B3857

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Imidazoltartalmú ligandumok és inozitolszármazékok kölcsönhatása réz(II)- cink(II)- és nikkel(II)ionokkal: egyensúly, szerkezet, hidrolitikus aktivitás

Apróné Török Ibolya

Szegedi Tudományegyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Biokoordinációs Kémiai Kutatócsoport
Szeged, 2002

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Imidazoltartalmú ligandumok és inozitolszármazékok kölcsönhatása réz(II)- cink(II)- és nikkel(II)ionokkal: egyensúly, szerkezet, hidrolitikus aktivitás

Apróné Török Ibolya

Témavezető: Dr. Gajda Tamás

Szegedi Tudományegyetem
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék
Biokoordinációs Kémiai Kutatócsoport
Szeged, 2002

1. Bevezetés és célkitűzések

A bioszervetlen kémiai kutatások egyik fő iránya a metalloproteinek szerkezetének és tulajdonságainak mind jobb leírása. A natív enzimek kinetikai sajátságainak valamint szerkezetének tanulmányozása mellett kis molekulatömegű modellvegyületeik vizsgálata is jelentékeny módon hozzájárulhat az enzimek működési mechanizmusának megértéséhez. Az ilyen egyszerű rendszerek könnyebben tanulmányozhatók, sőt a hatékony modellrendszerek segítségével lehetővé válhat az adott enzim mesterséges analógjainak kifejlesztése is. A metalloproteinek szerkezetét és tulajdonságait alapvetően az úgynevezett oldallánci donorcsoportok koordinációja határozza meg. Ebből a szempontból az imidazolgyűrű az egyik legfontosabb donorcsoport, hiszen kivételesen stabil fémkötő helyet biztosít a fiziológiás pH-tartományban, tautomer sajátsága révén igen gyakran szerepel protontranszfer folyamatokban, így amellett, hogy a legtöbb réz(II)- és cink(II)tartalmú enzim aktív centrumában megtalálható, önmagában is betölthet katalitikus funkciót. Hidrolitikus enzimek tekintetében, ezidáig csak néhány imidazolgyűrűt tartalmazó ligandum fémkomplexével történt kinetikai vizsgálat – holott például a cink(II)tartalmú foszfatáz enzimek mindegyike hisztidil-egységeken keresztül köti a fémeket – így kevéssé ismertek a gyűrű natív enzimekben betöltött szerepének részletei. Az élő szervezetben lejátszódó hidrolitikus folyamatok közül a foszfátészterkötés hidrolízisének a legkülönbözőbb alapvető élettani folyamatokban meghatározó szerepe van: a DNS illetve az RNS hidrolízise lehetővé teszi azok biológiai korrekcióját és lebontását, az ATP hidrolízise közvetlen energiát illetve a glükolízis foszfátészter átmenetitermékeken keresztül ATP-t szolgáltat vagy például a glükóz-6-foszfát hidrolízisével szabályozható a vércukorszint. Ezeket a folyamatokat az úgynevezett foszfoészteráz enzimek katalizálják, melyek közül is kiemelkedő a DNS és az RNS korrekciójában illetve lebontásában résztvevő úgynevezett nukleáz enzimek jelentősége. A mesterséges nukleázok vizsgálata iránt az elmúlt tíz esztendőben egyre nagyobb az érdeklődés, hiszen ezek az anyagok rendkívül nagy jelentőségre tehetnek szert a biotechnológiában, a génsebészetben vagy a gyógyászatban, így például a kemoterápia területén is.

Munkánk során elsősorban olyan kis molekulatömegű fémkomplexek vizsgálatát tűztük ki célul, amelyek nem csak szerkezeti, hanem funkcionális szempontból is metalloenzimek aktív centrumának modellvegyületei lehetnek. Ezen célkitűzés megvalósítása érdekében először a fémion–ligandum kölcsönhatás egyensúlyi viszonyait és a képződő komplexek oldatbeli szerkezetét kell tisztáznunk.

