

Von Stephen J. Lippard*

Das Element Eisen wird in der Biologie oft nur mit Häm- oder Eisen-Schwefel-Proteinen in Verbindung gebracht. Der Transport von molekularem Sauerstoff, die Reduktion von Ribonucleotiden, die Aktivität der Sauren Phosphatasen, die Oxidation von Methan zu Methanol und die Speicherung von Eisen gehören jedoch zu der wachsenden Zahl biologischer Phänomene, von denen bekannt ist oder angenommen wird, daß sie mit einer sich neu abzeichnenden Klasse von Proteinen, die oxoverbrückte Di- oder Polyeisenaggregate im aktiven Zentrum enthalten, in Zusammenhang stehen. Das Erkennen dieser Eisen-Oxo-Proteine als eigene Klasse unter den Metalloproteinen veranlaßte Anorganiker, Modellverbindungen zu synthetisieren und charakterisieren, die die physikalischen Eigenschaften und Funktionen der Polymetallzentren solcher Proteine wiedergeben. Als Folge wurde eine Vielzahl neuer oxoverbrückter Di-, Tri-, Tetra-, Hexa-, Octa- und Undeca-eisenaggregate synthetisiert. Diese neuen Komplexe ermöglichen nicht nur einen Einblick in charakteristische Einzelheiten der Metallzentren in Eisen-Oxo-Proteinen, sie sollen auch zur Synthese neuer Verbindungen – Oxidationskatalysatoren und Korrosionsinhibitoren eingeschlossen – anregen und zu neuen Theorien führen, mit denen ihre physikalischen Eigenschaften beschrieben werden können. Sie sollen schließlich die Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Eisenverbindungen eine Rolle spielen, fördern und nicht zuletzt ein Bindeglied zwischen der Chemie der Bio- und der Geosphäre werden.

1. Einleitung

Von allen Übergangsmetallen kommt Eisen am häufigsten im Meer und in der Erdkruste vor^[1]. In wäßriger Lösung wird seine Chemie von Ferro(Fe^{II})- und Ferri(Fe^{III})-spezies bestimmt. Eisenkomplexe sind dafür bekannt, daß sie leicht Säure-Base- sowie Elektronentransfer-Reaktionen eingehen^[2]. Das Eisen ist aus diesem Grund für seine vielfältigen Aufgaben in der Biologie wie den Transport und die Speicherung von molekularem Sauerstoff (O_2) sowie die Katalyse zahlreicher Reaktionen unter Beteiligung von O_2 bestens geeignet^[1]. Biologisch aktives Eisen ist häufig in ein Porphyringerüst eingebunden. In dieser Form transportiert und speichert es molekularen Sauerstoff in Hämoglobin (Hb) und Myoglobin (Mb) und katalysiert beispielsweise in Cytochrom P-450 die Oxidation organischer Substrate^[3]. Eisen-Schwefel-Proteine repräsentieren eine weitere Gruppe eisenhaltiger Biomoleküle; sie fungieren als Elektronentransfer-Katalysatoren und sind an der Stickstoff-Fixierung beteiligt^[4]. Eine dritte wichtige Klasse von Eisenproteinen enthält weder Cofaktoren noch Schwefelcluster und umfaßt Transferrin und Catechin-Dioxygenasen^[5]. Dieser Beitrag konzentriert sich auf Proteine der dritten Klasse mit zwei oder mehr Eisenatomen, von denen bekannt ist oder angenommen wird, daß sie durch ein oder mehrere Sauerstoffatome als Oxo-, Hydroxo- oder Alkoxoliganden verknüpft sind. Einige die-

ser Proteine wie etwa Ferritin und Hämyerthrin sind seit Jahrzehnten bekannt und untersucht worden, andere haben erst in letzter Zeit Interesse erregt, als sich Gemeinsamkeiten in ihren strukturellen und physikalischen Eigenschaften abzuzeichnen begannen.

In Tabelle 1 sind Proteine, die nach heutigem Wissen ein oxoverbrücktes Di- oder, im Fall von Ferritin, Polyeisenzentrum aufweisen, und ihre Eigenschaften aufgeführt^[6–13]. Obwohl die Eigenschaften mehrerer dieser Proteine später eingehender diskutiert werden, sind an dieser Stelle einige allge-

Tabelle 1. Polyeisen-Oxo-Proteine: Ihre Abkürzungen und biologischen Funktionen.

Protein	Biologische Funktion	Vorkommen	M_r	Lit.
Hämyerthrin (Hr)	Sauerstofftransport	marine Wirbellose	108 000 [a]	[6]
Ribonucleotid-Reduktase (RR)	Reduktion von Ribonucleotiden zu Desoxyribonucleotiden	Tiere, Viren, Bakteriophagen, Prokaryonten	200 000–300 000 [b]	[7, 8]
Rote Saure Phosphatasen (PAP), Uteroferrin	unbekannt	Säugetiere, Pflanzen	35 000–110 000	[9]
Methan-Monooxygenase (MMO)	Methanoxidation	methanotrophe Bakterien	272 000 [c]	[10–12]
Ferritin (Ft), Hämosiderin	Eisenspeicherung	in fast allen Lebewesen	450 000	[13]

[a] Bezieht sich auf das Octamer. Dimere, Trimere und Tetramere sind ebenfalls bekannt. M_r von monomerem Myohämyerthrin = 13 900. [b] Besteht aus zwei eisenbindenden, identischen 80 90 kD- sowie zwei identischen 35–55 kD-Untereinheiten, die in Bakterien als B1 bzw. B2 bezeichnet werden. [c] Besteht aus einer Nicht-Häm-Eisenkomponente A (M_r = 210 000), einer 20 kD-Komponente B und einer Eisen-Schwefel-Flavoprotein-Komponente C (M_r = 42 000). Komponente A setzt sich aus drei Untereinheiten (M_r = 54 000, 42 000, 17 000) mit der Stöchiometrie $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ zusammen.

[*] Prof. Dr. S. J. Lippard
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)

[**] In diesem Beitrag bezieht sich der Begriff oxoverbrückt im allgemeinen auf das verbrückende Sauerstoffatom eines Oxoliganden, in Anlehnung daran aber auch auf Spezies mit verbrückenden OH^\ominus - oder OR^\ominus -Liganden.

meine Anmerkungen angebracht. Hämerythrin (Hr), Ribonucleotid-Reduktase (RR) und Methan-Monooxygenase (MMO) enthalten wahrscheinlich gleiche oder nahe verwandte (μ -Oxo)bis(μ -carboxylato)dieisenzentren (Abb. 1).

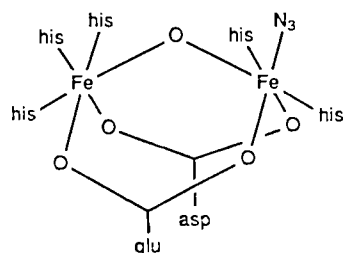


Abb. 1. Zweikernige Einheit, gefunden in AzidoMetHämerythrin und Azido-MetMyohämerythrin. Ähnliche (μ -Oxo)bis(μ -carboxylato)dieisenzentren kommen vermutlich auch in RR und MMO vor.

Ihre Funktionen unterscheiden sich jedoch deutlich: Hr ist ein reversibler Sauerstoffträger, MMO und RR hingegen katalysieren die Oxidation von Methan bzw. die Reduktion von Ribonucleotiden. Die unmittelbare Proteinumgebung scheint demnach die Eigenschaften strukturell ähnlicher Dimetallzentren so verändern zu können, daß die jeweils gewünschte biologische Aktivität resultiert. Zu diesem Phänomen existieren interessante Parallelen in der Biochemie anderer Eisen- und Kupfer-Metalloproteine^[1,14]. Wie das Dikupferzentrum in Hämocyanin und die Eisen-Porphyrin-Zentren in Hb und Mb bindet das Dieisenzentrum in Hämerythrin O_2 reversibel, während die mutmaßlichen $[Fe_2O(O_2CR)_2]$ - und $[Fe_2(OH)(O_2CR)_2]$ -Zentren in RR und MMO, wie etwa auch die Dikupfer- und Eisen-Porphyrin-Zentren in Tyrosinase bzw. Cytochrom P-450, Reaktionen katalysieren, bei denen atomarer Sauerstoff übertragen wird. Die Frage nach den von der Natur angewendeten Prinzipien, um die Metallzentren auf derart verschiedene Funktionen abzustimmen, ist ein entscheidender und wichtiger Ansporn zur Untersuchung der Chemie dieser Metalloproteine.

Die Reaktionsgleichungen von Abbildung 2 beschreiben die Tatsache, daß Eisen(III)-Verbindungen im physiologischen pH-Bereich (6–8) hydrolysiert werden und einen wohlbekannten braunen Niederschlag, den Rost, bilden^[15].

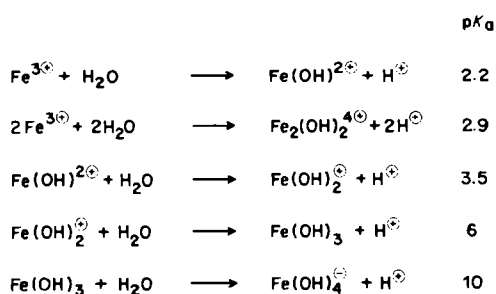


Abb. 2. Hydrolyse von Eisen(III)-Verbindungen bei 25°C, Ionenstärke $\mu = 0$. Daten aus [15].

Bis vor kurzem gab es deshalb nur wenige gut charakterisierte Beispiele für lösliche oxoverbrückte Polyeisenkomplexe. Unter den bekannteren diskreten oxoverbrückten

Polyeisenkomplexen finden sich die erstmals zu Beginn dieses Jahrhunderts hergestellten basischen Eisencarboxylate^[16]. Das magnetische Verhalten dieser dreikernigen Eisen(III)-Oxokomplexe (Abb. 3a) war Gegenstand mehrerer eingehender Untersuchungen^[17–21]. Diese Verbindungen bilden seit kurzem die Grundlage einer neuen Klasse von Katalysatoren für die Alkanoxidation^[22]. Heute sind viele Derivate^[23] und gemischtwertige Analoga^[24] bekannt. Eine andere wichtige Spezies ist die (μ -Oxo)dieisen(III)-Einheit (Abb. 3b), die als eine thermodynamisch äußerst stabile Einheit in der Hydrolysechemie von Fe^{III} erkannt worden

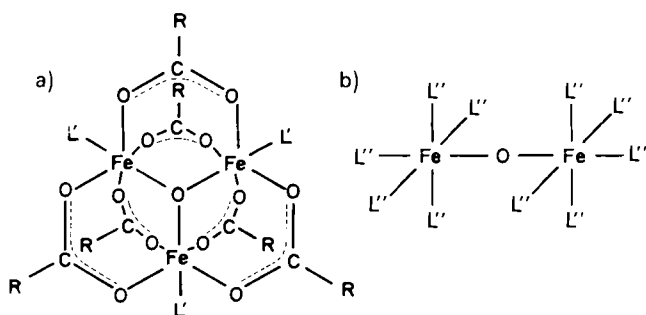


Abb. 3. Die Strukturen zweier bekannter oxoverbrückter Polyeisenspezies: a) Basisches Eisencarboxylat. $L' = H_2O$, Pyridin, etc.; R beispielsweise CH_3 . b) (μ -Oxo)dieisen(III)-Einheit.

ist^[2]. Zahlreiche Komplexe mit linearen $(Fe_2O)^{4+}$ -Einheiten wurden bis heute charakterisiert^[25,26]. Die Strukturen der in den Abbildungen 1 und 3 dargestellten Spezies unterscheiden sich jedoch drastisch, und vor 1984 gab es, abgesehen von einem strukturell schlecht charakterisierten Mineral, dem Ferrihydrit^[27,28], der als Modell für das Polyeisen-Oxo-Zentrum im Eisenspeicherprotein Ferritin (Ft) vorgeschlagen wurde^[29], keine befriedigenden Modellverbindungen für biologisch relevante oxoverbrückte Polyeisenzentren.

Im Folgenden soll zunächst beschrieben werden, was von den Mitgliedern der Klasse der Eisen-Oxo-Proteine bekannt ist, und dann – was noch wichtiger ist –, was noch erforscht werden muß. Anschließend wird die zugehörige Eisenchemie erläutert, d. h. vom Aufbau einfacher zweikerniger Hr-Modellkomplexe bis zu höherkernigen Fe_3 -, Fe_4 -, Fe_6 -, Fe_8 - und Fe_{11} -Aggregaten. Durch den Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften gut charakterisierter anorganischer Komplexe mit denen der Metallzentren in Proteinen sollte es schließlich möglich sein, zu verstehen, „wie es der Natur gelungen ist, eine Bioanorganische Chemie des Rosts zu kreieren“^[30].

2. Proteine mit oxoverbrückten Polyeisenzentren

2.1. Hämerythrin (Hr)

Hrs sind die Sauerstofftransport-Proteine in marinen Wirbellosen, zu denen unter anderem Mitglieder der Stämme *Sipuncula*, *Priapulida* und *Brachiopoda* gehören^[6,31,32]. Es sind Formen mit einer (MyoHr) und mit mehreren Untereinheiten (Hr) bekannt. Röntgenstrukturuntersuchungen der funktionell inaktiven, oxidierten (Met-)Formen von MyoHr und Hr wurden durchgeführt.

In ihnen ist die Koordinationsstelle für O_2 entweder mit N_3^- besetzt oder unbesetzt^[33,34]. Die Struktur des Dieisen(III)-Zentrums in AzidoMetMyoHr ist aus Abbildung 4

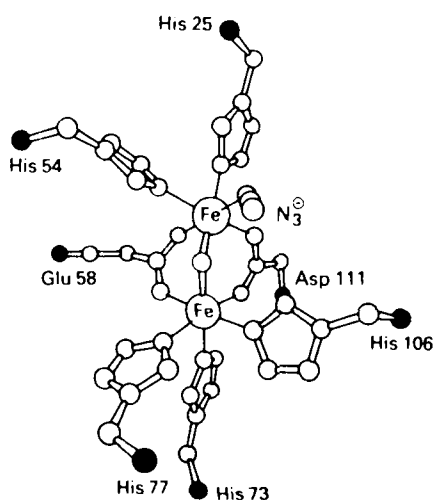


Abb. 4. Struktur des Dieisenzentrums in AzidoMetMyohämerythrin von *T. zosteriicola* (aus [34]).

ersichtlich. Die beiden Eisenatome werden durch ein Sauerstoffatom und zwei zweizählige Carboxylatgruppen – von einer Glutamat- und einer Aspartateinheit – verbrückt. Die $[Fe_2O(O_2CR)_2]^{2-}$ -Einheit ist weiterhin über die Imidazolyl-Seitenketten von fünf Histidineinheiten an das Protein gebunden, und zwar so, daß drei von ihnen ein oktaedrisch koordiniertes Eisenatom facial umgeben, während das andere Eisenatom nur von zwei Histidin-N-Donoratomen koordiniert wird. Die sechste Koordinationsstelle des zweiten Eisenatoms wird von einem Azid-Stickstoffatom besetzt. Diese Struktur ist in Einklang mit magnetischen und spektroskopischen Daten von MetMyoHr-Formen, die auf zwei stark antiferromagnetisch gekoppelte ($J \approx -134 \text{ cm}^{-1}$) high-spin- Fe^{III} -Atome hinweisen^[35].

