

## Bioanorganische Chemie

◆ Auch im Jahr 2012 konzentrierten sich die Forschungsaktivitäten der bioanorganischen Chemie besonders auf drei Hauptthemen:

- Aufklärung der Strukturen und Mechanismen von Metalloenzymen,
- biomimetische Systeme zur katalytischen Umsetzung kleiner Moleküle wie  $H_2$ ,  $N_2$ ,  $H_2O$  oder  $O_2$ ,
- Einsatz von Koordinationsverbindungen in der medizinischen Diagnostik und Therapie.

### Strukturen und Mechanismen von Metalloenzymen

◆ Mehrere Arbeiten des Jahres 2011 präsentierten detaillierte Informationen zu den Strukturen der sauerstofftoleranten [NiFe]-Hydrogenase (für die reversible Umwandlung von  $H^+$  in  $H_2$ ), des Photosystems II (Oxidation von  $H_2O$  zu  $O_2$ ) und der Nitrogenase (Reduktion von  $N_2$  zu  $NH_3$ ) – die letztjährigen Trendberichte berichteten darüber.<sup>1)</sup> Die neuen Strukturdaten sind zum Verständnis der Funkti-

onsweise der jeweiligen Metalloproteine äußerst wichtig, sie zeigen aber immer nur statische Bilder einzelner Zustände der Enzyme. Da es sich in allen drei Fällen um Katalysatoren von protonengekoppelten Mehrelektronen-Redoxprozessen handelt, bleiben auch mit Kenntnis der neuen Strukturen viele Fragen offen. Auf den neuen Strukturinformationen aufbauend berichteten nun mehrere Arbeitsgruppen über detaillierte Untersuchungen zur Arbeitsweise der genannten Enzyme.

Ein Teil des katalytischen Zentrums der [NiFe]-Hydrogenase ist eine  $[Fe(CN)_2CO]$ -Einheit mit einer in der Biologie einmaligen Koordination des Eisenzentrums an Carbonyl- und Cyanidliganden. Wie diese Einheit in vivo synthetisiert werden könnte, zeigten Lenz, Zebger und Mitarbeiter aus Berlin mit einer Kombination aus IR-Spektroskopie und biochemischen Methoden.<sup>2)</sup> Sie fanden, dass ein Komplex aus zwei Hilfsproteinen der Hydrogenase, HypC und HypD, als Plattform für den Zu-

sammenbau der ungewöhnlichen Eiseneinheit dient (Abbildung 1b). Erst wenn diese vollständig aufgebaut ist, überträgt HypCD dann den gesamten  $[Fe(CN)_2CO]$ -Komplex wie ein vorgefertigtes Bauteil im Maschinenbau auf das Hydrogenase-Apoenzym.

Die aktuellen Vorstellungen zum katalytischen Mechanismus der [NiFe]-Hydrogenase gehen von einem Schlüsselintermediat aus, in dem Ni und Fe über einen verbrückenden Hydrido-Liganden verknüpft sind. Diese Spezies ist bisher noch nicht unanfechtbar nachzuweisen. Die Arbeitsgruppe Lubitz in Mülheim untersuchte in einer detaillierten Studie eine dem Hydrogenasezentrum sehr ähnliche NiFe-Modellverbindung mit UV/Vis- und Resonanzramanspektroskopie.<sup>3)</sup> Die Analyse der Daten wurde unterstützt durch quantenchemische Rechnungen aus der Arbeitsgruppe Neese (die 2012 auch eine aufwendige Studie zum [NiFe]-Zentrum der Hydrogenase und seiner Umgebung vorstellte, Abbildung 1a).<sup>4)</sup> So ließ sich die

