorów [24] mechanizm z udziałem formy utlenionej katalazy, wyizolowanej z grupy bakterii *Lactobacillus plantarum* (Rysunek 3).



Rysunek 3. Mechanizm reakcji dysproporcjonowania nadtlenu wodoru przez Mn-KAT (opracowanie własne, w oparciu o [24])

Figure 3. Mechanism of H_2O_2 catalytic disproportionation by Mn-CAT (based on [24])

Przedstawiony powyżej cykl reakcji inicjowany jest przez podstawienie terminalnej cząsteczki wody związanej z jednym z centrów manganowych, cząsteczką H_2O_2 . Towarzyszy temu protonowanie mostka tlenowego pomiędzy jonami Mn(III) oraz redukcja dimanganowego kompleksu i wydzielenie cząsteczki O_2 . W dalszym etapie następuje przyłączenie drugiej cząsteczki H_2O_2 do zredukowanej formy kompleksu ($(\text{Mn}^{\text{II}})_2$) oraz rozerwanie wiązania O-O powstałego mostka, co związane jest z utlenieniem metalicznych centrów enzymu

((Mn^{III})₂). Uwolnienie cząsteczki wody zamyka cykl katalityczny. Dimeryczny kompleks manganowy ponownie przyjmuje swą pierwotną formę.

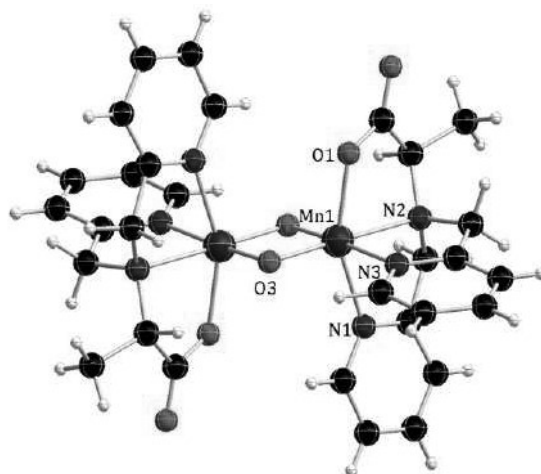
Współcześnie prowadzone badania wykazały, że ze względu na wysoki stopień zanieczyszczenia środowiska naturalne antyoksydanty nie są w stanie zapewnić efektywnej obrony organizmu przed „stresem oksydacyjnym”. Stąd, równolegle trwają poszukiwania małowcząsteczkowych połączeń – mimetyków metaloenzymów, w tym katalazy manganowej. Jest to tym bardziej istotne, że próby wykorzystania w celach leczniczych naturalnych preparatów enzymatycznych wykazały niezadowalające wyniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne procesu leczenia. Spowodowane jest to wysoką masą cząsteczkową oraz gęstością ładunku stosowanych enzymów, co utrudnia ich przenikanie przez błony komórkowe. Znaczącą rolę w badaniach nad syntetycznymi antyoksydantami odgrywają kompleksy manganu [16, 17, 25, 26], z racji występowania tego jonu w naturalnych układach enzymatycznych neutralizujących negatywny wpływ RFT. Początkowo, w badaniach nad mimetykami Mn-KAT, uwaga badaczy skupiała się wyłącznie na układach dimerycznych, odzwierciedlających w pewnym stopniu strukturę centrum aktywnego enzymu. Jednak w miarę intensyfikacji badań zaczęto prowadzić eksperymenty również ze związkami, które pomimo odmiennej struktury charakteryzują się zadowalającą aktywnością katalityczną wobec reakcji dysproporcjonowania H₂O₂. W rezultacie mimetyki katalazy manganowej wykazują znaczną różnorodność strukturalną. Wśród nich wyróżnić można zarówno (1) układy dimeryczne (**modele strukturalne i funkcjonalne**) [27-33], (2) wielordzeniowe [34-37], jak również (3) monomeryczne kompleksy manganu na różnym stopniu utlenienia (**modele funkcjonalne**) [31, 38-42].

2. SYNTETYCZNE MODELE KATALAZY MANGANOWEJ

2.2. MODELE KATALAZY MANGANOWEJ O STRUKTURZE DIMERYCZNEJ

Główny nacisk w badaniach nad strukturalnymi mimetykami Mn-KAT położony został na układy o strukturze dimerycznej, zawierające podwójny mostek tlenowy, ponieważ kompleksy z pojedynczymi grupami mostkującymi okso lub –hydrokso wykazują niską stabilność termodynamiczną. Z danych literaturowych wynika, że niezmiernie istotny wpływ na potencjalne właściwości katalityczne kompleksów dimerycznych ma: (1) struktura otoczenia jonów centralnych, (2) rodzaj ligandów mostkujących, (3) geometria mostka łączącego jony manganu. Stąd też, analizując wybrane przykłady literaturowe, duży nacisk położono na zaakcentowanie tych danych strukturalnych, a następnie ich analizę porównawczą i korelację z właściwościami katalitycznymi. Struktury molekularne omawianych

kompleksów narysowane zostały w oparciu o dane krystalograficzne pobrane z bazy CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre).

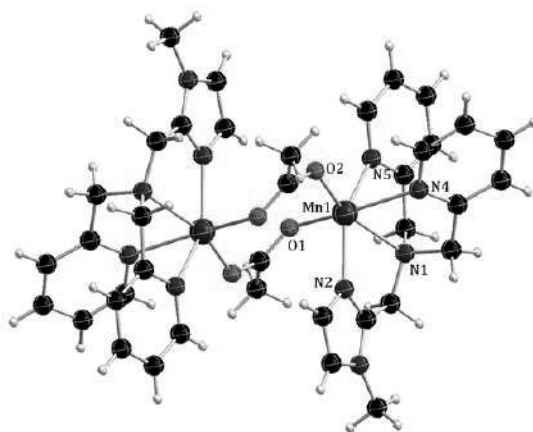


Rysunek 4. Struktura molekularna kompleksu $[(\text{Adpa})\text{Mn}(\mu_2\text{-O})_2\text{Mn}(\text{Adpa})]^+$ (CCCD 808441) [27]

Figure 4. Molecular structure of $[(\text{Adpa})\text{Mn}(\mu_2\text{-O})_2\text{Mn}(\text{Adpa})]^+$ (CCCD 808441) [27]

