

# ANGEWANDTE CHEMIE

87. Jahrgang 1975  
Heft 11  
Seite 391–424

## Stabilität, Struktur und Reaktivität von ternären $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen

Von Helmut Sigel<sup>[\*]</sup>

Es wird gezeigt, welche Faktoren die Bildung ternärer  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe begünstigen: 1. Statistische Faktoren, 2. Neutralisation von Ladungen, 3. sterische Effekte (raumerfüllende Gruppen, Ringgröße von Chelaten), 4. Bildung von  $\pi$ -Bindungen. Letzteres ist wichtig für eine hohe Komplexstabilität, wie auch für die bevorzugte Koordination eines bestimmten Liganden. Ein weiterer Stabilitätszuwachs lässt sich unter Umständen durch eine direkte Wechselwirkung zwischen den beiden an dasselbe Metall-Ion gebundenen Liganden erreichen, also z. B. durch die Bildung von Schiffsschen Basen oder von Wasserstoffbrücken oder durch Charge-Transfer-Wechselwirkungen. Der zuletztgenannte Fall führt zu besonderen Strukturen, nämlich metallionen-verbrückten Charge-Transfer-Komplexen. Der Zusammenhang zwischen Stabilität, Struktur und Reaktivität ternärer Komplexe wird diskutiert. Die Bedeutung der Ergebnisse für Komplexe höherer Ordnung, die andere Metallionen als  $\text{Cu}^{2+}$  enthalten, wird skizziert.

### 1. Einleitung

Metallionen und Liganden liegen – außer unter künstlichen Laboratoriums-Bedingungen – nie in reiner und isolierter Form vor. Dementsprechend dominieren in der Natur und somit unter biologischen Gegebenheiten Gleichgewichte zwischen mehreren Liganden und Metallionen, d. h. es bilden sich gemischte Komplexe oder Komplexe höherer Ordnung<sup>[1]</sup>. Die einfachste dieser Partikeln besteht aus einem Metallion und zwei verschiedenen Liganden, wobei die koordinierten Moleküle des Lösungsmittels außer acht gelassen werden. Solche Komplexe, die wir im folgenden als ternäre Komplexe<sup>[2]</sup> bezeichnen, spielen eine Rolle in der Analytischen Chemie<sup>[3]</sup>, bei der Katalyse<sup>[4, 5]</sup> und im biologischen Geschehen<sup>[7]</sup> – z. B. als Enzym-Metallion-Substrat-Komplexe<sup>[11]</sup> –, außerdem können sie spezifische Strukturen erzeugen<sup>[8–10]</sup>. Es ist daher kaum erstaunlich, daß gemischte Ligandsysteme mehr und mehr Beachtung finden<sup>[12]</sup>. Zur Zeit sind die ternären  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe die bei weitem am besten untersuchte Gruppe.

Es ist das Ziel dieser Übersicht, an ihnen die Prinzipien der Bildung ternärer Komplexe darzulegen und anhand einiger Beispiele zu zeigen, wie gewisse Struktur- und Reaktivitätseigenschaften nur mit solchen Komplexen herbeigeführt werden können<sup>[\*]</sup>.

### 2. Stabilität ternärer $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe

$\text{Cu}_{\text{aq}}^{2+}$  besitzt eine oktaedrische, jedoch aufgrund des Jahn-Teller-Effekts verzerrte Struktur. Vier der koordinierten Wassermoleküle besetzen die äquatorialen Positionen an den Ecken eines Quadrats um das zentrale  $\text{Cu}^{2+}$ , während sich die beiden übrigen  $\text{H}_2\text{O}$  in größerer Entfernung vom  $\text{Cu}^{2+}$  auf der zentralen Senkrechten dieses Quadrates befinden<sup>[13]</sup>. In seinen Komplexen zeigt  $\text{Cu}^{2+}$  eine deutliche Bevorzugung quadratisch-planarer (oder stark verzerrter oktaedrischer) Strukturen<sup>[14]</sup>, wie sich aus den Komplexstabilitäten<sup>[15, 16]</sup> und dem katalytischen Verhalten ergibt<sup>[17, 18]</sup>. Das heißt, die starken Donoratome werden in der äquatorialen Ebene gebun-

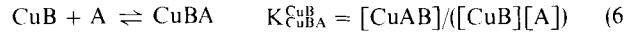
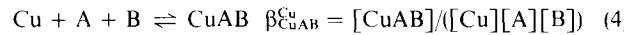
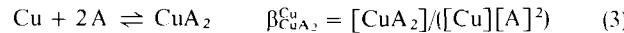
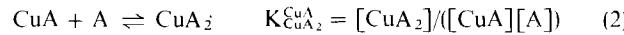
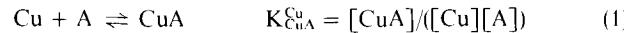
[\*] Priv.-Doz. Dr. H. Sigel  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
CH-4056 Basel, Spitalstraße 51 (Schweiz)

[\*] Aus einer Fülle von Daten (diese sind in der zitierten Literatur leicht zu finden) sollen hier nur wenige charakteristische Beispiele hervorgehoben werden.

den<sup>[20]</sup>, während die Koordinationstendenz der axialen Positionen nur gering ist<sup>[21, 22]</sup>. Dies gilt auch für ternäre  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe<sup>[19, 21]</sup>. Eventuell an eine apicale Position gebundenes Wasser wird im folgenden außer acht gelassen.

## 2.1. Charakterisierung der Stabilität und statistische Effekte

Um die Stabilität ternärer Komplexe in quantitativer Weise zu beschreiben, sind zwei Wege üblich<sup>[2, 21, 23]</sup>. Beide sind unabhängig von der Basizität der Liganden A und B, und bei beiden wird ein Teil der folgenden allgemeinen Definitionen verwendet<sup>[\*]</sup>:



$$\log K_{\text{CuAB}}^{\text{CuA}} = \log \beta_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}} \quad (7)$$

$$\log K_{\text{CuBA}}^{\text{CuB}} = \log \beta_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuB}}^{\text{Cu}} \quad (8)$$

Die ternären Komplexe CuAB und CuBA [vgl. Gl. (5) und (6)] sind für in Lösung labile Partikeln identisch.

1. Die eine Methode beruht auf der „Disproportionierungs- konstante“ X, wie sie durch Gl. (9) definiert ist; log X kann entweder nach Gl. (10) oder (11) berechnet werden.



$$X = [\text{CuAB}]^2 / [\text{CuA}_2][\text{CuB}_2] \quad (9)$$

$$\log X = 2 \log \beta_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}} - (\log \beta_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}} + \log \beta_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}}) \quad (10)$$

$$\log X = (\log K_{\text{CuBA}}^{\text{CuB}} - \log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}) + (\log K_{\text{CuAB}}^{\text{CuA}} - \log K_{\text{CuB}}^{\text{Cu}}) \quad (11)$$

Aufgrund statistischer Überlegungen ergibt sich für X [Gl. (9)] der Wert 4, d. h.  $\log X = 0.6^{[24-26]}$ ; der statistische Wert für jedes der eingeklammerten Glieder von Gl. (11) beträgt 0.3 log-Einheiten. Unter rein statistischen Voraussetzungen erwartet man somit, daß sich der ternäre Komplex zu 50% bildet, während die binären Ausgangskomplexe nur zu jeweils 25% auftreten.

2. Die andere Methode verwendet die Stabilitätsdifferenz  $\Delta \log K$ , d. h. es wird z. B. die Reaktion des Liganden B mit CuA und mit Cu(aq)<sup>2+</sup> verglichen. Ausgehend von den Eigen- schaften eines cyclischen Systems<sup>[2, 27]</sup> kann man Gl. (12) definieren. Der Einfluß zweier Liganden in einem ternären Komplex ist somit wechselseitig und von jeweils derselben Größe: Beide Liganden werden in ihrer Koordination an dasselbe Metallion entweder stabilisiert oder destabilisiert. Da die Differenz  $\Delta \log K$  das Resultat aus der Subtraktion zweier Konstan- ten ist, muß es sich wiederum um eine Konstante handeln; diese entspricht Gl. (13).

$$\Delta \log K = \log K_{\text{CuAB}}^{\text{CuA}} - \log K_{\text{CuB}}^{\text{Cu}} = \log K_{\text{CuBA}}^{\text{CuB}} - \log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}} \quad (12)$$

$$\text{CuA} + \text{CuB} \rightleftharpoons \text{CuAB} + \text{Cu} \quad (13)$$

Da für die Koordination des ersten zu bindenden Liganden an einem (hydratisierten) Metallion mehr potentielle Haftstellen zur Verfügung stehen als für den zweiten, gilt in der

[\*] Die Ladungen wurden in allen Gleichungen vernachlässigt. Für den Liganden B gelten die zu Gl. (1) bis (3) analogen Gleichungen.

Regel  $\log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}} > \log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}$ , d. h. man erwartet für  $\Delta \log K$  negative Werte. Die Differenz  $\log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}}$  beträgt im allge- meinen für einzähnige Liganden ca. -0.5 bis -0.8 log-Einheiten und für zweizähnige ca. -1 bis -2 log-Einheiten<sup>[15]</sup>. Ein weiterer, vermutlich befriedigender Weg ist die Bestim- mung statistischer Werte für  $\Delta \log K$ : Für den Fall, daß A und B zweizähnige Liganden sind, gibt es an einem regulären Oktaeder (Ok) für den erstkoordinierenden Liganden zwölf mögliche Kanten, für den zweiten jedoch nur noch fünf<sup>[\*]</sup>, d. h. der statistische Faktor beträgt  $5/12$ , entsprechend  $\Delta \log K_{\text{Ok}} = -0.4$ . Für ein Quadrat (Qu) erhält man den Wert  $1/4$  und somit  $\Delta \log K_{\text{Qu}} = -0.6$ . Für das verzerrte Oktaeder (vO) von  $\text{Cu}_{\text{aq}}^{2+}$  läßt sich nun allerdings der statistische Wert schwie- riger abschätzen: Setzt man die Jahn-Teller-Inversion als schnell voraus<sup>[29]</sup>, so gibt es acht (eventuell sogar zwölf) gleich- wertige Angriffspositionen für den ersten Liganden, während ihre Zahl für den zweiten – je nach relativer Inversionsge- schwindigkeit – von ein bis vier (eventuell sogar fünf) variieren kann. Folglich liegt der statistische Wert zwischen  $1/8$  (oder sogar  $1/12$ ) und  $4/8$ , und es gilt  $\Delta \log K_{\text{vO}} = -0.9$  (oder -1.1) bis -0.3. Für den hier diskutierten Fall von  $\text{Cu}_{\text{aq}}^{2+}$  und Liganden mit starkem Ligandenfeld scheint der statistische Wert von  $\Delta \log K_{\text{vO/Cu}} = -0.9$  der zutreffendste zu sein<sup>[\*\*]</sup>. Ein experimentell bestimmter Wert von  $\Delta \log K > -0.9$  zeigt demnach für Gl. (13) eine Begünstigung des ternären Komplexes an.

