

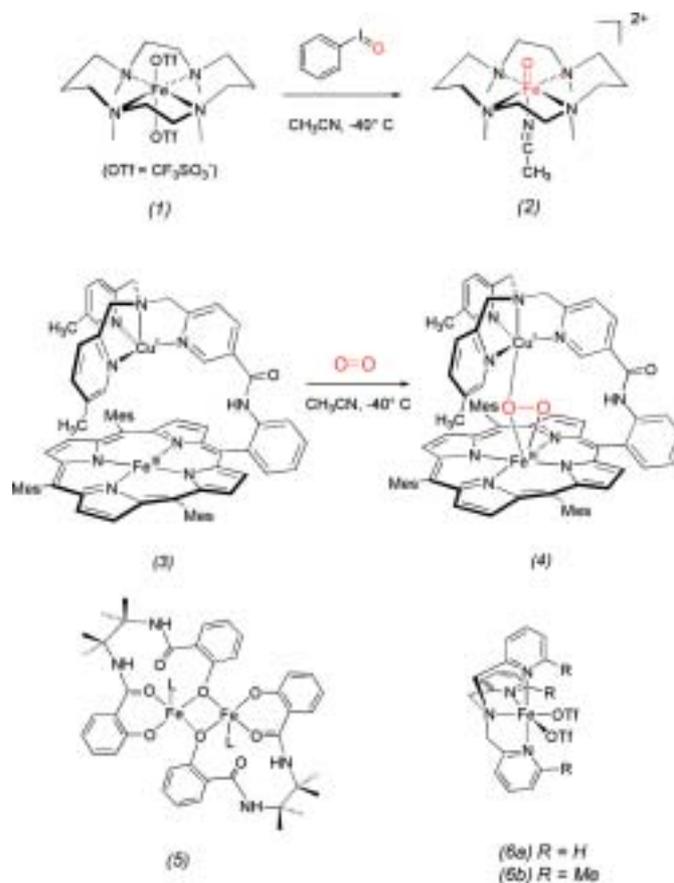
## Bioanorganische Chemie

◆ Die bioanorganische Chemie boomt weiter; die Zahl einschlägiger Arbeiten ist kaum noch überschaubar. Hier können nur drei Teildisziplinen beleuchtet werden: Sauerstoffaktivierung durch Nicht-Häm-Eisen-Proteine, Aufklärung der geometrischen und elektronischen Strukturen von Radikalkomplexen sowie Modellverbindungen. Im Kapitel „Diverses“ sind Neuigkeiten aus anderen Gebieten der bioanorganischen Chemie erwähnt.

### [Fe<sup>IV</sup>=O]-Einheiten – bioanorganische Patienten mit Verbrennungen vierten Grades

◆ Immer noch erstreckt sich ein erheblicher Teil der Aktivitäten auf die Untersuchung der Wechselwirkung von Eisen mit molekularem Sauerstoff. Die Forschung an Nicht-Häm-Eisenproteinen rückt dabei in den Mittelpunkt. So wurden zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Naphthalin-1,2-Dioxygenase – deren aktive Spezies ein ternärer Enzym-Substrat-O<sub>2</sub>-Komplex ist – vier Enzym-Substrat-Komplexe (Substrate: Naphthalin, O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> und Indol, und Naphthalin-1,2-diol) durch Kristallstrukturanalysen charakterisiert. Diese zeigten nun, dass das O<sub>2</sub>-Molekül seitlich als Peroxid an das Nicht-Häm-Fe<sup>III</sup>-Zentrum koordiniert wird. Diese Side-on-Koordination macht die Dihydroxylierung des nahe benachbarten aromatischen Substrats zur stereospezifischen Cis-Addition.<sup>1)</sup>