W strukturze molekularnej kompleksu opisanego wzorem $[(\text{Adpa})\text{Mn}(\mu_2\text{-O})_2\text{Mn}(\text{Adpa})]^+$ [27], gdzie Adpa - kwas bis-(2-metylopirydylo)(amino-2-propylo)karboksylowy, zaobserwować można obecność dwóch nierównocennych centrów manganu (+III, +IV), z których każde, poprzez wiązania koordynacyjne z trzema donorowymi atomami azotu (N(1), N(2), N(3)), jednym atomem tlenu (O(1)) liganda organicznego oraz dwoma mostkującymi atomami tlenu (O(3), O(3A)), tworzy wielościan o zniekształconej geometrii oktaedrycznej (Rysunek 4). Płaszczyzna ekwatorialna oktaedru składa się z atomów N(2), N(3), O(3) oraz O(3A), z centralnie usytuowanym jonem Mn (odchylenie = $-0,0386 \text{ \AA}$), podczas gdy atomy O(1) i N(1) zajmują pozycje aksjalne wielościanu. Jony Mn(1) i Mn(1A) połączone są przez podwójny mostek tlenowy (O(3), O(3A)) i znajdują się w odległości $2,649(11) \text{ \AA}$ względem siebie. Wartość powstałego kąta Mn(1)-O(3)-Mn(1A) jest równa $93,67(11)^\circ$. Zarówno odległość Mn \cdots Mn, jak i wartość kąta Mn-O-Mn znajdują się w zakresach notowanych dla kompleksów Mn(III, IV) z ligandami N,N,N-donorowymi ($2,643 - 2,738 \text{ \AA}$, $92,36 - 97,7^\circ$) [28]. Aktywność katalityczna powyższego kompleksu w reakcji z nadtlenkiem wodoru badana była w roztworze CH_3CN (1 mM; 0,5 ml 30% H_2O_2 , $T = 273 \text{ K}$) przy wykorzystaniu miareczkowania z detekcją UV-Vis. Zmianom w widmie UV-Vis (zanik pasma przy długości fali 549 nm) towarzyszy również zmiana barwy roztworu z ciemnozielonej na bladożółtą, co autorzy przypisali redukcji kompleksu

i utworzeniu w stanie równowagi dimerycznych form $\text{Mn(III)} \rightarrow \text{Mn(II)}$. Ilość wydzielonego w czasie reakcji tlenu zmierzono w temperaturze 0°C . Wyznaczona stała szybkości reakcji k wynosi $3,47 \text{ s}^{-1}$, natomiast wartość stałej Michaelis'a (K_M), określającej, przy jakim stężeniu szybkość reakcji osiąga wartość maksymalną, jest równa $1,70 \pm 0,45 \text{ mM}$ [27].

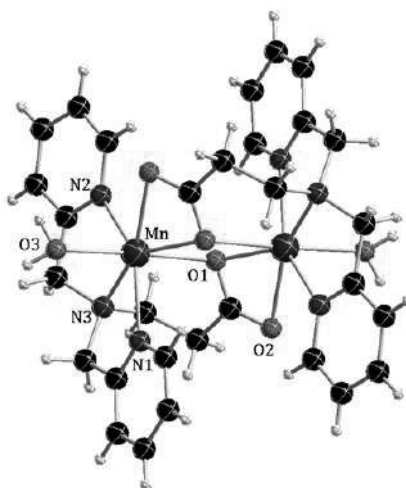


Rysunek 5. Struktura molekularna kompleksu $[\text{Mn}(\text{bpia})(\mu\text{-OAc})]_2^{2+}$ (CCDC 198336) [28]

Figure 5. Molecular structure of $[\text{Mn}(\text{bpia})(\mu\text{-OAc})]_2^{2+}$ (CCDC 198336) [28]

Wyniki badań rentgenostrukturalnych kompleksu $[\text{Mn}(\text{bpia})(\mu\text{-OAc})]_2^{2+}$ (bpia - bis-(2-metylopirydyllo)(N-metyloimidazol-2-ylo)amina) opisanego przez M. U. Trillera i współautorów [28] wykazały obecność w strukturze molekularnej dwóch centrów Mn(II), które wraz z podwójnym mostkiem octanowym tworzą wielokąt, którego centrum stanowi centrum inwersji cząsteczki (Rysunek 5). Mostkujące jony octanowe znajdują się w konformacji naprzeciwległej (syn-antiperiplanarnej), co wpływa bezpośrednio na odległość $\text{Mn}\cdots\text{Mn}$ ($4,128(1) \text{ \AA}$), która jest porównywalna z wartościami odnotowanymi dla innych tego typu kompleksów manganu z tetradentnymi ligandami N-donorowymi [43]. Najbliższe otoczenie jonów centralnych w kompleksie przyjmuje kształt zniekształconego oktaedru. Pomiar aktywności katalitycznej przeprowadzono dla roztworu kompleksu w dimetyloformamidzie (DMF), w temperaturze 25°C , z wykorzystaniem metody fluorescencyjnej. Według autorów, badany związek może być zakwalifikowany jako mimetyk strukturalny zredukowanej formy katalazy manganowej, a jednocześnie jest rzadkim przykładem syntetycznego katalizatora reakcji rozkładu H_2O_2 . Badana reakcja katalityczna opisywana jest stałą szybkości reakcji k wynoszącą $(10,7 \pm 0,5) \cdot 10^2 \text{ s}^{-1}$ oraz stałą $K_M = 31,5 \pm 3,6 \text{ mM}$ [28].

Analiza danych rentgenostrukturalnych dla kompleksu $[\text{Mn}_2(\text{bpmapa})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, gdzie bpmapa = anion kwasu [bis(2-pirydylometylo)amino]propanowego (Rysunek 6), wskazała na obecność centrum inwersji stanowiącego środek pierścienia utworzonego przez mostek dimanganowy(II) [29].



Rysunek 6. Struktura molekularna kompleksu $[\text{Mn}_2(\text{bpmapa})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (CCDC 735036) [29]

Figure 6. Molecular structure of $[\text{Mn}_2(\text{bpmapa})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (CCDC 735036) [29]

Każdy z jonów Mn(II) skoordynowany jest przez trzy donorowe atomy azotu (dwa pirydynowe (N(1), N(2)), jeden pochodzący z trzeciorzędowej aminy (N(3))) oraz cztery atomy tlenu, spośród których trzy pochodzą od karboksylanów liganda organicznego (O(1), O(1)ⁱ, O(2)ⁱ), a jeden od cząsteczki wody (O(3)). Powstałe w ten sposób siedmiokoordynacyjne otoczenie jonu centralnego o chromoforze $\{\text{MnN}_3\text{O}_4\}$ przyjmuje kształt zdeformowanej bipyramidy pentagonalnej. Deformacja wielościanu wynika głównie z zaburzeń w długościach wiązań Mn – atom donorowy, a szczególnie spowodowana jest odległością Mn-O(2)ⁱ wynoszącą aż 2,408(3) Å, która znacznie przewyższa pozostałe wartości. Jony Mn(II) w kompleksie połączone są poprzez podwójny mostek dikarboksyłanowy liganda heteroaromatycznego. Obie grupy mostkujące wykazują asymetryczny μ -1,1 didentny sposób koordynacji. Rdzeń kompleksu (Mn_2O_2) wraz z koordynującymi cząsteczkami wody leży w jednej płaszczyźnie, znajdującej się w niemal prostopadłym ustawieniu względem pierścieni pirydynowych liganda (bpmapa). Długości wiązań Mn-O są nieznacznie większe, niż odległości notowane w literaturze dla tego typu kompleksów (2,0 – 2,2 Å) [44], natomiast długości wiązań Mn-N mieszczą się w zakresie wartości typowych dla kompleksów Mn(II).