Je nach Art der Untersuchung ist die eine oder die andere Charakterisierungsmethode [Gl. (9)–(11) bzw. (12)–(13)] vor- zuziehen. Zur Berechnung von log X benötigt man die Werte für  $K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}$  und  $K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}}$ , gerade diese sind aber häufig nicht bekannt<sup>[8, 23, 30]</sup>. Da die Komplexe CuA<sub>2</sub> und CuB<sub>2</sub> nicht auf dem Reaktionsweg der Bildung von CuAB liegen, können zudem „äußere“ Faktoren, die in  $K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}$  oder  $K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}}$  eingehen, anschließend in log X erscheinen [Gl. (11)]. Elektrostatische Effekte machen sich in log X und  $\Delta \log K$  ebenfalls unterschiedlich bemerkbar<sup>[21]</sup>: In erster Näherung heben sich elektrostati- sche Faktoren in der  $\Delta \log K$ -Formulierung auf, wenn einer der beiden Liganden die Ladung null trägt. Im Gegensatz hierzu heben sich elektrostatische Einflüsse bei der log X-Methode nur dann auf, wenn die Ladungen beider Liganden gleich sind. Dementsprechend wird – für die meisten Liganden von Interesse – die  $\Delta \log K$ -Formulierung etwas weniger von der Ionenstärke beeinflußt<sup>[21]</sup> (vgl. auch<sup>[10]</sup>), aber der statistische Wert hängt von der Koordinationszahl des Metallions und der Zähligkeit des Liganden ab. Alles in allem scheint es, daß der Hauptvorteil der log X-Cha- rakterisierung die sichere statistische Basis ist, während derjenige von  $\Delta \log K$  darin besteht, daß nur die binären 1:1-Kom- plexe zur Formulierung beitragen [Gl. (12), (13)].

Im Hinblick auf ein bestimmtes System mit bekannten Gleichgewichtskonstanten gilt in erster Näherung: Um die Verhältnisse in einer Lösung zu beurteilen, deren Liganden- konzentration gleich oder kleiner ist als ihre Metallionenkon- zentration, ist  $\Delta \log K$  vorzuziehen, bei Lösungen mit Ligandenüberschuß hingegen log X. Dies ist ganz offensichtlich die

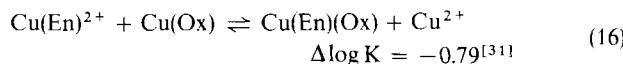
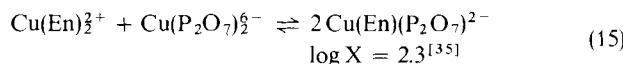
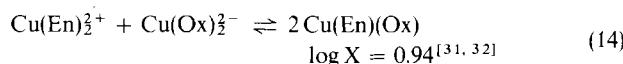
[\*] Vgl. Fußnote 31 in [28]. – Vom Gesichtspunkt der Kinetik mag diese „statische“ Betrachtungsweise nicht sehr befriedigend erscheinen, da gewöhnlich die Koordination der ersten Ligandgruppe geschwindigkeitsbestimmend ist. Allerdings ist anzumerken, daß in Einklang mit den obigen Überlegungen einz- und zweizähnige Liganden tatsächlich ziemlich verschiedene Werte [2, 15] für  $\log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}}$  ergeben.

[\*\*] Beim binären 1:2-Komplex ist die Rückreaktion – verglichen mit dem 1:1-Komplex – durch einen Faktor von 2 begünstigt, d. h. man muß zu den obigen Werten -0.3 log-Einheiten addieren.

Konsequenz aus der Tatsache, daß bei der einen Methode nur die binären 1:1-Komplexe [Gl. (12), (13)], bei der anderen hingegen auch die binären 1:2-Komplexe in Erscheinung treten [Gl. (9), (10)].

## 2.2. Ladungsneutralisation

Daß ein Ausgleich an Ladung, wie erwartet, die Bildung eines ternären Komplexes begünstigt, wird durch Gl. (14) und (15) bestätigt<sup>[\*]</sup>.



Die Reaktion der beiden geladenen, binären Ausgangskomplexe von Gl. (14) führt zum neutralen, ternären Komplex

Tabelle 1. Einfluß der Größe des Chelatringes auf die Stabilität ternärer  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe [31];  $I = 0.1$ ,  $\text{NaClO}_4$ ;  $25^\circ\text{C}$ .

Gleichgewicht	$\log X$	$\Delta \log K$ [a]
$\text{Cu(En)}_2^{2+} + \text{Cu(Ox)}_2^{2-} \rightleftharpoons 2\text{Cu(En)(Ox)}$	0.94	-0.79
$\text{Cu(En)}_2^{2+} + \text{Cu(Mal)}_2^{2-} \rightleftharpoons 2\text{Cu(En)(Mal)}$	2.31	-0.76
$\text{Cu(Prop)}_2^{2+} + \text{Cu(Ox)}_2^{2-} \rightleftharpoons 2\text{Cu(Prop)(Ox)}$	3.14	-0.35
$\text{Cu(Prop)}_2^{2+} + \text{Cu(Mal)}_2^{2-} \rightleftharpoons 2\text{Cu(Prop)(Mal)}$	2.55	-1.30

[a] Vgl. Gl. (12) und (13).

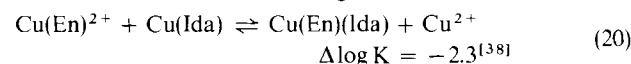
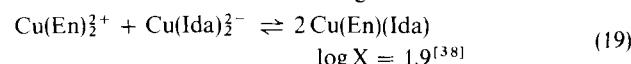
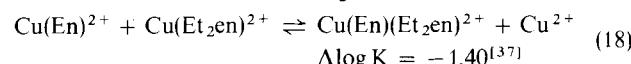
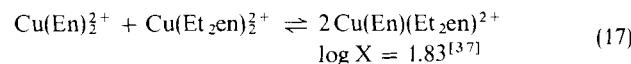
$\text{Cu(En)(Ox)}$ . Das heißt, Coulomb-Effekte (Enthalpie) und die Freisetzung orientierter Lösungsmittelmoleküle (Entropie) begünstigen die Bildung des ternären Komplexes<sup>[36]</sup>. Gl. (16) bestätigt (vgl. mit  $\Delta \log K_{10} = -0.9$ ) den in Abschnitt 2.1 erwähnten geringen Einfluß elektrostatischer Effekte auf  $\Delta \log K$ .

## 2.3. Einfluß sterischer Faktoren

Ein derartiger Einfluß geht offensichtlich aus Gl. (17) bis (20) hervor: Eine sterische Wechselwirkung in einem der beiden binären 1:2-Ausgangskomplexe, z. B.  $\text{CuA}_2$ , erhöht die Stabilität des ternären Komplexes  $\text{CuAB}$ . Die raumerfüllenden Äthylgruppen von *N,N'*-Diäthyläthylendiamin begünstigen im entsprechenden 1:1-Komplex eher die Koordination von unsubstituiertem Äthylendiamin als diejenige eines zweiten Liganden der gleichen Art. In Übereinstimmung hiermit ist  $\log X$  von Gl. (17) größer als der statistisch zu erwartende Wert von 0.6. Andererseits ergibt sich aus Gl. (18), daß unter „1:1-Bedingungen“ ein  $\Delta \log K$ -Wert erhalten wird, der kleiner ist als der statistisch zu erwartende Wert von -0.9. In anderen Worten: In Gl. (18) ist die linke Seite mit den beiden „ternären Komplexen, die  $\text{H}_2\text{O}$  als zweiten Liganden enthalten“<sup>[21]</sup> begünstigt. Ähnliche Überlegungen gelten für Gl. (19) und (20): Die Entfernung einer koordinierten Acetatgruppe ist möglich ( $\log X > 0.6$ ), wenn die Liganden gegenüber dem Metallion

[\*] Abkürzungen: Bipy = 2,2'-Bipyridyl; Dhns = 6,7-Dihydroxynaphthalin-2-sulfonat; En = Äthylendiamin; Et<sub>2</sub>en = *N,N'*-Diäthyläthylendiamin; Gly = Glycinat; Ida = Iminodiacetat; Mal = Malonat; Men = 1,2-Diaminopropan; Ox = Oxalat; Phen = 1,10-Phenanthrolin; Prop = 1,3-Diaminopropan; Pyr = Brenzcatechinat; Tir = Tiron (1,2-Dihydroxybenzol-3,5-disulfonat). AMP, ADP und ATP = Adenosin-5'-mono-, -5'-di- und -5'-triphosphat; für die 5'-Di- oder 5'-Triphosphat von Inosin, Guanosin, Cytosin, Uridin und Thymidin steht IDP, ITP, GDP, GTP, CDP, CTP, UTP und TPP.

im Überschuß sind. Hingegen ist der ternäre Komplex bei kleinen Ligandenkonzentrationen nicht begünstigt ( $\Delta \log K < -0.9$ ).



Außer raumerfüllenden Gruppen oder einem „Überschuß“ an Donoratomen kann die Ringgröße von Chelaten die Bildung ternärer Komplexe beeinflussen. Versuchsweise wurde die Regel aufgestellt<sup>[31, 39]</sup>, daß ternäre Komplexe mit einem 5- und einem 6-gliedrigen Chelatring gegenüber jenen mit zwei Ringen gleicher Größe begünstigt sind (vgl. Abschnitt 2.7). Von letzteren sind offenbar ternäre Chelate mit zwei 6-gliedri-

gen Ringen etwas stabiler als die entsprechenden Komplexe mit zwei 5-gliedrigen Ringen (vgl. Tabelle 1).

## 2.4. Bildung von $\pi$ -Bindungen

Es war bereits vor einigen Jahren erkannt worden, daß die Beteiligung eines aromatischen Amins für eine hohe Stabilität eines ternären Komplexes von entscheidender Bedeutung ist<sup>[2]</sup>. Seither wurde dies mehrfach bestätigt<sup>[8-10, 23, 27, 30, 40]</sup> und auf eine  $\pi$ -Rückbindung vom Metallion zum aromatischen Amin zurückgeführt<sup>[2, 23]</sup>. Dies stimmt mit den in Tabelle 2 aufgeführten Resultaten überein: Die Stabilität des ternären Komplexes (Amin) $\text{Cu(Brenzcatechinat)}$  sinkt mit abnehmenden  $\pi$ -Acceptoreigenschaften des Amins<sup>[40, 41]</sup>. Daß das  $\pi$ -System des Liganden mit O-Donoratomen die Stabilität ebenfalls etwas beeinflußt, folgt aus einem Vergleich von Gl. (14) mit dem letzten System von Tabelle 2. Das Auftreten kooperativer Effekte<sup>[23, 40]</sup> zwischen den  $\pi$ -Systemen zweier Liganden<sup>[42]</sup>, die an das gleiche Metallion gebunden sind, wurde auch an  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen nachgewiesen, die als Liganden 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin und Brenzcatechinat-Derivate mit elektronen-abziehenden oder -drückenden Substituenten enthalten<sup>[43]</sup>. Weitere Hinweise auf eine  $\pi$ -Rückbindung und die Übertragung elektronischer Effekte durch bindende Orbitale in ternären Komplexen stammen aus Elektronenspektren, ESR-Parametern<sup>[19]</sup> sowie CD-Studien<sup>[21]</sup> (vgl. auch<sup>[44]</sup>).