Messungen der magnetischen Suszeptibilität sowie Mößbauer-spektroskopische, MCD(magnetischer Circular dichroismus)-, EXAFS-, 1H -NMR- und Röntgenstrukturuntersuchungen (3.9 Å Auflösung) an DesoxyHr sprechen für eine $[Fe_2(OH)(O_2CR)_2]^\oplus$ -Einheit mit einem fünf-fach (Fe_A) und einem sechsfach koordinierten (Fe_B) high-spin- Fe^{II} -Zentrum und mit schwacher antiferromagnetischer Kopplung ($J \approx -15 \text{ cm}^{-1}$) beider Atome^[36–40]. Ähnliche Studien, die auch Resonanz-Raman-spektroskopische Messungen einschließen, legen nahe, daß OxyHr am besten als Hydroperoxo-Abkömmling der (μ -Oxo)bis(μ -carboxylato)dieisen(III)-Einheit zu formulieren ist, wobei der Hydroperoxoligand die sechste Koordinationsstelle des Fe_A -Atoms besetzt^[41]. Daher kann die reversible Bindung von O_2 an Hr als oxidative Addition und reduktive Eliminierung am Dieisenzentrum betrachtet werden (Abb. 5). Da die O_2 -Bindung an *P. gouldii*-Hr pH-unabhängig ist, wird ein interner Protonentransfer vom verbrückenden Sauerstoffatom in DesoxyHr zur neuen Peroxogruppe in OxyHr angenommen (Abb. 5)^[41]. Weiterhin legen Resonanz-Raman-Untersuchungen an OxyHr, die auch an ^{18}O - und 2H -substituierten Spezies durchgeführt wurden, nahe, daß das Proton am Hydroperoxoliganden über eine Wasserstoffbrücke an den μ -Oxoliganden gebunden ist. Dieser

Wasserstoffbrücke kommt möglicherweise eine Schlüsselrolle in der Kinetik der Bindung von Sauerstoff zu (siehe Abschnitt 3.5).

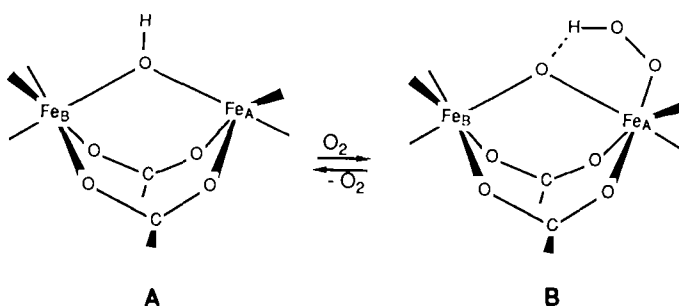


Abb. 5. Vorgeschlagenes Modell für die reversible Sauerstoffbindung an Hr [41]. A = DesoxyHr, B = OxyHr.

Wenn auch die wesentlichen Merkmale des aktiven Zentrums in Hr inzwischen relativ gut verstanden sind, so ist das Protein doch als Prototyp für andere oxoverbrückte Dieisen-Proteine, von denen weit weniger bekannt ist, weiterhin Gegenstand physikalischer und chemischer Untersuchungen. Dabei interessiert vor allem die Tatsache, daß Hr in mehreren Oxidationsstufen auftritt: Neben Desoxy $[Fe^{II}Fe^{II}]$ -, Oxy $[Fe^{III}Fe^{III}]$ - und funktionell inaktivem Met $[Fe^{III}Fe^{III}]$ -Hr sind einige gemischtwertige Semimet $[Fe^{II}Fe^{III}]$ -Formen bekannt (Abb. 6)^[6]. Zahlreiche kinetische Studien über Elektronentransfer-Reaktionen der verschiedenen Formen von Hr sind beschrieben^[6,42,43].

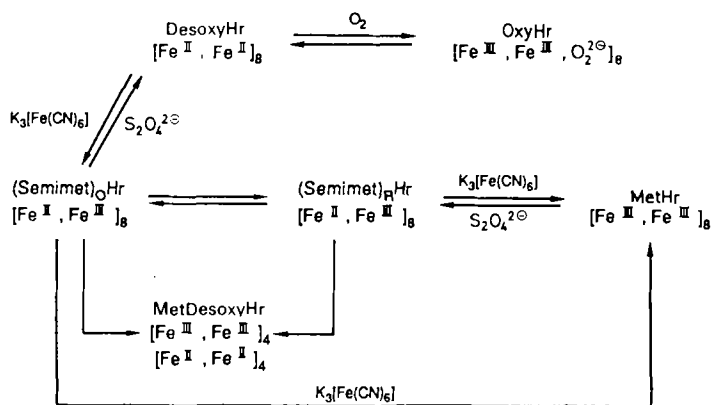


Abb. 6. Oxidationsstufen von Hr sowie Übergänge zwischen ihnen (nach [6]).

Kürzlich durchgeführte 1H -NMR-Untersuchungen des zweikernigen Zentrums erbrachten einen Zusammenhang zwischen den chemischen Verschiebungen und dem Grad antiferromagnetischer Kopplung zwischen den Eisenatomen in den verschiedenen Oxidationszuständen und ermöglichten speziell die Abschätzung von J für SemimetHr zu ca. 20 cm^{-1} ^[39]. Es wurden Derivate hergestellt, in denen das verbrückende O-Atom in Hr durch S oder Se ersetzt ist, und als Semimet-Formen charakterisiert^[44–46]. Die Eisenatome des AzidoSemimetHr haben auf der NMR-Zeitskala (ca. 10^{-4} s) einen diskreten $[Fe^{II}Fe^{III}]$ -Valenzzustand; die thioverbrückte Form von SemimetHr weist den gleichen diskreten Valenzzustand auf der Zeitskala der Mößbauer-Spektroskopie (10^{-7} s) auf^[39].

MetHr wird in frisch isolierten Erythrozyten der Wurm-gattung *Sipuncula* in sehr geringen Mengen gefunden; Sauerstoffbindung (Abb. 5) ist erst dann möglich, wenn das MetHr zu DesoxyHr reduziert worden ist. Kürzlich wurde in *P.-gouldii*-Erythrozyten ein Cytochrom b_5 entdeckt, das anscheinend eine Komponente eines Systems ist, das MetHr in vivo reduzieren kann^[47].

2.2. Ribonucleotid-Reduktase (RR)

RRs katalysieren die Umwandlung von Ribonucleotiden in Desoxyribonucleotide (Abb. 7), d.h. den ersten Schritt in der Biosynthese der DNA. Es existieren mindestens

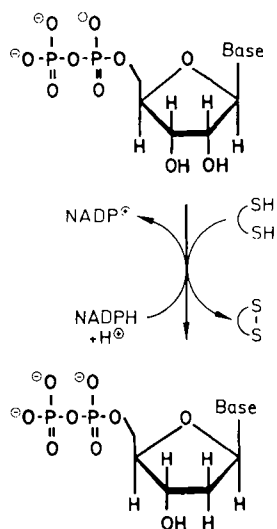


Abb. 7. RR-katalysierte Reaktion.

zwei Hauptklassen dieses Enzyms, eine Coenzym- B_{12} -abhängige Klasse bei verschiedenen Bakterien und Cyanobakterien sowie eine eisenhaltige Form, die unter anderem in *Escherichia coli*, in Säugetieren einschließlich dem Menschen sowie in Herpes-Simplex- und Epstein-Barr-Viren vorkommt^[7,8,48]. Wenngleich der genaue Mechanismus, nach dem diese Enzyme die Reduktion der 2'-Hydroxygruppe der Ribose katalysieren, nicht bekannt ist, so werden doch in beiden Fällen Radikalreaktionen angenommen, in denen H^\bullet vom 3'-Kohlenstoffatom des Zuckerrings abgespalten wird^[48,49]. Adenosylcobalamin-Cofaktoren sind dafür bekannt, daß sie derartige Radikalreaktionen durch homolytische Spaltung der Co-C-Bindung beschleunigen^[50]. Die eisenhaltigen RR-Enzyme weisen neben einem Dieisenzentrum, dessen Eigenschaften denen der $[Fe_2O(O_2CR)_2]^{2-}$ -Einheit in Hr entsprechen, ein stabiles, deprotoniertes Tyrosinradikal auf, das im Katalysemechanismus eine Rolle spielen dürfte^[51]. Das Protein besteht aus zwei Untereinheiten, die in den bakteriellen Enzymen mit B1 und B2 bezeichnet werden. Die B1-Untereinheit ($M_r \approx 170000$) umfaßt zwei nahezu identische Proteinketten, α und α' , bindet Substrate und allosterische Effektoren und enthält Mercaptogruppen, die zur Reduktion des Substrats erforderlich sind. Die B2-Untereinheit ($M_r \approx 87000$) ist aus zwei identischen β -Ketten aufgebaut, von denen jede die Tyrosinradikaleinheit (Tyr 122)^[52] enthalten kann und die zusammen die Dieisen-Einheit fixieren.

Obwohl röntgenstrukturanalytische Daten zur Charakterisierung des Dieisenzentrums in RR bisher fehlen (das B2-Dimer wurde zwar inzwischen kristallisiert^[53]), so legen doch Resonanz-Raman-^[54], magnetische und UV/VIS-^[55] sowie Mößbauer-spektroskopische Daten^[56] eine Formulierung als oxoverbrückte Dieisen(III)-Spezies nahe. Diese Zuordnung ist überzeugend, wenn man die Ähnlichkeit dieser Daten mit denen von AzidoMetHr, MetHr^[33,34] und den in Abschnitt 3.3 diskutierten Modellkomplexen^[57,58] mit $[Fe_2O(O_2CR)_2]^{2-}$ -Einheit bedenkt (Tabelle 2).

Tabelle 2. Eigenschaften des $[Fe_2O(O_2CR)_2]^{2-}$ -Zentrums von Hr, RR und der Modellverbindung **2b**.

a) Strukturelle Eigenschaften [34, 57, 59].

	AzidoMetMyoHr	RR	$[Fe_2O(O_2CCH_3)_2](HBpz_3)_2$ 2b
$d(Fe-O_{\mu-O_{2O}})$ [Å]	1.80, 1.77	1.78	1.784
Fe-O-Fe-Winkel [°]	132	127	123.6
$d(Fe \cdots Fe)$ [Å]	3.26	3.2	3.146

b) Mößbauer-spektroskopische und magnetische Eigenschaften [32, 35, 56, 57].

	MetHr	RR	2b
Isomerieverschiebung [mm s ⁻¹]	0.46	0.53, 0.44	0.52
Quadrupolaufspaltung [mm s ⁻¹]	1.57	1.66, 2.45	1.60
J [cm ⁻¹]	-134	-108	-121

c) Schwingungsspektroskopische Eigenschaften (Fe-O-Fe-Streckschwingung) [32, 41, 57, 61].

	AzidoMetHr	RR	2b
$\tilde{\nu}(\nu_s)$ [cm ⁻¹]	507	492	528
$\tilde{\nu}(\nu_{as})$ [cm ⁻¹]	770	756	751

EXAFS-Untersuchungen an der B2-Untereinheit eines durch Wärme zu Überproduktion anregbaren *E.-coli*-Stamms^[59] lieferten die in Tabelle 2 angegebenen Strukturparameter. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte eine unabhängige Studie^[60]. Da der Radius der Schale, die auf die fünf Fe-O-/Fe-N-Bindungen um jedes Fe-Atom zurückzuführen ist, bei B2-RR 0.07 Å kleiner ist als bei AzidoMetHr und der Modellverbindung $[Fe_2O(O_2CCH_3)_2](HBpz_3)_2$ (**2b**, Abschnitt 3.3), während die Fe- μ -Oxo-Bindungen gleich lang sind, wird postuliert, daß eines oder mehrere der terminalen Stickstoffatome von AzidoMetHr und der Modellverbindung in RR durch eine Hydroxy-

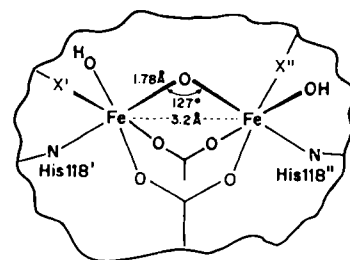


Abb. 8. Für das Dieisenzentrum von RR postulierte Struktur [61], basierend auf Informationen aus [57-62]. N steht für Histidin-Stickstoffatom, OH für Hydroxid-Ion und X für einen nicht näher spezifizierten Liganden. Liganden verschiedener Untereinheiten sind unterschiedlich markiert ('', ') [61].

Phenoxy- oder Carboxygruppe ersetzt sind. Tieffeldverschobene ^1H -NMR-Resonanzen der B2-Untereinheit von *E.-coli*-RR wurden Histidinliganden zugeordnet^[62]. Zusammengefaßt lassen sich diese Daten mit dem Strukturmodell von Abbildung 8 erklären^[61]. Resonanz-Raman-Untersuchungen an B2-RR und seinem ^{18}O -substituierten Derivat stützen die Annahme terminaler Hydroxyliganden und ergaben einen Fe-O-Fe-Winkel von 138° ^[61].

Über die Rolle des oxoverbrückten Dieisen(III)-Zentrums bei der Funktion von RR ist sehr wenig bekannt. Es zeigt sich aber, daß das Enzym desaktiviert wird und das ESR-Signal des freien Tyrosinradikals verschwindet, wenn das Eisen durch längere Dialyse gegen Chelatbildner entfernt wird. Sowohl die enzymatische Aktivität als auch das ESR-Signal treten nach Zusatz von Eisen(II) in Gegenwart von O_2 wieder auf^[49]. In Anlehnung an die Chemie von Modellverbindungen wurde zwar vorgeschlagen, daß Nucleotid-Phosphatgruppen die $[\text{Fe}_2\text{O}]^{4+}$ -Einheit binden^[63], jedoch wurde dies noch nicht experimentell untersucht. Ganz offensichtlich ist es ein wichtiges Ziel, die Rolle des Eisens in der Katalyse-Funktion von RR aufzuklären. Auf weitere Diskussionen zur Enzym-Inhibierung durch Chelatbildner, Redoxagentien oder Hydroxyharnstoff, ihren Bezug zur Chemotherapie sowie weitere Einzelheiten zur Bildung des Tyrosinradikals sei verwiesen^[48, 49, 61].

2.3 Methan-Monooxygenase (MMO)

Methanotrophe Bakterien, die Methan als einzige Kohlenstoff- und Energiequelle nutzen, oxidieren Methan zu Methanol, Formaldehyd, Formiat und schließlich zu Kohlendioxid^[10]. Wie an *Methylococcus capsulatus* (Bath) gezeigt wurde, wird der erste Schritt, die Oxidation zu Methanol, durch eine Vielkomponenten-Methan-Monooxygenase (MMO) katalysiert. Die Komponente A dieses Enzymsystems besteht aus drei Untereinheiten, α , β und γ , mit einem Molekulargewicht von 54000, 42000 bzw. 17000. Im nativen Zustand hat das Protein die Stöchiometrie $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ ^[12]. Im aktiven Zentrum des Enzyms scheint ein Dieisenzentrum vorzuliegen, das die Zustände $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}]$, $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}]$ und $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]$ mit Halbstufenpotentialen von -25 mV bzw. $+350$ mV einnehmen kann^[64]. ESR-Untersuchungen^[64] am gemischtwertigen Zustand ergaben ein Signal mit $g_z = 1.78$, $g_y = 1.88$, $g_x = 1.95$; diese g -Werte sind den für SemimetHr gefundenen ähnlich. Die ESR-Untersuchung ergab weiterhin bei $g = 2.011$ das breite Signal eines freien Radikals mit teilweise aufgelöster Hyperfeinstruktur. Neueste EXAFS-Daten ergeben für die Semimet-Komponente A einen Fe-Fe-Abstand von 3.41 Å und keine kurze Eisen-O $_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindung^[65]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß ein Dieisenzentrum in MMO dazu dient, die Oxidation von Methan zu Methanol zu beschleunigen. Die endgültige Aufklärung der Struktur des aktiven Zentrums sowie seiner Rolle im Katalysemechanismus bedarf allerdings noch großer Anstrengungen.

Es ist wohl kein Zufall, daß sich die Natur eines Dieisenzentrums sowohl bei der Reduktion der funktionellen Hydroxygruppe in Ribonucleotiden (RR) als auch bei der Oxidation von Alkanen zu Alkoholen (MMO) bedient. Speziell die Oxidation gesättigter Kohlenwasserstoffe ist auch von beträchtlichem industriellem Interesse^[22].