Szerkezet–hatás összefüggések keresése érdekében tanulmányoznunk kell az imidazolgyűrű szubsztituenseinek illetve a ligandum egyéb donorcsoportjainak hatását a képződő komplexek stabilitásásra és szerkezetére. A hidrolitikus aktivitás szempontjából az egyik legfontosabb követelmény, hogy a fémkomplexek két egymáshoz képest *cisz*-helyzetben lévő koordinációs helyet tartalmazzanak, ahová a szubsztrát illetve a nukleofil reaktáns kötődhet. Mivel a fémhez koordinált víznek illetve hidroxidionnak, mint nukleofil reaktánsnak a legtöbb hidrolitikusan hasító enzim működési mechanizmusában meghatározó szerepe van, ezért elsősorban azon fém–ligandum rendszerek esetén várhatunk számottevő kinetikai aktivitást, amelyekben vegyes hidroxokomplex képződik, az alkalmazhatóság tekintetében pedig nem elhanyagolható, hogy ezen komplexképzési folyamat a semleges pH-tartomány környékén játszódjon le. A legtöbb réz(II)- és cink(II)tartalmú enzim aktív centrumát szerkezetileg is modellező, imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok mellett néhány, az előzetes vizsgálatok alapján igen ígéretes szintetikus inozitolszármazéktól is jelentős foszfoészteráz aktivitás remélhető. Ezeket a származékokat prof. Kaspar Hegetschweiler és munkatársai szintetizálták a Saarbrückeni egyetemen, nehézkes és veszélyes köztitermékek képződésével járó előállításukat a kutatók a 90-es évek elején kidolgozott eljárásukkal jelentősen egyszerűsítették. Emellett néhány imidazolszármazék katecholokkal történő vegyesligandumú komplexképződésének vizsgálata a tirozináz aktivitás kapcsán szolgálhat új eredményekkel, melynek ugyan nem elegendő, de szükséges feltétele a nagy stabilitású vegyeskomplex kialakulása.

A fentiek alapján célul tűztük ki:

– különböző, igen változatos szerkezettel bíró imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok előállítását és koordinációs sajátságainak tanulmányozását pH-metriás módszerrel réz(II)-, cink(II)- és nikkel(II)ion tartalmú rendszerekben

– a képződő komplexek koncentrációeloszlása ismeretében a koordinációban résztvevő donorcsoportok és a komplexek oldatbeli szerkezetének meghatározását spektroszkópiás (UV-látható, CD, ESR és NMR) módszerekkel és ezek számítógépes kiértékelésével

– a tirozináz aktivitás kapcsán néhány imidazolszármazék és analógjaik katecholokkal történő vegyesligandumú komplexképződésének tanulmányozását oldategyensúlyi módszerekkel

– a hidrolitikus aktivitás tanulmányozását spektrofotometriásan és HPLC-technikával azon fém–ligandum rendszerekben, amelyekben az egyensúlyi adatok alapján hidroxokomplex képződik a semleges pH-tartomány környékén

– szintetikus inozitolszármazékok foszfoészteráz aktivitásának és szubsztrátspecifikusságának tanulmányozását spektrofotometriás módszerrel

2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Az oldatban lejátszódó egyensúlyi folyamatokat és a képződő komplexek összetételét pH-metriás és kombinált pH-metriás/spektrofotometriás módszerekkel tanulmányoztuk. A titrálási adatsorok kiértékeléséhez a PSEQUAD nevű számítógépes programot használtuk.

A képződő komplexek oldatbeli szerkezetének jellemzéséhez számos spektroszkópiás módszert alkalmaztunk (spektrofotometria, CD-, ESR-, NMR-spektroszkópia).

A réz(II)komplexek esetén ESR-spektroszkópia segítségével információt nyerhetünk a fémion ekvatoriális síkjáról (pl. nitrogénatomok száma, geometria). Emellett a módszer kiválóan alkalmas kétmagvú komplexek képződésének bizonyítására. A cink(II)komplexek szerkezeti vizsgálataihoz ^{1}H NMR-spektroszkópiás méréseket végeztünk. Az NMR-módszer különösen lassú ligandumcseréjű komplexek azonosításakor bizonyult nagyon hasznosnak.