Paramagnetyczne centra Mn(II) ustawione są względem siebie w odległości 3,6888(8) Å, a kąt Mn-O(1)-Mnⁱ przyjmuje wartość 107,57(11)°. Testy sprawdzające aktywność kompleksu $[\text{Mn}_2(\text{bpmapa})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ jako katalizatora reakcji dysproporcjonowania H_2O_2 przeprowadzone zostały z wykorzystaniem 0,5 mM acetonitrylowego roztworu badanego związku w temperaturze 30°C. Zmiany w budowie związku zachodzące podczas reakcji śledzone były przy użyciu zarówno spektroskopii UV-Vis, jak również spektroskopii EPR. W oparciu o dane eksperymentalne wyznaczona została szybkość początkową reakcji rozkładu H_2O_2 , która wynosi $1,260 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ oraz $k = 3,6 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ [30].

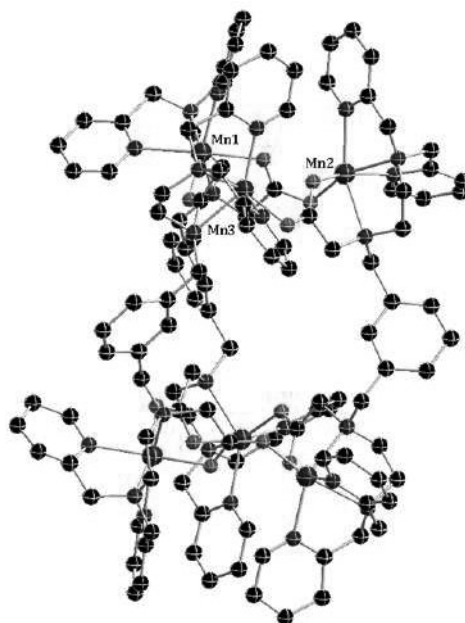
2.2. KOMPLEKSY WIELORDZENIOWE JAKO MIMETYKI KATALAZY MANGANOWEJ

Spośród kompleksów manganu, również układy zawierające więcej niż dwa centra metaliczne wykazują aktywność jako katalizatory reakcji rozkładu H_2O_2 . Oczywistym jest, że wobec braku podobieństw strukturalnych do Mn-KAT, związki te mogą być traktowane raczej jako mimetyki funkcjonalne tego enzymu.

Struktura molekularna kompleksu $[\text{L}_3\text{Mn}^{\text{II}}_6]$ (L^{2-} - anion kwasu 2,2'-(1,3-fenylenobis(metyleno))bis-((2-(bis(piryd-2-ylometylo)amino)etylo)amino-octowego) opisana została przez autorów [34] jako struktura dimeryczna składająca się z dwóch trimerów (Rysunek 7). Pojedyncze trimery łączą się ze sobą poprzez trzy mostki będące fragmentami trzech cząsteczek liganda organicznego (L^{2-}). Układy trimeryczne są symetryczne względem siebie i zawierają trzy nierównocenne centra Mn(II). Jony Mn(1) i Mn(3) wykazują zbliżone wartości kątów i długości wiązań z atomami donorowymi, w odróżnieniu od jonu Mn(2). Średnia odległość Mn...Mn w trimerze wynosi 5,3 Å, a jony Mn(II) połączone są poprzez karboksylany, tworząc jako całość dwunastoczłonowy pierścień makrocycliczny. Każdy z jonów manganu wykazuje geometrię zniekształconego oktaedru.

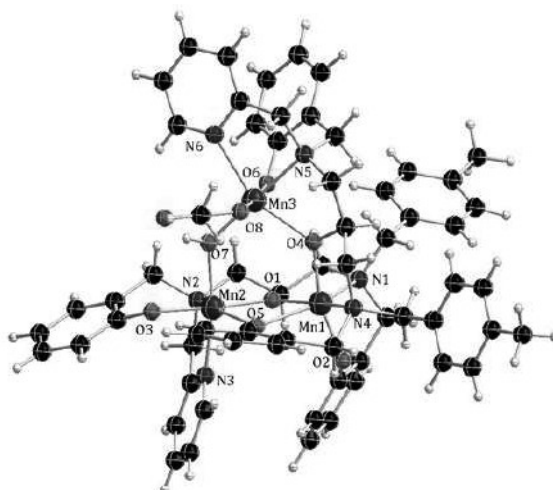
Pomiary aktywności katalitycznej kompleksu $[\text{L}_3\text{Mn}^{\text{II}}_6]$ wykonane zostały z wykorzystaniem elektrody tlenowej Clarka. Badania prowadzone były przy użyciu acetonitrylowego roztworu kompleksu w zakresie stężeń 0,4 – 1,6 mM. Na podstawie zebranych danych wyznaczona została wartość V_{max} określająca maksymalną ilość tlenu (mol) wydzielonego w czasie jednej sekundy, podczas reakcji katalizowanej przez jeden mol katalizatora. Wyznaczona wartość V_{max} dla kompleksu $[\text{L}_3\text{Mn}^{\text{II}}_6]$ wynosi $4,1 \pm 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ mmol O}_2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ [34].

Jednostka asymetryczna kompleksu $[\text{Mn}_3\text{L}_2(\mu\text{-OH})(\text{OAc})]^+$ składa się z kationowego trimeru, jednego anionu ClO_4^- oraz 1,5 cząsteczki acetonitrylu (Rysunek 8) [35].



Rysunek 7. Struktura molekularna kompleksu $[L1_3Mn^{II}]_6$ (CCDC 746219) [34]

Figure 7. Molecular structure of $[L1_3Mn^{II}]_6$ (CCDC 746219) [34]

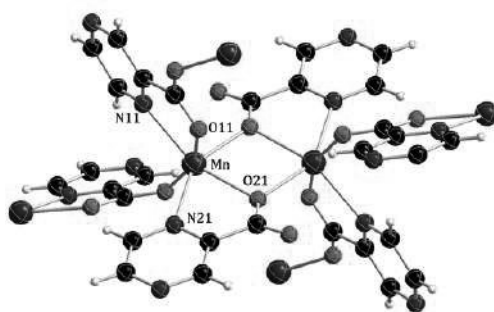


Rysunek 8. Struktura molekularna kompleksu $[Mn_3L_2(\mu-OH)(OAc)]^+$ (CCDC 965646) [35]

Figure 8. Molecular structure of $[Mn_3L_2(\mu-OH)(OAc)]^+$ (CCDC 965646) [35]