2.4 Rote Saure Phosphatasen (Uteroferrin)

Diese Enzyme wurden aus vielen mikrobiellen, pflanzlichen und tierischen Materialien isoliert. Sie treten in einer roten ($\lambda_{\text{max}} = 550\text{--}575$ nm), katalytisch inaktiven Dieisen(III)- und einer enzymatisch aktiven, rosafarbenen ($\lambda_{\text{max}} = 505\text{--}515$ nm) ($\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$)-Form auf^[9]. Die genaue biologische Funktion der roten Sauren Phosphatasen ist zwar immer noch unbekannt, jedoch weiß man, daß sie die Dephosphorylierung von Phosphoproteinen und von Nucleotiden katalysieren; sie werden nach ihrer Fähigkeit, p -Nitrophenylphosphat in p -Nitrophenol umzuwandeln, klassifiziert. Die magnetischen und ESR-Eigenschaften der gemischtwertigen Formen der aus Rindermilz und Uterusflüssigkeit von Schweinen (Uteroferrin) gewonnenen Enzyme sind denen von SemimetHr ähnlich. Dies führte zu dem Vorschlag, daß in diesen Enzymen eine $[\text{Fe}_2\text{O}]^{3+}$ -Einheit vorliegen könnte^[66, 67]. Aus Resonanz-Raman- und ^1H -NMR-Spektren ist ferner bekannt, daß in der gemischtwertigen Form Tyrosinliganden an Fe^{III} des Dieisenzentrums^[67, 68] gebunden vorliegen^[69]. Des weiteren wurde eine fest gebundene Phosphatgruppe in roter Saurer Phosphatase (PAP) nachgewiesen. Allerdings ist zur Zeit umstritten, ob die Zugabe von Phosphat zur reduzierten Form zu einer raschen Oxidation führt^[66, 70]. Neue Röntgenstrukturuntersuchungen an diesem Enzym haben - in Einklang mit einem verbrückten Dieisenzentrum - einen Fe...Fe-Abstand von 3.00 Å ergeben, weiterhin Fe-O $_{\text{Tyrosin}}$ -Bindungslängen von $1.8\text{--}1.9$ Å (was eine eindeutige Identifizierung von Fe-O $_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindungen ausschließt) sowie einen Fe...P-Abstand von 3.06 Å, der einem einzähnig gebundenen Phosphatliganden zugeordnet wird^[71]. Aufgrund dieser Befunde wurden für das Dieisenzentrum der Sauren Phosphatasen die in Abbildung 9 gezeigten Strukturen vorgeschlagen^[67], die jedoch noch abgesichert werden müssen.

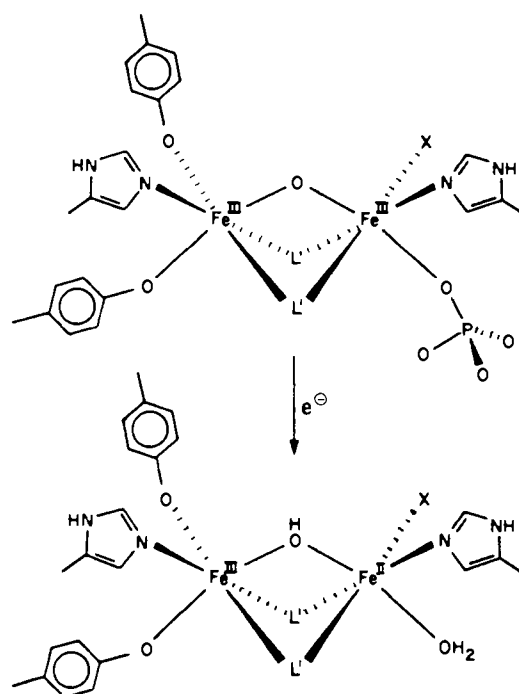


Abb. 9. Vorgeschlagene Strukturen für die oxidierte, rote (oben) sowie die reduzierte, rosafarbene Form (unten) der Sauren Phosphatasen (nach [67]). L' und X sind unbekannt.

2.5. Ferritin (Ft)

Das Protein Ft wird in Bakterien, Pflanzen und Tieren gefunden. Seine Aufgaben sind die Speicherung von Eisen, die in Form eines Polyeisen-Oxo-Aggregats erfolgt, sowie das Entgiften und Recyclisieren von Eisen^[13, 72, 73]. Ein verwandtes eisenspeicherndes Protein ist Hämosiderin^[74], das als unlösliches Granulat isoliert wird und von dem angenommen wird, daß es beim Abbau von Ft entsteht. Über Hämosiderin ist noch weniger bekannt als über Ft. Unser Wissen über Ft beruht zum Großteil auf Röntgenstrukturuntersuchungen von Apoferritin aus Pferdemiß, das aus 24 Untereinheiten besteht, die als Hohlkugel mit der kristallographischen Symmetrie 432 angeordnet sind (Abb. 10). Das ApoFt-Molekül ist annähernd rund, hat einen in-

Obwohl es Röntgenstrukturanalysen von Ferritin gibt, ist wenig darüber bekannt, wie die Eisenatome in der Proteinhohlkugel angeordnet sind. Es wurden bei Pulveraufnahmen mit Elektronen- oder Röntgenbeugung fünf charakteristische Beugungsringe gefunden, die denen des Minerals Ferrihydrit ähnlich sind^[28, 29]. Strukturelle Einzelheiten von Ferrihydrit, das die Zusammensetzung $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ hat, sind jedoch nicht bekannt^[27]. Aufgrund spektroskopischer Daten^[79, 80] darf angenommen werden, daß Eisen in Ft als polymeres ($\text{Fe} \cdots \text{Fe}$ -Abstand $\approx 3.5 \text{ \AA}$), oktaedrisch koordiniertes Fe^{III} vorliegt. Die Koordinationsstellen dürften mit Sauerstoffatomen als Donoren besetzt sein, die von einem oder mehreren Liganden wie O^{2-} , OH^- , H_2O und möglicherweise anorganischen Phosphaten (P_i) bereitgestellt werden. Mit dem Eisenkern in Ft sind

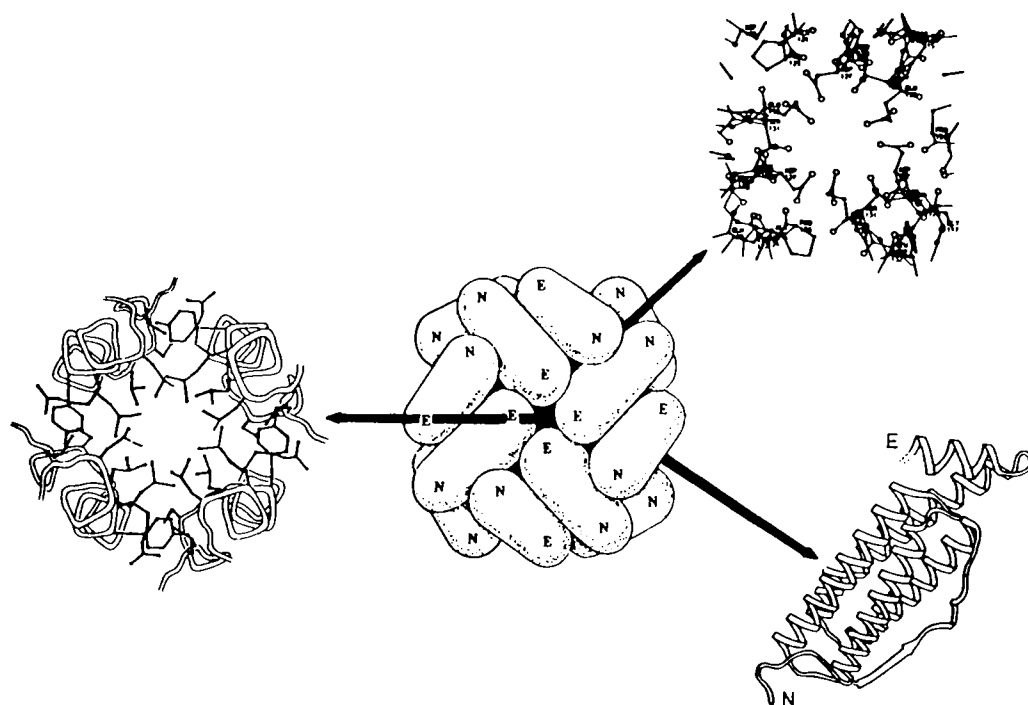


Abb. 10. Strukturelle Charakteristika von ApoFt. In der Mitte ist die Quartärstruktur des Proteins gezeigt. Die Kanäle entlang der vierzähligen (links) und der dreizähligen Achsen (rechts oben) sowie die Untereinheiten (rechts unten) sind genauer dargestellt (nach [75]).

neren Durchmesser von 80 \AA und kann bis zu 4500 Eisenatome speichern. Acht hydrophile und sechs hydrophobe Kanäle verlaufen entlang dreizähliger bzw. vierzähliger Symmetrieachsen des Moleküls. Die trichterförmigen, hydrophilen Kanäle, die im Proteininneren einen Durchmesser von $3\text{--}4 \text{ \AA}$ haben und in Richtung Proteinoberfläche breiter werden, sind von drei Aspartat- und drei Glutamatresten eingefasst. Vorschläge, daß diese Kanäle Wege für den Ein- und Austritt von Eisen sind, wurden durch die Ergebnisse von Versuchen mit mehreren paramagnetischen Metall-Ionen gestützt^[75, 76]. Die Befunde von Versuchen mit peptidspezifischen Antikörpern lassen vermuten, daß Eisen über die Kanäle entlang der dreizähligen Achsen in das Proteininnere eintritt und es über die Kanäle entlang der vierzähligen Achsen verläßt^[77]. Einzelheiten über den Ein- und Austritt von Eisen bei Ft in vivo sind jedoch bisher nicht bekannt. Es ist sogar ungewiß, ob Fe^{II} , Fe^{III} oder eine Kombination aus beiden für diesen Prozeß kinetisch relevant ist^[78].

wechselnde Mengen an Phosphat assoziiert; in frühen Arbeiten wird die Zusammensetzung $[\{\text{FeO}(\text{OH})\}_8\{\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4)\}_8]$ postuliert^[81]. In Ferritin von an Thalassämie erkrankten Menschen beträgt das Fe/P_i -Verhältnis $21.0/1$. Wird dieses Verhältnis größer, dann nimmt auch die Kristallinität des Zentrums zu^[82]. Bakteriellies Ft enthält bedeutend größere Anteile anorganischen Phosphats (Fe/P_i -Verhältnis $= 1.71/1$)^[82]. Schätzungen zur Kristallitgröße von Ferritinkernen bewegen sich zwischen 40 und 80 \AA ^[29]. Die Eisen(III)-Oxo-Hydroxo-Phosphat-Spezies, die den Ferritinkern aufbaut, zeichnet sich durch eine beachtliche Variabilität in Größe, Form und Zusammensetzung aus, was im Hinblick auf die Funktion des Proteins eigentlich nicht überraschend ist. Möglicherweise ist bei einer aus vielen kleinen Fe-Aggregaten bestehenden schwammartigen Struktur im Ferritinkern der Einbau und die Aktivierung von Eisen viel einfacher zu bewerkstelligen^[83] als bei einer großen dreidimensionalen Kristallmatrix.

2.6. Andere Polyeisen-Oxo-Zentren in der Biologie

Magnetotaktische Bakterien sind Mikroorganismen im Wasser, die sich nach magnetischen Feldlinien ausrichten und entlang dieser Linien bewegen^[84]. Sie enthalten Fe_3O_4 - (Magnetit)-Kristalle mit Dimensionen von 400 bis 1200 Å, deren magnetisches Moment groß genug ist, um eine Ausrichtung der Bakterien im Magnetfeld der Erde zu ermöglichen^[85]. In Abhängigkeit von der Hemisphäre, in der sie auftreten, bewegen sie sich in Richtung Nord- oder Südpol und nach unten, vermutlich um sauerstoffreiche Oberflächengewässer zu vermeiden. Im Organismus *Aquaspirillum magnetotacticum* macht der Eisengehalt mehr als 2% des Gesamtrockengewichts der Zelle aus. Die von einer Membran umgebenen Fe_3O_4 -Partikel werden Magnetosome genannt. Mößbauer-spektroskopische Untersuchungen ergaben in Einklang mit der inversen Spinellstruktur von Magnetit die Anwesenheit von oktaedrisch koordiniertem high-spin- Fe^{II} und sowohl tetraedrisch als auch oktaedrisch koordiniertem Fe^{III} .

Magnetit in magnetotaktischen Bakterien und der weniger gut definierte Ferrihydrit in biologischen Organismen sind Beispiele für die Biomineralisierung^[86] von Eisenoxiden^[87]. Hierzu zählt auch die Ablagerung des Eisen(III)-Minerals Goethit $\alpha\text{-FeO}(\text{OH})$ in den Zähnen von im Meer lebenden Mollusken, die unter dem Namen Napfschnecken bekannt sind^[88]. Magnetit kommt auch in den Radulazähnen von Chitonen, in Brieftauben^[89] und in Bienen^[90] vor, wo er möglicherweise ebenfalls der Orientierung dient^[89]. Die Vielfalt der Strukturen und Funktionen oxoverbrückter Polyeisenzentren in der Biologie ist beeindruckend, was ihre Faszination für den Bioorganiker verständlich macht.

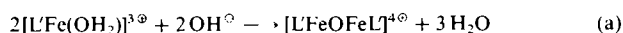
3. Oxoverbrückte Dieisen(III)-Zentren

3.1. Die Hydrolysechemie von Eisen(III)-Verbindungen

Die Hydrolyse von Eisen(III)-Salzen in verdünnter wässriger Lösung ist eingehend untersucht worden^[15, 26, 91]. Gleichgewichtskonstanten für die Bildung einiger bekannter Spezies sind in Abbildung 2 zusammengefaßt. Bei Erhöhung des pH-Werts von sehr sauren auf nahezu neutrale Bedingungen bilden sich innerhalb von Millisekunden zunächst zwei- und dann mehrkernige Spezies. Bei niedrigerem pH liegt hauptsächlich der zweikernige Komplex $[(\text{H}_2\text{O})_4\text{Fe}(\text{OH})_2\text{Fe}(\text{OH})_4]^{4+}$ mit seiner Di(μ -hydroxo)dieisen(III)-Einheit vor. In 0.2 M NaCl bilden sich nadelförmige mehrkernige Formen, die, wie die Streuung von Laserlicht zeigt, Rotationsellipsoide sind und die innerhalb einiger Tage bei 25 °C eine Polynuclearität von 21 000 und eine Länge von 400 bis 500 Å erreichen^[92]. Bei pH-Erhöhung bis zum Neutralbereich fällt $\text{Fe}(\text{OH})_3$ oder $\text{FeO}(\text{OH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ aus. Hieraus wird deutlich, daß hydratisiertes Fe^{III} unter physiologischen Bedingungen eine wenig wahrscheinliche Eisenquelle in biologischen Systemen ist und daß vielmehr entweder hydratisiertes Fe^{II} oder komplexgebundenes Fe^{III} , wie es etwa in mikrobiellen Eisen-transportverbindungen, den Siderophoren, auftritt^[93], hierfür in Frage kommen.

3.2. Das Dieisen(III)- μ -Oxo-Zentrum: Frühe Untersuchungen

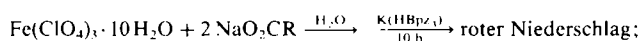
In Gegenwart von Chelatbildnern können diskrete, oxoverbrückte Polyeisenkomplexe kristallisiert und strukturell charakterisiert werden. Ein frühes Beispiel hierfür ist $[(\text{hedta})\text{FeOFe}(\text{hedta})]^{7-}$ ($\text{hedta} = (N\text{-Hydroxyethyl})\text{-ethylendiamintriacetat}$), bei dem die Eisen(III)-Zentren über eine Oxobrücke miteinander verknüpft sind ($\text{Fe-O-Fe-Winkel} = 165.0^\circ$)^[94]. Bald darauf standen zahlreiche oxoverbrückte Dieisen(III)-Komplexe zur Verfügung, deren elektronische Strukturen und magnetische Wechselwirkungen ausgiebig untersucht wurden^[26]. Eingehendere Studien dieser problemlos nach Gleichung (a) erhältlichen (μ -



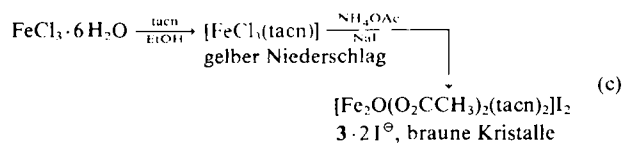
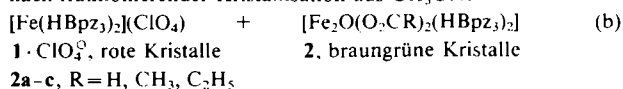
Oxo)dieisen(III)-Komplexe ergaben jedoch, daß ihre physikalischen Eigenschaften im einzelnen nicht mit denen des Dieisen(III)-Zentrums in den oxidierten Formen von Hr übereinstimmen. Insbesondere fehlt ihnen ein wesentlicher Bestandteil von Hr, die beiden zusätzlich verbrückenden Carboxylatliganden.