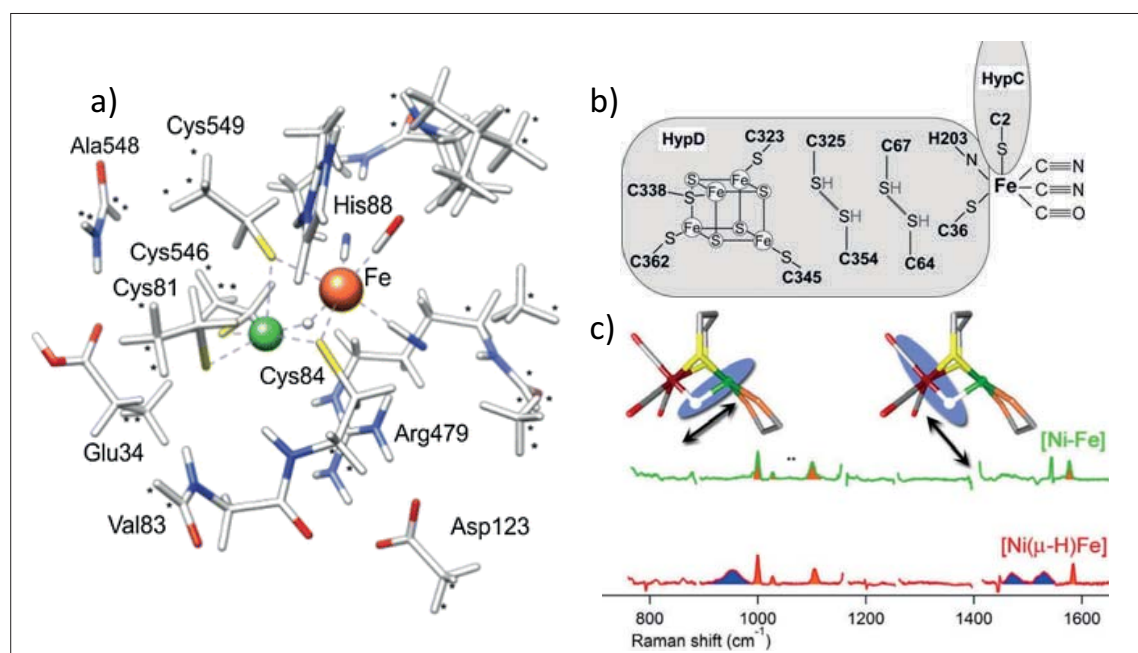


Abb. 1. a) Struktur des Reaktionszentrums der [NiFe]-Hydrogenase. Gezeigt ist die Struktur des  $[Ni(\mu-H)Fe]$ -Intermediats (bekannt als „Ni-C“) und seiner Umgebung auf der Basis quantenchemischer Arbeiten;<sup>4)</sup> b) Koordination der vorgefertigten  $[Fe(CN)_2(CO)]$ -Einheit an das HypCD-Dimer vor dem Einbau in das apo-Enzym der [NiFe]-Hydrogenase<sup>2)</sup> und c) charakteristische Schwingungsmoden der  $[Ni(\mu-H)Fe]$ -Einheit, detektiert durch Ramanspektroskopie.<sup>3)</sup>

spektroskopische Signatur der  $[\text{Ni}(\mu\text{-H})\text{Fe}]$ -Einheit eindeutig etablieren (Abbildung 1c). Die neuen Raman-Daten bilden eine solide Basis, um das wichtige Hydrido-Intermediat im katalytischen Zyklus der  $[\text{NiFe}]$ -Hydrogenase zu detektieren.

In einer weiteren Arbeit aus Mülheim führten Cox, Lubitz und Mitarbeiter magnetische Doppelresonanzspektroskopie (ELDOR/ENDOR/EDNMR im W-Band) am Photosystem II (PSII) durch.<sup>5)</sup> Mit isotopenmarkiertem Wasser ( $^2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{H}_2^{17}\text{O}$ ) und über Simulationen der erhaltenen Spektren gelang es, die wahrscheinlichen Bindungsstellen der Substratwassermoleküle am  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$ -Cluster zu identifizieren. Zusammen mit der seit dem Jahr 2011 aus Röntgenbeugungsdaten bekannten Clustergeometrie entwickelten die Autoren weiterhin mechanistische Modelle für die O-O-Bindungsbildung, den Schlüsselschritt der katalytischen Wasseroxidation durch PSII (Abbildung 2a).