Münck, Nam und Que, Jr., erhielten im letzten Jahr den ersten stabilen Vertreter (2) der lange gesuchten Nicht-Häm-Eisen<sup>IV</sup>-Oxo-Komplexe. Dieser Ferryl-Komplex war durch Reaktion des Fe<sup>II</sup>-Me<sub>4</sub>Cyclam-Komplexes (1) mit Iodosylbenzol bei –40°C zugänglich. Der permethylierte Cyclamligand war dabei der Schlüssel zur Stabilisierung der hochreaktiven [Fe<sup>IV</sup>O]-Verbindung.<sup>2)</sup> Gleichzeitig wurde hier demonstriert, dass vierwertiges Eisen in einer Nicht-Häm-Umgebung existieren kann, was na-



helegt, dass solche hochvalenten Eisen-Spezies auch in vielen anderen Nicht-Häm-Eisen-Proteinen als reaktive Intermediate auftreten.<sup>3,4)</sup>

Es wird noch immer untersucht, wie das O<sub>2</sub>-Molekül an das aktive Häm/Cu<sub>P</sub>-Zentrum von Cytochrom-*c*-Oxidase (CcO) koordiniert. Der Sauerstoff soll als  $\mu_{1,2}$ -verbrückende Peroxid-Gruppe ins aktive Zentrum eingebaut werden. Jetzt liegt ein funktioneller Modellkomplex (4) vor, in welchem Sauerstoff seitlich an das Fe<sup>III</sup>-Zentrum unter Bildung einer  $\mu_{1,1}$ -Peroxybrücke zum benachbarten Cu<sup>II</sup>-Ion bindet.<sup>5)</sup> Fast zeitgleich wies die Gruppe um Collman nach,<sup>6)</sup> dass mit solchen überkappten Fe-Porphyrinen auch Fe<sup>III</sup>-Cu<sup>I</sup>-Superoxid-Komplexe zugänglich sind. Dadurch wird eine gänzlich andere Sauerstoffaktivierung (ohne Redox-Beteiligung des Cu-Zentrums) immer wahrscheinlicher.

Die Suche nach Eisenkomplexen, die als biomimetische Katalysatoren für die Oxidation organischer Substrate eingesetzt werden können, geht weiter. Zwei Arbeiten seien er-

wähnt: Im ersten Fall erwies sich ein robuster Dieisen(II)-Komplex (5) als effizienter Katalysator für die Oxidation von Cycloalkanen mit Hydroperoxiden.<sup>7)</sup> Im zweiten Fall verwendete eine amerikanische Arbeitsgruppe die Verbindungen (6a) und (6b) für die katalytische Cis-Dihydroxylierung von elektronenarmen Olefinen.<sup>8)</sup> Die Autoren glauben, dass sich die katalytische Aktivität durch Ligandendesign noch verbessern lässt.

### Thiylradikale und andere Radikal-komplexe auf dem Vormarsch

◆ Aufgrund ihrer Verbreitung und ihrer Bedeutung in biologischen Systemen finden Metall-Ligandradikal-Komplexe nach wie vor großes Interesse. Wesentliches zum Verständnis bioanorganischer Radikalmechanismen hat die bioanorganische Chemie beigetragen, wie die folgenden Arbeiten exemplarisch zeigen.

Seit langem strittig ist die Frage, ob *o*-Dithiophenolate als *o*-Dithiobenzosemichinonat-( $\pi$ )-Radikal-Liganden koordinieren können. Bis-

lang fehlten klare experimentelle Beweise für die Existenz solcher Spezies. Für den Komplex (8), der durch elektrochemische Oxidation von (7) und nachfolgendem Einfrieren mit flüssigem  $N_2$  zugänglich war, konnte nun EPR-spektroskopisch erstmals das Vorliegen einer derartigen *o*-Dithiosemichinonat-Funktion nachgewiesen werden. Erstaunlich ist, dass (7) bei einem sehr hohen Redoxpotential oxidiert wird (+0,04 V gegen  $Fc^+/Fc$ ). Im Gegensatz zu analogen Komplexen mit *N,N*- und *N,O*-koordinierten *o*-Iminobenzosemichinonat- bzw. *o*-Benzosemichinonat-Liganden ist das ungepaarte Elektron in (8) auch nicht über den sechsgliedrigen Ring delokalisiert, sondern vorwiegend S-zentriert.<sup>9)</sup> Die Elektronenstrukturen einer ganzen Reihe von *o*-Dithiolatometallkomplexen müssen jetzt offensichtlich revidiert werden.