3.3. Gute Modelle für das Hämyerthrin-Zentrum

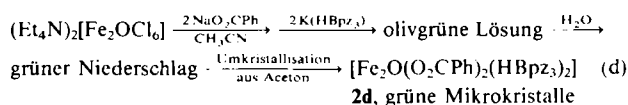
Ein bedeutender Fortschritt bei der Synthese von Modellverbindungen für AzidoMetHr gelang 1983 zwei voneinander unabhängigen Arbeitsgruppen^[57, 58]. Das (μ -Oxo)bis(μ -carboxylato)dieisen(III)-Zentrum entstand in einfacher Reaktion durch Zusammenlagerung einkerniger Fe^{III} -Salze in Gegenwart von Wasser, einem Alkylcarboxylat sowie einem facial koordinierenden, dreizähligen Stickstoff-Donorliganden (Hydridotris(1-pyrazolyl)borat, HBpz_3 , oder 1,4,7-Triazacyclononan, tacn , Abb. 11) [Gl. (b) und (c)].



nach fraktionierender Kristallisation aus CH_3CN :



Die analoge benzoatverbrückte Verbindung **2d**, die gemäß (b) nicht synthetisiert werden konnte, wurde aus $(\text{Et}_4\text{N})_2[\text{Fe}_2\text{OCl}_6]$ erhalten [Gl. (d)]^[57].



Sowohl diese als auch einige später noch diskutierte Synthesen [vgl. Gl. (k) und (l) in Abschnitt 5.1] wurden durch die Verwendung von $(\text{Et}_4\text{N})_2[\text{Fe}_2\text{OCl}_6]$, in dem die (μ -Oxo)dieisen(III)-Einheit bereits enthalten ist, erheblich

erleichtert^[95]. Die $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2-}$ -Einheit scheint so außergewöhnlich stabil zu sein, daß sie selbst aus basischem Eisenacetat erhalten werden kann^[96]. Über strukturell verwandte $[\text{M}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{n-}$ -Einheiten mit $\text{M} = \text{Ti}^{\text{IV}}$ ^[97], V^{III} ^[98], Mn^{III} ^[99, 100] und Os^{IV} ^[101] wurde kürzlich ebenfalls berichtet.

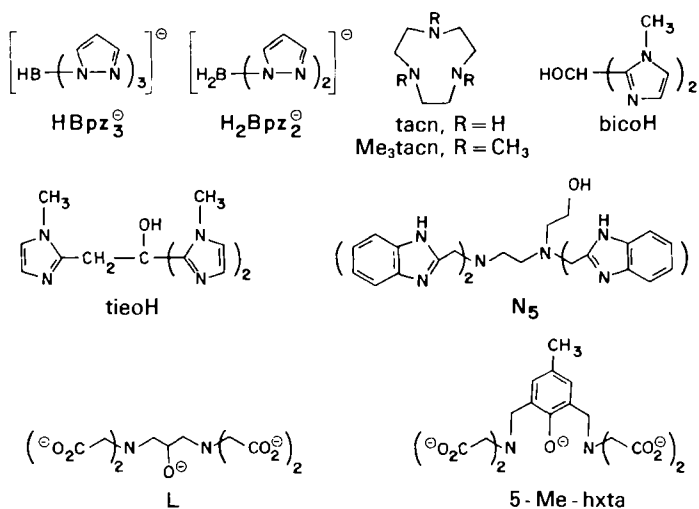


Abb. 11. Strukturen von und Abkürzungen für Liganden, die zur Koordination an Poly Eisen-Oxo-Komplexen eingesetzt werden.

Die einfachen zweikernigen Eisen(III)-Komplexe sind ausgezeichnete Modelle für das AzidoMetHr-Zentrum, wie ein Vergleich ihrer physikalischen Eigenschaften mit denen des intakten Metalloproteins zeigt^[57, 58, 102]. Röntgenbeugungsuntersuchungen an Einkristallen der Komplexe **2** und **3** ergaben Molekülstrukturen (Abb. 12), die mit denen der AzidoMet-Formen von Hr und MyoHr weitgehend übereinstimmen (Abb. 4). Auffällig an diesen Strukturen ist die verglichen mit den $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Carboxylat}}$ -Bindungen (2.05 Å) kurze $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindung (1.78 Å). Als Folge davon ist die zur $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindung *trans*-ständige $\text{Fe}-\text{N}$ -Bindung länger (2.20 Å) als die *cis*-ständigen $\text{Fe}-\text{N}$ -Bindungen (2.15 Å), und der Parameter für die Quadrupolaufspaltung im Mößbauer-Spektrum beträgt 1.6 mm s^{-1} . Außerdem führt die kurze $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindung zu einer beträchtlichen antiferromagnetischen Spin-Spin-Kopplung (negatives Austauschintegral) zwischen den beiden high-spin- Fe^{III} -Zentren. Die Kopplungskonstanten J liegen dabei im Bereich von -115 bis -135 cm^{-1} für Protein und Modellverbindungen. Der Restparamagnetismus des Komplexes bei Raumtemperatur, $\mu_{\text{eff}}/\text{Fe} \approx 1.71 \mu_{\text{B}}$, führt zu isotrop verschobenen, breiten, charakteristischen ¹H-NMR-Signalen. Eine Resonanz bei $\delta = 10.5$ im Spektrum von **2b**, die den Methylprotonen der Acetatgruppen zugeordnet wird, weist gewisse Parallelen zu einem ähnlichen Signal im ¹H-NMR-Spektrum von AzidoMetHr auf, das als nicht aufgelöste Signale der β - und γ -CH₂-Protonen von Aspartat bzw. Glutamat interpretiert wurde^[39]. Resonanz-Raman- und IR-spektroskopische Untersuchungen von **2** sowie einem Derivat mit ¹⁸O in der Brückenposition ermöglichten die Identifizierung der symmetrischen (ν_s) und asymmetrischen (ν_{as}) Streckschwingung der $[\text{Fe}_2\text{O}]^{4-}$ -Einheit bei 528 bzw. 751 cm^{-1} ^[57, 103]. Diese Werte entsprechen

in etwa den für AzidoMetHr gefundenen (507 bzw. 770 cm^{-1} , Tabelle 2). Bei der Anregung des Modellkomplexes mit Laserlicht der Wellenlänge 4067 Å wurde eine Vielzahl von Obertönen beobachtet^[103]. Obwohl die optischen Spektren (UV/VIS, nahes IR) der Modellverbindungen und der Proteine gut übereinstimmen und einige spektroskopische Zuordnungen versucht wurden^[57], ist die Analyse des Chromophors $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2-}$ doch noch nicht gänzlich zufriedenstellend.

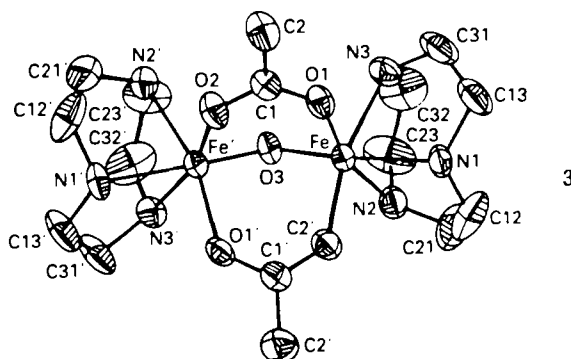
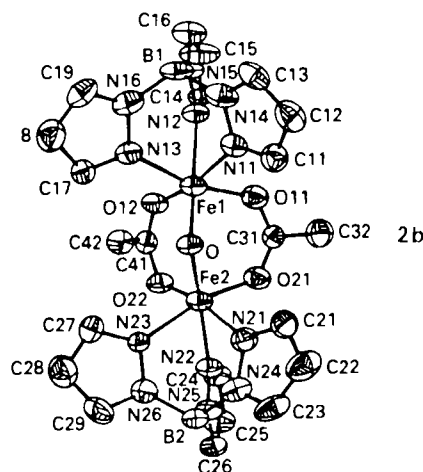
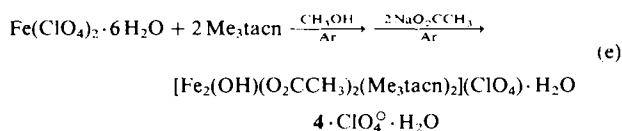


Abb. 12. Strukturen von **2b** und **3**, zwei Modellverbindungen für das aktive Zentrum von MetHr (vgl. Abb. 4), im Kristall (nach [30]).

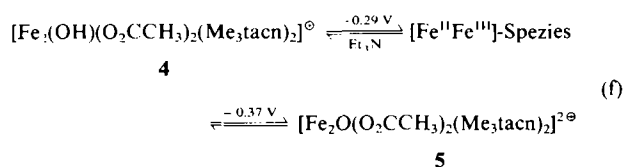
Ein ausgezeichnetes Modell für DesoxyHr, die reduzierte Form von Hämerythrin, wurde nach (e) synthetisiert^[104, 105]. Der Erfolg dieser Synthese ist zumindest teilweise darauf zurückzuführen, daß der sterisch anspruchsvolle Ligand Me₃tacn (Abb. 11) die Bildung eines ein-



kernigen Bis(chelat)eisen(II)-Komplexes nicht zuläßt. Die Struktur von **4** entspricht in etwa der von **3** (vgl. Abb. 12). Allerdings ist die $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindung nun 1.99 Å lang, was primär auf die Protonierung des $\mu\text{-O}$ -Atoms und sekundär auf die niedrigere Ladung am Metallzentrum zurückzuführen sein dürfte. Als Folge davon ist die *trans*-ständige $\text{Fe}-\text{N}$ -Bindung nicht mehr länger als die *cis*-ständigen $\text{Fe}-\text{N}$ -Bindungen, und die Kopplungskonstante J beträgt

nur noch -13 cm^{-1} ^[105]. Dieser Wert stimmt gut mit den aus MCD- und ESR- ($-13 > J > -38 \text{ cm}^{-1}$)^[40] sowie ^1H -NMR-Untersuchungen ($J = -15 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)^[39] von DesoxyHr abgeleiteten Werten überein. Weitere Unterschiede in den Mößbauer- und Elektronenspektren von reduzierter Dieisen(II)- und oxidierte Dieisen(III)-Modellverbindung entsprechen denen in den Spektren von DesoxyHr und AzidoMetHr.

Obwohl $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}]$ -Formen von Hämyerthrin, SemimetHr, bekannt sind, ist die Isolierung und vollständige Charakterisierung einer Modellverbindung mit $(\mu\text{-Oxo})\text{bis}(\mu\text{-acetato})\text{dieisen(II,III)-Zentrum}$ bisher noch nicht gelungen. Allerdings konnte eine solche gemischtwertige Spezies, $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{Me}_3\text{tacn})_2]^0$, elektrochemisch in verdünnter Lösung erzeugt und ESR-spektroskopisch nachgewiesen werden^[105]. Die $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}]$ -Spezies kann sowohl aus der Dieisen(II,II)- **4** als auch aus der Dieisen(III,III)-Vorstufe **5** erhalten werden [Gl. (f)]. Die



Redoxpotentiale (bezogen auf SCE) zeigen jedoch, daß die gemischtwertige Spezies bezüglich Disproportionierung instabil ist. Dieses Verhalten entspricht dem der Hr-Proteine, deren Semimet-Formen ebenfalls disproportionieren. Bei Reaktion (f) wurde etwas Triethylamin zugesetzt, um über eine Umwandlung von hydroxo- in oxoverbrückte Dieisen(II,III)-Spezies eine Vereinfachung der cyclovoltammetrischen Wellen zu erreichen. Gibt man keine Base zu, so treten nach der Oxidation von **4** zwei eng benachbarte, kathodische Signale auf. Sie wurden der Reduktion von oxo- bzw. hydroxoverbrückten $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}]$ -Spezies zugeordnet. Bei der potentialkontrollierten Elektrolyse von **5** entstand durch die Aufnahme eines Elektrons eine halbwegs stabile Spezies. ESR-Untersuchungen des Produkts bei $T = 9.6 \text{ K}$ ergaben Signale bei $g < 2.0$, deren Intensität 65% des Erwartungswertes für ein ungepaartes Elektron betrug.

Die Synthese gemischtwertiger Modellverbindungen mit $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^0$ - und $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2+}$ -Zentren und die Aufklärung ihrer Strukturen sind weiterhin ein vordringliches, wenn auch schwer zu erreichendes Ziel. Phenoxoverbrückte Dieisen(II,III)-Komplexe wurden allerdings in zwei Fällen charakterisiert^[106, 107].

3.4. Modelle für Ribonucleotid-Reduktase

Ein detaillierter Vergleich von Mößbauer-spektroskopischen Parametern, magnetischen Spin-Spin-Kopplungskonstanten, UV/VIS-Spektren, Frequenzen der symmetrischen Fe-O-Fe-Streckschwingung sowie EXAFS-Spektren der Ribonucleotid-Reduktase-Untereinheit B2 und der Komplexe **2** (Tabelle 2) ergibt viele Ähnlichkeiten, die die Anwesenheit der $(\mu\text{-Oxo})\text{bis}(\mu\text{-carboxylato})\text{dieisen(III)}$ -Einheit im Enzym sehr wahrscheinlich machen. Die Anwesenheit verbrückender Carboxylatgruppen wurde anfangs in Frage gestellt, weil in RR bei Äquili-

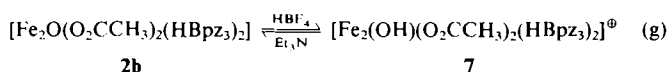
brierung mit H_2^{18}O anders als in Hr mit seinem $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2+}$ -Zentrum ^{18}O leicht gegen das Brückensauerstoffatom ausgetauscht wird^[54]. Untersuchungen an den Modellverbindungen **2** zeigten jedoch, daß ^{18}O mit einer Geschwindigkeit ausgetauscht wird, die der für RR gefundenen vergleichbar ist^[57]. Dieses Ergebnis ist somit in Einklang mit dem Modell eines dreifach verbrückten $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2+}$ -Zentrums in RR und läßt vermuten, daß das Ausbleiben eines ^{18}O -Austausches in der Brückenposition von Hr möglicherweise durch die Proteinumgebung (Abschirmung des Dieisenzentrums vor H_2O -Zutritt) bedingt ist. Eine genaue strukturelle Charakterisierung der B2-Untereinheit durch Röntgenbeugungsmethoden wird daher mit Spannung erwartet.

3.5. Die Chemie von Dieisenzentren und ihre mögliche funktionelle Bedeutung

Bis jetzt wurden praktisch nur physikalische und geometrische Eigenschaften von Molekülen mit $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^0$ - oder $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2+}$ -Zentrum mit den Eigenschaften der Proteine verglichen. Die Chemie von Modellverbindungen hat aber nur dann funktionelle Bedeutung, wenn sie die Chemie der Metalloproteinzentren nachvollziehen kann. Modellverbindungen für Hr müssen also sowohl zu reversiblen Redox-(Elektronentransfer-)Reaktionen als auch – und dies ist noch wichtiger – zur reversiblen Bindung von O_2 befähigt sein. Weitere biologisch relevante Reaktionen des oxoverbrückten Dieisenzentrums wären die Katalyse der Reduktion von Diolen zu Monoalkoholen, die Oxidation von Kohlenwasserstoffen und die Hydrolyse von Phosphatestern. Von Bedeutung sind weiterhin Ligandenvariationen und Austauschreaktionen an den Modellverbindungen, weil sie dazu beitragen, die für den Zugang von Substratmolekülen zu oxoverbrückten Dieisenzentren in Proteinen entscheidenden Parameter zu erkennen.