Atomy Mn połączone są z dwiema odprotowanymi cząsteczkami liganda organicznego - 1-[N-(2-pirydylometylo),N-(2-hydroksybenzyl)amino]-3-[N'-(2-

hydroksybenzylo),N'--(4-metylobenzylo)amino]propan-2-olanu (L), wykazującego heksadentny sposób koordynacji (N_3O_3), jonem octanowym oraz mostkującym ligandem OH^- . Każdy z trzech jonów Mn występuje na +III stopniu utlenienia i tworzy sześć wiązań koordynacyjnych z atomami donorowymi (chromofor $\{MnN_2O_4\}$). Jony Mn zajmują pozycje na wierzchołkach niemal równoramiennego trójkąta ($Mn(1)\cdots Mn(3) = 3,6374(12) \text{ \AA}$, $Mn(2)\cdots Mn(3) = 3,5583(13) \text{ \AA}$, $Mn(1)\cdots Mn(2) = 3,2400(12) \text{ \AA}$). Atom Mn(3) połączony jest z pozostałymi centrami za pomocą pojedynczego mostka $\mu-OH$ (Mn(2)) oraz μ -alkokso (Mn(1)), natomiast pomiędzy atomami Mn(1) i Mn(2) obserwuje się utworzenie dwóch mostów: μ -alkokso oraz μ -fenokso, w wyniku czego w kompleksie powstaje podjednostka Mn_2O_2 ($Mn(2)-O(1)-Mn(1) = 114,33(19)^\circ$, $Mn(2)-O(5)-Mn(1) = 96,81(15)^\circ$, $O(1)-Mn(2)-O(5) = 74,04(15)^\circ$). Geometria wielościanu koordynacyjnego dla każdego z jonów manganu przyjmuje kształt zniekształconego oktaedru. Aktywność katalityczną kompleksu $[Mn_3L_2(\mu-OH)(OAc)]^+$ badano zarówno w roztworze CH_3OH , jak i w CH_3CN . Reakcja prowadzona była w termostatowanym układzie, w temperaturze $20^\circ C$. Stosunek molowy reagentów $[H_2O_2] : [kompleks]$ wynosił $100 - 200 : 1$. Ilość wydzielonego w czasie reakcji tlenu monitorowana była z wykorzystaniem metod objętościowych. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdziły, że niezależnie od użytego rozpuszczalnika, kompleks wykazuje aktywność wobec reakcji rozkładu H_2O_2 , o czym świadczy intensywne wydzielanie tlenu po dodaniu porcji nadtlenu wodoru. Stała szybkości reakcji (k) po dodaniu $80 \text{ mM } H_2O_2$ w roztworze CH_3CN wynosi $1,81 \text{ s}^{-1}$, natomiast dla metanolowego roztworu jest nieznacznie niższa i jej wartość jest równa $1,48 \text{ s}^{-1}$. Dla badanego kompleksu, na podstawie badań spektroskopowych i obliczeń teoretycznych zaproponowany został mechanizm reakcji rozkładu H_2O_2 .



Rysunek 9. Struktura molekularna kompleksu $[Mn(pyr)_2]_n$ (CCDC 164978) [36]
Figure 9. Molecular structure of $[Mn(pyr)_2]_n$ (CCDC 164978) [36]

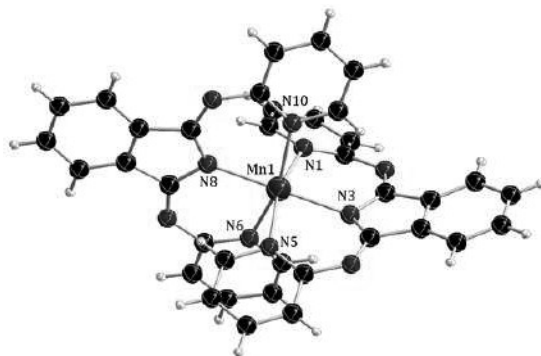
W strukturze kompleksu $[\text{Mn}(\text{pyr})_2]_n$ każdy anion kwasu pirazyno-2-karboksylowego (pyr) koordynuje do jonu Mn(II) jako ligand N,O-donorowy, poprzez atom tlenu grupy COO^- (O(11), O(21)) oraz sąsiadujący pirydynowy atom azotu (N(11), N(21)) [36]. Jon Mn(II) wykazuje LK = 6 (Rysunek 9). Analiza struktury krystalicznej wykazała formowanie się molekuł kompleksu w dwuwymiarową sieć krystaliczną, w której aniony pirazynowe koordynują do centrów metalicznych na dwa sposoby. W pierwszym przypadku pyr pełni rolę pojedynczego mostka tlenowego ($\text{Mn-O(21)-Mn(A)} = 106,96(5)^\circ$, $\text{Mn}\cdots\text{Mn(A)} = 3,5046(5) \text{ \AA}$), natomiast druga cząsteczka liganda heteroaromatycznego w koordynację do jonów Mn zaangażowała obydwie atomy tlenu karboksylanu ($\text{Mn-O(11)-C(15)-O(12)-Mn(B)}$), $\text{Mn}\cdots\text{Mn(B)} = 5,646(1) \text{ \AA}$. Pomiar aktywności katalitycznej polimerycznego kompleksu $[\text{Mn}(\text{pyr})_2]_n$ przeprowadzono w temperaturze 25°C . Ilość wydzielonego tlenu wyznaczono w oparciu o metody objętościowe. Przeprowadzona analiza wykazała, że badany kompleks ($\text{Mn}\cdots\text{Mn} = 3,5 \text{ \AA}$), pomimo podobieństwa strukturalnego do Mn-KAT wyizolowanej z grupy bakterii *Thermus thermophilus* ($\text{Mn}\cdots\text{Mn} = 3,6 \text{ \AA}$), nie wykazuje aktywności katalitycznej w reakcji z H_2O_2 . W związku z powyższym, do badanego układu, przed dodaniem nadtlenu wodoru, wprowadzono 50 mg imidazolu, co pozwoliło na katalityczny rozkład H_2O_2 . Co jest niezwykle istotne, imidazol jedynie w obecności badanego kompleksu powodował wydzielanie się tlenu, a tym samym zajęcie reakcji dysproporcjonowania H_2O_2 [36].

2.3. MODELE KATALAZY MANGANOWEJ O STRUKTURZE MONOMERYCZNEJ

Jak pokazują najnowsze wyniki badań nad mimetykami katalazy manganowej, również kompleksy monomeryczne odgrywają istotną rolę jako katalizatory reakcji rozkładu H_2O_2 . Liczne przykłady literaturowe wskazują na ścisłą zależność aktywności tego typu układów od kilku czynników, w tym: (1) geometrii najbliższego otoczenia jonu centralnego [45], (2) obecności co najmniej jednego labilnego liganda w sferze koordynacyjnej, (3) obecności i rodzaju anionu nieorganicznego uczestniczącego w koordynacji [46, 47]. Przedstawione poniżej zestawienie danych strukturalnych z wynikami badań aktywności katalitycznej dla przykładowych monomerycznych mimetyków katalazy manganowej w prosty sposób obrazuje tę zależność.