A kinetikai mérések során az aktivált foszfátészterek hidrolízisét spektrofotometriával követtük, a nemaktivált foszfátészterek esetén pedig HPLC-technikát alkalmaztunk. Az aktivált foszfátészterek hidrolízisét a képződő 400 nm-es abszorbciós maximummal rendelkező p-nitrofenolátion segítségével detektáltuk. A nemaktivált foszfátészterek hidrolízise során a kiindulási szubsztrát és a keletkező termékek nagynyomású folyadékkromatográfiával választhatók szét. A nukleinsavbázisok 260 nm körül jellemző UV-sávval rendelkeznek, a hidrolízis folyamatának követése ezek arányának időbeli változásával valósítható meg.

3. Új tudományos eredmények

Ph. D. munkám keretében olyan kis molekulatömegű fémkomplexek vizsgálatát tűztük ki célul, amelyek nem csak szerkezeti, hanem funkcionális szempontból is metalloenzimek aktív centrumának modellvegyületei lehetnek. Ezen célkitűzés megvalósítása érdekében különböző, igen változatos szerkezettel bíró imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok kölcsönhatását vizsgáltuk réz(II)-, cink(II)- és nikkel(II)ionokkal. A potenciometriásan meghatározott részecskeeloszlás ismeretében spektroszkópiás módszerek (spektrofotometria, CD-, ESR- és NMR-spektroszkópia) segítségével javaslatot tettünk a képződő komplexek kötésmódjára és oldatbeli szerkezetére vonatkozóan is. A tirozináz aktivitás kapcsán néhány imidazolszármazék és analógjaik katecholokkal történő vegyesligandumú komplexképződését vizsgáltuk.

Az egyensúlyi mérések eredményei alapján hatékonynak remélt imidazoltartalmú rendszerekben aktivált és nemaktivált foszfátészterek segítségével a foszfátészterkötés hidrolízisére gyakorolt hatást tanulmányoztuk. A legtöbb réz- és cinkprotein aktív centrumát modellező, imidazolgyűrűt tartalmazó ligandumok mellett az előzetes vizsgálatok alapján ígéretes inozitolszármazékok réz(II)komplexeinek hidrolitikus aktivitását aktivált foszfátészterek hidrolízisére vonatkozóan vizsgáltuk. A kinetikai mérések eredményeit az egyensúlyi vizsgálatokkal összevetve a legtöbb esetben beazonosítottuk a hidrolízist elősegítő aktív részecske összetételét és szerkezetét.

A dolgozatban ismertetett új tudományos eredmények a következő néhány pontban foglalhatók össze:

1. A kétfogúként koordinálódó imidazolszármazékok (aic, iaa, biim) réz(II)- cink(II)- és nikkel(II)ionokkal is ML és ML_2 összetételű törzskomplexeket képeznek. Annak ellenére, hogy kis bázicitású imidazolnitrogéneket tartalmaznak, igen stabil komplexek kialakítására képesek az öt- illetve hattagú kelátgyűrűnek, valamint az imidazolgyűrűk erős π-akceptor sajátságainak köszönhetően. A réz(II)–iaa rendszerben a másik két ligandumtól eltérően a lúgos pH-tartományban oligomer komplexek is képződnek.
2. A bisz(imidazol-2-il) egységet tartalmazó ligandum (biib) rendkívül stabil egy- illetve kétmagvú réz(II)komplexeiben két-, három- illetve négyfogúként koordinálódik. Ekvimoláris összetételnél két főrészecske alakul ki (CuLH és Cu_2L_2), míg kétszeres fémfeleslegnél a Cu_2LH_{-1} összetételű komplex a domináns.

A CuLH esetén az ESR-spektrumok két különböző szerkezetű kötési izomer jelenlétére utalnak. Az ekvimoláris rendszerben a semleges pH-tartomány környékén kialakuló Cu_2L_2 összetételű komplex egy igen jellegzetes, nagy zérustérfelhasadással bíró triplett ESR-jelet ad, ami szimmetrikus, egymással közvetlenül nem csatolódó fémcentrumokat tartalmazó szerkezetet jelez. A biib a tripodális ("háromlábú") ligandumok családjába tartozik, vizsgálataink igazolták, hogy a négy donorcsoport egy fémionhoz való koordinációja sztérikus okokból nem lehetséges, ellenben a ligandum szerkezete kedvez a kétmagvú komplexek kialakulásának.