Wie mit Reaktion (f) gezeigt wurde, können die Modellkomplexe **4** und **5** elektrochemisch ineinander umgewandelt werden. Bei der Cyclovoltammetrie von **2b** beobachtete man allerdings einen Abbau zum einkernigen Fe^{II} -Komplex $[\text{Fe}(\text{HBpz}_3)_2]^{+}$ ^[57]. Für einen reversiblen Elektronentransfer an einem $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2+}$ -Zentrum sind demnach Liganden wünschenswert, die entweder keine $\text{Fe}^{\text{II}}\text{L}_2$ -Komplexe bilden können, z.B. das sterisch anspruchsvolle Me_3tacn , oder durch ihren Aufbau das dreifach verbrückte Dieisenzentrum zusammenhalten und somit die Reduktion aus kinetischen Gründen verhindern. Zwei Versuche, die kinetische Stabilisierung zu erreichen, waren nicht erfolgreich^[96, 108].

Das $(\mu\text{-Oxo})\text{bis}(\mu\text{-carboxylato})\text{dieisen(III)}$ -Zentrum kann reversibel protoniert werden [Gl. (g)]. Diese Reaktion



wurde in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ -Lösung durchgeführt^[109]. In Tabelle 3 werden strukturelle, magnetische und spektroskopische Eigenschaften der Dieisen(III)-Zentren in den beiden Komplexen verglichen^[57, 109, 110]. Die Protonierung

Tabelle 3. Vergleich struktureller, magnetischer und spektroskopischer Eigenschaften des μ -Oxo- **2b** und μ -Hydroxo-dieisen(III)-Komplexes **7** [57, 109, 110].

Eigenschaft	2b	7
$d(\text{Fe}-\mu\text{-O})$ [Å]	1.780(2), 1.788(2)	1.952(4), 1.960(4)
Fe-O-Fe-Winkel [°]	123.6(1)	123.1(2)
$d(\text{Fe}-\text{N}, \text{N cis zu } \mu\text{-O})$ [Å]	2.15	2.10
$d(\text{Fe}-\text{N}, \text{N trans zu } \mu\text{-O})$ [Å]	2.19	2.11
$d(\text{Fe}\cdots\text{Fe})$ [Å]	3.146(1)	3.439(1)
$d(\text{Fe}-\text{O}_{\text{ox}})$ [Å]	2.043	1.999
J [cm ⁻¹]	-121	-17
Isomerieverschiebung [mm s ⁻¹]	0.52	0.47
Quadrupolaufspaltung [mm s ⁻¹]	1.60	0.37
$\delta(\text{H})$	3.0 (BH), 10.5 (CH ₃), 12.3	-13.6 (BH), 28.0, 37.1, 61.0, 68.7 (CH ₃)
Elektronenspektrum: λ [nm] (ϵ , l _e)	262 (3375), 339 (4635), 358 (sh zu 457 (505)), 492 (460), 528 (sh), 695 (70), 995 (3.5)	375 (4750), 700 (2.1), 1115 (0.9)

des verbrückenden Sauerstoffatoms bedingt eine Verlängerung der beiden beteiligten Fe–O-Bindungen um ca. 0.17 Å. Wegen der damit verbundenen Verringerung der Bindungsordnung der Fe–O-Brückenbindung ist ein struktureller Einfluß des verbrückenden Sauerstoffatoms auf das Stickstoffatom des *trans*-ständigen Pyrazolrings auszuschließen und zugleich eine drastisch verminderte antiferromagnetische Spin-Spin-Kopplung zu erwarten. Letzteres führt zu größeren isotropen Verschiebungen im ¹H-NMR-Spektrum, während ersteres einen symmetrischen elektrischen Feldgradienten an den Eisenatomen zur Folge hat, was sich in dem merklich kleineren Quadrupolaufspaltungsparameter im Mößbauer-Spektrum zeigt. Diese Unterschiede stützen die Annahme, daß die zweiker-nigen Zentren in den oxidierten Formen von MetHr und RR wohl eher eine μ -oxo- als eine μ -hydroxoverbrückte (μ -Carboxylato)dieisen(III)-Einheit enthalten.

Ein Vergleich der Strukturen von vier verbrückten Eisenkomplexen mit $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2+}$, $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CR})_2]^{3+}$ und $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CR})_2]^\ominus$ -Zentren (Tabelle 4) ist aufschlußreich, da er zeigt, daß durch die Protonierung der μ -Oxo-Einheit (**2b** → **7**) die Brückenbindung ca. 0.17 Å, durch die Reduktion von $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CR})_2]^{3+}$ zu $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CR})_2]^\ominus$ dagegen lediglich einige Hundertstel Å länger wird (vgl. **7**

Tabelle 4. Vergleich von Fe- μ -O-Bindungslängen [Å] und Fe- μ -O-Fe-Winkeln [°] von Hämarythrin-Modellverbindungen (Mittelwerte) [a].

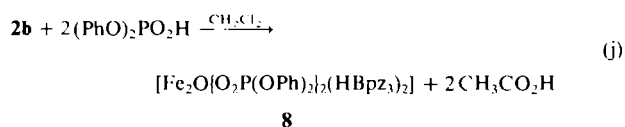
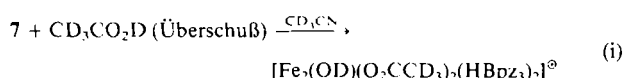
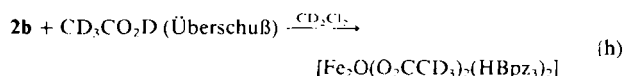
Verbindung	$d(\text{Fe}-\mu\text{-O})$	Fe- μ -O-Fe-Winkel
2b	1.784(4)	123.6(1)
5	1.800(3)	113.2(2)
7	1.956(4)	123.1(2)
4	1.987(8)	119.7(1)

[a] Daten aus [57, 105, 109].

und **4**). Betrachten wir nun die reversible Bindung von O₂ an das Hr-Zentrum, wie sie in Abbildung 5 dargestellt ist: Die Bildung einer Wasserstoffbrücke in OxyHr zwischen dem Proton des Hydroperoxoliganden und dem μ -O-Atom dürfte zu einer Verlängerung der Fe–O-Brückenbindung von 1.8 Å in AzidoMetHr auf ca. 1.95 Å führen, wie sie für DesoxyHr erwartet wird. Da Modelle mit einer

$[\text{N}_3\text{FeO}(\text{O}_2\text{CR})_2\text{FeN}_2(\text{O}_2\text{H})]^\ominus$ -Einheit bislang nicht zur Verfügung stehen, sind die Fe–O-Brückenbindungslängen in derartigen Komplexen mit intramolekularen Wasserstoffbrücken auch nicht bekannt. Die existierenden Modelle legen allerdings nahe, daß eine derartige Wasserstoffbrücke zum Brückensauerstoffatom die Franck-Condon-Barriere für den Elektronentransfer minimieren würde (in etwa gleiche Fe–(OH)-Brückenbindungslänge in DesoxyHr und OxyHr). Dieser Elektronentransfer während der oxidativen Addition an das Dimetallzentrum (Dieisen(II) in DesoxyHr → Dieisen(III) in OxyHr) bewirkt im Fall des unprotonierten Brückensauerstoffatoms eine Verkürzung der Fe–O-Brücke (Abb. 5).

Die Protonierung des μ -O-Atoms in **2** erleichtert darüber hinaus den Austausch von Brückenliganden^[63]. Wie mit den Reaktionen (h)–(j) gezeigt wird, tauschen die ver-



brückenden Carboxylatliganden mit CD₃CO₂D sowie Phosphorsäurediphenylester aus. Die Reaktionen (h) und (i) können leicht ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Die Protonierung eines Brückenliganden, wahrscheinlich der μ -Oxo-Gruppe, ist offensichtlich Voraussetzung für den Austausch, da in $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{HBpz}_3)_2]^\ominus$ **7** die verbrückenden Acetatgruppen mit $(\text{Et}_4\text{N})(\text{O}_2\text{CCH}_3)$ austauschen, in $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{HBpz}_3)_2]$ **2b** dagegen nicht^[110]. Es ist denkbar, daß Protonierung auch einen Austausch ¹⁶O gegen ¹⁸O in der Brückenposition begünstigt, aber Genauereres ist dazu noch nicht bekannt.

8, das Produkt der Reaktion (j), wurde isoliert und strukturell charakterisiert (Abb. 13)^[63]. Der etwas größere „Biß“-Abstand der verbrückenden (PhO)₂PO₂[−]-Liganden (2.576(7) Å verglichen mit 2.236(3) Å für die verbrückenden Acetatgruppen in **2b**^[57]) führt zu größeren Fe–O _{μ -oxo}- und Fe \cdots Fe-Abständen in **8**. Die antiferromagnetische Kopplungskonstante ist folglich in **8** auch weniger negativ ($J = -98 \text{ cm}^{-1}$). Die Empfindlichkeit der J -Werte gegenüber kleinsten Änderungen in der Struktur des $[\text{Fe}_2\text{O}]^{n\ominus}$ -Zentrums ist für die Interpretation der magnetischen Eigenschaften von Hr, RR und verwandten Proteinen von besonderem Interesse. Austauschreaktionen an der $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2\ominus}$ -Einheit, die zu neuen phosphorsäureester- und carboxylatverbrückten Komplexen führen, könnten Modellcharakter für biologisch relevante Eisen-Phosphat-Wechselwirkungen haben.

Versuche, unsymmetrische Dieisenkomplexe der Zusammensetzung $[\text{L}^3\text{FeO}(\text{O}_2\text{CR})_2\text{FeL}^2]$ mit einem dreizähligen (L³) und einem zweizähligen (L²) Stickstoff-Donorliganden als funktionelle Modelle für Hr, RR oder MMO zu synthetisieren, führten bisher nur zu tetranuclearen Verbindungen mit $[\text{Fe}_4\text{O}_3]^{8\ominus}$ -Zentren. Ihre Chemie wird in

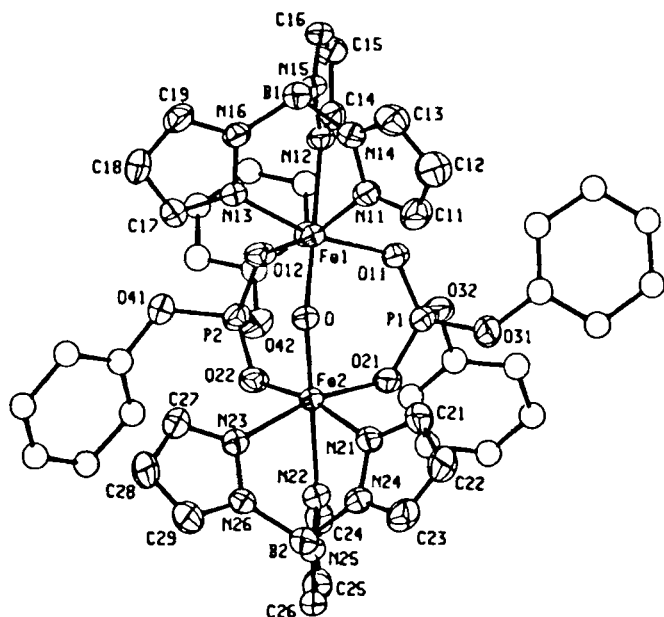


Abb. 13. Struktur von **8** im Kristall (nach [63]).

Abschnitt 5.2 ausführlicher behandelt. Ein unsymmetrischer (μ -Oxo)dieisen(III)-Komplex der Zusammensetzung $[\text{N}_5\text{Fe}-\text{O}-\text{FeCl}_3]^\oplus$ mit $\text{N}_5 = 2\text{-}\{N\text{-(2-Benzimidazolylmethyl)}\text{-}N'\text{-[2-bis(2-benzimidazolylmethyl)amino]ethyl}\text{-amino]ethanol}$ (Abb. 11) wurde allerdings synthetisiert und strukturell charakterisiert^[111]. Die cyclovoltammetrisch quasireversible Bildung der gemischtwertigen Form $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}]$ wurde erwähnt. Über einige andere gemischtwertige Dieisenkomplexe mit einer Vielzahl von Liganden wurde kürzlich berichtet^[106, 107, 112], jedoch ist ungewiß, ob sie als Modelle für Uteroferrin oder SemimetHr relevant sind. Weiterhin ist die Entdeckung, daß phenoxoverbrückte Dieisen(III)-Komplexe als Katalysatoren in der Catechinoxidation^[113] und der Olefinepoxidierung fungieren können^[114], von Interesse. Einzelheiten der Mechanismen dieser Reaktionen und ihr etwaiger Zusammenhang mit der Chemie von MMO und RR müssen erst noch geklärt werden.

4. Oxoverbrückte Trieisen(III)-Zentren

4.1. „Basische Eisenacetate“, gleichseitige Dreiecke aus Eisenatomen^[115]

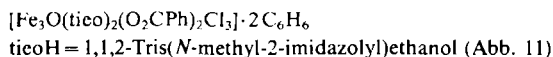
Die Bildung stabiler (μ_3 -Oxo)hexakis(μ -carboxylato)-trieisen(III)-Komplexe, sogenannter basischer Eisenacetate, aus Lösungen von Fe^{III} - und Carboxylatsalzen ist seit über hundert Jahren bekannt^[116]. Wie in Abbildung 3a dargestellt, ist die Grundstruktur dieser Komplexe ein gleichseitiges Dreieck aus Eisenatomen mit einem dreifach verbrückenden Sauerstoffatom im Zentrum, zwei zweizählig verbrückenden Carboxylatliganden über jeder Seite des Dreiecks und einem nach außen gerichteten terminalen Liganden L' , der die oktaedrische Umgebung jedes Metallatoms vervollständigt. Gemischtwertige Spezies, im besonderen $\text{Fe}_2^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}$ -Verbindungen, sowie heterometallische und sulfatoverbrückte Analoga dieses Strukturtyps sind ebenfalls bekannt^[23, 24]. In einigen Fällen ist die verbrückende Carboxylatgruppe Teil einer Aminosäure^[116, 117].

Die magnetischen Eigenschaften von $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_6\text{L}_3]^\oplus$ -Komplexen wurden, lange bevor man ihre Strukturen kannte, intensiv untersucht^[118, 19]. Die drei high-spin- d^5 -Eisen(III)-Atome sind antiferromagnetisch zu einem Spingrundzustand von $S_T = 1/2$ gekoppelt, der wiederum ihre magnetischen Eigenschaften bei 4.2 K bestimmt. Die Spin-Spin-Kopplungskonstanten J haben Werte zwischen -20 und -40 cm^{-1} ^[115]. Diese Kopplungskonstanten sind beträchtlich kleiner als die der zweikernigen $[\text{Fe}_2\text{O}]^{4\oplus}$ -Komplexe, jedoch größer als in $[\text{Fe}_2(\text{OH})(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2(\text{HBpZ}_3)_2]^\oplus$ 7. Ein Proton scheint demnach die Elektronendichte in $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindungen stärker zu erniedrigen, als dies ein drittes Eisen(III)-Atom vermag. Die antiferromagnetische Spin-Spin-Kopplung zwischen Eisen(III)-Atomen, die sowohl durch ein Sauerstoffatom als auch durch andere Liganden verbrückt sind, läßt sich qualitativ mit den $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Abständen korrelieren^[118]. Ein theoretisches Modell zur Erklärung dieses Verhaltens muß allerdings erst noch entwickelt werden. Schwingungsspektroskopische Untersuchungen an $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_6(\text{py})_3]^\oplus$ sowie seinen ^{18}O - und $[\text{D}_5]\text{Pyridin}$ -isotopensubstituierten Derivaten ermöglichten es, die IR-aktiven in-plane- ν_{as} - und out-of-plane- δ_s -Schwingungen der $[\text{Fe}_3\text{O}]^{7\oplus}$ -Einheit zu identifizieren^[119].

Außer für die Frage nach Zusammenhängen zwischen Struktur und magnetischen sowie spektroskopischen Eigenschaften sind gemischtwertige Derivate der „basischen Eisenacetate“ auch in anderer Hinsicht von Interesse^[24, 115]. So zeigen etwa $[\text{Fe}_2^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_6\text{L}_3]$ -Komplexe mit $\text{L}' = \text{H}_2\text{O}$, Pyridin oder substituiertem Pyridin im festen Zustand temperaturabhängige intramolekulare Elektronentransfer-Geschwindigkeiten. Diese intramolekularen Elektronentransfer-Reaktionen können in hohem Maß durch dynamische Fehlordnungsphänomene der Liganden L' , Gegenionen und/oder Solvensmoleküle im Kristallgitter beeinflusst werden^[24].