Für die Oxidation von  $\text{H}_2\text{O}$  zu  $\text{O}_2$  muss das Photosystem II in der Lage sein, pro Zyklus jeweils vier Elektronen und Protonen umzusetzen. Klaus, Haumann und Dau aus Berlin setzten die zeitaufgelöste

photothermale Spektroskopie ein,<sup>6)</sup> um die Volumenänderungen des  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$ -Clusters während seiner schrittweisen Oxidation durch die S-Zustände zu untersuchen. Auf der Basis der neuen Daten bestimmte das Dreiererteam Reaktionszeiten für fast alle dieser Transfer-schritte (Abbildung 2b). Außerdem bestätigten sie das in den Vorjahren entwickelte Bild, dass die einzelnen  $\text{H}^+$ - und  $\text{e}^-$ -Abspaltungen im PSII tatsächlich streng alternieren – die katalytische Reaktion verläuft in vivo also mit perfekter Ladungskompensation.

### Katalytische Umsetzung kleiner Moleküle

◆ Mit Metalloenzymen wie der Hydrogenase oder dem PSII bietet die Natur inspirierende Vorbilder aktiver Zentren, die auch kleine, schlecht aktivierbare Substrate kontrolliert umsetzen. Ein wichtiges Beispiel ist die Aktivierung von Sauerstoff, für die im letzten Jahr neue Modellsysteme vorgestellt wurden. In Analogie zum Reaktionszentrum der Tyrosinase stellte die Gruppe Limberg in Berlin einen zweikernigen Kupfer(I)-Komplex mit chiralen Pyridin-/Imid-

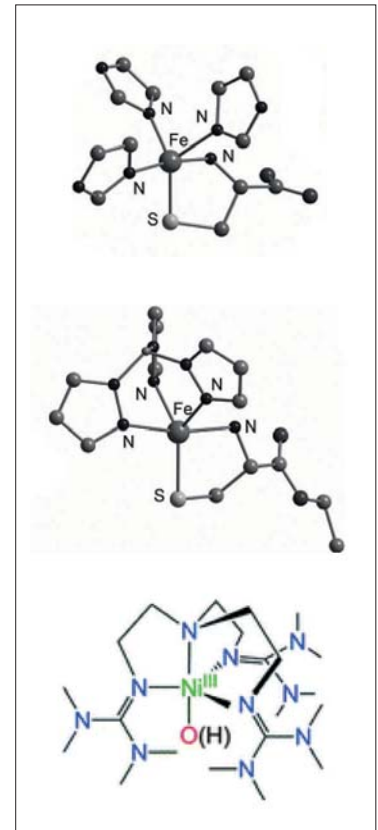


Abb. 3. Strukturelle Übereinstimmung zwischen dem  $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{His})_3]$ -Zentrum der Cystein-Dioxygenase mit koordiniertem Cysteinsubstrat (oben) und einer Trispyrazolylborat-Modellverbinding<sup>9)</sup> (Mitte); unten: Struktur eines hochreaktiven  $\text{Ni}(\text{III})$ -(Hydr)oxido-Intermediats für die Übertragung von Sauerstoff.<sup>11)</sup>