Mit solchen  $\pi$ -Rückbindungseffekten hängt sicherlich eng das beobachtete diskriminierende Verhalten<sup>[2, 23]</sup> binärer  $\text{Cu}^{2+}$ -1:1-Komplexe mit *aromatischen* Aminen zusammen<sup>[8]</sup>: Liganden mit O-Donoratomen wie Phenolate<sup>[23, 43]</sup>, Carboxylate<sup>[42, 45-47]</sup>, Phosphate<sup>[27, 41]</sup>, etc.<sup>[42, 46, 47]</sup> werden bevor-

Tabelle 2. Einfluß der  $\pi$ -Acceptor-Eigenschaften des Amins auf die Stabilität von (Amin)Cu(Brenzatechinat)-Komplexen [40];  $I = 0.1$ ,  $\text{NaClO}_4$ ;  $25^\circ\text{C}$ .

Ligand A	$\Delta \log K$	$\log X$	$\text{pK}_{\text{H}_2\text{A}}$	$\text{pK}_{\text{HA}}$
2,2'-Bipyridyl	+0.43	6.15	-0.2	4.49
4-(2'-Pyridyl)imidazol	+0.11	5.47	1.33	5.49
2-Picolylamin	-0.11	4.64	2.05	8.70
4-Aminomethylimidazol	-0.35	3.46	4.73	9.35
Äthylendiamin	-0.76	2.65	7.10	9.89

zugt gebunden. Die Systeme von Abbildung 1<sup>[23, 31, 39, 48a]</sup> demonstrieren dies für den  $\text{Cu}^{2+}$ -2,2'-Bipyridyl-1:1-Komplex, d. h. Brenzatechinat oder Oxalat bilden stabilere Komplexe mit  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  als 1,2-Diaminobenzol oder Äthylendiamin. Für „gemischte“ N/O-Liganden wie *o*-Aminophenolat oder Glycinat liegen die  $\Delta \log K$ - und  $\log X$ -Werte etwa in der Mitte zwischen jenen, die für reine O- und N-Donoren gefunden werden<sup>[23, 49, 50]</sup>. Im Gegensatz dazu zeigen  $\text{Cu}^{2+}$ -1:1-Komplexe mit *aliphatischen* Aminen wie  $\text{Cu}(\text{En})^{2+}$  kein diskriminierendes Verhalten.

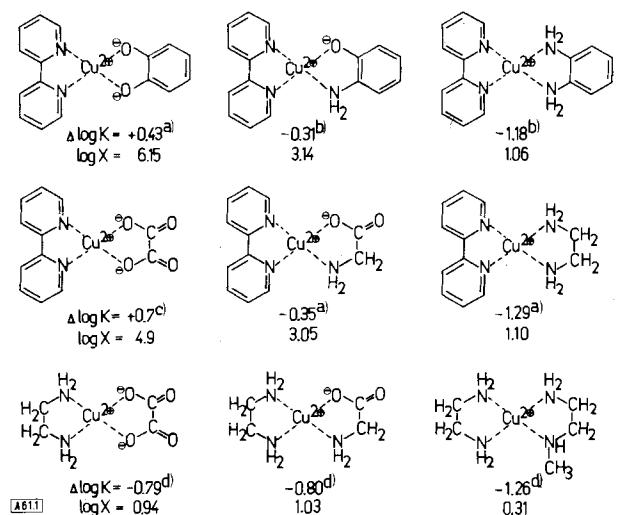


Abb. 1. Die diskriminierenden Eigenschaften von  $\text{Cu}(2,2'\text{-Bipyridyl})^{2+}$ . Die Daten sind aus a) [23], b) [48a], c) [39] und d) [31] entnommen.

Die andere, sehr überraschende Tatsache ist die Beobachtung *positiver*  $\Delta \log K$ -Werte (vgl. Abb. 1 und Tabelle 2): Liganden, die Sauerstoffatome als Donoren enthalten, bilden mit  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  stabilere Komplexe als mit  $\text{Cu}_{\text{aq}}^{2+}$ ; entsprechend ist das Gleichgewicht (13) nach rechts verschoben. Die hohe Stabilität dieser ternären Komplexe wird durch die großen  $\log X$ -Werte bestätigt<sup>[\*]</sup>.

## 2.5. Andere Faktoren

Weitere Faktoren, die möglicherweise die Stabilität von Komplexen mit gemischem Ligandensatz beeinflussen, sind folgende:

[\*] Im Hinblick auf die Formulierung mit  $\log X$  könnte man versucht sein einzuwenden<sup>[21]</sup>, daß der Vergleich des oktaedrischen *cis*-Diaoqu-Cu(Bipy)<sub>2</sub><sup>2+</sup> Komplexes [51, 52] mit quadratisch-planaren ternären Komplexen ungeeignet sei. Dies stimmt jedoch nicht, da  $\text{Cu}(\text{Bipy})_2^{2+}$  existiert und somit Gl. (9) eine thermodynamische Realität ist. [Zudem sind die Werte für  $\log X$  (vgl. Gl. (11)), da sicherlich  $\log K_{\text{cis}-\text{Cu}(\text{Bipy})_2^{2+}} \gg \log K_{\text{trans}-\text{Cu}(\text{Bipy})_2^{2+}}$ , eher zu klein und die Schlüssefolgerungen daher auf jeden Fall korrekt.] Allerdings bleibt anzumerken, daß für bestimmte Vergleiche, wie z. B. von ESR-Parametern oder von Elektronenspektren [19], *cis*-Cu(Bipy)<sub>2</sub><sup>2+</sup> tatsächlich keine brauchbare Bezugssubstanz ist.

1. Die Bildung einer Schiffschen Base innerhalb der Koordinationssphäre eines Metallions, z. B. aus einer Aminosäure und Brenztraubensäure, führt zu einem Liganden mit mehr Donorstellen (höherer Zähligkeit) und so zu einer größeren Komplex-Stabilität, verglichen mit den Komplexen der Ausgangsliganden<sup>[53]</sup>.

2. Charge-Transfer-Wechselwirkungen zwischen zwei Liganden innerhalb eines ternären Komplexes (Beispiele in Abschnitt 3.2).

3. Die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen zwei Liganden, die an dasselbe Metallion koordiniert sind – wie es z. B. vom binären Bis(dimethylglyoximato)Ni<sup>II</sup>-Komplex bekannt ist – erscheint in ternären Komplexen ebenfalls möglich, insbesondere in biologischen Systemen, wo sich Liganden wie Proteine und Nucleinsäuren an der Komplexbildung beteiligen.

Alle drei genannten zusätzlichen Faktoren haben gemeinsam, daß die Liganden, die die Komplexe höherer Ordnung bilden, nicht nur über das zentrale Metallion verbrückt sind, sondern außerdem noch direkt miteinander in Verbindung stehen.

## 2.6. Basizität der Liganden und Stabilität der ternären Komplexe

Von binären Komplexen ist bekannt, daß man für eine Reihe ähnlicher strukturierter Liganden eine Gerade erhält, wenn z. B.  $\log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}}$  gegen  $\text{pK}_{\text{HA}}$  aufgetragen wird<sup>[54]</sup>. Abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen<sup>[55]</sup> steigt dabei die Komplexstabilität mit zunehmender Basizität der Liganden. Dies gilt auch für ternäre Komplexe, wenn  $\log \beta_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}}$  oder  $\log K_{\text{CuBA}}^{\text{CuB}}$  gegen  $\text{pK}_{\text{HA}}$  (+  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{A}}$ ) aufgetragen wird: Beispiele sind 2,2'-Bipyridyl-Cu<sup>2+</sup>-Carboxylat<sup>[19, 42, 45–47]</sup>, 2,2'-Bipyridyl-Cu<sup>2+</sup>-Aminoacetat<sup>[8, 56]</sup> und 2,2'-Bipyridyl-Cu<sup>2+</sup>-Peptid-Systeme<sup>[30]</sup>.

Im Falle von ternären Komplexen ist jedoch eine weitere Abhängigkeit, nämlich zwischen  $\Delta \log K$  oder  $\log X$  und  $\text{pK}_{\text{HA}}$  (+  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{A}}$ ) zu beobachten<sup>[57]</sup>. Dies ist überraschend, da  $\Delta \log K$  und ebenso  $\log X$  nur *indirekt* von der Basizität der Liganden abhängen (vgl. Abschnitt 2.1)<sup>[21]</sup>; denn keine der Partikeln, die in Gl. (9) und (13) auftreten, kann direkt mit einem Proton reagieren, wie dies im Falle der freien Liganden A und B von Gl. (1) bis (6) möglich ist. Die Abhängigkeit der Werte von  $\Delta \log K$  oder  $\log X$  von der Basizität der Liganden ist besonders ausgeprägt, wenn ein aromatisches Amin beteiligt ist; tatsächlich sind in diesem Fall Steigungen jeder Art möglich (vgl. Abb. 2). Offensichtlich wird die Basizität dieser Liganden, obwohl H nur durch eine  $\sigma$ -Bindung gebunden ist, von der  $\pi$ -Elektronenverteilung beeinflußt. Daß andererseits auch die Komplexstabilität von der  $\pi$ -Elektronenverteilung abhängt, ist bekannt (Abschnitt 2.4)<sup>[58]</sup>. Es ist zudem bemerkenswert, daß die Amine der Tabelle 2 *nicht* genügend „verwandt“ sind, um eine Gerade beim Auftragen von  $\log K_{\text{Cu(Amin)}}^{\text{Cu}}$  oder  $\log \beta_{\text{Cu(Amin)(Pyr)}}^{\text{Cu}}$  gegen  $\text{pK}_{\text{H}_2\text{A}} + \text{pK}_{\text{HA}}$  entstehen zu lassen, während lineare Abhängigkeiten mit den entsprechenden  $\Delta \log K$ - und  $\log X$ -Werten erhalten werden.