Lubitz und Mitarbeiter erhielten durch EPR-Studien an Einkristallen der [NiFe]-Hydrogenase aus *Desulfovibrio vulgaris* (aktive C- und L-Formen) ebenfalls Hinweise auf die Existenz von Thylradikalen.<sup>10,11)</sup> Zumindest deuten die gefundenen *g*-Tensoren sowohl für die C- ( $Ni^{III}$ ,  $d^7$ ) als auch für die L-Form ( $Ni^I$ ,  $d^9$ ) der [NiFe]-Hydrogenase darauf hin, dass ein großer Teil der Spindichte über die beiden verbrückenden Cysteinat-S-Atome des aktiven Zentrums (9) delokalisiert wird. Diese Ergebnisse werden durch die Befunde einer englischen Gruppe weiter untermauert: Beim Triktion (10), einem Modell für (9), handelt es sich nicht um einen „reinen“  $Ni^{III}$ -Komplex, vielmehr liegt eine delokalisierte Spezies vor mit einer wahren Elektronenstruktur zwischen  $Ni^{III}(-SR)$  und  $Ni^{II}(-\cdot SR)$ .<sup>12)</sup>

Metallradikalkomplexe spielen auch bei Elektronentransferreaktionen eine wichtige Rolle. Im gemischtvalenten  $Ru^{III}Ru^{IV}$ -Komplex (11) von Kaim et al. sind die beiden Ru-Trisacetylacetonat-Einheiten kovalent durch eine  $C_4$ -Einheit miteinander verknüpft. Die sehr intensive IVCT-Bande bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  spricht für eine starke elektronische Kopplung der beiden Metallzentren

trotz des großen M-M-Abstandes von  $13\text{ \AA}$ , weshalb sich diese Verbindung hervorragend zum Studium des weitreichenden Elektronentransfers in biologischen Systemen eignet.<sup>13)</sup>

Immer häufiger dienen Dichtefunktional-Theorie-Rechnungen zur Analyse der Elektronenstrukturen von bioanorganisch relevanten Verbindungen. Die Leistungsfähigkeit der Methode stellten die Gruppen um Wieghardt und Neese unter Beweis.<sup>14)</sup> Man kann davon ausgehen, dass sich ganze bioanorganische Katalysezyklen quantenmechanisch beschreiben lassen werden.

### Funktionelle Modelle – ein „Evergreen“ in der Bioanorganischen Chemie

◆ Informationen zur Struktur und Reaktivität einfacher und komplexer biomimetischer Modellverbindungen werden jetzt konsequent für Weiterentwicklungen genutzt. Bei den einfachen Modellen hält der Trend zur Reaktivitätssteuerung mit multifunktionellen Chelatliganden an.

Der Ruthenium-Komplex (12) von Sellmann<sup>15)</sup> und Mitarbeitern ist der erste „Thiolat“-Komplex mit einer ähnlichen Reaktivität wie das Enzym Nitrogenase. Erstaunlich ist, dass (12)  $N_2$  unter „biologischen“ Bedingungen ( $20^\circ\text{C}$ , 1 bar) fixiert und aktiviert (niedrige  $N_2$ -Valenzfrequenz ( $2042\text{ cm}^{-1}$ ), nicht-lineare Ru-NN-Ru-Einheit (Ru-N-N  $173,2(2)^\circ$  in (13))).<sup>16)</sup>