Jak wynika z danych rentgenostrukturalnych zebranych dla kompleksu $[\text{Mn}(\text{ind})_2]$ (ind - anion 1,3-bis-(2'-pirydyloimino)izoindoliny), najbliższe otoczenie jonu Mn(II) stanowią dwie N,N,N-donorowe cząsteczki liganda organicznego tworzące chromofor $\{\text{MnN}_6\}$ [38] (Rysunek 10). Wielościan koordynacyjny w kompleksie przyjmuje kształt nieznacznie zniekształconego oktaedru.

Zniekształcenie to wynika ze zróżnicowanych długości wiązań Mn-N (2,144 – 2,299 Å) oraz wartości kątów walencyjnych odbiegających od 180 i 90°.



Rysunek 10. Struktura molekularna kompleksu [Mn(ind)₂] (CCDC 622773) [38]

Figure 10. Molecular structure of [Mn(ind)₂] (CCDC 622773) [38]

Badania aktywności katalitycznej kompleksu [Mn(ind)₂] przeprowadzone zostały w roztworze DMF (30 ml; $1,02 \cdot 10^{-3}$ M; T = 20°C) z wykorzystaniem metod objętościowych. Wraz z inicjacją reakcji rozkładu H₂O₂ obserwowano zmianę zabarwienia roztworu zawierającego kompleks oraz intensywne wydzielanie tlenu. Na podstawie uzyskanych danych eksperymentalnych wyznaczone zostały parametry kinetyczne charakteryzujące proces dekompozycji H₂O₂ przez badany kompleks ($k = 0,06 \text{ s}^{-1}$, $K_M = 19 \text{ mM}$) [38].

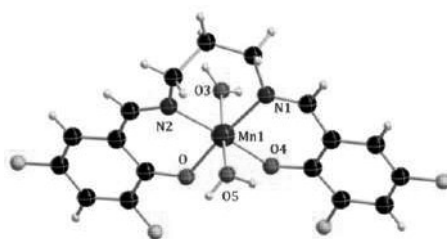


Rysunek 11. Struktura molekularna kompleksu [Mn(indH)Cl₂] (CCDC 639410) [39]

Figure 11. Molecular structure of [Mn(indH)Cl₂] (CCDC 639410) [39]

Struktura molekularna kompleksu [Mn(indH)Cl₂] przedstawia jon Mn(II) skoordynowany przez jedną cząsteczkę tridentnego liganda organicznego (indH - 1,3-bis-(2'-benzimidazolyloimino)izindolina) oraz dwa jony chlorkowe [39]

(Rysunek 11). Pięciokoordynacyjne otoczenie jonu centralnego przyjmuje kształt zniekształconej bipiramidy trygonalnej, której płaszczyznę stanowią atomy N(4), Cl(1) oraz Cl(1)ⁱ natomiast atomy N(1) i N(1)ⁱ zajmują pozycje aksjalne wielościanu. Test na aktywność katalityczną [Mn(indH)Cl₂] przeprowadzony został w atmosferze powietrza w temperaturze 20°C poprzez umieszczenie acetonitrylowego roztworu kompleksu (0,04 mmol) w reaktorze, do którego wprowadzono 20% roztwór H₂O₂ (4 – 14 mmol). Pomiar wydzielonego w czasie tlenu wykonano wykorzystując metody objętościowe. W oparciu o dane eksperymentalne wykazano, że badana reakcja rozkładu H₂O₂ katalizowana przez [Mn(indH)Cl₂] jest reakcją pierwszego rzędu, opisywaną przez stałą szybkości $k = 0,0942 \text{ s}^{-1}$ [39].



Rysunek 12. Struktura najbliższego otoczenia jonu Mn(III) w kompleksie [Mn(3,5-F₂salpn)(H₂O)₂][B(C₆H₅)₄]-2H₂O (CCDC 1483549) [40]

Figure 12. Structure of coordination environment of Mn(III) in [Mn(3,5-F₂salpn)(H₂O)₂][B(C₆H₅)₄]-2H₂O (CCDC 1483549) [40]

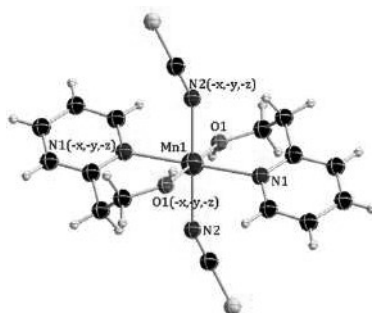
Kolejnym przykładem monomerycznego kompleksu badanego pod kątem aktywności katalazy manganowej jest związek opisany wzorem [Mn(3,5-F₂salpn)(H₂O)₂][B(C₆H₅)₄]-2H₂O, gdzie H₂salpn = 1,3-bis(salicylidenamino)propan [40]. Jak wskazują dane rentgenostrukturalne, jednostka asymetryczna związku składa się z kationowego kompleksu Mn(III) oraz nieskoordynowanego jonu BPh₄⁻ i cząsteczki wody hydratacyjnej. Całkowicie zdeprotonowana cząsteczka liganda organicznego koordynuje do jonu Mn(III) poprzez iminowe atomy azotu: N(1) i N(2) oraz atomy tlenu O(1) i O(4). Sfera koordynacyjna dopełniona jest przez dwie cząsteczki wody i tworzy geometrię wydłużonego osiowo oktaedru (Rysunek 12). Średnia odległość Mn-O(3), Mn-O(5) wynosi 2,225 Å i jest wyraźnie większa od średniej długości wiązań tworzących płaszczyznę wielościanu koordynacyjnego (Mn-O(1), Mn-O(4), -N(1) and Mn-N(2)) równej 1968 Å. Wartości kątów walencyjnych w pozycji trans, mieszczą się w zakresie 173,83 – 175,10° i wskazują na nieznaczną deformację utworzonego oktaedru. Aktywność katalityczna kompleksu badana była w roztworze DMF, w temperaturze 25°C. Przeprowadzony test wykazał brak aktywności kompleksu w reakcji rozkładu H₂O₂. Wydzielenie tlenu cząsteczkowego obserwowano jedynie, gdy do układu reakcyjnego

wprowadzono dodatkowo 10-krotny nadmiar Bu_4NOH . W oparciu o dane eksperymentalne wykazano, że przy stałym stężeniu $[\text{H}_2\text{O}_2] = 10 \text{ mM}$ badana reakcja rozkładu H_2O_2 jest reakcją drugiego rzędu, opisywaną przez stałą szybkości $k = 24,2(4) \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ oraz $K_M = 1.5(1) \text{ mM}$ [40].