Die wichtige praktische Bedeutung derartiger Abhängigkeiten besteht darin, daß sich so die Stabilitäten noch nicht untersuchter ternärer Komplexe abschätzen lassen (betreffend mögliche Fehlerquellen vgl. [57]). So kann man z. B. ausgehend von den bekannten Werten der Histamin-Cu<sup>2+</sup>-Äthylendiamin- und Histamin-Cu<sup>2+</sup>-Serinat-Systeme<sup>[16]</sup> – letzteres koordiniert glycin-ähnlich – die ungefähren Konstanten  $\log X$  oder

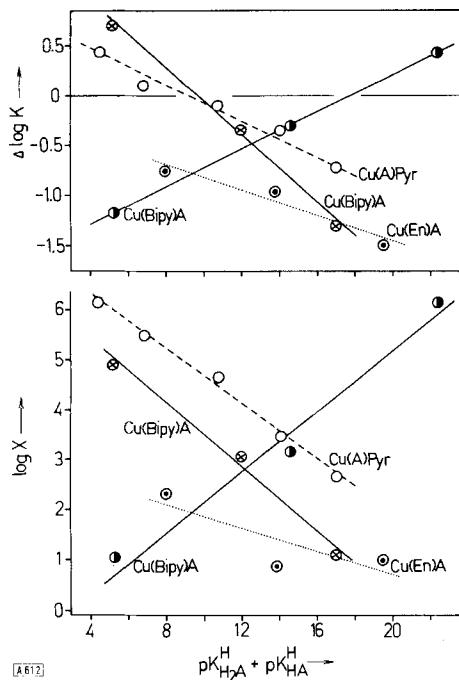


Abb. 2. Beziehung zwischen  $\Delta \log K$  (oben) sowie  $\log X$  (unten) und  $pK_{H2A} + pK_{HA}$  für die ternären Komplexe Cu(A)Pyr, wobei A = 2,2'-Bipyridyl, 4-(2'-Pyridyl)imidazol, 2-Picolylamin, 4-Aminomethylimidazol oder Äthyldiamin (in der Abbildung von links nach rechts) und Pyr = Brenzcatechinat (○; vgl. Tabelle 2) [40], für Cu(Bipy)A, wobei A = Oxalat, Glycinat oder Äthyldiamin und Bipy = 2,2'-Bipyridyl (⊗) [23, 39], für Cu(En)A, wobei A = Malonat, β-Alaninat oder 1,3-Diaminopropan und En = Äthyldiamin (●) [31] und für Cu(Bipy)A, wobei A = 1,2-Diaminobenzol,  $\alpha$ -Aminophenol oder Brenzcatechinat (◐) [23, 48a].

Tabelle 3. Stabilitätsvergleich einiger repräsentativer ternärer  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe ( $I = 0.1$ ;  $25^\circ\text{C}$ ).

A	Ligand B	$\Delta \log K$	$(\log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}})$	$(\log K_{\text{CuB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}})$	$(\log K_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuAB}_2}^{\text{Cu}})$	$(\log K_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}})$	$\log X$	Lit.
Bipy	Pyr	+0.43	2.40	2.89	2.83	3.32	6.15	[23]
Bipy	Ox	+0.7	2.40	1.24	3.10	1.90	4.9	[39]
Bipy	Gly	-0.35	2.40	1.35	2.05	1.00	3.05	[23]
Bipy	En	-1.29	2.40	1.28	1.11	-0.01	1.10	[23]
En	Pyr	-0.76	1.28	2.89	0.52	2.13	2.65	[40]
En	Ox	-0.79	1.28	1.24	0.49	0.45	0.94	[31]
En	Gly	-0.80	1.28	1.35	0.48	0.55	1.03	[31]
En	Men	-1.26	1.38	1.45	0.12	0.19	0.31	[31] [a]
En	Ida	-2.3	1.51	5.03	-0.8	2.7	1.9	[38] [b]
Phen	Pyr	+0.35	2.50	2.89	2.85	3.24	6.09	[43]
Phen	Tir	-0.09	2.50	3.14	2.41	3.05	5.46	[43]
Phen	Dhns	+0.82	2.50	3.82	3.32	3.64	6.96	[43]
Statistische Werte:		-0.9	(1.2)	(1.2)	0.3	0.3	0.6	[c]

[a] Berechnet aus den Resultaten von Näsänen und Koskinen wie in [31] beschrieben.

[b] Diese Werte wurden bei  $30^\circ\text{C}$  bestimmt.

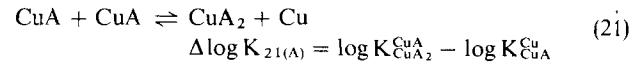
[c] Vgl. Abschnitt 2.1 und 2.7 sowie die Fußnote [\*\*] auf S. 392.

$\Delta \log K$  für das Histamin- $\text{Cu}^{2+}$ -Oxalat-System erhalten. Im allgemeinen ist es von Vorteil,  $\log X$  für eine Abschätzung zu verwenden, da hier die Unterschiede ausgeprägter sind. Selbstverständlich lassen sich mit  $\log X$  und den tabellierten Daten<sup>[15]</sup> der binären Komplexe sämtliche Daten für das entsprechende ternäre System berechnen. Die Methode erscheint besonders wertvoll für die Abschätzung der Stabilitäten ternärer Komplexe, die nicht  $\text{Cu}^{2+}$ , sondern andere Metallionen enthalten, da in diesen Fällen bis jetzt noch nicht viele Konstanten bestimmt worden sind<sup>[8, 16, 58, 59]</sup>. Auf solche Weise abgeschätzte Konstanten führen sicherlich zu zuverlässigeren Schlüssen als der einfache Gebrauch statistischer Werte.

## 2.7. Schlußfolgerungen

Unter den in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 erwähnten – die Bildung ternärer Komplexe begünstigenden – Faktoren ist die Ausbildung von  $\pi$ -Bindungen der wirksamste, da hier sogar positive Werte für  $\Delta \log K$  erreicht werden.

Die Daten von Tabelle 3 zeigen ganz allgemein, daß der größte Beitrag an  $\log X$  von jenem Liganden herröhrt, zwischen dessen 1:1- und 1:2-Komplex die größte Stabilitätsdifferenz besteht<sup>[23]</sup>. Diese Differenz [Gl. (21)] spiegelt die Stabilität



von CuA (bzw. entsprechend von CuB) gegen „Disproportionierung“ wider<sup>[1]</sup>. Der Zusammenhang zwischen Gl. (12) und (13) und Gl. (21) ist offensichtlich. Die Verbindung zwischen  $\Delta \log K$  [Gl. (12)] und  $\log X$  [Gl. (11)] ist in Gl. (22) angegeben<sup>[21]</sup>. Der statistisch zu erwartende Wert für den Ausdruck  $\log X - 2\Delta \log K$  ist 2.4 (vgl. Abschnitt 2.1), und somit gilt  $\Delta \log K_{21(A)} - 1/2(\log X - 2\Delta \log K) - 1.2$  (vgl. die Fußnote <sup>[\*\*]</sup> auf S. 392). Dieser Wert entspricht tatsächlich vielen Befunden an Komplexen mit einfachen nicht-„aromatischen“ Liganden (vgl. Tabelle 3 und <sup>[15]</sup>). Außerdem ist festzuhalten, daß die Differenz [vgl. Gl. (23)] der beiden Terme auf der rechten Seite von Gl. (22) gleich derjenigen der beiden Terme auf der rechten Seite von Gl. (11) ist.

$$\log X - 2\Delta \log K = (\log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}) + (\log K_{\text{CuB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}}) \quad (22)$$

$$(\log K_{\text{CuA}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}) - (\log K_{\text{CuB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}}) = (\log K_{\text{CuBA}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuA}_2}^{\text{Cu}}) - (\log K_{\text{CuAB}}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{CuB}_2}^{\text{Cu}}) \quad (23)$$

[\*] Hier liegt der tiefere Grund für die Regel (vgl. Abschnitt 2.3), daß ternäre Chelate, die einen 5- und einen 6-gliedrigen Ring enthalten, normalerweise stabiler sind als die entsprechenden 5,5- oder 6,6-gliedrigen Komplexe. Gewöhnlich ist  $\Delta \log K_{21(A)}$  für 6-gliedrige binäre Chelate negativer als für 5-gliedrige.

Betrachtet man somit die Stabilitätsdifferenzen zwischen den 1:1- und 1:2-Cu<sup>2+</sup>-Komplexen der Liganden A und B, und stellt man zusätzlich die in den Abschnitten 2.2 bis 2.4 angeführten Faktoren mit in Rechnung, so kann man versuchsweise die Frage nach der Bildungstendenz des ternären Komplexes CuAB beantworten. Um ein Gefühl für die Konzentrationen der in einem ternären System vorhandenen Partikeln zu entwickeln, sind in Abbildung 3 drei Beispiele mit repräsentativen Stabilitäten von CuAB dargestellt. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, daß z. B. die Konzentration ternärer Komplexe der Art 2,2'-Bipyridyl-Cu<sup>2+</sup>- $\alpha$ -Aminoacetat etwa 94 % der totalen Cu<sup>2+</sup>-Konzentration erreicht, während die binären Komplexe der Art Cu<sup>2+</sup>- $\alpha$ -Aminoacetat im entsprechenden binären System nur etwa 67 % erreichen<sup>[60]</sup>. So sind im binären System die Konzentrationen an Cu<sup>2+</sup> und an 1:2-Komplex noch relativ hoch (jeweils etwa 16 %), während im gemischten Ligandensystem der ternäre Komplex sehr stark dominiert.

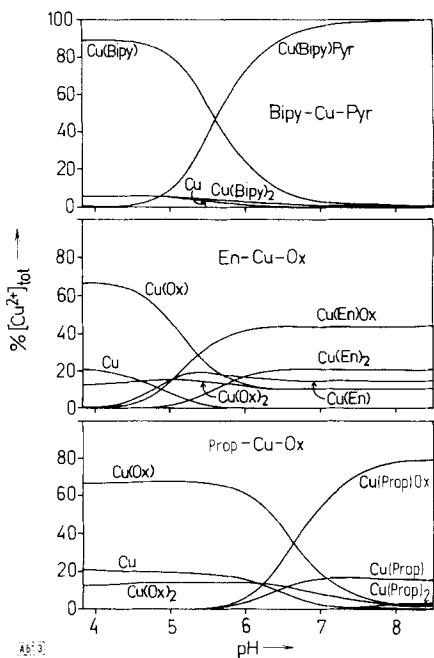


Abb. 3. Abhängigkeit der Konzentration (dargestellt als Prozentsatz von  $[\text{Cu}^{2+}]_{\text{tot}}$ ) von pH für die verschiedenen Partikeln in einer wäßrigen Lösung ( $I = 0.1$ ;  $25^\circ\text{C}$ ) von  $\text{Cu}^{2+}$ , 2,2'-Bipyridyl (Bipy) und Brenzcatechinat (Pyr) [oberer Teil: vgl. das erste System von Tabelle 2;  $\text{Cu}(\text{Pyr})$  erreicht seine maximale Konzentration bei  $\text{pH} = 6$  mit 1.2 %; die Konzentration von  $\text{Cu}(\text{Pyr})_2^-$  ist kleiner als 0.1 % bei  $\text{pH} < 8.5$ ], von  $\text{Cu}^{2+}$ , Äthylendiamin (En) und Oxalat (Ox) [mittlerer Teil: vgl. Gl. (14) und (16)] sowie von  $\text{Cu}^{2+}$ , 1,3-Diaminopropan (Prop) und Oxalat [unterer Teil: vgl. Tabelle 1]. Sämtliche Daten wurden mit den in der Literatur angegebenen Konstanten (Bipy/Pyr [23], En/Ox [31], Prop/Ox [31]) für Reagenskonzentrationen von  $10^{-3}\text{ M}$  berechnet; die Hydrolyse wurde bei den Rechnungen vernachlässigt.