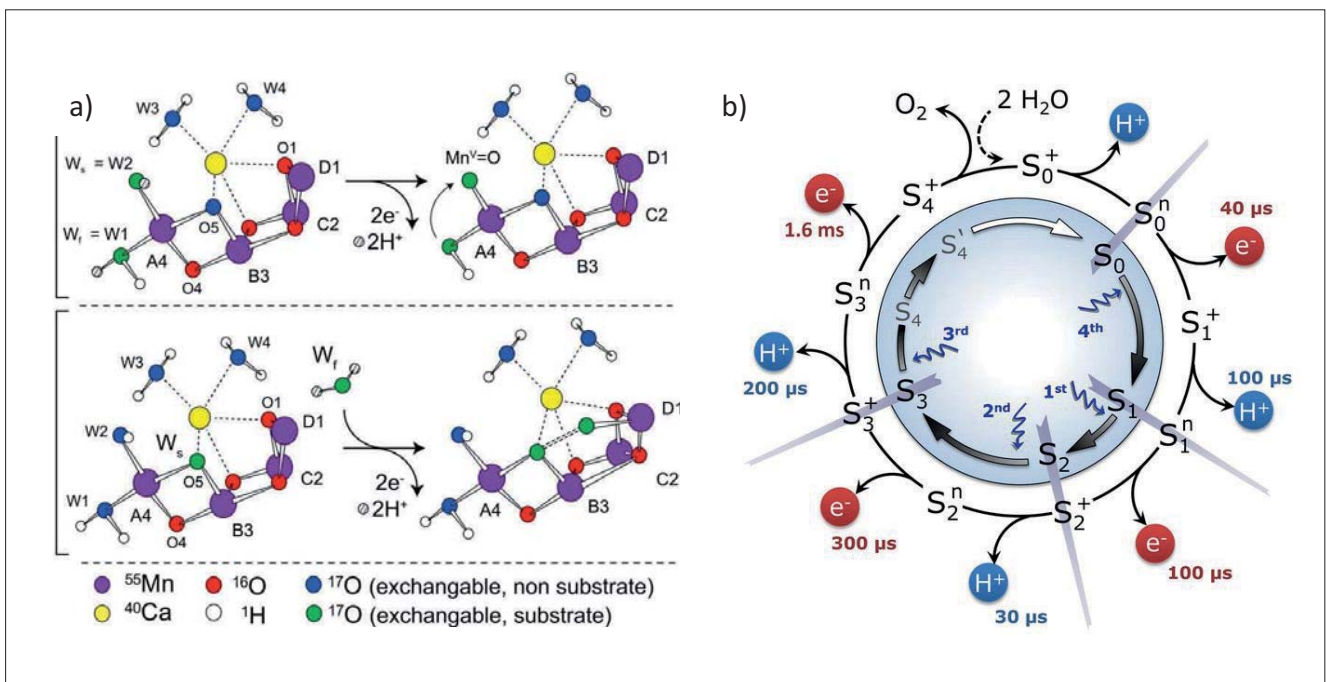


Abb. 2. a) Modelle für den Schritt der O-O-Bindungsbildung durch das Photosystem II auf Basis der 1,9-Å-Röntgenstruktur des Jahres 2011 und neuer W-Band-EPR-Daten<sup>5)</sup> und b) alternierende  $\text{H}^+$ -/ $\text{e}^-$ -Abstraktionschritte für PSII und ihre Reaktionszeiten aus Daten der photothermalen Spektroskopie.

azol-Liganden her.<sup>7)</sup> Die Reaktion der Verbindung mit Sauerstoff führt wie beim natürlichen Vorbild zur Oxidation einer Phenyleinheit zum korrespondierenden Phenol – ein Prozess, der unkatalysiert kaum stattfinden würde. Allerdings ist das neue Berliner System nur zu einer stöchiometrischen Reaktion in der Lage. Als Herausforderung für die Zukunft bleibt daher, mit solchen chiralen Ligandsystemen eine katalytische Tyrosinaseaktivität zu erreichen, wie sie kürzlich die Gruppe Tuzcek aus Kiel für ein achirales Ligandsystem vorstellte.<sup>8)</sup> Gelingen so stereoselektive, kupferkatalysierte Oxidationen mit Sauerstoff, wären diese auch für technische Anwendungen sehr attraktiv.

Zellen nutzen oft auch Eisen zur Aktivierung von O<sub>2</sub>. Ein Beispiel ist die Cystein-Dioxygenase, für die es bisher kaum Modellverbindungen gab. In diesem Protein koordiniert ein histidingebundenes Fe<sup>2+</sup> zunächst das Substrat, die Aminosäure Cystein. In folgenden Schritten oxidiert Sauerstoff die Thiolgruppe dann zur Sulfinsäure. Mit einem Komplex, in dem ein sterisch anspruchsvolles Trispyrazolylborat an Fe<sup>2+</sup> koordiniert, bildeten wiederum Limberg und Mitarbeiter das aktive Zentrum strukturell sehr genau nach (Abbildung 3 Mitte).<sup>9)</sup> Die Verbindung ist zusätzlich ein funktionales Modell für das Enzym: Sowohl die Bindung des Cysteinsubstrats als auch die Oxidation zur Sulfinsäure konnten beobachtet werden. Wie solche Oxidationsprozesse an Nicht-Häm-Eisenzentren ablaufen könnten, zeigte die Gruppe um Neese in Mülheim mit quantenchemischen Rechnungen zum Mechanismus einer Catechol-1,2-Dioxygenase.<sup>10)</sup> Entgegen vorheriger Vorstellungen beginnt die Reaktion wohl mit der Koordination von O<sub>2</sub> an Fe<sup>2+</sup> unter Bildung eines Fe<sup>3+</sup>-(*end-on*-Superoxido)-Zwischenprodukts. Erst dieses überträgt dann Sauerstoff auf das Substrat.