2.4. MIMETYKI KATALAZY MANGANOWEJ AKTYWNE W ROZTWORACH WODNYCH

Wśród związków syntetycznych naśladowujących układy biologiczne, szczególnie poszukiwane są mimetyki rozpuszczalne w rozpuszczalnikach o neutralnym pH, co umożliwi ich przenikanie przez błony komórkowe, a tym samym dobre przyswajanie przez organizm. W związku z powyższym w tym rozdziale zaprezentowane zostaną trzy układy zawierające w swoich centrach jony Mn(II) , charakteryzujące się aktywnością Mn-KAT w roztworach wodnych opisane przez Zienkiewicz i współautorów [48, 49]. Wyizolowane przez autorów kompleksy charakteryzują się znaczną różnorodnością strukturalną. Należą mianowicie do układów monomerycznych ($[\text{Mn}(\text{NCS})_2(2\text{-(CH}_2)_2\text{OHpy})_2]$) [48], dimerycznych ($[\text{Mn}_2(\mu\text{-Cl})_2(2\text{-CH}_2\text{OHpy})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) [48] i polimerycznych ($[\text{Mn}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-CH}_2\text{OHpy})]_n$) [49]. Rolę ligandów heteroaromatycznych pełnią pochodne pirydyny: 2-(2-hydroksymetylo)pirydyna (2- CH_2OHpy) oraz 2-(2-hydroksyetylo)pirydyna (2-(CH_2) $_2\text{OHpy}$), koordynujące na sposób N,O-donorowy. Dodatkowo, sfera koordynacyjna każdego z analizowanych związków oprócz ligandów organicznych zawiera różne aniony nieorganiczne, takie jak: jony siarczanowe(VI), chlorkowe czy tiocyjanianowe.

Struktura molekularna monomerycznego kompleksu $[\text{Mn}(\text{NCS})_2(2\text{-(CH}_2)_2\text{OHpy})_2]$ przedstawiona na Rysunku 13 składa się z jonu Mn^{2+} znajdującego się w centrum symetrii oktaedrycznego otoczenia, które stanowią dwie N,O-donorowe cząsteczki 2-(2-hydroksyetylo)pirydyny oraz dwa jony tiocyjanianowe pełniące rolę ligandów N-donorowych (chromofor $\{\text{MnO}_2\text{N}_4\}$) [48].

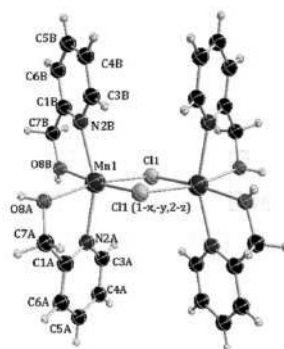


Rysunek 13. Struktura molekularna kompleksu $[\text{Mn}(\text{NCS})_2(2\text{-(CH}_2)_2\text{OHpy})_2]$ (CCDC 972967) [48]

Figure 13. Molecular structure of $[\text{Mn}(\text{NCS})_2(2\text{-(CH}_2)_2\text{OHpy})_2]$ (CCDC 972967) [48]

Związek krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/c$. Niewielkie zróżnicowanie długości utworzonych wiązań koordynacyjnych oraz odchylenia wartości kątów walencyjnych poniżej 5° od 90° i 180° , sprawiają, że geometria wielościanu koordynacyjnego może być opisana jako niemal idealny oktaedr.

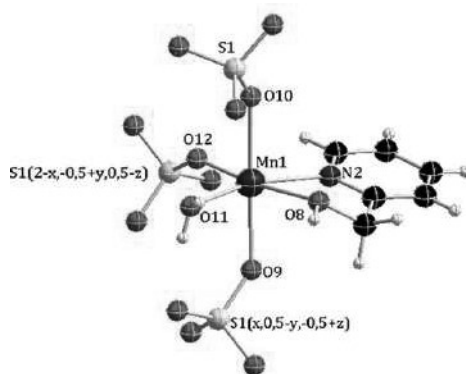
Drugi z kompleksów, o wzorze sumarycznym $[\text{Mn}_2(\mu\text{-Cl})_2(2\text{-CH}_2\text{OHpy})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ jest dimerem i krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej $P\bar{1}$ [48] (Rysunek 14). Analiza struktury molekularnej kompleksu wykazała obecność dwóch centrów Mn(II) połączonych poprzez podwójny mostek chlorkowy. Środek powstałego płaskiego pierścienia Mn(1)-Cl(1)-Mn(1)ⁱ-Cl(1)ⁱ stanowi centrum inwersji dimeru (1). Wiązania Mn(1)-Cl(1) oraz Mn(1)-Cl(1)ⁱ pomiędzy jonami Mn(II) oraz mostkującymi jonami chlorkowymi są niemal symetryczne, a ich długości wynoszą odpowiednio 2,5065(5) oraz 2,5280(5) Å. Odległość Mn...Mn wynosi 3,646(5) Å i jest znacznie krótsza, niż dla dimerycznego kompleksu Cu(II) o tej samej budowie najbliższego otoczenia [50]. Wartość kąta walencyjnego Mn-Cl-Mn jest równa $92,81^\circ$. Sfera koordynacyjna każdego z jonów Mn(II) uzupełniona jest dwiema cząsteczkami 2-CH₂OHpy, koordynującymi do jonów Mn(II) na sposób chelatowy, przez pirydynowy atom azotu pierścienia heteroaromatycznego (Mn(1)-N(2A) = 2,2309(1) Å; Mn(1)-N(2B) = 2,2273(1) Å) oraz atom tlenu grupy hydroksymetylowej (Mn(1)-O(8A) = 2,2143(1) Å; Mn(1)-O(8B) = 2,1912(1) Å). Kształt wielościanu koordynacyjnego, każdego z centrów, jest nieregularny i nie wykazuje typowej geometrii oktaedrycznej, ze względu na obecność jedynie tożsamościowego elementu symetrii. Na uwagę zasługuje struktura krystaliczna omawianego związku, utworzona przez bardzo interesujący system międzycząsteczkowych oddziaływań $\pi \cdots \pi$ pomiędzy pierścieniami pirydynowymi oraz wiązań wodorowych typu O-H \cdots O i O-H \cdots Cl, w których tworzeniu uczestniczą nieskoordynowane jony chlorkowe wraz z dwiema cząsteczkami wody krystalizacyjnej.



Rysunek 14. Struktura molekularna kompleksu $[\text{Mn}_2(\mu\text{-Cl})_2(2\text{-CH}_2\text{OHpy})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CCDC 902422) [48]

Figure 14. Molecular structure of $[\text{Mn}_2(\mu\text{-Cl})_2(2\text{-CH}_2\text{OHpy})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (CCDC 902422) [48]