Eingedenk der diskutierten Faktoren beginnt man zu verstehen, weshalb selbst sogenannte „einfache“ binäre  $\text{Cu}^{2+}$ -Systeme

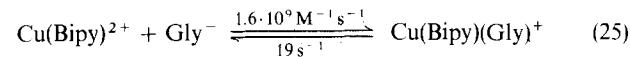
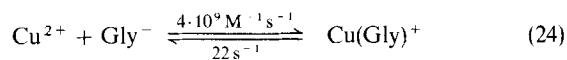
Tabelle 4. Gleichgewichtskonstanten von binären  $\text{Cu}^{2+}$ -Peptid- und ternären 2,2'-Bipyridyl- $\text{Cu}^{2+}$ -Peptid-Systemen ( $I = 0.1$ ;  $25^\circ\text{C}$ ).

Nr.	Ligand (L)	$\text{pK}_{\text{H,L}}^{\text{I}}$	$\log K_{\text{CuL}}^{\text{I}}$	$\text{pK}_{\text{CuL}}^{\text{H}}$	$\text{pK}_{\text{Cu(L-1)H}}^{\text{H}}$	$\text{pK}_{\text{Cu(L-2)H}}^{\text{H}}$	$\log K_{\text{Cu(Bipy)L}}^{\text{Bipy}}$	$\text{pK}_{\text{Cu(Bipy)L}}^{\text{H}}$	$\Delta \log K$
1	Glycinamid [50]	8.04	5.40	7.01			5.01	7.71	-0.39
2	Diglycin [30, 48b] [a]	8.15	5.55	3.99			5.09	7.77	-0.46
3	Diglycinamid [30]	7.91	5.05	5.10	7.29		4.92	$\approx 7.4$	-0.13
4	Triglycin [30] [b]	7.96	5.24	5.22	6.60		4.87	8.17	-0.37
5	Tetraglycin [30] [c]	7.97	5.08	5.50	6.89	9.29	4.86	$\approx 8.5$	-0.22
6	Glycyl-L-leucin [48b, 65] [d]	8.28	5.89	4.76			5.75	8.58	-0.14
7	L-Leucylglycin [48b, 65] [e]	8.10	4.8	3.3			4.13	6.33	-0.7

[a]  $\text{pK}_{\text{H,L}}^{\text{I}} = 3.11$ ; [b]  $\text{pK}_{\text{H,L}}^{\text{I}} = 3.27$ ; [c]  $\text{pK}_{\text{H,L}}^{\text{I}} = 3.24$ ; [d]  $\text{pK}_{\text{H,L}}^{\text{I}} = 3.13$ ; [e]  $\text{pK}_{\text{H,L}}^{\text{I}} = 3.05$ .

mei ziemlich kompliziert sein können. So ist z. B. der  $\text{Cu}^{2+}$ -Histidin-1:2-Komplex tatsächlich ein „verkappter“ ternärer Komplex, d. h. ein Histidin-Ligand ist in der quadratischen Koordinationssphäre von  $\text{Cu}^{2+}$  histamin-ähnlich gebunden, der andere aber glycin-ähnlich<sup>[18, 21, 61]</sup>. Ebenso befinden sich in der quadratischen Ebene um das  $\text{Cu}^{2+}$  im entsprechenden S-Methylcystein-1:2-Komplex zwei N-, ein O- und ein S-Atom<sup>[62]</sup>.

Schließlich wirft die Existenz positiver  $\Delta \log K$ -Werte die Frage auf, ob die erhöhte Stabilität das Ergebnis einer vergrößerten Komplexbildungsgeschwindigkeit oder einer verkleinerten Dissoziationsgeschwindigkeit ist. Bis jetzt kann hierauf noch keine eindeutige Antwort gegeben werden, da es noch nicht möglich war  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$ -O-Donor-Systeme zu studieren, einige Schlüsse können jedoch aus den Resultaten von Gl. (24) und (25) gezogen werden<sup>[28]</sup>. Da die Ladungen der sich entsprechenden Partikeln gleich sind und die Zerfallskonstanten ähnlich, lassen sich die Bildungskonstanten direkt vergleichen, wenn man diejenige von Gl. (24) mit dem statistischen Faktor von  $1/8$  (vgl. Abschnitt 2.1) „korrigiert“. Danach ergibt sich für die Bildungsgeschwindigkeit des ternären Komplexes ein zusätzlicher Faktor von etwa 3. Entsprechende Resultate erhält man für das 2,2'-Bipyridyl- $\text{Cu}^{2+}$ -Alaninat-System<sup>[63, 64]</sup>.



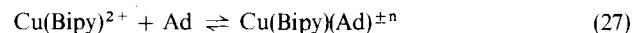
### 3. Strukturelle Aspekte

#### 3.1. Verdrängung von Ligandgruppen

Die Verdrängung koordinierter Ligandgruppen während der Bildung eines ternären Komplexes ist recht häufig [z. B. Gl. (19) und (20)]. Es ist jedoch wichtig sich zu vergegenwärtigen, daß eine solche Verdrängung die Eigenschaften eines Systems drastisch verändern kann. Ein Beispiel hierfür findet sich in Tabelle 4, wo binäre  $\text{Cu}^{2+}$ -Peptid-Komplexe mit ternären 2,2'-Bipyridyl- $\text{Cu}^{2+}$ -Peptid-Komplexen verglichen werden<sup>[30]</sup>. Die Deprotonierung der ersten Amidgruppe findet bei den binären Komplexen – der Systeme 1 bis 5 – im pH-Bereich 4 bis 7 statt, während bei allen entsprechenden ternären Komplexen das Proton bei  $\text{pH} \approx 8$  freigesetzt wird. Hinzu kommt noch, daß bei allen ternären Systemen nur die erste Amidgruppe deprotoniert wird, während bei den geeigneten binären Systemen bis zu drei Amidgruppen deprotoniert werden (betrifft Strukturen vgl. <sup>[30]</sup>)<sup>[8]</sup>. Diese Unterschiede gehen auf die Koordination von 2,2'-Bipyridyl zurück, die zu nur noch zwei verfügbaren Koordinationsstellen für das Peptid am  $\text{Cu}^{2+}$  führt (dies sollte auch die Art der Hydrolyse von Peptiden beeinflussen).

Im Gegensatz dazu ist die anfängliche Komplexbildung zwischen  $\text{Cu}^{2+}$ , der endständigen Aminogruppe und dem Sauerstoffatom der benachbarten Amidgruppe unabhängig von den potentiellen Haftstellen in der Seitenkette (z. B.  $\text{R} = \text{H}$  oder  $\text{R} = \text{-gycylglycylglycyl}$ ), da diese Stellen aus räumlichen Gründen von der Koordination ausgeschlossen sind. In Übereinstimmung hiermit liegen die beobachteten  $\Delta \log K$ -Werte (Tabelle 4) in der für N/O-Liganden (vgl. Abb. 1) erwarteten Größenordnung. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß eine raumerfüllende Gruppe, wie sie im Leucylrest vorhanden ist (vgl. Systeme Nr. 6 und 7), im Peptid sterische Spannungen erzeugt und damit einen beträchtlichen Einfluß auf den anfäng-

dukte, deren Stabilitätskonstanten  $K_{\text{CT}}$  – entsprechend Gl. (26) und (27) – anhand der auftretenden Absorption bestimmt werden können<sup>[70]</sup>. Die Daten von Tabelle 5 zeigen, daß die binären Charge-Transfer-Addukte und dasjenige in  $\text{Cu}(\text{Bipy})(\text{Adenosin})^{2+}$  von vergleichbarer Stabilität sind, während die Addukte aus  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  und  $\text{AMP}^{2-}$  oder  $\text{ATP}^{4-}$  wesentlich stabiler sind.



Ad = Adenosin,  $\text{AMP}^{2-}$  oder  $\text{ATP}^{4-}$

Tabelle 5. Stabilitätskonstanten von Charge-Transfer-Addukten ( $\log K_{\text{CT}}$ ) [70] aus 2,2'-Bipyridyl oder  $\text{Cu}(2,2'\text{-Bipyridyl})^{2+}$  und den Purinheiten in Adenosin und seinen Nucleotiden [a].

System	$\log K_{\text{CT}}$	$\log K_{\text{Cu}(\text{Bipy})_{(\text{NP})}}^{\text{Cu}(\text{Bipy})_{(\text{NP})}}$	$\log K_{\text{Cu}(\text{Bipy})_{(\text{NP})}}^{\text{C}_6^{\text{u}}(\text{NP})}$	$\Delta \log K$
Bipy + Adenosin	$1.36 \pm 0.06$			
Bipy + $\text{AMP}^{2-}$	$1.41 \pm 0.09$			
Bipy + $\text{ATP}^{4-}$	$0.91 \pm 0.22$			
$\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+} + \text{Adenosin}$	$1.52 \pm 0.04$			
$\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+} + \text{AMP}^{2-}$	$3.78 \pm 0.27$	$3.72 [b]$	$3.22 [b]$	$+0.50$
$\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+} + \text{ATP}^{4-}$	$6.96 \pm 0.25$	$6.91$	$6.38$	$+0.53$

[a] Die entsprechenden – potentiometrisch bestimmten – Stabilitätskonstanten der ternären ( $\log K_{\text{Cu}(\text{Bipy})_{(\text{NP})}}^{\text{Cu}(\text{Bipy})_{(\text{NP})}}$ ) sowie auch der binären ( $\log K_{\text{C}_6^{\text{u}}(\text{NP})}^{\text{u}}$ ) Komplexe sind zum Vergleich angegeben [27]. Im allgemeinen gelten die Daten für wässrige Lösungen bei 25°C. NP =  $\text{AMP}^{2-}$  oder  $\text{ATP}^{4-}$

[b] Lösungsmittel: Wasser mit 10% Dioxan.

lichen Komplex sowie auch auf die Deprotonierung der Amidgruppe ausübt. Es muß wohl kaum noch betont werden, daß alle beschriebenen Effekte einen großen Einfluß auf die Konzentration der einzelnen Komplexe haben (vgl. die Abbildungen in [8] und [30]).