Auch mit Nickel als aktivem Zentrum lässt sich Sauerstoff auf

GDCh

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

**Mitglied** in einem lebendigen Netzwerk **werden!**



Über 28.000 Mitglieder machen aus der Gesellschaft Deutscher Chemiker eine starke und dynamische Wissenschaftsorganisation.

Werden Sie Mitglied und profitieren Sie von einer Fachgesellschaft, die sich durch umfassende Leistungen, hohe Netzwerkaktivitäten und beständiges Wachstum auszeichnet!

**Kontakt:**

Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.  
 Mitgliederservice      Telefon: +49 69 7917-334/-335/-372  
 Postfach 90 04 40      Fax: +49 69 7917-374  
 60444 Frankfurt am Main      E-Mail: ms@gdch.de

[www.gdch.de](http://www.gdch.de)

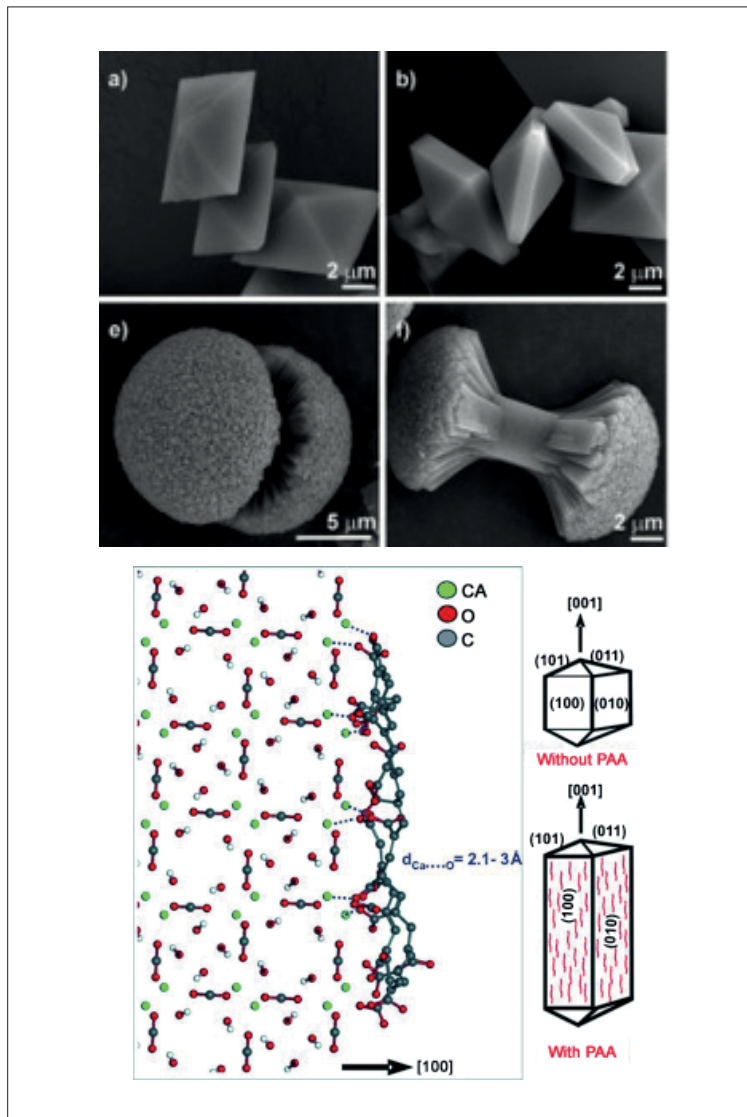


Abb. 4. Oben: Variation der Teilchenmorphologien von Calciumoxalat-Dihydrat bei der Kristallisation in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen von Polyacrylat; unten: Computersimulation des Kristallwachstumsprozesses für das System Calciumoxalat/Polyacrylat.<sup>13)</sup>