W przypadku polimeru, o wzorze sumarycznym $[\text{Mn}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-CH}_2\text{OHpy})]_n$, struktura rozszyfrowana w oparciu o pomiary X-ray na monokryształach wykazała, iż jednostka asymetryczna związku składa się z dwóch jonów Mn(II), dwóch cząsteczek wody, dwóch N,O-donorowych cząsteczek 2-hydroksymetylopirydyny, oraz dwóch anionów SO_4^{2-} (Rysunek 15) [49]. Atom Mn(1) wykazuje LK = 6, tworząc wiązania koordynacyjne z: atomem tlenu O(11) cząsteczki wody, pirydynowym atomem azotu N(2) i atomem tlenu O(8) grupy hydroksymetylowej. Dodatkowo, sferę koordynacyjną uzupełniają trzy atomy tlenu (O(9), O(10), O(12)) pochodzące od trzech jonów SO_4^{2-} , pełniących rolę ligandów mostkujących pomiędzy trzema sąsiadującymi jonami Mn(II). Zgodnie z klasyfikacją Harris'a jony SO_4^{2-} wykazują znaczną różnorodność w modelach koordynacji (od μ_1 do μ_{10}) [51]. Wśród opisanych przykładów [52-54] znaleźć można mono-tridentny model koordynacji właściwy dla jonów SO_4^{2-} występujący w omawianym kompleksie. Wielościan koordynacyjny jonu centralnego przypadającego na mer przyjmuje kształt zniekształconego oktaedru, w którego podstawie znajdują się atomy N(2), O(8), O(11) oraz O(12). Pozycje aksjalne obsadzone zostały przez atomy tlenu O(9) oraz O(10). Na deformację wielościanu oprócz zróżnicowanych długości wiązań w zakresie od 2,1022(2) Å (Mn(1)-O(12)) do 2,247(2) Å (Mn(1)-N(2)) znaczny wpływ mają również wartości kątów walencyjnych (O(12)-Mn(1)-N(2) 98,28°, N(2)-Mn(1)-O(8) 72,37°), odbiegające od 180° i 90°. Analiza struktury krystalicznej wykazała, że polimer $[\text{Mn}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-CH}_2\text{OHpy})]_n$ tworzy ciekawą, trójwymiarową sieć krystaliczną (3D) złożoną z równoległych względem płaszczyzny *bc* warstw, tworzących motywy „ściany z cegieł”, z wyraźnie zaznaczonymi dimerycznymi jednostkami asymetrycznymi, naśladującymi strukturę katalazy manganowej.



Rysunek 15. Struktura molekularna kompleksu $[\text{Mn}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-CH}_2\text{OHpy})]_n$ (CCDC 908641) [49]

Figure 15. Molecular structure of $[\text{Mn}(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})(2\text{-CH}_2\text{OHpy})]_n$ (CCDC 908641) [49]

Opisane strukturalnie kompleksy z pochodnymi pirydyny przebadano jako katalizatory reakcji rozkładu H_2O_2 w roztworze wodnym [48, 49]. Ilości wydzielonego w czasie tlenu monitorowano przy użyciu kwadropulowego spektrometru mas (QMS). Ponadto, wyznaczono średnie ilości wydzielonego tlenu oraz wartości TOF (ang. turnover frequency), czyli tak zwaną „częstość obrotów” (częstość cykli katalitycznych) - określaną jako liczbę moli substratu biorących udział w reakcji w jednostce czasu w przeliczeniu na mol katalizatora. Towarzyszące temu procesowi zmiany w strukturze elektronowej metalu, podczas reakcji utleniania i redukcji jonów manganu ($Mn(II) \leftrightarrow Mn(III)$), obserwowano *in situ* z wykorzystaniem spektroskopii rezonansowego nieelastycznego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego (RXES). Zarejestrowane dwuwymiarowe mapy RXES potwierdziły zaangażowanie jonów Mn w procesy utleniania i redukcji.

Porównując otrzymane parametry kinetyczne, można zauważyć, że najwyższą aktywnością katalityczną charakteryzuje się kompleks $[Mn_2(\mu-Cl)_2(2-CH_2OHpy)_4]Cl_2 \cdot 2H_2O$ ($TOF = 1,87 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$) [48], co według autorów najprawdopodobniej wynika z dimerycznej budowy tego związku, a więc największym podobieństwem strukturalnym do katalazy manganowej. W przypadku kompleksów $[Mn(SO_4)(H_2O)(2-CH_2OHpy)]_n$ ($TOF = 7,44 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1}$) [49] i $[Mn(NCS)_2(2-(CH_2)_2OHpy)_2]$ ($TOF = 1,25 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$) [48] mniejsza aktywność związana jest z koniecznością odpowiedniego usytuowania sąsiadujących centrów manganowych i utworzeniem dimerycznej formy aktywnej (funkcjonalnego mimetyku katalazy). Dodatkowo, dla kompleksu $[Mn(SO_4)(H_2O)(2-CH_2OHpy)]_n$ [49] wykonano obliczenia teoretyczne, co pozwoliło na zaproponowanie mechanizmu reakcji rozkładu nadtlenu wodoru.

UWAGI KOŃCOWE

Zaprezentowane przykłady literaturowe związków Mn wykazujących aktywność wobec rozkładu H_2O_2 , a tym samym aktywność Mn-KAT, ukazują jak intensywnie współczesna nauka włączyła się w poszukiwanie małowymiarowych modeli tego enzymu. Należy podkreślić, że opisane przez Zienkiewicz i współautorów [48, 49] kompleksy, w przeciwieństwie do większości odnotowanych w literaturze przykładów syntetycznych mimetyków Mn-KAT, są nie tylko rozpuszczalne w wodzie, ale co istotne z punktu biologicznego, katalizują reakcję rozkładu H_2O_2 w roztworze wodnym. Rozpuszczalność katalizatorów w wodzie umożliwia ich przenikanie przez błony komórkowe, a tym samym dobre przyswajanie przez organizm. Ponadto, co jest niezwykle istotne, do zainicjowania reakcji dysproporcjonowania H_2O_2 , kompleksy te nie wymagają dodatku zasady, jako akceptora protonów. W omawianych katalizatorach funkcję zasad Lewisa pełnią aniony nieorganiczne (Cl^- , SO_4^{2-} , NCS^-) obecne w strukturze związków. W związku z powyższym, według autorów układy te mogą być traktowane