3. A biib-hez hasonlóan trpodális, három imidazolgyűrűt tartalmazó, négyfogú bimha különböző protonáltsági állapotú mono- és biszkomplexeket képez réz(II)ionokkal, a cink(II)–bimha rendszerben azonban csak 1:1 fém–ligandum aránnyal bíró részecskék alakulnak ki. A legtöbb részecske valószínűleg (torzult) oktaéderes szerkezetű, azonban az ML komplexek ötös koordinációjúak, a CuL részecske feltételezhetően négyzetes piramisos geometriával bír, míg a ZnL komplex esetén valószínűleg trigonális bipiramisos geometria alakul ki. Az ML komplexek eltérő geometriája magyarázatot adhat a biszkomplexképződés terén tapasztalt viselkedésre, nevezetesen az ekvatoriális pozícióban szabad koordinációs helyet tartalmazó CuL komplex valószínűleg könnyebben rendeződik át oktaéderes részecskévé, így biszkomplexé. A bimha ugyancsak a tripodális ligandumok közé tartozik, azonban a biib-nél hosszabb "karok" révén a négy donorcsoport képes egyetlen fémionhoz koordinálni.
4. Az említett két, szerkezetileg hasonló tripodális ligandum (biib és bimha) alapvetően eltérő koordinációs kémiai sajátságai azzal magyarázhatóak, hogy a bimha hosszabb "lábai" révén a négy donorcsoport egyetlen fémionhoz is képes koordinálódni.
5. A négyfogú, lineáris szerkezetű bimdm és mbimdm ligandumok réz(II)- és cink(II)ionokkal is rendkívül stabil $\{2N_{im}, 2N_{am}\}$ koordinációjú ML komplexeket képeznek széles pH-tartományban. Mindkét fémion esetén pH 9 fölött további deprotonálódás figyelhető meg, ami csak az mbimdm jelenlétében vezet vízoldható MLH_{-1} összetételű részecske kialakulásához. Az mbimdm ZnL(OH) összetételű vegyes hidroxokomplexe képes az aktivált bisz(4-nitrofenil)foszfát hidrolízisét elősegíteni. A két ligandum fémkomplexei katecholaminokkal $MLAH_2$, MLAH illetve MLA összetételű vegyeskomplexeket képeznek. Az L-dopa $MLAH_2$ komplexe kivételével, ahol aminosavtípusú koordináció a domináns, a második ligandum katecholtípusú koordinációval kötődik a

fémionhoz. A négyfogú ligandumok katecholaminokkal képzett vegyes réz(II)komplexeiben legalább három, cink(II) esetén valószínűleg négy nitrogénnel koordinálódnak a fémhez.

6. A hisztaminszerű donorcsoportokat tartalmazó hatfogú dhen réz(II)- és cink(II)ionokkal is igen stabilis, kétmagvú, bisz-hisztamin típusú koordinációval bíró M_2L_2 összetételű komplexeket képez a semleges pH-tartományban. A pH 10 fölött kialakuló MLH_{-2} részecske szerkezete azonban eltérő, a réz(II)tartalmú rendszerben az amidnitrogének deprotonálódása valószínűsíthető, míg cink(II) esetén a koordinált víz deprotonálódása révén feltételezhetően vegyes hidroxokomplexek jönnek létre. Az ESR-, CD- és NMR-spektroszkópiás mérések eredményei alapján a köztes pH-tartományban olyan négymagvú, ciklikus oligomer komplexek alakulnak ki, ahol a négy fémiont kétfogúként koordinálódó imidazoláthidak kötik össze. A cink(II)–dhen rendszer 2',3'-cUMP segítségével tanulmányozott hidrolitikus aktivitása széles pH-tartományban állandó, s csak magasabb pH-kon tapasztalunk növekedést.