4.2. Ein gleichschenkliges Dreieck aus Eisenatomen

Die gemischtwertigen Formen „basischer Eisenacetate“ weisen, vor allem bei niedrigen Temperaturen, eine Verzerrung vom gleichseitigen zum gleichschenkligen Dreieck auf^[120]. Eine wesentlich drastischere Deformation wurde kürzlich für das $[\text{Fe}_3\text{O}]^{7\oplus}$ -Zentrum in



nachgewiesen^[121]. Der Komplex (Abb. 14) zeichnet sich durch zwei kurze ($1.865(7) \text{ \AA}$) und eine lange ($2.067(6) \text{ \AA}$) $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindung aus. Die $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}-\text{Fe}$ -Winkel sind gleichfalls deutlich unsymmetrisch: $159.1(3)^\circ$ für $\text{Fe1}-\text{O3}-\text{Fe2}$, $100.3(3)^\circ$ und $100.5(3)^\circ$ für $\text{Fe1}-\text{O3}-\text{Fe3}$ bzw. $\text{Fe2}-\text{O3}-\text{Fe3}$. Magnetische sowie Mößbauer-spektroskopische Untersuchungen ergaben für den Grundzustand dieses ungewöhnlichen Moleküls einen Spin $S_T = 5/2$, im Gegensatz zum Wert $S_T = 1/2$ für das in Abschnitt 4.1 beschriebene symmetrisch verbrückte $[\text{Fe}_3\text{O}]^{7\oplus}$ -Zentrum. Die Daten der temperaturabhängigen magnetischen Suszeptibilität ließen sich an eine Formel für isotrope Spin-Spin-Kopplung in einem dreikernigen Fe^{III} -Cluster mit C_{2v} -Symmetrie anpassen. Dabei resultierten als Kopplungskonstanten $J_{12} = -55(1) \text{ cm}^{-1}$ und $J_{13} = J_{23} = -8.0(4) \text{ cm}^{-1}$ (die In-

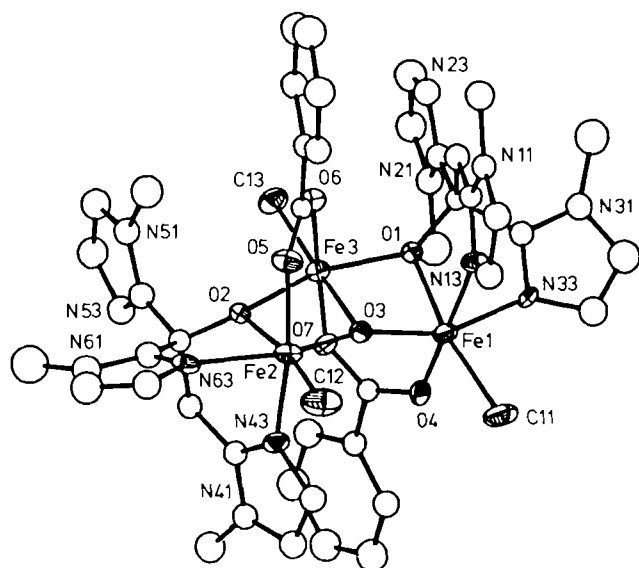


Abb. 14. Struktur von $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{tioo})(\text{O}_2\text{CPh})_2\text{Cl}]$ im Kristall (nach [121]).

dices beziehen sich auf die Numerierung der Eisenatome in Abb. 14). Diese J -Werte passen auch in die Korrelation von Spin-Spin-Kopplungskonstante und Fe-O-Abstand^[118] und erklären leicht den $S_T = 5/2$ -Grundzustand des Clusters: Bei 4.2 K sind die Eisenatome Fe1 und Fe2 magnetisch gekoppelt und bilden ein diamagnetisches Paar ($S = 0$). Das magnetisch isolierte dritte high-spin-Eisenatom Fe3 bedingt den Spin im Grundzustand. Bei Temperaturerhöhung nimmt das magnetische Moment des dreikernigen Systems zunächst ab, da der erste angeregte magnetische Zustand einen Gesamtspin von $S_T = 3/2$ aufweist,

erreicht bei 60 K ein Minimum und nähert sich dann dem für $S_T = 15/2$ erwarteten theoretischen Maximalwert.

Dieses Beispiel veranschaulicht, wie wichtig es ist, die magnetischen Eigenschaften mehrkerniger Eisen-Oxo-Zentren über einen möglichst großen Temperaturbereich zu messen und an das jeweils geeignete theoretische Modell anzupassen. Weiterhin ist es wichtig, zu erkennen, daß die ungewöhnliche asymmetrische $[\text{Fe}_3\text{O}]^{7\ominus}$ -Einheit, die ein topologisches Isomer der symmetrischen Fe_3 -Einheiten in „basischen Eisenacetaten“ und deren Analoga ist, durch Komplexierung mit dem drei Imidazolylgruppen enthaltenden Liganden tieoH bedingt wird.

5. Oxoverbrückte Tetraeisen(III)-Zentren

5.1. $(\text{Fe}_4\text{O}_2)^{8\ominus}$ -Zentren durch formale Dimerisierung von $(\text{Fe}_2\text{O})^{4\ominus}$ -Einheiten

Um die für ihre Funktion in der Biologie wichtige Chemie von $(\mu\text{-Oxo})\text{bis}(\mu\text{-carboxylato})\text{dieisen(III)-Zentren}$ zu erforschen, ist es wünschenswert, eine oder mehrere terminale Koordinationsstellen zur Verfügung zu haben, über die ein Ligandenaustausch ablaufen kann. Versuche, dieses Ziel durch Verwendung von KH_2Bpz_2 (Abb. 11) anstelle von KHBpz_3 in Reaktion (b) zu erreichen, führten aber zu dem neuen vierkernigen Komplex **9** [Gl. (k), $\text{R} =$

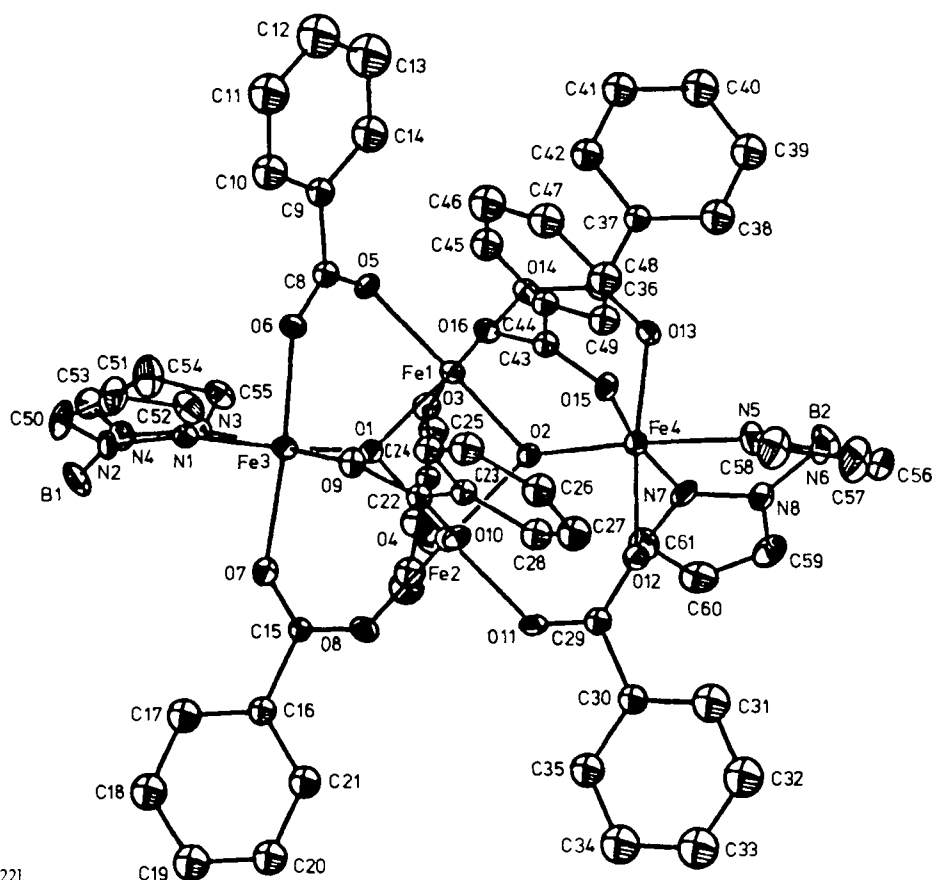
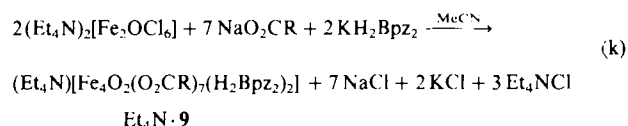
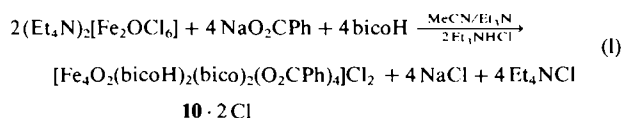


Abb. 15. Struktur von **9**, $\text{R} = \text{Ph}$, im Kristall [122].

Me, Ph)], dessen Struktur in Abbildung 15 für R=Ph gezeigt ist^[122]. Eine analoge Mangan(III)-Verbindung mit sieben verbrückenden Carboxylatliganden und Bipyridin anstelle von Dihydrobis(pyrazolyl)borat, $[\text{Mn}_4\text{O}_2(\text{O}_2\text{CR})_7(\text{bpy})_2]^0$, wurde ebenfalls synthetisiert, was die besondere Stabilität von Verbindungen mit der Stöchiometrie $[\text{M}_4\text{O}_2(\text{O}_2\text{CR})_7\text{L}_2]$ unterstreicht^[123].

Versuche, funktionelle Modelle für oxoverbrückte Dieisen(III)-Protein-Zentren herzustellen [Gl. (I)], führten un-



μ_3 -Brücke zu fungieren. Die Bildung drei- und vierkerniger Aggregate ist in Schema 2 wiedergegeben.

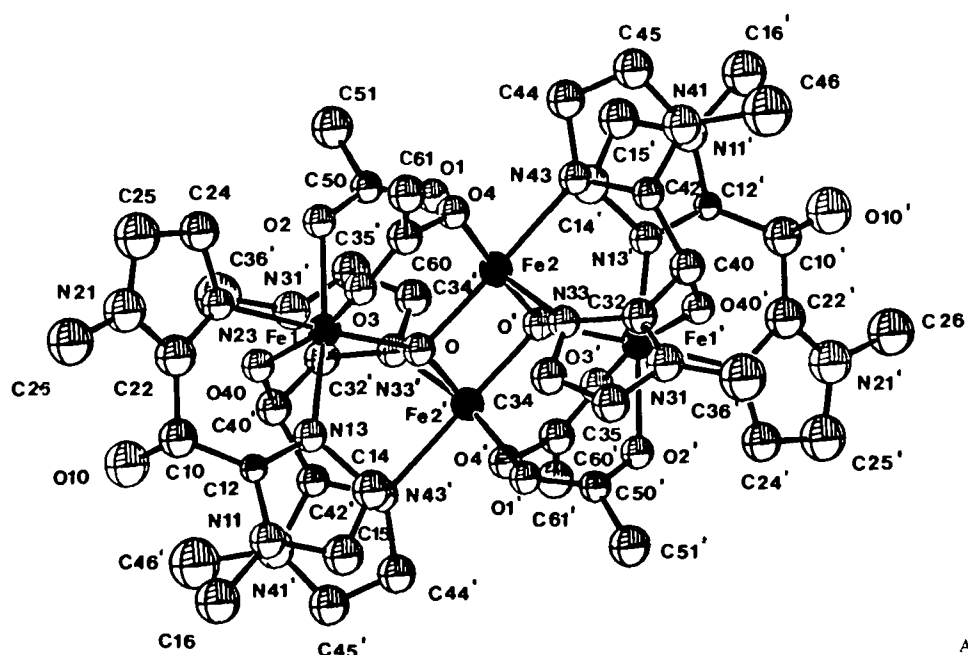
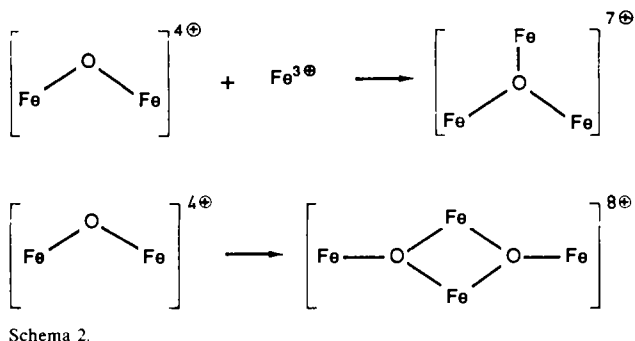
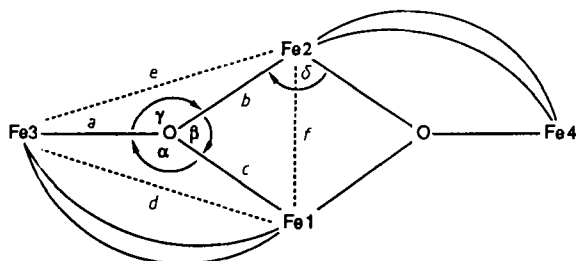


Abb. 16. Struktur von **10** im Kristall [124].

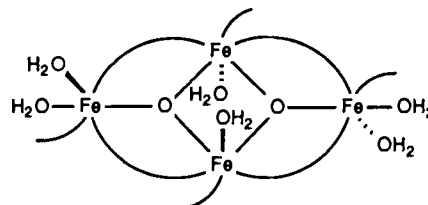
ter Verwendung von Bis(*N*-methyl-2-imidazolyl)methanol (bicoH, Abb. 11) zu einem ähnlichen $[\text{Fe}_4\text{O}_2]^{8\oplus}$ -Zentrum (Abb. 16)^[124]. Obwohl in **10** zusätzliche verbrückende Liganden vorhanden sind, haben die Zentren von **9** und **10** die gleiche Struktur (siehe Schema 1). Die gebogenen Linien stellen dabei die Carboxylatliganden dar.



Schema 1. Struktur des $[\text{Fe}_4\text{O}_2]^{8\oplus}$ -Zentrums von **9** und **10**.

Diese Struktur veranschaulicht einmal mehr die Neigung des μ -Oxo-Liganden der $[\text{Fe}_2\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_2]^{2\oplus}$ -Einheit, durch Koordination an ein drittes Eisen(III)-Zentrum als

$[\text{Fe}_4\text{O}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_8(\text{H}_2\text{O})_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **11** · 2H₂O, ein verwandter Vierkernkomplex, wurde beim langsamen Eindunsten von Lösungen des dreikernigen gemischtwertigen Eisenkomplexes $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ an Luft erhalten^[125]. Die Struktur von **11** ist in Schema 3 skizziert und in Abbildung 17 dargestellt.



Schema 3. Skizzierte Struktur von **11**.

Messungen der magnetischen Suszeptibilität sowie Mößbauer-spektroskopische Untersuchungen dieser drei neuartigen Komplexe mit $[\text{Fe}_4\text{O}_2]^{8\oplus}$ -Zentrum haben in Übereinstimmung mit einer antiferromagnetischen Kopplung über die μ_3 -Oxo-Brücken einen diamagnetischen

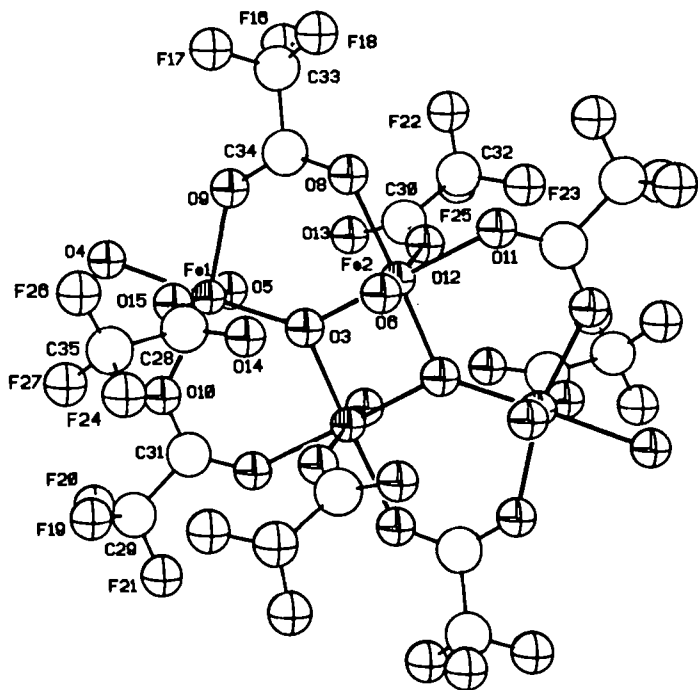
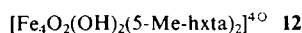


Abb. 17. Struktur von 11 im Kristall mit den in [125] angegebenen Koordinaten.