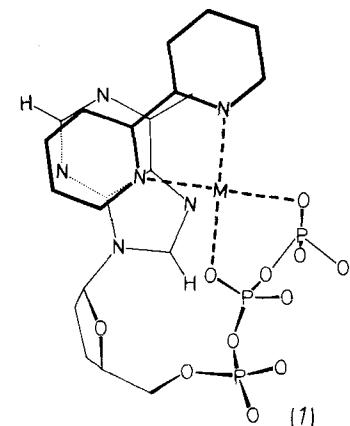
Die strukturellen Veränderungen, die die Bildung eines gemischten Komplexes hervorrufen kann, werden auch aus folgendem Beispiel deutlich. Im  $\text{Cu}(\text{ATP})^{2-}$ -Komplex koordiniert das Metallion an N-7 vom Adeninrest und an die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Phosphatgruppen unter Bildung eines Makrochelats<sup>[66, 67]</sup>. Durch die Ausbildung des ternären Komplexes  $\text{Cu}(\text{Bipy})(\text{ATP})^{2-}$  wird nun der Adeninrest aus der Koordinationssphäre verdrängt<sup>[27, 68]</sup>. Analoges gilt für die ternären 2,2'-Bipyridyl-Cu<sup>2+</sup>-Nucleotid-Komplexe mit ITP, GTP, UTP und TTP, wie sich aus dem Deprotonierungsverhalten der Basenteile ergibt<sup>[69]</sup>: freies Nucleotid,  $\text{pK}_A \approx 9.5$ ;  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplex,  $\text{pK}_A \approx 7.7$ ; ternärer  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplex,  $\text{pK}_A \approx 9.0$ . Wird die Koordination der Basen verhindert, so erfolgt die Deprotonierung bei etwa gleichem pH-Wert wie für das nicht komplexgebundene Nucleotid, während bei den binären Komplexen – wo die Purin- und Pyrimidinreste an der Komplexbildung beteiligt sind – die Acidifizierung beträchtlich ist.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, daß durch die Bildung von gemischten Komplexen, unter Beteiligung von Liganden, die insgesamt mehr Haftstellen aufweisen als notwendig sind, um die Koordinationssphäre des Metallions zu sättigen, spezielle Eigenschaften stipuliert werden können. Hierzu gehören z. B. protonierte Partikeln, die in keinem der entsprechenden binären Systeme entstehen<sup>[8]</sup>.

### 3.2. Charge-Transfer-Wechselwirkungen zwischen den beiden Liganden eines ternären Komplexes

Der Adeninteil von Adenosin, AMP oder ATP bildet mit 2,2'-Bipyridyl bzw.  $\text{Cu}(2,2'\text{-Bipyridyl})^{2+}$  Charge-Transfer-Ad-

dukte, deren Stabilitätskonstanten  $K_{\text{CT}}$  – entsprechend Gl. (26) und (27) – anhand der auftretenden Absorption bestimmt werden können<sup>[70]</sup>. Die Daten von Tabelle 5 zeigen, daß die binären Charge-Transfer-Addukte und dasjenige in  $\text{Cu}(\text{Bipy})(\text{Adenosin})^{2+}$  von vergleichbarer Stabilität sind, während die Addukte aus  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  und  $\text{AMP}^{2-}$  oder  $\text{ATP}^{4-}$  wesentlich stabiler sind.



Es ist hierbei zu bemerken, daß die positiven  $\Delta \log K$ -Werte (vgl. Tabelle 5) sehr wahrscheinlich nicht von der direkten Wechselwirkung zwischen den beiden Liganden im ternären Komplex herrühren. Diese Werte liegen in der Größenordnung, wie man sie aufgrund der Resultate von Abschnitt 2.4 und Abbildung 1 erwartet.

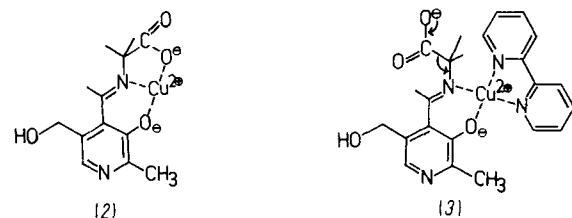
Ähnliche Charge-Transfer-Wechselwirkungen wurden auch mit Inosin<sup>[68, 70]</sup> und Guanosin<sup>[71]</sup> bzw. ihren Nucleotiden beobachtet. Dies gilt ebenso für das Tryptophan-M<sup>2+</sup>-ATP-System<sup>[72]</sup>. Die Tragweite der Befunde im Hinblick auf biologische Systeme ist offensichtlich.

Neben den hier im Mittelpunkt stehenden Problemen verdient ein weiterer Punkt Beachtung: Die Stabilitätskonstante des binären  $\text{Cu}(\text{Adenosin})^{2+}$ -Komplexes ist  $\log K_{\text{Cu}(\text{Ad})}^{\text{Cu}} = 0.70^{[73]}$  ( $0.84^{[67]}$ ), d. h. sie ist kleiner als diejenige des Charge-Transfer-Adduktes aus  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  und Adenosin (Tabelle 5). Dies fällt auf, denn obwohl im letztgenannten Fall  $\text{Cu}^{2+}$  aus sterischen Gründen nicht direkt an den Adeninrest koordinieren kann, handelt es sich um einen ternären Komplex, der die hervorstechende Eigenschaft besitzt, daß ein „ungesättigtes“ Metallion in einer bestimmten Position gehalten wird.

## 4. Reaktivität ternärer $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe

### 4.1. Veränderung der Reaktivität durch strukturelle Effekte

Daß sich strukturelle Veränderungen auf die Geschwindigkeit und die Spezifität einer Reaktion auswirken, ist zu erwarten. So wird z. B. die reaktive Spezies für die Decarboxylierung von „Pyridoxylidenalanin“ durch Bildung eines ternären Komplexes erzeugt<sup>[5, 74]</sup>. Das  $\text{Cu}^{2+}$ -1:1-Chelat von Pyridoxyliden-



alanin (Struktur (2)) decarboxyliert nicht ohne weiteres, da die dazu notwendige Elektronenverschiebung in der Carboxylatgruppe durch das koordinierte Metallion behindert wird. Wenn jedoch die am  $\text{Cu}^{2+}$  verfügbaren Koordinationsstellen durch vorhergehende Komplexbildung mit 2,2'-Bipyridyl auf zwei beschränkt werden, so läuft in der nun nur noch zweifach gebundenen Schiffschen Base die Decarboxylierung ab; sie wird durch den elektronensaugenden Effekt des koordinierten Metallions – in der in Struktur (3) angedeuteten Weise – begünstigt.

Hingegen zeigt das folgende Beispiel die Hemmung einer Reaktion, wobei das Entstehen der reaktiven Spezies durch Bildung eines gemischten Komplexes unterdrückt wird. Aus Abbildung 4 geht hervor, daß die Dephosphorylierung von ATP im ternären Komplex  $\text{Cu}(\text{Bipy})(\text{ATP})^{2-}$  – verglichen mit der im binären Komplex  $\text{Cu}(\text{ATP})^{2-}$  – unbedeutend ist. Ja, im pH-Bereich  $< 7$  ist sogar freies ATP empfindlicher gegen Hydrolyse als im gemischten Komplex gebundenes ATP<sup>[75]</sup>. In diesem ternären Komplex kann sich der Adeninteil – d. h. N-7<sup>[66, 67]</sup> – nicht mehr an der Komplexbildung beteiligen (vgl. Abschnitte 3.1 und 3.2)<sup>[27, 68, 70]</sup>, während im binären  $\text{Cu}(\text{ATP})^{2-}$  die reaktive Spezies durch Ausbildung eines Makrochelates erzeugt wird<sup>[75, 76]</sup>. Mit dieser Interpretation stimmt die relative Stabilität von  $\text{Cu}(\text{CTP})^{2-}$  überein, da hier die Base-Metallion-Wechselwirkung unbedeutend ist; das gleiche gilt für  $\text{Cu}(\text{CDP})^{2-}$ . ADP, ITP, IDP, GTP und GDP können durch Bildung eines ternären Komplexes ebenfalls stabilisiert werden<sup>[75, 77]</sup>. Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf den Transport hydrolyse-empfindlicher Phosphate in biologischen Systemen interessant.

Durch die Bildung gemischter Komplexe läßt sich auch die Art der Reaktionsprodukte beeinflussen. So führt die Oxidation von Ascorbinsäure zu Dehydroascorbinsäure mit  $\text{O}_2$

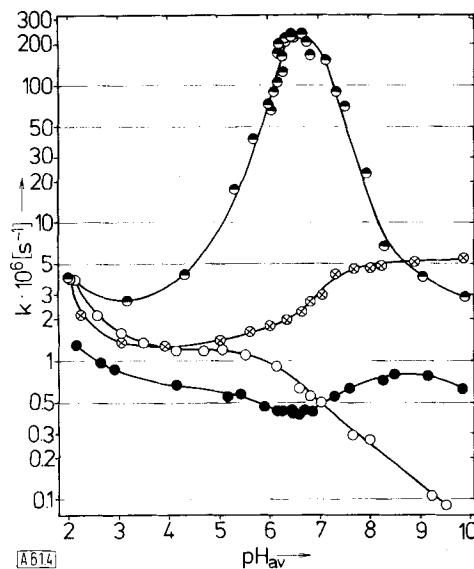


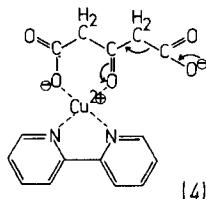
Abb. 4. Dephosphorylierung von ATP – charakterisiert als Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung – unter verschiedenen Bedingungen in Abhängigkeit vom pH: ATP allein (○), ATP in der Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$  (●) oder von  $\text{Cu}^{2+}$  und 2,2'-Bipyridyl (●). Zum Vergleich ist die Hydrolyse von CTP in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$  ebenfalls dargestellt (○). Konzentration der Reagenzien  $10^{-3}$  M; I = 0.1,  $\text{NaClO}_4$ ;  $50^\circ\text{C}$  [75].

in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$  zu  $\text{H}_2\text{O}_2$ , während mit  $\text{Cu}^{2+}$ -Chelaten als Katalysatoren  $\text{H}_2\text{O}$  gebildet wird. Beide Reaktionen verlaufen über Komplexe höherer Ordnung<sup>[5, 78]</sup>. Des weiteren gibt es eine gewisse Selektivität bei der Hydrolyse von Aminosäureestern, die auf einer stereoselektiven Wechselwirkung von optisch aktiven Aminosäuren mit  $\text{Cu}(\text{L}-\text{Valin}-\text{N}-\text{monoacetat})$  beruht. Die Hydrolysegeschwindigkeit von Leucin- und Phenylalanin-methylestern im ternären Komplex  $\text{L}-\text{Valin}-\text{N}-\text{monoacetat}-\text{Cu}^{2+}$ -Ester ist für den D-Aminosäureester größer als für das L-Isomer<sup>[79]</sup>.