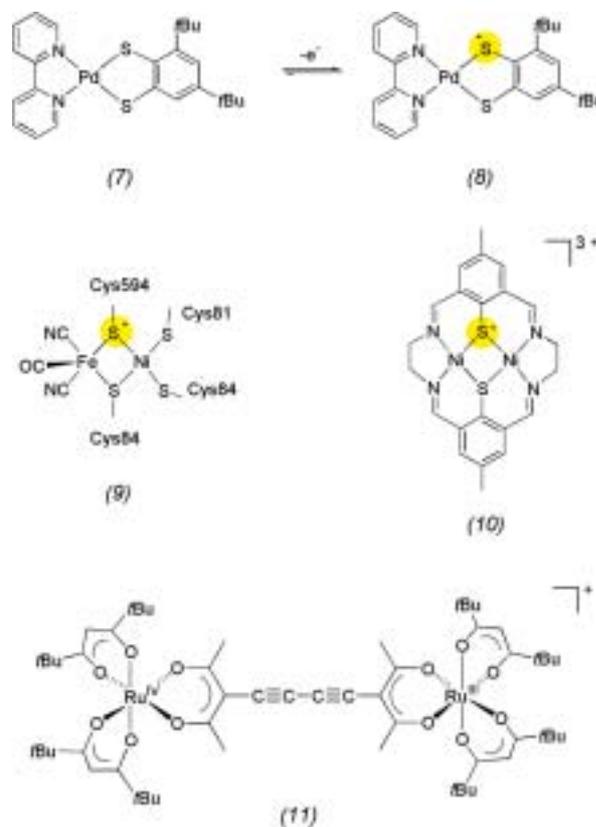
Die tetraedrische  $S_2NO$ -Umgebung des Zink-Ions im binären Enzym-Substrat-Komplex der Alkoholdehydrogenase wurde mit dem Komplex (14) reproduziert.<sup>17)</sup> Die beiden *ortho*-Methoxy-Funktionen am Bis(mercaptoimidazolyl)(pyrazolyl)borat-Liganden sorgen für eine Anordnung der Phenylringe, die die Anbindung des Ethanol-Moleküls an das Zink-Ion begünstigt. Die Zink-Komplexe zeigen jedoch noch keine bzw. nur geringe Dehydrogenase-Aktivität.

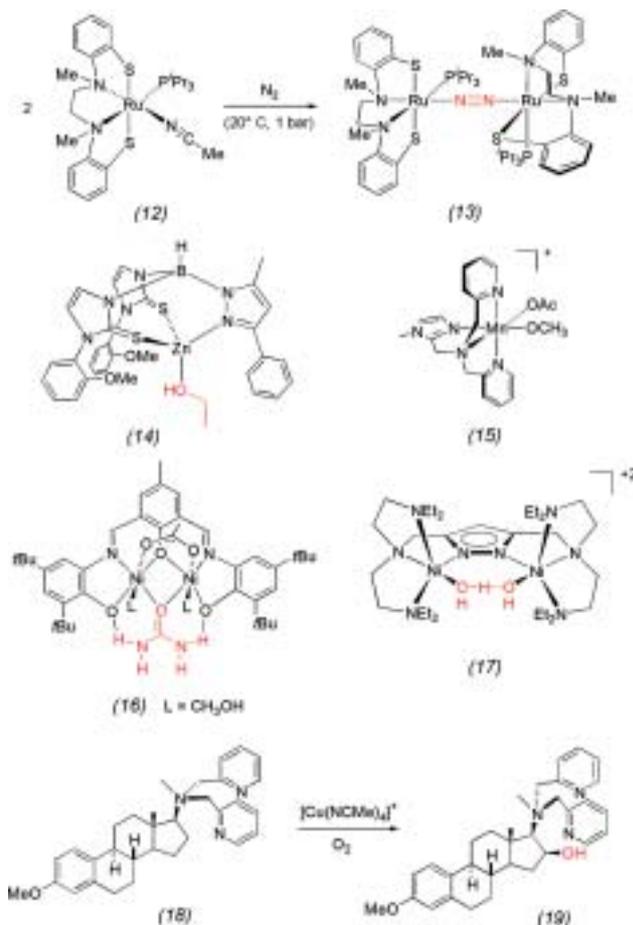
Biomimetische Mangan(III)-Komplexe des Typs (15) katalysieren die Oxidation von 3,5-Di-*tert*-butylcatechol mit  $O_2$  zu 3,5-Di-*tert*-butyl-

chinon, wie Krebs et al. fanden<sup>18)</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich diese Verbindungen vorzüglich zum Studium des Reaktionsmechanismus von Mangan-abhängigen Catechol-1,2-Dioxygenasen. Dies ist eine knifflige Aufgabe, weil eine Kristallstruktur der manganhaltigen Catechol-1,2-Dioxygenase noch aussteht.

