บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การสังเคราะห์และคุณลักษณะของสารประกอบเชิงซ้อนของเหล็กและสังกะสีกับลิแกนด์มัลติเดนเตต มีเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากเคมีชีวอนินทรีย์มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการย่อยและไฮโดรไลซ์ในร่างกายของมนุษย์ โดยมีเหล็ก สังกะสี และทองแดงเป็นองค์ประกอบในสารประกอบเมทัลโลเอนไซม์ มันจะทำงานได้ดีในสภาพความเป็นกรด-เบสที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่จะเป็นแบบจำลองเลียนแบบธรรมชาติที่ดี มีสารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ ทำหน้าที่เป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์

Guddat, Twitchett และคณะ (1999) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของเหล็กกับ Uteroferrin โดยมีโลหะคู่เป็น Fe(III)/Fe(II) พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนนี้มีสีชมพูและมีสมบัติเป็นเมทัลโลเอนไซม์ Twitchett และคณะ (2002) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของเหล็กโดยมี Fe(III)/Fe(II) เป็นโลหะคู่ ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นตำแหน่งที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา ของโลหะเอนไซม์ชนิด Pig Purple Acid Phosphatase คณะผู้วิจัย ได้นำ Mn(II), Ni(II), Cu(II) และ Zn(II) ไปแทนที่ Fe(II) จากนั้นได้นำสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะแทรนซิชันทั้ง 5 ชนิดที่สังเคราะห์ได้ไปศึกษาการไฮโดรไลซ์กับฟอสเฟต Horn และคณะ (2001) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของเหล็ก $(Fe_4(\mu\text{-btppnol})_2(\mu\text{-O})_2(\mu\text{-OAc})_2](BPh_4)_2 \bullet CH_3CN(H_2O)_{½}(MeOH)_{½}$ เพื่อใช้เป็นแบบจำลองสำหรับโพลีนิวเคลียร์ของเหล็กเอนไซม์ พบว่าตำแหน่งการเข้าโคออร์ดิเนตของลิแกนด์กับโลหะมีความแตกต่างกัน สารประกอบเชิงซ้อนนี้มีสมบัติทางแม่เหล็กเป็นแบบแอนตีเฟอโรแมกเนติก Neves และคณะ (1996) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนเหล็กคู่ 2 ชนิด ได้แก่ $[Fe^{III}Fe^{II}(BBPMP)(\mu\text{-OAc})_2]ClO_4 \cdot 2H_2O$ และ $Fe_2^{III}Fe^{II}$ (BBPMP)$(\mu\text{-OAc})(\mu\text{-OH})ClO_4$ พบว่า Fe(III)/Fe(II) ทำหน้าที่เป็นตำแหน่งที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาของ Purple Acid Phosphatases โดยมีหมู่อะซิเตตเชื่อมโยง Fe(III) และ Fe(II) เข้าด้วยกัน สารประกอบเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิดนี้ จะมีบริเวณที่สามารถให้เอนไซม์เข้าไปเชื่อมโยงและอยู่ในสถานะออกซิไดซ์และรีดิวซ์ได้ (เมื่อ BBPMP เป็นไอออนลบของ 2,6–bis[2-hydroxy-benzyl)(2-pyridylmethyl)amiomelthyl]-4-melthylphenol) ต่อมา Trukhan และคณะ (2000) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อน $[Fe_2O(L)_2(H_2O)]\cdot(ClO_4)_2$ และ $Fe_2O(L)(BzO)]\cdot ClO_4$ ขึ้น (เมื่อ L= หมู่คาร์บอกซิลเลต)เมื่อมีหมู่คาร์บอกซิลเลตทำหน้าที่เป็น