jako małowcząsteczkowe, raczej funkcjonalne, niż strukturalne mimetyki katalazy manganowej.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] J.H. Rodriguez, C.J. Ziegler, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 167.
- [2] J. Martínez-Lillo, N. Dolan, E.K. Brechin, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 4408.
- [3] L.A. Kushch, V.D. Sasnovskaya, A.I. Dmitriev, E.B. Yagubskii, O.V. Koplak, L.V. Zorina, D.W. Boukhalov, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 13747.
- [4] L.D. Earl, B.O. Patrick, M.O. Wolf, *Inorg. Chem.*, 2013, **52**, 10021.
- [5] Q. Liu, L. Yu, Y. Wang, Y. Ji, J. Horvat, M.-L. Cheng, X. Jia, G. Wang, *Inorg. Chem.* 2013, **52**, 2817.
- [6] J. Rich, M. Rodriguez, I. Romero, L. Vaquer, X. Sala, A. Llobet, M. Corbella, M.-N. Collombe, X. Fontrodona, *Dalton Trans.*, 2009, **38**, 8117.
- [7] M. Sutradhar, L.M.D.R.S. Martins, M.F.C. Guedes da Silva, E.C.B.A. Alegria, C.-M. Liuc, A.J.L. Pombeiro, *Dalton Trans.*, 2014, **10**, 3966.
- [8] F. Jonathan, E.L.O Sauer, C.D. Incarvito, J.W. Faller, G.W. Brudvig, R.H. Crabtree, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 488.
- [9] J. Barber, *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.*, 2004, **1655**, 123.
- [10] S. Iwata, J. Barber, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2004, **14**, 447.
- [11] B. Conlan, *Photosynth. Res.*, 2008, **98**, 687.
- [12] V.V. Barynin, M.M. Whittaker, S.V. Antonyuk, V.S. Lamzin, P.M. Harrison, P.J. Artymiuk, J.W. Whittaker, *Structure*, 2001, **9**, 725.
- [13] B.J. Day, *Biochem. Pharmacol.*, 2009, **77**, 285.
- [14] S. Sinnecker, F. Neese, W. Lubitz, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2005, **10**, 231.
- [15] L. Rouco, A.M. González-Noya, R. Pedrido, M. Maneiro, *Antioxidants*, 2020, **9**, 727.
- [16] S. Signorella, C. Hureau, *Coord. Chem. Rev.*, 2012, **256**, 1229.
- [17] S. Signorella, C. Palopoli, G. Ledesma, *Coord. Chem. Rev.*, 2018, **365**, 75.
- [18] P.D. Ray, B.W. Huang, Y. Tsuji, *Cell. Signal.*, 2012, **24**, 981.
- [19] A. Benedetto, C. Au, M. Aschner, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 4862.
- [20] J.K. Andersen, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, **10**, S18.
- [21] V. Shukla, S.K. Mishra, H.C. Pant, *Adv. Pharmacol. Sci.*, 2011, **2011**, 1.
- [22] T. Dunyaporn, A. Jerome, H. Peng, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009, **8**, 579.
- [23] P.E.M. Siegbahn, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, **6**, 227.
- [24] M.M. Whittaker, V.V. Barynin, S.V. Antonyuk, J.W. Whittaker, *Biochemistry*, 1999, **38**, 9126
- [25] U.P. Singh, P. Tyagi, S. Upreti, *Polyhedron*, 2007, **26**, 3625.
- [26] A.J. Wu, J.E. Penner-Hahn, V.L. Pecoraro, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 903.
- [27] D.-F. Zhou, Q.-Y. Chen, Y. Qi, H.-J. Fu, Z. Li, K.-D. Zhao, J. Gao, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 6929.
- [28] M.U. Triller, W.Y. Hsieh, V.L. Pecoraro, A. Rompel, B. Krebs, *Inorg. Chem.*, 2002, **41**, 5544.
- [29] X. Jiang, H. Liu, B. Zheng, J. Zhang, *Dalton Trans.*, 2009, **40**, 8714.
- [30] R. Mehrotra, M. Richezzi, C. Palopoli, C. Hureau, S.R. Signorella, *J. Inorg. Biochem.*, 2020, **213**, 111264.
- [31] I. Mondal, K. Ghosh, S. Chattopadhyay, *Inorg. Chim. Acta*, 2019, **494**, 123.
- [32] M. Karakoç, B. Dede, M. Erdem-Tunçmen, F. Karıpcin, *J. Mol. Struct.*, 2019, **1186**, 250.
- [33] G.N. Ledesma, E. Anxolabéhère-Mallart, L. Sabater, C. Hureau, S. Signorella, *J. Inorg. Biochem.*, 2018, **186**, 10.
- [34] G. Berggren, P. Huang, L. Eriksson, S. Styring, M.F. Anderlund, A. Thapper, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 11035.

- [35] G.N. Ledesma, E. Anxolabéhère-Mallart, E. Rivière, S. Mallet-Ladeira, C. Hureau, S.R. Signorella, *Inorg. Chem.* 2014, **53**, 2545.
- [36] M. Devereux, M. McCann, V. Leon, V. McKee, R. Ball, *Polyhedron*, 2002, **21**, 1063.
- [37] D. Bansal, A. Mondal, N. Lakshminarasimhan, R. Gupta, *Dalton Trans.*, 2019, **48**, 7918.
- [38] J. Kaizer, G. Baráth, G. Speier, M. Réglie, M. Giorgi, *Inorg. Chem. Commun.*, 2007, **10**, 292.
- [39] J. Kaizer, T. Csay, P. Kovári, G. Speier, L. Párkányi, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2008, **280**, 203.
- [40] C. Palopoli, G. Gómez, A. Foi, F. Doctorovich, S. Mallet-Ladeira, C. Hureau, S. Signorella, *J. Inorg. Biochem.*, 2017, **167**, 49.
- [41] B. Kripli, Z. Garda, B. Sólyom, G. Tircsó, J. Kaizer, *New J. Chem.*, 2020, **44**, 5545.
- [42] I. Mondal, K. Ghosh, S. Chattopadhyay, *Inorg. Chim. Acta*, 2019, **494**, 123.
- [43] C. Zhang, C. Janiak, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2001, **627**, 1972.
- [44] E. Garribba, G. Micera, M. Zema, *Inorg. Chim. Acta*, 2004, **357**, 2038.
- [45] M.Á. Vázquez-Fernández, M.R. Bermejo, M.I. Fernández-García, G. González-Riopiedre, M.J. Rodríguez-Doutón, M. Maneiro, *J. Inorg. Biochem.*, 2011, **105**, 1538.
- [46] S.V. Khangulov, M.G. Goldfeld, V.V. Gerasimenko, N.E. Andreeva, V.V. Barynin, A.I. Grebenko, *J. Inorg. Biochem.*, 1990, **40**, 279.
- [47] M. Kose, V. McKee, *Polyhedron*, 2014, **75**, 30.
- [48] M. Zienkiewicz, A. Jabłońska-Wawrzycka, J. Szlachetko, Y. Kayser, K. Stadnicka, W. Sawka-Dobrowolska, J. Jezierska, B. Barszcz, J. Sá, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 8599.
- [49] M. Zienkiewicz, J. Szlachetko, C. Lothschütz, M. Hodorowicz, A. Jabłońska-Wawrzycka, J. Sá, B. Barszcz, *Dalton Trans.*, 2013, **42**, 7761.
- [50] N. Lah, I. Leban, *Struct. Chem.*, 2010, **21**, 263.
- [51] R.A. Coxall, S.G. Harris, D.K. Henderson, S. Parsons, P.A. Tasker, R.E.P. Winpenney, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2000, **14**, 2349.
- [52] H.-M. Chen, R.-X. Hu, M.-B. Zhang, *J. Chem. Crystallogr.*, 2011, **41**, 1547.
- [53] J.L. Song, J.G. Mao, H.Y. Zeng, R.K. Kremer, Z.C. Dong, *Inorg. Chem. Commun.*, 2003, **6**, 891.
- [54] L. Gou, B. Zhang, H.-M. Hu, X.-L. Chen, B.-C. Wang, Q.-R. Wu, T. Qin, Z.-X. Tang, *J. Mol. Struct.*, 2008, **889**, 244.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 grudnia 2020 r.