Substrate übertragen, und wiederum stellt sich die Frage nach der Natur der für die Katalyse relevanten Nickelspezies. Durch UV/Vis- und EPR-Spektroskopie wies die Gruppe um Ray in Berlin ein (Hydr)oxido-Intermediat mit Nickel in der Oxidationsstufe +III nach (Abbildung 3 unten)<sup>11)</sup> – eine hochreaktive Zwischenstufe, die für den nickelkatalysierten O-Transfer wichtig sein könnte. Für seine Arbeiten erhielt Kallol Ray 2012 den Ernst-Haage-Preis des MPI für chemische Energiekonversion in Mülheim für Nachwuchswissenschaftler der Bioanorganik.

Die mangan-katalysierte Wasser-oxidation im PSII bleibt ein schwieriges Thema für die bioanorganische Modellchemie: Es sind zwar molekulare Manganverbindungen bekannt, die Teilschritte des natürlichen Prozesses nachahmen. Ein manganbasierter Katalysator für die Wasseroxidation, der unbestritten in homogener Lösung agiert, fehlt aber weiterhin. Unsere Arbeitsgruppe verfolgt seit einiger Zeit den Ansatz, Manganoxide als bioinspirierte Heterogenkatalysatoren zu entwickeln. Im letzten Jahr zeigten wir, dass die katalytische Aktivität solcher Oxide maximiert wird, wenn sie wie

das Reaktionszentrum des PSII  $\text{Ca}^{2+}$  in ihrer Struktur enthalten.<sup>12)</sup> Eine Analyse der Struktur der Oxide in Zusammenarbeit mit der Gruppe um Dau in Berlin zeigte Parallelen zum Aufbau des  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$ -Clusters. Als robuste, günstige Katalysatoren sind solche Oxide außerdem für die technische Wasserspaltung von Interesse.

Im Gegensatz zu den oft schon bis hin zur atomaren Ebene verstandenen katalytischen Mechanismen von Metalloenzymen ist das Verständnis von der Biomineralisation, der gezielten Bildung ionischer Feststoffe in biologischen Systemen, eher unpräzise. Eine Modellstudie hierzu stellten Kniep und Mitarbeiter aus Dresden im letzten Jahr vor.<sup>13)</sup> Sie untersuchten Kristallisationen von Calciumoxalat-Dihydrat, einem Hauptbestandteil von Harnsteinen, und fanden, dass allein die Variation der Polyacrylat-Konzentration in der Lösung zu einer verblüffenden Vielfalt von Kristallmorphologien führt (Abbildung 4). Unterstützt durch Computersimulationen entwickelten die Autoren außerdem ein detailreiches Bild des Kristallwachstumsprozesses und des Einflusses der organischen Moleküle auf die Topologie der Kristalle.

### Koordinationsverbindungen in Diagnostik und Therapie

◆ Die Gruppe um Metzler-Nolte in Bochum entwickelte eine neue Methode für den pharmazeutischen Einsatz von Gold: Gold(I)-Azido-Komplexe lassen sich per Klick-Chemie mit Oligopeptiden umsetzen, um so neuartige Gold-Peptid-Biokonjugate zu erhalten (Abbildung 5a).<sup>14)</sup> Die zeitgleiche Behandlung mit Au-Biokonjugat und Cisplatin tötet bestimmte Krebszellen, obwohl diese gegen die jeweiligen Substanzen allein resistent sind; die Ursache hierfür bleibt noch zu klären.