### 4.2. Veränderung der Reaktivität durch elektronische Effekte

Ein derartiger Einfluß ist ebenfalls zu erwarten, z. B. aufgrund einer vergrößerten Tendenz zur Bildung eines reaktiven Zwischenproduktes. So wird die Geschwindigkeit der metallionen-katalysierten Decarboxylierung von Acetondicarboxylat, Oxalacetat oder Dimethyloxalacetat durch die Koordination des Metallions an ein aromatisches Amin erhöht<sup>[80]</sup>, während keine Beschleunigung bzw. sogar eine Hemmung der Katalyse mit aliphatischen Aminen<sup>[81]</sup> oder anionischen O-Donorliganden zu beobachten ist<sup>[82]</sup>. Unter dem Aspekt von Abschnitt 2.4 erscheint dies verständlich: So betragen z. B. die Geschwindigkeitskonstanten,  $k_{\text{kat}}$ , für die  $\text{Cu}^{2+}$ -katalysierte Decarboxylierung von Acetondicarboxylat<sup>[80]</sup> mit und ohne 2,2'-Bipyridyl  $48$  und  $24 \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , d. h. durch Bildung des ternären Komplexes erhöht sich die Geschwindigkeit um einen Faktor von zwei. Dies entspricht genau dem Stabilitätszuwachs im 2,2'-Bipyridyl- $\text{Cu}^{2+}$ -Malonat-System:  $\Delta \log K = \log K_{\text{Cu}(\text{Bipy})(\text{Mal})}^{\text{Cu}} - \log K_{\text{Cu}(\text{Mal})}^{\text{Cu}} = 5.37 - 5.10 = +0.27^{[23]}$ , d. h. also ebenfalls um einen Faktor von etwa zwei. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Resultaten ist offensichtlich: Der Übergangszustand (4) gleicht der Struktur des Malonats<sup>[\*]</sup>.

[\*] Die lineare Beziehung zwischen der Stabilität binärer Metall(II)-Malonat-1:1-Komplexe ( $\log K_M$ ) und der Decarboxylierungsgeschwindigkeit ( $\log k$ ) von Acetondicarboxylat ist bereits seit langem bekannt [83]. Die entsprechende Beziehung gilt auch für Oxalat und Oxalacetat [84].



[4]

Ähnlich wird auch die Hydrolyse von Diisopropyl-fluorophosphat oder von Isopropyl-fluoromethylphosphonat durch  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe katalysiert, unter denen  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  besonders wirksam ist, während  $\text{Cu}(\text{Bipy})_2^{2+}$  inaktiv ist. Daß  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  – verglichen mit z. B.  $\text{Cu}(\text{Glycinat})^+$  – sich als besonders guter Katalysator erweist<sup>[85]</sup>, erscheint unter dem Aspekt der Bildung ternärer Komplexe und im Licht von Abschnitt 2.4 als sehr plausibel. Dazu kommt noch, daß die Komplexe mit L-Histidin, 1,10-Phenanthrolin und Imidazol ebenfalls bessere Katalysatoren sind als jener mit Glycinat<sup>[85]</sup>.

Ein weiteres Beispiel ist die  $\text{Cu}^{2+}$ -katalysierte Disproportionierung von  $\text{H}_2\text{O}_2$ , welche nicht nur vom Sättigungsgrad der Koordinationssphäre des Metallions abhängt – d. h. z. B. die Aktivität nimmt ab in der Reihe der  $\text{Cu}^{2+}$ -Chelate von Äthylendiamin > Diäthylentriamin > Triäthylentetramin – sondern ebenso von der Art des an  $\text{Cu}^{2+}$  gebundenen Liganden. So nimmt z. B. innerhalb der folgenden Reihe von  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen mit zweizähnigen Liganden die Aktivität bei gleichem pH ab: 2,2'-Bipyridyl > Äthylendiamin > Glycinat > Diphosphat<sup>[17]</sup>. Dazu kommt noch, daß für  $\text{Cu}^{2+}$  und  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  (= K) als Katalysatoren das gleiche Geschwindigkeitsgesetz gilt, d. h.  $d[\text{O}_2]/dt = k[\text{K}][\text{H}_2\text{O}_2]^2/[\text{H}^+]$ , was die Benutzung desselben Reaktionsweges nahelegt. Bemerkenswerterweise ist nun  $\text{Cu}(\text{Bipy})^{2+}$  der um einen Faktor von ca. 50 wirksamere Katalysator:  $k_{\text{Cu}} = 1.15 \cdot 10^{-6} \text{ M s}^{-1}$  und  $k_{\text{Cu}(\text{Bipy})} = 5.44 \cdot 10^{-5} \text{ M s}^{-1}$ <sup>[186]</sup>. Sicherlich kann diese Beobachtung nicht allein durch eine erhöhte Bildungstendenz von  $\text{Cu}^{2+}$ -Peroxokomplexen in Gegenwart von 2,2'-Bipyridyl erklärt werden; in diesem Fall muß zusätzlich ein erleichterter Elektronentransfer in den während der Reaktion auftretenden 2,2'-Bipyridyl- $\text{Cu}^{2+}$ -Peroxo-Spezies angenommen werden.

## 5. Allgemeine Schlüssefolgerungen

Die treibenden Faktoren, die zur Bildung von ternären  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen führen, sind 1. statistische Gründe, 2. die Ladungsneutralisation in gemischten Komplexen, 3. sterische Effekte und 4. elektronische Effekte, d. h. die Bildung von  $\pi$ -Bindungen (Abschnitte 2.1 bis 2.4). Dieselben Faktoren gelten sicherlich auch für Komplexe höherer Ordnung mit anderen Übergangsmetallionen – wie  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$  –, während für jene Komplexe, die Ionen wie  $\text{Mg}^{2+}$  oder  $\text{Ca}^{2+}$  enthalten, wahrscheinlich nur die Punkte 1 bis 3 wichtig sind<sup>[8, 58]</sup>. Eine direkte Wechselwirkung zwischen den beiden Liganden eines ternären Komplexes und damit verbunden eine mögliche Stabilitäts erhöhung (Abschnitt 2.5) ist mit allen Metallionen möglich, die solche Partikeln bilden. Die Hinweise in den Abschnitten 2.6 und 2.7 können zudem bei der Abschätzung der Stabilität von ternären Komplexen aller Arten von Metallionen nützlich sein.

Daß sich zwei verschiedene Liganden, die sich in der Koordinationssphäre des gleichen Metallions befinden, gegenseitig beeinflussen, folgt aus den Stabilitätsuntersuchungen an ternären

Komplexen ganz eindeutig. Dieser Einfluß kann zu bestimmten strukturellen Gegebenheiten (Abschnitt 3) führen, wie auch zu ausgeprägten Effekten in der Reaktivität (Abschnitt 4) solcher Systeme; auf diese Weise können sehr subtile Veränderungen herbeigeführt werden. Es ist sicher kein Zufall, daß in der Natur derartige Komplexe höherer Ordnung zur Erreichung bestimmter Verhältnisse und Reaktionen dienen, wie das Beispiel der Enzym-Metallion-Substrat-Komplexe zeigt.

*Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bin ich für die gewährte Unterstützung dankbar.*

Eingegangen am 8. August 1974 [A 61]

- [1] Y. Marcus u. I. Eliezer, *Coord. Chem. Rev.* 4, 273 (1969).
- [2] H. Sigel, *Chimia* 21, 489 (1967).
- [3] A. T. Pilipenko u. M. M. Tananaiko, *Zh. Anal. Khim.* 28, 745 (1973). vgl. *Chem. Abstr.* 79, 26723u (1973), enthält 502 Lit.; V. P. R. Rao u. Y. Anjaneyulu, *Mikrochim. Acta* 1973, 481 (1973); R. F. Sieck u. C. V. Banks, *Anal. Chem.* 44, 2307 (1972); J. E. Chester, R. M. Dagnall u. T. S. West, *Talanta* 17, 13 (1970); A. K. Babko, *ibid.* 15, 721, 735 (1968).
- [4] D. S. Sigman u. C. T. Jorgensen, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 1724 (1972); R. Breslow u. M. Schrim, *ibid.* 93, 4960 (1971); R. Breslow, *Advan. Chem. Ser.* 100, 21 (1971).
- [5] A. E. Martell: *Artificial Enzymes*, in [6], Bd. 2 (1973), S. 207.
- [6] H. Sigel: *Metal Ions in Biological Systems*, Bd. 1. Marcel Dekker, New York 1973.
- [7] D. D. Perrin u. R. P. Agarwal: *Multimetal-Multiligand Equilibria: A Model for Biological Systems*, in [6], Bd. 2 (1973), S. 167.
- [8] H. Sigel: *Structural Aspects of Mixed-Ligand Complex Formation in Solution*, in [6], Bd. 2 (1973), S. 63.
- [9] H. Sigel, *Proc. 3rd Symp. Coord. Chem.*, Bd. I (1970), S. 191; Bd. II (1971), S. 241.
- [10] H. Sigel u. D. B. McCormick, *Accounts Chem. Res.* 3, 201 (1970).
- [11] H. J. Kolb u. H. Kolb, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 354, 331 (1973); T. Nowak, A. S. Mildvan u. G. L. Kenyon, *Biochemistry* 12, 1690 (1973); K. J. Schray u. A. S. Mildvan, *J. Biol. Chem.* 247, 2034 (1972); A. S. Mildvan in P. D. Boyer: *The Enzymes, Kinetics and Mechanisms*, 3. Aufl., Bd. 2. Academic Press, New York 1970, S. 445.
- [12] Vgl. [6], Bd. 2 (1973).
- [13] V. S. Sharma u. D. L. Leussing: *Kinetic Study of the Formation of Mixed-Ligand Complexes of Biological Interest*, in [6], Bd. 2 (1973), S. 127.
- [14] Der Abstand der axialen Liganden hängt von den Donoreigenschaften der Atome, die in der quadratischen Ebene gebunden sind, ab; vgl. H. C. Freeman in J. Peisach, P. Aisen u. W. E. Blumberg: *The Biochemistry of Copper*. Academic Press, New York 1966, S. 77; H. C. Freeman, *Advan. Protein Chem.* 22, 257 (1967).
- [15] L. G. Sillén u. A. E. Martell: *Stability Constants of Metal Ion Complexes*. Spec. Publ. No. 17, The Chemical Society, London 1964; Suppl. No. 1, London 1971.
- [16] D. D. Perrin, I. G. Sayce u. V. S. Sharma, *J. Chem. Soc. A* 1967, 1755; 1968, 446; 1969, 2060.
- [17] H. Sigel, *Angew. Chem.* 81, 161 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 167 (1969).
- [18] Die einzigen Ausnahmen von dieser Regel sind die oktaedrischen 1:3- $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe mit zweizähnigen aromatischen Aminen [15], z. B. 2,2'-Bipyridyl. Ternäre  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe, die 2,2'-Bipyridyl enthalten, sind jedoch quadratisch-planar [19–21].
- [19] F. A. Walker, H. Sigel u. D. B. McCormick, *Inorg. Chem.* 11, 2756 (1972).
- [20] I. M. Procter, B. J. Hathaway u. P. G. Hodgson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 34, 3689 (1972).
- [21] R. B. Martin u. R. Prados, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 36, 1665 (1974).
- [22] V. Romano u. J. Bjerrum, *Acta Chem. Scand.* 24, 1551 (1970).
- [23] R. Griesser u. H. Sigel, *Inorg. Chem.* 9, 1238 (1970).
- [24] R. DeWitt u. J. F. Watters, *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 3810 (1954).
- [25] S. Kida, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 29, 805 (1956).
- [26] V. S. Sharma u. J. Schubert, *J. Chem. Educ.* 46, 506 (1969).
- [27] H. Sigel, K. Becker u. D. B. McCormick, *Biochim. Biophys. Acta* 148, 655 (1967).
- [28] R. F. Pasternack u. H. Sigel, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6146 (1970).
- [29] D. B. Moss, C.-T. Lin u. D. B. Rorabacher, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 5179 (1973).
- [30] H. Sigel, R. Griesser u. B. Prijs, *Z. Naturforsch.* 27b, 353 (1972).
- [31] H. Sigel, R. Caraco u. B. Prijs, *Inorg. Chem.* 13, 462 (1974).