Zweikernige Nickelkomplexe als funktionelle Urease-Modelle werden viel untersucht. Im Dinickel-Komplex (16) von Chaudhuri und Mitarbeitern liegt der äußerst seltene Fall eines O-verbrückenden Harnstoff-Moleküls vor.<sup>19)</sup> Es könnte sein, dass die Carbonylfunktion durch die beiden intramolekularen H-Brücken zusätzlich aktiviert wird. Vielleicht stellt sich heraus, dass durch diese „Mehrzentren“-Aktivierung eine beschleunigte Hydrolyse von Harnstoff möglich ist. Kinetische Studien mit dem aktiven Dinickelkomplex (17) zeigten viele Gemeinsamkeiten mit der enzymatischen Hydrolyse auf.<sup>20)</sup> Dies weist (17) als funktionelles Urease-Modell aus.

Die „Modellbauer“ haben sich auch wieder mit der biomimetischen





Chemie des Kupfers beschäftigt. Ein Beispiel aus dem aktuellen Gebiet „Hydroxylierung nichtaktiver  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch Kupfer(I)- $\text{O}_2$ -Addukte“ ist die diastereoselektive Umwandlung der Dipyridyl-funktionalisierten Steroide (18) zu den entsprechenden  $16\beta$ -Alkoholen (19).<sup>21)</sup>

Im Allgemeinen wird die Reaktivität bioanorganischer Modellverbindungen in Lösung untersucht. Es geht aber auch in der Gasphase, wie Schröder et al. am Beispiel der  $\text{CO}_2$ -Aktivierung durch Zink-Hydroxo-Komplexe des Typs  $[\text{L}_2\text{Zn}-\text{OH}]^+$  ( $\text{L} = \text{Imidazol}$  oder  $\text{Pyridin}$ ) zeigten. Diese massenspektrometrische Studie (mit ESI-MS, Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie) zeigt eine neue Möglichkeit zur experimentellen Überprüfung von Berechnungen zur Reaktivität von Modellsystemen auf. Die Methode hat allerdings ihre Grenzen; das Molekulargewicht der Modellverbindungen z. B. darf nicht größer als  $300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  sein.<sup>22)</sup>

Immer häufiger tauchen De-novo-Metallopeptide in biomimetischen Modellstudien auf. Stellvertretend seien hier die Strukturen von homodimeren Helix-Schleife-Helix-Peptiden mit zentralen  $\text{Mn}_2(\mu\text{-OAc})_2$  oder  $\text{Mn}_2(\mu\text{-OH}_2)(\mu\text{-OAc})_2$ -Einheiten zitiert.<sup>23)</sup> Die Peptidkonformationen beider Verbindungen unterscheiden sich aufgrund der unterschiedlichen Umgebung der Manganatome im aktiven Zentrum. Dadurch kann untersucht werden, welche Rolle die Proteinmatrix bei bioanorganischen Substrattransformationen spielt.

Da viele Proteine ihre Funktion nur in Form von (transienten) Multi-Protein-Komplexen ausüben können, waren auch im letzten Jahr viele Arbeiten über intermolekulare Protein-Protein-Wechselwirkungen zu finden. Es gelang mit ausgefeilten NMR-Methoden, die Berührungszonen in einem dimeren Plastocyanin-Aggregat zu lokalisieren, was Hinweise auf mögliche Elektronen-

transfer-Pfade gab.<sup>24)</sup> In einem anderen Fall konnte der Cu-Cu-Abstand in einem Azurin-Dimer mit gepulster Elektronen-Elektronen-Doppelresonanz (DEER)-Spektroskopie zu  $26 \text{ \AA}$  (!) bestimmt werden.<sup>25)</sup> NMR- und DEER-Spektroskopie liefern also Informationen zur Struktur biologischer Makromoleküle in Lösung.