Die Teams um Krüger und Schatzschneider in Würzburg versahen – ebenfalls mit Klick-Chemie

– die Oberflächen von Diamant-Nanopartikeln über einen Linker mit einer  $[\text{Mn}^{\text{I}}(\text{CO})_3]$ -Einheit.<sup>15)</sup> Mangan(I)-Carbonylkomplexe sind dafür bekannt, unter Bestrahlung mit UV-Licht den Zellbotengiftstoff CO freizusetzen. Sie auf einer Diamantoberfläche zu immobilisieren, eröffnet deshalb neue Möglichkeiten, die CO-Quelle gezielt an ihren Wirkort zu bringen, ohne Nebenreaktionen der Feststoffplattform befürchten zu müssen. Zudem sind speziell synthetisierte Nanodiamanten über ihre Fluoreszenz lokalisierbar.

Technetiumverbindungen bleiben Arbeitspferde der Radiopharmazie. Um die Tc-Zentren an organische Einheiten zu binden, sind Chemiker stets auf der Suche nach neuen, stabilen Koordinationsmotiven des Metalls. Die Gruppe Abram aus Berlin koordinierte nun erstmals Phenyl- und Carbenliganden an  $\text{Tc}^{\text{V}}$ -Nitrido-Zentren (Abbildung 5b).<sup>16)</sup> Überraschenderweise sind diese organometallischen Verbindungen wasser- und luftstabil. Sie bieten daher eine Alternative zu etablierten Einheiten wie  $[\text{Tc}^{\text{V}}=\text{O}]$  oder  $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3]$ .

Die bioanorganische Chemie bleibt also ein aktives Forschungsfeld. Gelegenheit, die neuesten Ergebnisse im Jahr 2013 auszutauschen, bietet die 16. Auflage der International Conference on Bio-Inorganic Chemistry (ICBIC). Sie wird Ende Juli in Grenoble stattfinden<sup>17)</sup> – für die meisten GDCh-Mitglieder ist der Weg also nicht sehr weit.

#### Literatur

- 1) U. Schatzschneider, *Nachr. Chem.* 2012, 60, 247–250.
- 2) I. Bürstel, E. Siebert, G. Winter, P. Hummel, I. Zebger, B. Friedrich, O. Lenz, *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 38845–38853.
- 3) H. S. Shafaat, K. Weber, T. Petrenko, F. Neese, W. Lubitz, *Inorg. Chem.* 2012, 51, 11787–11797.
- 4) M. Kampa, W. Lubitz, M. van Gastel, F. Neese, *J. Biol. Inorg. Chem.* 2012, 17, 1269–1281.
- 5) L. Rapatskiy, N. Cox, A. Savitsky, W. M. Ames, J. Sander, M. M. Nowaczyk, M. Rögnér, A. Boussac, F. Neese, J. Messinger, W. Lubitz, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 16619–16634.
- 6) A. Klauss, M. Haumann, H. Dau, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 16035–16040.