- [32] Unter etwas anderen Bedingungen wurde  $\log X = 1.4$  [33], 1.3 [34], 1.1 [25] und 1.0 [24] gefunden.
- [33] J. I. Watters, J. Amer. Chem. Soc. 81, 1560 (1959).
- [34] W. B. Schaap u. D. L. McMasters, J. Amer. Chem. Soc. 83, 4699 (1961).
- [35] J. I. Watters u. E. D. Loughran, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4819 (1953).
- [36] G. A. L'Heureux u. A. E. Martell, J. Inorg. Nucl. Chem. 28, 481 (1966).
- [37] R. Näsänen u. M. Koskinen, Suom. Kemistilehti B 40, 108 (1967).
- [38] W. E. Bennett, J. Amer. Chem. Soc. 79, 1290 (1957).
- [39] H. Sigel, P. R. Huber u. R. F. Pasternack, Inorg. Chem. 10, 2226 (1971).
- [40] P. R. Huber, R. Griesser u. H. Sigel, Inorg. Chem. 10, 945 (1971).
- [41] P. R. Huber u. H. Sigel, Z. Naturforsch. 27b, 1319 (1972).
- [42] R. Griesser, B. Prijs u. H. Sigel, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 4, 443 (1968).
- [43] H. Sigel, P. R. Huber, R. Griesser u. B. Prijs, Inorg. Chem. 12, 1198 (1973).
- [44] S. G. Schulman, W. P. Kilroy u. H. Gershon, J. Phys. Chem. 72, 3372 (1968); S. G. Schulman u. H. Gershon, J. Inorg. Nucl. Chem. 31, 2467 (1969).
- [45] R. Griesser, B. Prijs, H. Sigel u. D. B. McCormick, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 5, 951 (1969).
- [46] H. Sigel, D. B. McCormick, R. Griesser, B. Prijs u. L. D. Wright, Biochemistry 8, 2687 (1969).
- [47] H. Sigel, R. Griesser u. D. B. McCormick, Inorg. Chim. Acta 6, 559 (1972).
- [48] a) H. Sigel u. B. Prijs, Chimia 29, 134 (1975); b) H. Sigel, Inorg. Chem. 14 (1975), im Druck.
- [49] H. Sigel u. B. Prijs, Helv. Chim. Acta 50, 2357 (1967).
- [50] H. Sigel, Angew. Chem. 80, 124 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 137 (1968).
- [51] M. Noack u. G. Gordon, J. Chem. Phys. 48, 2689 (1968); F. A. Walker u. H. Sigel, Inorg. Chem. 11, 1162 (1972).
- [52] Die *cis*-Konfiguration sollte eher von elektronischen Effekten herrühren als von einer sterischen Abstoßung der 6,6'-H-Atome in der *trans*-Anordnung; H. Sigel, Inorg. Chim. Acta 6, 195 (1972).
- [53] D. L. Leussing u. D. C. Shultz, J. Amer. Chem. Soc. 86, 4847 (1964); D. L. Leussing u. E. M. Hanna, ibid. 88, 693, 696 (1966); D. L. Leussing u. K. S. Bai, Anal. Chem. 40, 575 (1968).
- [54] M. Calvin u. K. W. Wilson, J. Amer. Chem. Soc. 67, 2003 (1945); J. Bjerrum, Chem. Rev. 46, 381 (1950); A. E. Martell u. M. Calvin: Chemistry of the Metal Chelate Compounds. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. 1952; H. Irving u. H. Rossotti, Acta Chem. Scand. 10, 72 (1956).
- [55] H. Sigel u. Th. Kaden, Helv. Chim. Acta 49, 1617 (1966).
- [56] R. Griesser, B. Prijs, H. Sigel, W. Förster, L. D. Wright u. D. B. McCormick, Biochemistry 9, 3285 (1970).
- [57] H. Sigel, J. Inorg. Nucl. Chem. 37, 507 (1975).
- [58] R. Griesser u. H. Sigel, Inorg. Chem. 10, 2229 (1971).
- [59] R. B. Martin, M. M. Petit-Ramel u. J. P. Scharff: Mixed-Ligand Metal Ion Complexes of Amino Acids and Peptides, in [6], Bd. 2 (1973), S. 1.
- [60] Vgl. Abb. 3 in [8] und Abb. 5 in [56].
- [61] E. W. Wilson, Jr., M. H. Kasperian u. R. B. Martin, J. Amer. Chem. Soc. 92, 5365 (1970); H. Sigel u. D. B. McCormick, ibid. 93, 2041 (1971).
- [62] D. B. McCormick, H. Sigel u. L. D. Wright, Biochim. Biophys. Acta 184, 318 (1969); G. Rotilio u. L. Calabrese, Arch. Biochem. Biophys. 143, 218 (1971).
- [63] R. F. Pasternack, P. R. Huber, U. M. Huber u. H. Sigel, Inorg. Chem. 11, 276 (1972).
- [64] Die kinetischen Untersuchungen über die Bildung ternärer Komplexe wurden kürzlich zusammengefaßt [13].
- [65] R. F. Pasternack, L. Gipp u. H. Sigel, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8031 (1972).
- [66] M. Cohn u. T. R. Hughes, J. Biol. Chem. 237, 176 (1962).
- [67] P. W. Schneider, H. Brintzinger u. H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta 47, 992 (1964).
- [68] Ch. F. Naumann, B. Prijs u. H. Sigel, Eur. J. Biochem. 41, 209 (1974).
- [69] H. Sigel, Eur. J. Biochem. 3, 530 (1968); H. Sigel, J. Amer. Chem. Soc. 97 (1975), im Druck.
- [70] Ch. F. Naumann u. H. Sigel, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2750 (1974).
- [71] H. Sigel, Ch. F. Naumann u. B. Prijs, Eur. J. Biochem. 46, 589 (1974).
- [72] Ch. F. Naumann u. H. Sigel, FEBS Lett. 47, 122 (1974).
- [73] A. M. Fiskin u. M. Beer, Biochemistry 4, 1289 (1965).
- [74] A. E. Martell, Proc. 3rd Symp. Coord. Chem., Bd. II (1971), S. 125.
- [75] D. H. Buisson u. H. Sigel, Biochim. Biophys. Acta 343, 45 (1974); Angew. Chem. 84, 1103 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 1025 (1972).
- [76] P. W. Schneider u. H. Brintzinger, Helv. Chim. Acta 47, 1717 (1964).
- [77] H. Sigel, D. H. Buisson u. B. Prijs, Bioinorg. Chem. (1975), im Druck.
- [78] M. M. Taqui Khan u. A. E. Martell, J. Amer. Chem. Soc. 89, 4176, 7104 (1967); 90, 6011 (1968).
- [79] B. E. Leach u. R. J. Angelici, J. Amer. Chem. Soc. 91, 6296 (1969); vgl. auch J. R. Blackburn u. M. M. Jones, J. Inorg. Nucl. Chem. 35, 1597, 1605 (1973).
- [80] R. W. Hay u. K. N. Leong, Chem. Commun. 1967, 800; J. Chem. Soc. A 1971, 3639.
- [81] J. V. Rund u. K. G. Claus, Inorg. Chem. 7, 860 (1968).
- [82] J. V. Rund u. R. A. Plane, J. Amer. Chem. Soc. 86, 367 (1964).
- [83] J. E. Prue, J. Chem. Soc. 1952, 2331; R. J. P. Williams, Endeavour 26, 96 (1967).
- [84] E. Gelles u. A. Salama, J. Chem. Soc. 1958, 3689.
- [85] T. Wagner-Jauregg, B. E. Hackley, Jr., T. A. Lies, O. O. Owens u. R. Proper, J. Amer. Chem. Soc. 77, 922 (1955); R. L. Gustafson u. A. E. Martell, ibid. 84, 2309 (1962).
- [86] H. Sigel u. K. Wyss, noch unveröffentlicht.

## Die Raumstruktur der Actinomycine

Von Helmut Lackner<sup>[\*]</sup>

Für Actinomycine, rote Chromopeptid-Antibiotica mit ausgeprägter antineoplastischer Wirkung, lassen sich aufgrund ihrer einzigartigen Konstitution zahlreiche komplizierte Raumstrukturen formulieren. Da diese die spezifische Aktivität der Actinomycinmoleküle in der Wirtszelle weitgehend bestimmen, ist die Kenntnis der natürlichen, in Lösung vorliegenden Strukturformen eine entscheidende Voraussetzung für die Gewinnung detaillierter Vorstellungen über die biologische Wirkungsweise der Actinomycine. Untersuchungen nach mehreren Methoden ergaben, daß alle Actinomycine trotz unterschiedlicher Primärstruktur dem gleichen, sehr charakteristischen, pseudo-C<sub>2</sub>-symmetrischen und bemerkenswert stabilen Raumstrukturtyp angehören.

### 1. Einführung

Zahlreiche aus Erdproben isolierte Streptomyces-Stämme produzieren orange-rote, antibiotisch und cytostatisch hoch-

wirksame, jedoch sehr toxische Chromopeptide, die Actinomycine. Sie sind bereits seit 1940 bekannt, als Waksman und Woodruff<sup>[1]</sup> Actinomycin A – das erste kristalline Antibioticum überhaupt – isolierten. Inzwischen wurden über dreißig native und eine Reihe synthetischer Actinomycine zugänglich<sup>[2–4]</sup>, die alle die gleiche typische Grundstruktur besitzen: zwei Pentapeptidlactonringe (siehe Abb. 1b) sind mit einem Amino-

[\*] Priv.-Doz. Dr. H. Lackner  
Organisch-Chemisches Institut der Universität  
34 Göttingen, Tammannstraße 2