Van Eldik et al. gingen der Frage nach,<sup>26)</sup> ob die reduzierte Form von Cobalamin (Cbl(I), Vitamin  $\text{B}_{12}$ ) die physiologische Aktivität von Nitroprussiat (NP) beeinflusst (NP wird für eine NO-Anlieferung während Operationen und bei frischen Herzinfarkten zur Senkung des Blutdrucks eingesetzt, vgl. Trendbericht von C. Janiak, *Nachr. Chem.* 2003, 51, 267). Cyanid-verbrückte Spezies des Typs  $[\text{Cbl}(\mu\text{-NC})\text{-Fe}(\text{CN})_3(\text{NO})]$  konnten nachgewiesen werden. Die Aktivität von NP (d. h. NO-Abgabe) wird jedoch nicht beeinträchtigt.

## Diverses

◆ Thermisch stabile Enzyme: Zum ersten Mal ist die Isolierung und Reinigung einer Katalase eines thermophilen Bakteriums (*Thermus brockianus*) gelungen. Das neue Enzym ist im Gegensatz zu bekannten Katalasen auch bei hohen Temperaturen und pH-Werten aktiv ( $\tau_{1/2} = 15$  Tage bei pH 10,  $70^\circ\text{C}$ ).<sup>27)</sup> Das Enzym könnte bei der Aufbereitung von Industrieabwässern Verwendung finden.

DNA: Lippert et al. synthetisierten Platin-Komplexe des Typs  $\text{trans}[(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{Nucleobase})_2]$ . In einem Fall nehmen die Basen eine Quartettstruktur an. Es kann jetzt studiert werden, ob die Verbindungen mit den  $\text{G}_4$ -Quadruplex-Einheiten telomerer DNA wechselwirken und so die Expression der Gene verhindern. Ob sie als neue Wirkstoffe für die Behandlung von Krebs eingesetzt werden können, wird die Zukunft zeigen.<sup>28)</sup>

Biometallorganische Chemie: Die Biosynthese von  $\text{CN}^-$  klärten Böck et al. auf. Als Quelle für das Cyanid-Ion fungieren organische Thiocyanate ( $\text{R-SCN}$ ).<sup>29)</sup>

Metalloneurochemie: Ein weites Betätigungsfeld für Bioanorganiker

und Koordinationschemiker. Lippard zeigt die Perspektiven auf.<sup>30)</sup>

Zum Schluß noch ein Hinweis: Das erste Aprilheft (Nr. 7) der *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS 2003, 100, 3562–3840) ist dem Thema „Bioanorganische Chemie“ gewidmet. Zusätzliche Literaturstellen zur Bioanorganischen Chemie sind auf der Homepage des Autors aufgeführt (<http://www.uni-freiburg.de>).

Berthold Kersting  
Institut für Anorganische und  
Analytische Chemie,  
Universität Freiburg  
[berthold.kersting@ac.uni-freiburg.de](mailto:berthold.kersting@ac.uni-freiburg.de)