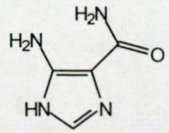
7. A cink(II)–hisztamin rendszer a várakozásainkkal ellentétben meglehetősen aktívnak bizonyult a nemaktivált 2',3'-cUMP hidrolízisére vonatkozóan. A különböző pH-kon, koncentrációknál illetve fém–ligandum arányoknál meghatározott sebességi állandók és a vizsgált pH-tartományban jelenlévő öt részecske koncentrációeloszlásának ismeretében meghatároztuk az egyes részecskék egyedi hozzájárulásait a hidrolízishez. A ZnL(OH) összetételű komplex mellett a kis mennyiségben képződő Zn(OH) részecske is jelentős hidrolitikus aktivitással bír.

8. A réz(II)–tdci rendszer rendkívül hatékonyan képes a vizsgált két aktivált DNS-modell – a 2,4-dinitrofenil-etil-foszfát és a bisz(4-nitrofenil)foszfát (bnpp) – hidrolízisét elősegíteni. A meghatározott másodrendű sebességi állandó értéke (0,95 $M^{-1}s^{-1}$) 47600-szorosa a szintén erős nukleofil hidroxidion hasonló értékénél és a mérhető sebességi állandó $3{,}5\times10^7$-szerese az autohidrolízisnek (8,6-os pH-n és 4 mM aktív komplex jelenlétében). Az egyensúlyi mérések eredményei alapján a hidrolitikus aktivitásért felelős részecske Cu_2LH_{-3} összetételűnek adódott. A lejátszódó reakció katalitikusnak tekinthető, emellett a komplex szelektív a diészterek hidrolízisére vonatkozóan. A javasolt mechanizmus szerint az általunk vizsgált rendszerben kétszeres Lewis-sav aktiválás révén megvalósuló intramolekuláris nukleofil katalízis játszódik le.

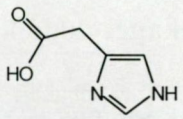
Kétértékű fémiont tartalmazó komplexek közül a réz(II)–tdci rendszerben kialakuló Cu_2LH_{-3} összetételű részecske segíti elő leghatékonyabban a bnpp hidrolízisét illetve ugyanez mondható el a legtöbb lantanoida(III)komplexszel összehasonlítva is.

9. A réz(II)–tmci rendszer rendkívül hatékonyan képes elősegíteni a 4-nitrofenil-foszfát (npp) hidrolízisét és emellett szelektív a monoészterek tekintetében, mivel inaktívnak bizonyult a diészter bnpp-vel szemben. A kétszer negatív töltésű npp hidrolízisét csak nagyon kevés fémtartalmú rendszer képes nukleofil támadás révén felgyorsítani a semleges pH-tartományban, a nukleofil hidroxidionra ható jelentős elektrosztatikus taszítás miatt. A réz(II)–tdci rendszerhez hasonlóan, ez esetben is egy kétmagvú komplex felelős a hidrolitikus aktivitásért. A kezdeti sebesség szubsztrátkoncentrációtól való függése szubsztrátinhibícióra utal, ami enzimeknél jól ismert, modellkomplexeknél azonban rendkívül ritkán előforduló jelenség. A meghatározott katalitikus sebességi állandó alapján a réz(II)–tmci rendszer pH 8 körül kb. 200000-szeresére képes felgyorsítani az npp autohidrolízisét. Ez az adat jóval nagyobb a hasonló kétértékű fémionok komplexei esetén publikált értékeknél.

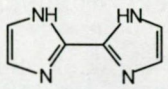
10. Eredményeink alapján az általunk vizsgált imidazolszármazékok alkalmas szerkezeti modellek, de csak közepes aktivitású funkcionális modellek. A két inozitoszármazék hidrolitikus aktivitása azonban rendkívül nagy, s talán ennél is érdekesebb és ritkán előforduló jelenség a modellkomplexek körében, hogy hatásuk szelektív a mono- illetve diészterek tekintetében.