สะพานเชื่อมเหล็กทั้ง 2 อะตอม ก็ทำให้โมเลกุลนี้เสมือนหนึ่งเป็นแบบจำลองเลียนแบบธรรมชาติที่เป็นต้นแบบของตำแหน่งการออกฤทธิ์ของโปรตีนในร่างกายมนุษย์ และสามารถทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทั่ว ๆ ไปได้ Smith และคณะ (2008) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนชนิดโลหะคู่แตกต่างกันแต่มีลิแกนด์ที่เหมือนกัน เช่น การสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของโลหะคู่ Fe^{III}/Zn^{II} กับลิแกนด์ 2- bis{[(2-pyridylmethyl)-aminomethyl]-6-[2-hydroxy-benzyl)(2-pyridylmethyl)]aminomethyl}-4-methyl phenol สารประกอบเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ได้ก็เพื่อเป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ uteroferrin และได้นำสารประกอบเชิงซ้อนนี้มาหาความสามารถของการเป็นบริเวณที่มีการออกฤทธิ์ โดยเปรียบเทียบความสามารถกับสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะคู่ชนิด Ga^{III}/Zn^{II} ที่มีลิแกนด์ชนิดเดียวกัน พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ชนิด Ga^{III}/Zn^{II} มีความว่องไวในการเร่งปฏิกิริยามากกว่า Rebecca และคณะ (2008) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนที่มีสังกะสี-สังกะสีเป็นโลหะคู่ 2 ชนิด ได้แก่ $[Zn_2(HL^1)(CH_3COO)](PF_6)\cdot H_2O$ และ $Li[Zn_2(HL^1)]_4(PO_4)_2(PF_6)_3\cdot(CH_3OH)$ เพื่อเป็นแบบจำลองในการศึกษาความเป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์กับเอนไซม์ฟอสโฟเอสเทอเรส (Phosphoesterases) ผู้วิจัยได้ใช้ bis(4-nitrophenyl)phosphate (bNPP) เป็นซับสเตรต พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่มีโลหะคู่ของสังกะสี-สังกะสีทำหน้าที่เป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่ดี โดยมีค่า $k_{cat} = 1.26 \pm 0.06 \times 10^{-6}\ s^{-1}$. ($H_3L^1$=[2-((2-hydroxy-3-(((2-hydroxyethyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)methyl)-5-methylbenzyl) (pyridin-2-ylmethyl)amino)acetic acid]) นอกจากนั้น Smith และคณะ (2008) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ทองแดง คือ $[Cu_2(BPMP)(OAc)_2][ClO_4]\cdot xH_2O$ พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่มีโลหะคู่ของทองแดงนี้ทำหน้าที่เป็นบริเวณการออกฤทธิ์เช่นกัน ซึ่งให้ค่า k_{cat} = 15+/- 1.5 min^{-1}, K(M) = 6.4 +/- 1.8 mM (เมื่อ H-BPMP = 2,6-bis[bis(pyridin-2-ylmethylamino)methyl]-4-methylphenol) Xavier และคณะ (2009) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ 2 ชนิด คือ Fe^{III}/Co^{II} และ Ga^{III}/Co^{II} สารประกอบเชิงซ้อนนี้คือ $[Fe^{III}Co^{II}(BPBPMP)(\mu\text{-}OAc)_2]\cdot ClO_4$ และ $[Ga^{III}Co^{II}(BPBPMP)(\mu\text{-}OAc)_2]\cdot ClO_4$ จากนั้นได้นำสารประกอบเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิดนี้มาเป็นแบบจำลองเลียนแบบธรรมชาติ เพื่อศึกษาการเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซ์กับซับสเตรตชนิด bis(2,4-dinitrophenyl)phosphate พบว่าตำแหน่งที่มีโลหะคู่ทำหน้าที่เป็นบริเวณการออกฤทธิ์ (เมื่อ H_2BPBPMP คือ (2-bis[{(2-pyridyl-methyl)-aminomethyl}-6-{(2-hydroxy-benzyl)-(2-pyridyl-methyl)}-aminomethyl]-4-methylphenol) Kantacha และคณะ (2011) ได้สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ของเหล็ก(II) โดยมีลิแกนด์ 2-((2-hydroxy-5-methyl-3-((ryridin-2-ylmethylamino)methyl)benzyl)(2-hydroxybenzyl)amine)acetic acid (H_3HPBA) เพื่อเป็นแบบจำลอง hetrovalent active site [Fe(III) - Fe(II)] ซึ่งโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะเป็นลักษณะเตตระเมอร์ คือ $[Fe_4(HPBA)_2(OAc)_2(\mu\text{-}O)(\mu\text{-}$

$OH)(OH)_2]ClO_4 \cdot 5H_2O$ จากการยืนยันโครงสร้างด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์บนผลึกเดี่ยว และการหามวลโมเลกุลของสารและพบว่า สารประกอบเชิงซ้อนเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซ์กับซับสเตรตชนิด Bis-(2,4-dinitrophenylphosphate) (BDNPP) ผลการศึกษาจลนพลศาสตร์ของสารประกอบเชิงซ้อน พบว่า มีค่า pK_as = 5.3, 6.2 และ 8.4 ค่า $K_M = 7.4 \pm 0.6$ mM และค่า $k_{cat} = 1.61(\pm 0.2) \times 10^{-3}$ s^{-1}

จากงานที่กล่าวมาทั้งหมด จะเห็นได้ว่าสารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ที่สังเคราะห์ขึ้นดังกล่าว จะมีโลหะคู่เป็นบริเวณ active site ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาเมทัลโลเอนไซม์ของโปรตีนได้ ดังนั้นในโครงการวิจัยนี้จะสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ที่มีลิแกนด์แบบมัลติเดนเตต ซึ่งเป็นโลหะเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่ทำหน้าที่เป็นเมทัลโลเอนไซม์ของโปรตีนได้ โดยสารประกอบเชิงซ้อนโลหะคู่ที่จะสังเคราะห์ได้มี 3 ชนิด คือ Fe^{III}/Fe^{II}, Fe^{III}/Zn^{II} และ Fe^{III}/Cu^{II} และที่สำคัญคือสารประกอบเชิงซ้อนที่จะสังเคราะห์ขึ้นในงานวิจัยนี้ จะสามารถนำไปเป็นแบบจำลองเลียนแบบธรรมชาติของเมทัลโลเอนไซม์ในห้องทดลอง และใช้ในการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ที่เกี่ยวกับการไฮโดรไลซ์โปรตีน ตลอดจนสามารถนำสารประกอบเชิงซ้อนโลหะเอนไซม์ที่ได้ไปศึกษาจลนศาสตร์ของเอนไซม์ ต่อไปได้