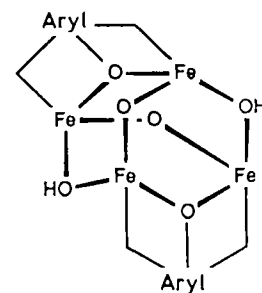
Grundzustand ($S=0$) ergeben^[122, 124, 126]. Ein Vergleich der Strukturen der $[\text{Fe}_4\text{O}_2]^{8-}$ -Zentren in 10^[125], 11^[126] und dem Mineral Amaranthit $[\text{Fe}_4\text{O}_2(\text{SO}_4)_4]$ ^[127] macht deutlich, daß die zentrale $[\text{Fe}_2\text{O}_2]$ -Einheit eine Strukturinvariante ist^[124]. Für die Abstände b , c und f sowie die Winkel β und δ (siehe Schema 1) wurden folgende Werte gefunden: 1.96–1.97, 1.93–1.94 und 2.90–2.93 Å sowie 95.7–96.8 und 82.9–83.7°. Das $[\text{Fe}_4\text{O}_2]^{8-}$ -Zentrum in 9, $R = \text{Ph}$ ^[123], ist von ähnlicher Geometrie; die kleinen aber signifikanten Abweichungen leiten sich aus seiner Nichtplanarität her.

5.2. Andere Tetraeisen(III)-Oxo-Aggregate

Zwei weitere Tetraeisenkomplexe, in denen die Struktur des Eisen-Oxo-Zentrums aber von den Strukturen in 9–11 abweicht, wurden kürzlich hergestellt. Zugabe von NaOH zu einer wäßrigen Lösung von $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ in Gegenwart des protonierten Liganden 5-Me-hxta (Abb. 11) ergibt zunächst einen roten zweikernigen Komplex der Zusammensetzung $[\text{Fe}_2(5\text{-Me-hxta})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ und dann die orangefarbene vierkernige Verbindung $(\text{pyrrH})_4 \cdot 12 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ ($\text{pyrrH} = \text{Pyrrolidinium-Ion}$, $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}^+$)^[128]. Wie in Abbil-



18 gezeigt, weist der Komplex tetraedrisch angeordnete Eisenatome auf, und die sechs Tetraederkanten sind durch jeweils ein Sauerstoffatom überbrückt. Zwei dieser Sauerstoffatome werden von Oxo-, zwei von Hydroxylgruppen und zwei von den Phenolatgruppen des Liganden 5-Me-hxta zur Verfügung gestellt. Das auf diese Weise erzeugte $[\text{Fe}_4\text{O}_6]$ -Zentrum hat Adamantanstruktur (Schema 4). Die $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindungen sind kurz (1.791(3) Å), der $\text{Fe}-\text{O}-\text{Fe}$ -Bindungswinkel beträgt 151.23(19)°. Messungen der magnetischen Suszeptibilität ergaben einen Singulett-Grundzustand ($S=0$)^[129].



Schema 4. Adamantanstruktur des $[\text{Fe}_4\text{O}_6]$ -Zentrums von 12.

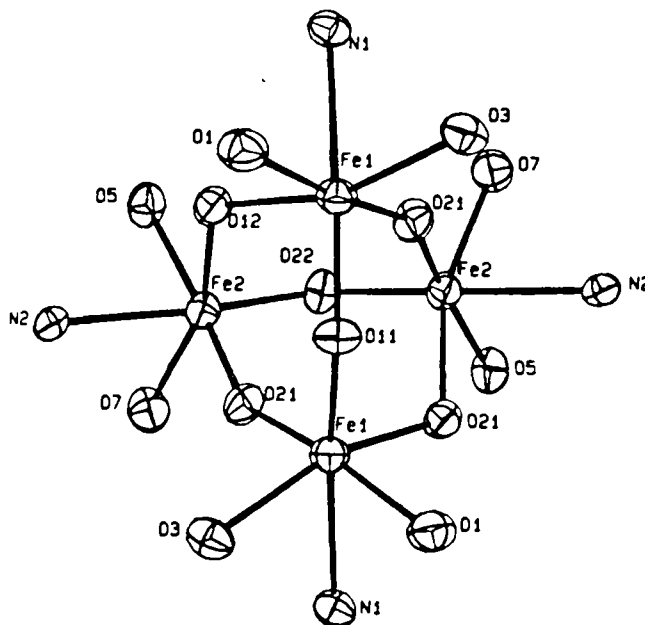


Abb. 18. Struktur des $[\text{Fe}_4\text{O}_6]$ -Zentrums von 12 im Kristall (nach [128]). Die Oxo- und Hydroxogruppen sind als O21 bzw. O11/O22 bezeichnet.

Ein weiterer topologisch unterschiedlicher Tetraeisen-Oxo-Komplex ist $\text{Na}_4[\text{Fe}_4\text{O}_2(\text{CO}_3)_2\text{L}_2]$, in dem L (Abb. 11) das Pentaanion von 1,3-Diamino-2-hydroxypropan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure ist^[130]. Abbildung 19 zeigt die Struktur der Verbindung. Die Eisenzentren $\text{Fe}(1)$ und $\text{Fe}(2')$ sind durch eine μ -Oxo-Brücke ($\text{Fe}-\text{O}$ -Abstände = 1.828(4) bzw. 1.830(4) Å; $\text{Fe}-\text{O}-\text{Fe}$ -Winkel = 136.4(3)°) und eine Carbonatbrücke, einen bisher in der Eisen(III)-Chemie nicht bekannten Brückentyp, miteinander verbunden. Die $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Brückenbindungen gehören zu den längsten ihrer Art, und der Abstand zwischen O(13) und O(13') ist extrem kurz (2.408(9) Å). Beide Befunde lassen eine Wasserstoffbrücke zwischen O(13) und O(13') vermuten, wenngleich eher Hinweise auf reine Oxobrücken als auf eine Oxo- und eine Hydroxobrücke vorliegen^[130]. Die Temperaturabhängigkeit der magnetischen Suszeptibilität dieses Komplexes weist auf einen Superaustausch-Mechanismus über die Oxobrücke hin, der durch eine antiferromagnetische Kopplungskonstante $J = -63.4 \text{ cm}^{-1}$ charakterisiert ist. Die beiden Alkoxidbrücken vermitteln ebenfalls eine, allerdings schwächere, antiferromagnetische Spin-Spin-Kopplung ($J = -11.2 \text{ cm}^{-1}$). Der erste J -Wert ist sehr schön in Einklang mit der Beziehung^[118] zwischen $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ -Bindungslänge und der Größe von J für mehrfach verbrückte Dieisen(III)-Komplexe. Das

$[\text{Fe}_4\text{O}_2(\text{CO}_3)_2\text{L}_2]^{6+}$ -Ion ist bislang das einzige strukturell charakterisierte Tetraeisen-Oxo-Aggregat, dessen *J*-Werte bestimmt wurden.

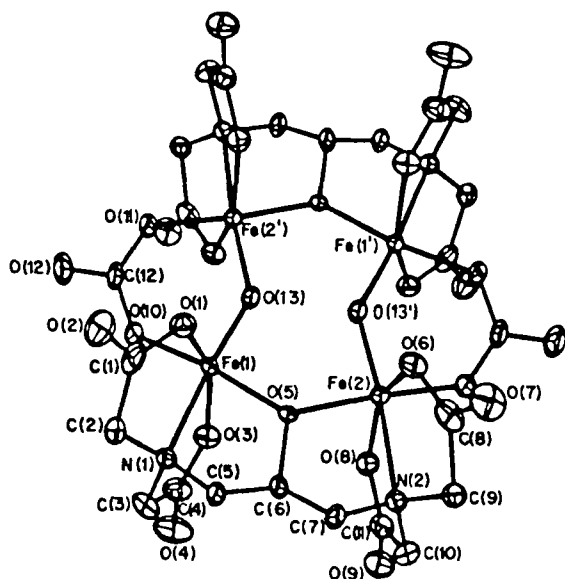
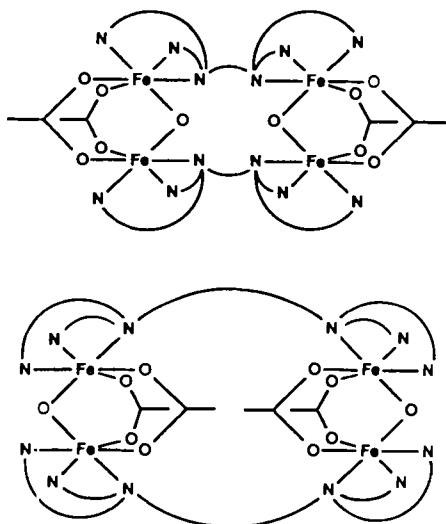


Abb. 19. Struktur von $[\text{Fe}_4\text{O}_2(\text{CO}_3)_2\text{L}_2]^{6+}$ im Kristall (nach [130]).

Zwei vierkernige Komplexe der allgemeinen Formel $[\text{Fe}_4\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2\text{L}_2]^{4+}$ mit $\text{L}' =$ sechszähliger Ligand *N,N'*-Tetrapicolinyl(xylylen)diamin oder -(alkenyl)diamin wurden strukturell charakterisiert (Schema 5)^[96, 131]. Beide Mo-



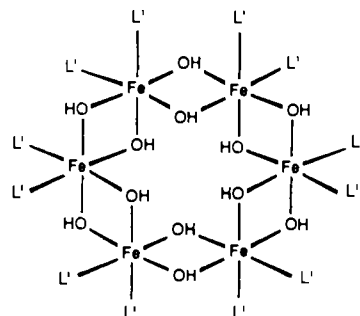
Schema 5. Skizzen von $[\text{Fe}_4\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2\text{L}_2]^{4+}$ -Strukturen im Kristall.

leküle entstanden bei den wenig erfolgreichen Bemühungen, die beiden Hälften eines zweikernigen Komplexes mit $(\mu\text{-Oxo})\text{bis}(\mu\text{-carboxylato})\text{dieisen(III)}$ -Einheit zu verknüpfen. Tetraeisenkomplexe mit Halogeno/Methoxo- und Methoxo/Alkanoatoliganden wurden in einigen Fällen postuliert, jedoch nicht strukturell charakterisiert^[132–134].

6. Eisen(III)-Oxo-Komplexe höherer Nuclearität

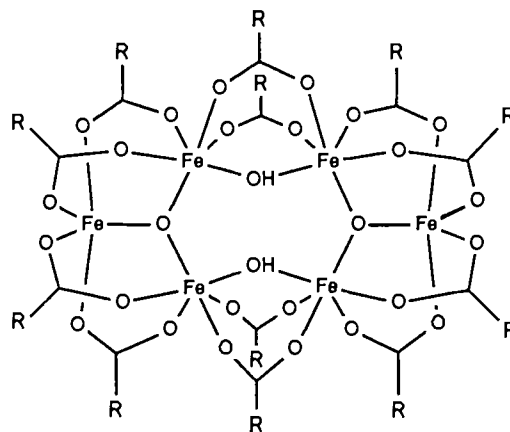
6.1. Hexaeisen(III)-Spezies

Obwohl viel für die Existenz des cyclischen, sechskernigen Komplexes $[\text{Fe}_6(\text{OH})_{12}](\text{OH})_6$ (Schema 6) in Lösung



Schema 6. Strukturvorschlag für den Komplex $[\text{Fe}_6(\text{OH})_{12}]^{6+}$ in Lösung.

spricht^[91, 92], ist bislang nur der gemischte Oxo/Hydroxo-Komplex $[\text{Fe}_6\text{O}_2(\text{OH})_2(\text{O}_2\text{CR})_{12}]$, $\text{R} = \text{tert-Butyl}$, kristallographisch charakterisiert worden^[135]. Wie in Schema 7 ge-



Schema 7. Struktur von $[\text{Fe}_6\text{O}_2(\text{OH})_2(\text{O}_2\text{CR})_{12}]$, $\text{R} = \text{tert-Butyl}$, im Kristall.

zeigt, sind in diesem Komplex zwei $(\mu\text{-Hydroxo})\text{bis}(\mu\text{-pivaloato})\text{dieisen(III)}$ -Einheiten an zwei trigonal-bipyramidal koordinierte Eisen(III)-Zentren über dreifach verbrückende $\mu\text{-Oxo}$ -Einheiten sowie verbrückende Pivaloatoliganden gebunden. Dieses faszinierende Molekül wurde erstmals bei massenspektrometrischen Untersuchungen von $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_6(\text{H}_2\text{O})_3]\text{RCO}_2 \cdot 2\text{RCO}_2\text{H}$ entdeckt und daraufhin aus dieser Verbindung, die vom Typ des „basischen Eisenacetats“ ist, durch 15–20 min Thermolyse in Tetradecan bei 200–220°C erzeugt. Die $\text{Fe}-\text{O}_{\mu\text{-Oxo}}$ - und $\text{Fe}-\text{OH}_{\mu\text{-Hydroxo}}$ -Bindungen ausgehend von den sechsfach koordinierten Eisenatomen sind 1.946(6) bzw. 1.962(9) Å lang. Die äquatoriale $\text{Fe}-\text{O}$ -Bindung ausgehend vom fünffach koordinierten Eisenatom ist 1.848(5) Å lang.

6.2. Ein Octaeisen(III)-Aggregat

24stündige Hydrolyse von $[\text{Fe}(\text{tacn})\text{Cl}_3]$ bei pH 9 in Gegenwart von Bromid-Ionen führt zu braunen Kristallen der achternkernigen Fe^{III} -Verbindung $[\text{Fe}_8\text{O}_2(\text{OH})_{12}(\text{tacn})_6]\text{Br}_8 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (tacn siehe Abb. 11)^[136]. Die Struktur des Kations ist in Abbildung 20 gezeigt. Die $[\text{Fe}_4\text{O}_2]$ -Einheit im Zen-

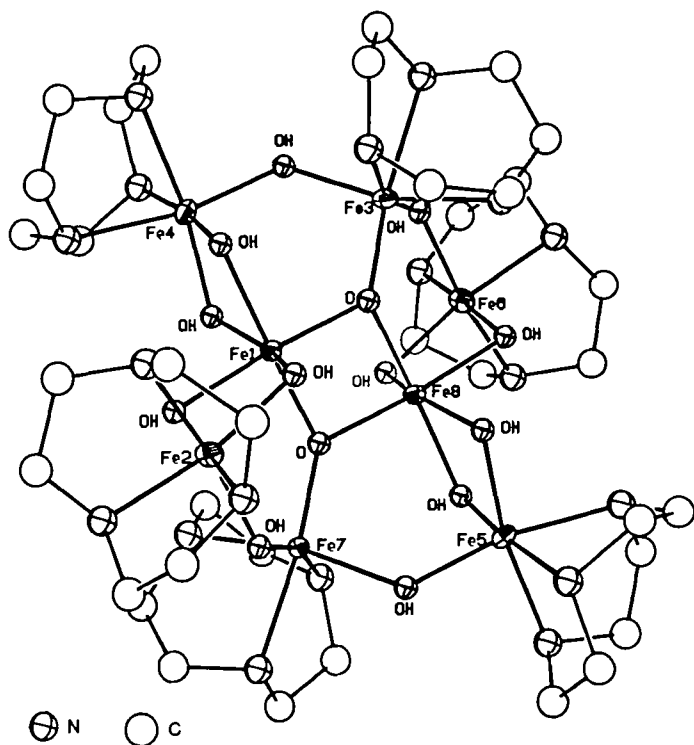


Abb. 20. Struktur von $[\text{Fe}_8\text{O}_2(\text{OH})_{12}(\text{tacn})_6]^{8+}$ mit den in [136] angegebenen Koordinaten.

trum des Octaeisen(III)-Aggregats ist den in Abschnitt 5.1 beschriebenen Tetraeisenkomplexen strukturell bemerkenswert ähnlich^[124]. Außer der Struktur ist von diesem interessanten Cluster bisher wenig bekannt. Die Verbindung soll zwischen 103 und 193 K dem Curie-Weißschen Gesetz mit $\mu_{\text{eff}} = 3.72\mu_B$ und $\theta = 59.9\text{ K}$ gehorchen, ihr Spingrundzustand jedoch ist unbekannt^[136].