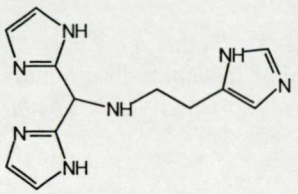
aic



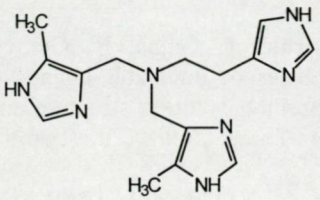
iaa



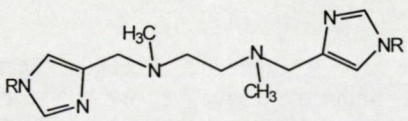
biim



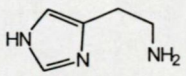
biib



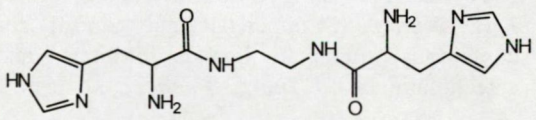
bimha



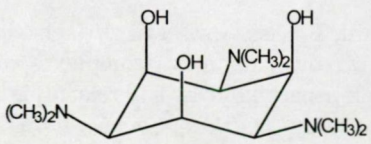
(1) bimdm R = H
(2) mbimdm R = CH_3



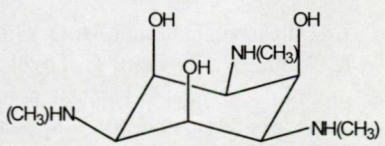
ha



dhen



tdci



tmci

A vizsgált ligandumok vázlatos szerkezete

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

1. **I. Török**, P. Surdy, A. Rockenbauer, L. Korecz Jr., G. J. A. A. Koolhaas, T. Gajda, "Nickel(II)-, copper(II)- and zinc(II)-complexes of some substituted imidazole ligands", *J. Inorg. Biochem.*, 1998, **71**, 7 (Imp. fakt.: 1,399)

2. **I. Török**, T. Gajda, B. Gyurcsik, G. K. Tóth, A. Péter, "Metal complexes of imidazole-ligands containing histamine-like donor sets: equilibrium, solution structure and hydrolytic activity", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1998, 1205 (Imp. fakt.: 1,955)

3. T. Gajda, Y. Düpre, **I. Török**, J. Harmer, A. Schweiger, J. Sander, D. Kuppert, K. Hegetschweiler, "Highly efficient phosphodiester hydrolysis promoted by a dinuclear copper(II) complex", *Inorg. Chem.*, 2001, **40**, 4918 (Imp. fakt.: 2,712 (2000))

4. A. Jancsó, **I. Török**, L. Korecz, A. Rockenbauer, T. Gajda, "Metal ion coordination of a tripodal imidazole-derivative and its tridentate costituent: equilibrium and structural studies", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2002, 2601 (Imp. fakt.: 2,502 (2000))

5. **I. Török**, T. Gajda, B. Gyurcsik, T. Kiss, A. Rockenbauer, L. Korecz Jr, J.-B. Verlac, "Copper(II) and zinc(II)-complexes of imidazole containing polidentate ligands in binary and ternary systems with catecholamines", ***J. Inorg. Biochem.***, közlésre előkészítve

Egyéb közlemények

1. J. C. Pessoa, T. Gajda, R. D. Gillard, T. Kiss, S. M. Luz, J. J. G. Moura, I. Tomaz, J. P. Telo, **I. Török**, "Oxovanadium(IV) complexes of the dipeptides glycyl-L-aspartic acid, L-aspartylglycine and related ligands; a spectroscopic and potentiometric study", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1998, 3587

Konferencia előadások és poszterek

1. T. Gajda, **I. Török**, G. J. Anthony A. Koolhaas, "Equilibrium and spectroscopic study on copper(II)-complexes of poly-imidazole ligands in binary (M/L) and ternary ($M/L/H_2O_2$) systems", *Seventh International Conference on Bioinorganic Chemistry,* 3-8 September 1995, Lübeck, Germany

2. **Török I.**, Gajda T., "Imidazolgyűrűt tartalmazó polidentát ligandumok fémkomplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata", *XIX. Kémiai Előadói Napok,* 1996. október 28-30. Szeged