- 1) A. Karlsson, J. V. Parales, R. E. Parales, D. T. Gibson, H. Eklund, S. Ramaswamy, *Science* 2003, 299, 1039.
- 2) J.-U. Rohde, J.-H. In, M. H. Lim, W. W. Brennessel, M. R. Bukowski, A. Stubna, E. Münck, W. Nam, L. Que, Jr., *Science* 2003, 299, 1037.
- 3) E. I. Solomon, A. Decker, N. Lehnert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 3589.
- 4) L. D. Slep, F. Neese, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3048.
- 5) T. Chishiro, Y. Shimazaki, F. Tani, Y. Tachi, Y. Naruta, S. Karasawa, S. Hayami, Y. Maeda, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2894.
- 6) J. P. Collman, C. J. Sunderland, K. E. Berg, M. A. Vance, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6648.
- 7) T. L. Foster, J. P. Cardonna, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3676.
- 8) M. Fujita, M. Costas, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9912.
- 9) P. Ghosh, A. Begum, D. Herebian, E. Bothe, K. Hildenbrand, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* 2003, 115, 581.
- 10) S. Foerster, M. Stein, M. Brecht, H. Ogata, Y. Higuchi, W. Lubitz, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 83.
- 11) Übersicht: C. Jacob, G. I. Siles, N. M. Giles, H. Sies, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4891.
- 12) N. D. J. Branscombe, A. J. Atkins, A. Marin-Becerra, E. J. L. McInnes, F. E. Mabbs, J. McMaster, M. Schröder, *Chem. Commun.* 2003, 1098.
- 13) Y. Hoshino, S. Higuchi, J. Fiedler, C.-Y. Su, A. Knödler, B. Schwederski, B. Sarkar, H. Hartmann, W. Kaim, *Angew. Chem.* 2003, 115, 698.
- 14) a) P. Gosh, E. Bill, F. Neese, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1293. b) P. Gosh, E. Bill, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3967. c) D. Herebian, E. Bothe, F. Neese, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9116. d) D. Herebian, K. Wieghardt, F. Neese, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10997.
- 15) „Dieter Sellmann (1941–2003): Koordinationschemie der N<sub>2</sub>-Fixierung“; Nachruf von K. Wieghardt, *Angew. Chem.* 2003, 115, 2922.
- 16) a) D. Sellmann, B. Hautsch, A. Rösler, F. W. Heinemann, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1553. b) D. Sellmann, A. Hille, F. W. Heinemann, M. Moll, A. Rösler, J. Sutter, G. Brehm, M. Reiher, B. A. Hess, S. Schneider, *Inorg. Chim. Acta* 2003, 348, 194–198.
- 17) M. Shu, R. Walz, B. Wu, J. Seebacher, H. Vahrenkamp, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, 2502.
- 18) M. U. Triller, D. Pursche, W.-Y. Hsieh, V. L. Pecoraro, A. Rompel, B. Krebs, *Inorg. Chem.* 2003, 42, 7274.
- 19) S. Mukherjee, T. Weyhermüller, E. Bothe, K. Wieghardt, P. Chaudhuri, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, 863.
- 20) S. V. Kryatov, E. V. Rybak-Akimova, F. Meyer, H. Pritzkow, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, 1581.
- 21) B. Schönecker, T. Zheldakova, Y. Liu, M. Kötteritzsch, W. Günther, H. Görls, *Angew. Chem.* 2003, 115, 3361.
- 22) D. Schröder, H. Schwarz, S. Schenk, E. Anders, *Angew. Chem.* 2003, 115, 5241.
- 23) W. F. DeGrado, L. Di Constanzo, S. Ghermia, A. Lombardi, V. Pavone, L. Randaccio, *Angew. Chem.* 2003, 115, 433.
- 24) D. Flemming Hansen, M. A. S. Hass, H. M. Christensen, J. Ulstrup, J. J. Led, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 6858.
- 25) I. M. C. van Amsterdam, M. Ubbink, G. W. Canters, M. Huber, *Angew. Chem.* 2003, 115, 64.
- 26) M. Wolak, G. Stochel, R. van Eldik, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1334.
- 27) V. S. Thompson, K. D. Schaller, W. A. Apel, *Biotechnol. Prog.* 2003, 19, 1292.
- 28) E. Freisinger, I. B. Rother, M. S. Lüth, B. Lippert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 3748.
- 29) S. Reissmann, E. Hochleitner, H. Wang, A. Paschos, F. Lottspeich, R. S. Glass, A. Böck, *Science* 2003, 299, 1067.
- 30) S. C. Burdette, S. J. Lippard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 3605.



**Berthold Kersting,**

Jahrgang 1965, studierte Chemie in Münster und promovierte 1993 bei Bernt Krebs. Nach einem zweijährigen

Postdoc-Aufenthalt bei Ken Raymond an der University of California in Berkeley ging er an das Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Freiburg, wo er sich 2002 habilitierte. Seine Forschungsinteressen gelten der anorganischen Synthese, dem molekularen Magnetismus und der bioanorganischen Chemie.