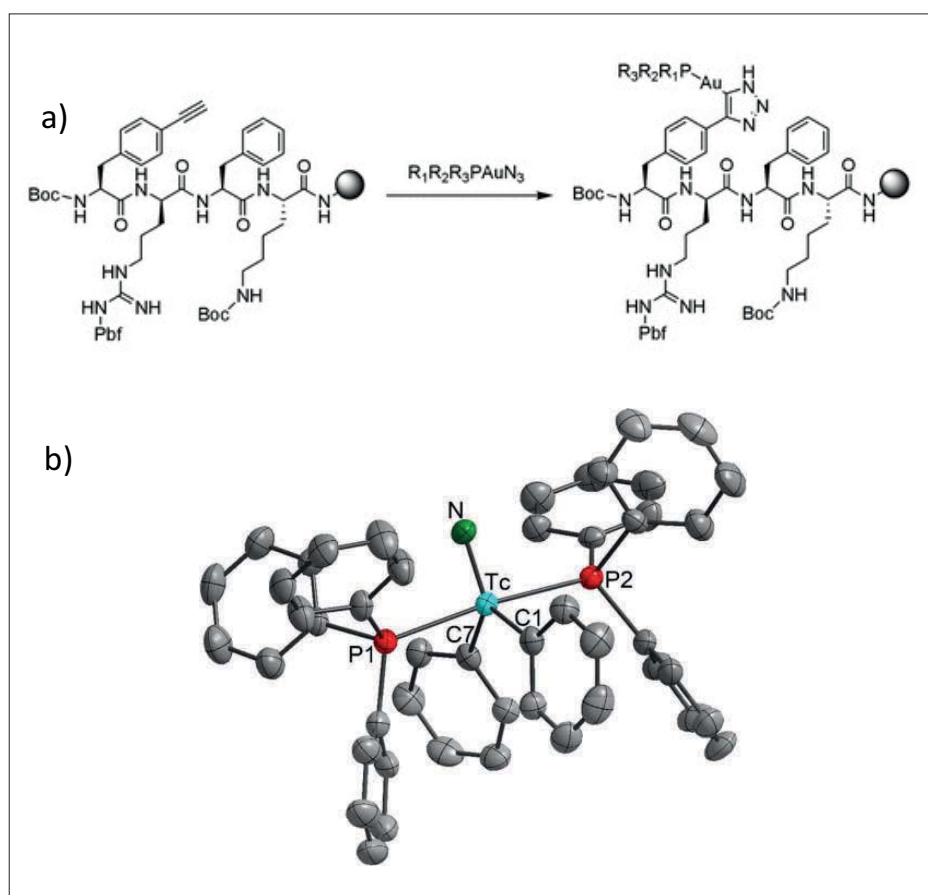


Abb 5. a) Markierung von Oligopeptiden durch die neue Strategie einer Klick-Chemie mit Gold-Azido-Komplexen<sup>14)</sup> und b) Kristallstruktur eines der neuen, in Wasser stabilen Technetium(V)-Nitrido-Komplexe mit Aryl-Liganden.<sup>16)</sup>

- 7) A. Arnold, C. Limberg, R. Metzinger, *Inorg. Chem.* 2012, 51, 12210–12217.
- 8) M. Rolff, J. Schottenheim, G. Peters, F. Tuczek, *Angew. Chem.* 2010, 122, 6583–6587.
- 9) M. Sallmann, I. Siewert, L. Fohlmeister, C. Limberg, C. Knispel, *Angew. Chem.* 2012, 124, 2277–2280.
- 10) G. J. Christian, S. F. Ye, F. Neese, *Chem. Sci.* 2012, 3, 1600–1611.
- 11) F. F. Pfaff, F. Heims, S. Kundu, S. Mebs, K. Ray, *Chem. Comm.* 2012, 48, 3730–3732.
- 12) M. Wiechen, I. Zaharieva, H. Dau, P. Kurz, *Chem. Sci.* 2012, 3, 2330–2339.
- 13) A. Thomas, E. Rosseeva, O. Hochrein, W. Carrillo-Cabrera, P. Simon, P. Duchstein, D. Zahn, R. Kniep, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 4000–4009.
- 14) S. D. Köster, H. Alborzina, S. Z. Can, I. Kitanovic, S. Wölfl, R. Rubbiani, I. Ott, P. Riesterer, A. Prokop, K. Merz, N. Metzler-Nolte, *Chem. Sci.* 2012, 3, 2062–2072.
- 15) G. Dördelmann, T. Meinhardt, T. Sowik, A. Krueger, U. Schatzschneider, *Chem. Comm.* 2012, 48, 11528–11530.
- 16) E. Oehlke, S. S. Kong, P. Arciszewski, S. Wiebalck, U. Abram, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 9118–9121.
- 17) [www.icbic16.com](http://www.icbic16.com)

**Philipp Kurz**, Jahrgang 1976, ist seit Oktober 2012 Professor für anorganische Chemie an der Universität Freiburg. Er promovierte in Zürich bei Roger Alberto und arbeitete danach als Postdoktorand im Team von Stenbjörn Styring an der Universität Uppsala. Von 2007 bis 2012 leitete er in Kiel eine Nachwuchsgruppe im Umfeld von Felix Tuczek. Seine Forschung beschäftigt sich hauptsächlich mit der lichtgetriebenen Wasseroxidation nach dem Vorbild des PSII. [philipp.kurz@ac.uni-freiburg.de](mailto:philipp.kurz@ac.uni-freiburg.de)