3. **Török I.**, Gajda T., "Imidazolgyűrűt tartalmazó polidentát ligandumok fémkomplexeinek egyensúlyi és szerkezetvizsgálata", *XXIII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia,* 1997. április 2-4. Pécs

4. **Török I.**, Gajda T., Péter A., Tóth G., "Imidazol származékok fémkomplexei: egyensúly, szerkezet, hidrolitikus aktivitás", *XXXII. Komplexkémiai Kollokvium,* 1997. június 4-6. Kecskemét

5. J. Costa Pessoa, T. Gajda, S. M. Luz, T. Kiss, J. J. G. Moura, **I. Török,** "The system Gly-L-Asp+VO^{2+} and related ligands; a potentiometric and spectroscopic study", *ICBIC-8,* 27 July - 1 August 1997, Yokohama, Japan

6. **Török I.**, Gajda T., Kiss T., "Imidazoltartalmú ligandumok fémkomplexeinek vizsgálata: egyensúly, szerkezet, hidrolitikus aktivitás", *XX. Kémiai Előadói Napok,* 1997. október 13-15. Szeged

7. **Török I.**, Gajda T., Kiss T., "Imidazoltartalmú ligandumok fémkomplexeinek vizsgálata: egyensúly, szerkezet, hidrolitikus aktivitás", *XXXIII. Komplexkémiai Kollokvium,* 1998. május 27-29. Paks

8. **I. Török**, T. Gajda, "Metal complexes of imidazole ligands containing histamine-like donor sets: equilibrium, solution structure and hydrolytic activity", *Biological and Medical Aspects of Metal Ion Speciation COST D8 and ESF Workshop,* 23-25 August 1998, Szeged, Hungary

9. **I. Török**, T. Gajda, T. Kiss, "Copper(II) and zinc(II) complexes of imidazole containing polidentate ligands in binary and ternary systems with catecholamines", *Biological and Medical Aspects of Metal Ion Speciation COST D8 and ESF Workshop,* 23-25 August 1998, Szeged, Hungary

10. **I. Török**, T. Gajda, "Metal complexes of imidazole containing ligands: equilibrium, solution structure and hydrolytic activity", *XXXIII. International Conference on Coordination Chemistry,* 30 August - 4 September 1998, Florance, Italy

11. Jancsó A., **Török I.**, Gajda T., "A donorcsoportok számának és elhelyezkedésének hatása poliimidazol ligandumok átmenetifém-komplexeinek szerkezetére és stabilitására", *XXXIV. Komplexkémiai Kollokvium,* 1999. május 19-21. Tata

12. **I. Török**, A. Jancsó, T. Gajda, T. Kiss, "Copper(II) and zinc(II) complexes of linear and tripodal imidazole containing ligands", *V. Symposium on Inorganic Biochemistry towards molecular mechanisms of metal toxicity,* 23-27 September 1999, Wroclaw, Poland

13. **Török I.**, Gajda T., "Kis molekulatömegű fémkomplexek hidrolitikus hatásának vizsgálata foszfátészterek segítségével", *MTA Koordinációs Kémiai Munkabizottságának kihelyezett ülése,* 2000. március 23. Szeged

14. **Török I.**, Gajda T., K. Hegetschweiler, "Foszfoészteráz modellek hidrolitikus hatásának vizsgálata aktivált foszfátészterekkel", *XXXV. Komplexkémiai Kollokvium,* 2000. május 24-26. Kecskemét

15. T. Gajda, A. Jancsó, **I. Török**, K. Hegetschweiler, H. Sirges, "Nuclease activity of some alkoxo-bridged copper(II) and zinc(II) complexes", *5th Europian Biological Inorganic Chemistry Conference,* 17-20 July 2000, Toulouse, France

16. **I. Török**, T. Gajda, K. Hegetschweiler, "Highly efficient and selective hydrolysis of phosphate esters promoted by dinuclear copper(II) complexes", *5th Europian Biological Inorganic Chemistry Conference,* 17-20 July 2000, Toulouse, France