6.3. Ein Undecaeisen(III)-Oxo-Hydroxo-Komplex

Die größte bisher bekannte diskrete oxoverbrückte Polyeisen-Verbindung ist $[\text{Fe}_{11}\text{O}_6(\text{OH})_6(\text{O}_2\text{CPh})_{15}]$ **13**, das durch hydrolytische Polymerisation einfacher einkerniger ($[\text{FeCl}_4]^-$) und zweikerniger ($[\text{Fe}_2\text{OCl}_6]^{2-}$) Eisensalze in nicht-wässrigen Lösungsmitteln erhalten wird^[137]. Es existieren mindestens vier verschiedene kristalline Formen dieses neuartigen Undecaeisenaggregats^[129, 137-139], von denen zwei – $\text{13} \cdot 6\text{THF}$ und $\text{13} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 8\text{CH}_3\text{CN}$ – genau beschrieben sind^[138]. Die elf Eisenatome sind folgendermaßen angeordnet: Sechs befinden sich an den Ecken eines verdrehten (Verdrillungswinkel $\alpha = 17.4^\circ$) trigonalen Prismas, die verbleibenden fünf sind jeweils über den Flächenmittelpunkten angeordnet (Abb. 21). Sechs dreifach verbrückende planare μ -Oxo- und sechs dreifach verbrückende pyramidale μ -Hydroxoliganden verbinden die Ei-

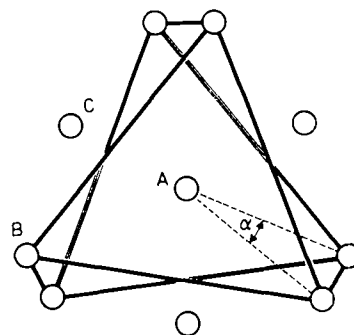


Abb. 21. Anordnung der Eisenatome in **13**. Drei Sorten von Eisenatomen sind zu erkennen. Blickrichtung entlang der C_3 -Achse. In dieser Darstellung ist eines der Eisenatome vom Typ A verdeckt. α ist der Verdrillungswinkel. Zur weiteren Diskussion siehe [138].

senatome miteinander, und die 30 Sauerstoffatome der zweizähligen verbrückenden Benzoatliganden besetzen die verbleibenden verzerrt-oktaedrischen Koordinationsstellen um jedes Eisenatom (Abb. 22). Wasserstoffbrücken

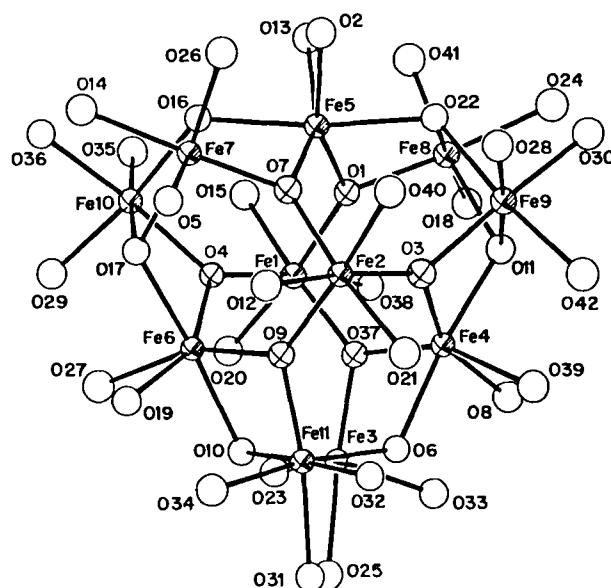


Abb. 22. Struktur von **13** im Kristall nach [138] (ohne C-Atome der Benzoatgruppen).

unter Beteiligung der Hydroxoprotone und von Acceptoratomen des Lösungsmittels THF, H_2O oder CH_3CN treten bei allen Strukturen auf (Abb. 23). Die Benzoatgruppen wirken als hydrophobe Hülle um das Aggregat, innerhalb derer die Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen möglich werden, und stabilisieren zugleich die Struktur.

Aus magnetischen und Mößbauer-spektroskopischen Untersuchungen von **13** resultiert ein Grundzustandsspin von $S_T = 1/2$ pro Aggregat sowie eine interne antiferromagnetische Kopplung der elf verbrückten high-spin-Eisen(III)-Zentren^[138]. Cyclovoltammetrisch wurde eine quasireversible Reduktion bei $E_{1/2} = -0.31\text{ V}$ gegen SCE beobachtet, die vorläufig der Bildung von $[\text{Fe}_{11}\text{O}_6(\text{OH})_6(\text{O}_2\text{CPh})_{15}]^-$ zugeordnet wurde. Bei negativeren Potentialen kann der Komplex weitere Elektronen aufnehmen, jedoch sind die Wellen irreversibel, was vermutlich auf eine Zersetzung der Undecaeiseneinheit zu-

rückzuführen ist. Die Bildungsweise und die Liganden, die in der Synthese von **13** eingesetzt wurden, machen diese Verbindung zu einem interessanten Modell für das Polyeisenzentrum in Ferritin. Detaillierte Vergleiche der magnetischen, spektroskopischen und strukturellen Eigenschaften beider Systeme wurden angestellt^[138].

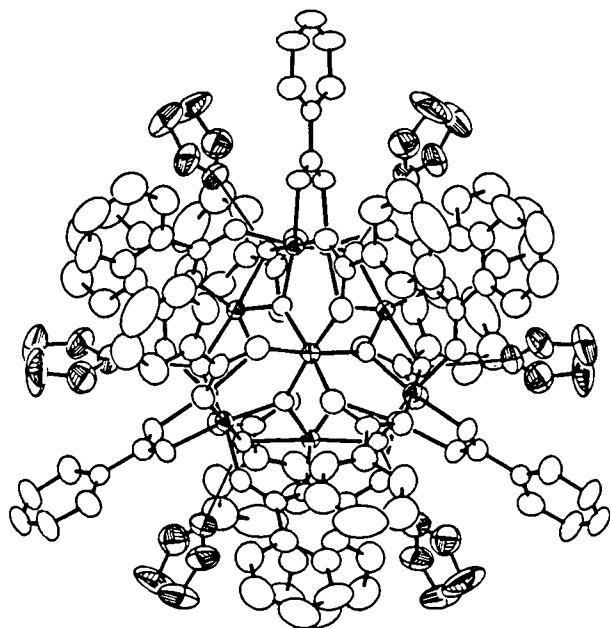


Abb 23. Gesamtstruktur von **13** · 6 THF im Kristall nach [138]. Die schraffiert gezeichneten THF-Moleküle bilden Wasserstoffbrücken zu den sechs Hydroxogruppen.

6.4. Analogien zum Ferritin-Zentrum

Die Stabilität von **13** verleitete zu Spekulationen, daß die Eisenatome in Ferritin-Zentren möglicherweise als diskrete Fe_{11} -Einheiten gespeichert werden, in denen die verbrückenden Carboxylatgruppen durch Phosphato-, Oxo- oder Hydroxoliganden ersetzt sind^[138]. Es wurde errechnet, daß 409 ± 3 derartige Fe_{11} -Einheiten ausreichen würden, um den Hohlraum in Ferritin zu füllen. Andere synthetische Eisenpolymere, z.B. ein Polymer der ungefähren Zusammensetzung $[\text{Fe}_4\text{O}_3(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_2] \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ ^[140, 141] sowie ein großer vielkerniger (> 250) Eisencluster, der sich aus Fe^{III} und ATP ($\text{Fe}^{\text{III}}:\text{ATP}=4:1$) bildet^[142], wurden ebenfalls als Modelle für den Polyeisenkern in Ferritin vorgeschlagen. Synthese, strukturelle Charakterisierung, physikalische Eigenschaften, Redoxverhalten sowie Reaktivität – im besonderen die stufenweise Abgabe und Aufnahme einkerniger und kleiner mehrkerniger Eiseneinheiten – dieser sowie verwandter Polyeisenaggregate höherer Ordnung werden weiterhin eine große Hilfe bei dem Versuch sein, die tatsächliche Struktur des Ferritin-Zentrums zu bestimmen.

7. Schlußfolgerung

Versuche, Modellverbindungen für Polyeisen-Oxo-Zentren in der Biologie zu synthetisieren, haben zu einer faszinierenden Palette neuartiger, noch vor ein paar Jahren

nicht vorstellbarer Verbindungen geführt. Entsprechende Syntheseveruche in der Manganchemie, einige davon mit ähnlicher Zielsetzung, haben ebenso eine Vielzahl zwei-, drei-, vier-, neun- und zwölkerniger oxoverbrückter Komplexe hervorgebracht^[99, 100, 115, 123, 143–145]. Diese Verbindungen haben zweifellos unser Verständnis für die strukturellen und physikalischen Eigenschaften von Polyeisen-Oxo-Zentren in der Biologie verbessert. Die synthetisch-präparativ erzielten Leistungen sind zwar für sich genommen äußerst faszinierend, jedoch nur von begrenztem Nutzen, wenn es darum geht, die chemische Basis der biologischen Funktionen dieser Einheiten zu entschlüsseln. Die Aufmerksamkeit muß sich jetzt Systemen zuwenden, die die chemische Reaktivität natürlicher Systeme nachahmen, also etwa zweikernige Eisen-Oxo-Zentren enthalten, die O_2 reversibel binden, Kohlenwasserstoffe oxygenieren, geminale Dirole reduzieren oder Phosphorsäureester hydrolysieren können. Beispielsweise stellt sich die Frage, welche koordinationschemischen Eigenschaften von $(\mu\text{-Oxo})\text{bis}(\mu\text{-carboxylato})\text{dieisen(III)}$ -Einheiten letztlich dafür entscheidend sind, ob reversible Sauerstoffbindung oder Sauerstoffaktivierung stattfindet. Oder: Wie beeinflussen geringste elektronische und sterische Änderungen am Dimetallzentrum dessen Funktion, und welcher Einfluß kommt dabei der Proteinumgebung zu? Eine ganz ähnliche Frage trifft auch auf Dikupferzentren zu, die in einigen Proteinen O_2 transportieren oder aktivieren^[146].

Man darf davon ausgehen, daß sich Fortschritte beim Verständnis der Bioanorganischen Chemie des Rosts auch auf verwandte Disziplinen auswirken werden. So ist vorstellbar, daß dieses Verständnis zu neuen Synthesen für keramische Materialien, Katalysatoren zur Alkanoxidation oder Korrosionsinhibitoren führen wird. Bei der Suche nach Systemen, die Kohlenwasserstoffe hydroxylieren, zeichnet sich bereits eine Verschiebung des Interesses zu Nicht-Häm-Eisenverbindungen ab, von denen einige sicherlich mehrkernig sind. Aus einem besseren Verständnis der Koordinationschemie von Eisen im wäßrigen Medium sowie der Prinzipien, denen Speicherung und Freisetzung von Eisen in den Ferritin-Zentren unterliegen, könnten sich Anwendungen für die Medizin ergeben.

Die im Laboratorium des Autors durchgeführten Untersuchungen wurden vom National Institute of General Medical Sciences gefördert (Grant GM-32134), wofür an dieser Stelle gedankt sei. Ich möchte mich weiterhin bei meinen talentierten ehemaligen Mitarbeitern am Massachusetts Institute of Technology (MIT) – William H. Armstrong (zur Zeit an der University of California in Berkeley), Sergiu M. Gorun (Exxon), Alan Spool (IBM, San Jose) und Ian M. Williams (Oxford) – sowie bei meinen derzeitigen Studenten und Postdocs am MIT – Robert H. Beer, James G. Bentsen, Judithann R. Hartman, R. Lynn Rardin, Mary E. Roth und Petra N. Turowski – für ihre harte Arbeit und anregenden Ideen bedanken. Die Zusammenarbeit mit einer Reihe hervorragender Kollegen, speziell mit Richard B. Frankel und Georgia Papaefthymiou (Francis Bitter National Magnet Laboratory am MIT), Chuck Dismukes (Princeton), Britt Hedman und Keith Hodgson (Stanford), JoAnne Stubbe (Wisconsin, jetzt am MIT) und Karl Wieghardt (Bochum), trug wesentlich zum Erfolg unserer Arbeiten bei. Dave Hendrickson, Don Kurtz und Larry Que überließen mir freundlicherweise Vorabdrucke ihrer Arbeiten. Schließlich möchte ich

Eingegangen am 31. August 1987 [A 658]
Übersetzt von Dipl.-Chem. Gabriele Trötscher, Freiburg

- [1] E.-i. Ochiai: *Bioinorganic Chemistry – An Introduction*, Allyn and Bacon, Boston 1977.
- [2] F. A. Cotton, G. Wilkinson: *Advanced Inorganic Chemistry*, 4. Auflage, Wiley, New York 1980, S. 752–766; *Anorganische Chemie*, 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim 1982, S. 765–782.
- [3] Übersichten: D. Dolphin (Hrsg.): *Porphyrins 1978–1979*.
- [4] Übersichten: W. Lovenberg (Hrsg.): *Iron-Sulfur Proteins 1973–1977*.
- [5] E. C. Theil, G. L. Eichhorn, L. G. Marzilli (Hrsg.): *Adv. Inorg. Biochem.* 5 (1983).
- [6] P. C. Wilkins, R. G. Wilkins, *Coord. Chem. Rev.* 7 (1987) 195.
- [7] M. Lammers, H. Follmann, *Struct. Bonding (Berlin)* 54 (1983) 27.
- [8] B.-M. Sjöberg, A. Gräslund, *Adv. Inorg. Biochem.* 5 (1983) 87.
- [9] B. C. Antanaitis, P. Aisen, *Adv. Inorg. Biochem.* 5 (1983) 111.
- [10] H. Dalton, *Adv. Appl. Microbiol.* 26 (1980) 71.
- [11] J. Lund, M. P. Woodland, H. Dalton, *Eur. J. Biochem.* 147 (1985) 297.
- [12] M. P. Woodland, H. Dalton, *J. Biol. Chem.* 259 (1984) 53.
- [13] E. C. Theil, *Annu. Rev. Biochem.* 56 (1987) 289.
- [14] Siehe zum Beispiel H. A. O. Hill in H. B. Dunford, D. Dolphin, K. N. Raymond, L. Sieker (Hrsg.): *The Biological Chemistry of Iron*, Reidel, Dordrecht, Holland, 1981, S. 12; E.-i. Ochiai, *J. Chem. Educ.* 63 (1986) 942.
- [15] C. M. Flynn, Jr., *Chem. Rev.* 84 (1984) 31.
- [16] R. Weinland: *Einführung in die Chemie der Komplex-Verbindungen*, Enke, Stuttgart 1919, S. 345 ff, zit. Lit.
- [17] L. A. Welo, *Philos. Mag.* [7] 6 (1928) 481.
- [18] K. J. Kambe, *J. Phys. Soc. Jpn.* 5 (1960) 48.
- [19] J. Yvon, J. Horowitz, A. Abrogam, *Rev. Mod. Phys.* 25 (1953) 165.
- [20] A. Earnshaw, B. N. Figgis, J. Lewis, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1656.
- [21] M. Takano, *J. Phys. Soc. Jpn.* 33 (1972) 1312.
- [22] D. H. R. Barton, M. J. Gasteiger, W. B. Motherwell, *Fr. Pat.-Anm.* 2543 542 (1983).
- [23] Relevante Literatur: B. P. Straughan, O. M. Lam, *Inorg. Chim. Acta* 98 (1985) 7; J. A. Thich, B. H. Toby, D. A. Powers, J. A. Potenza, H. J. Schugar, *Inorg. Chem.* 20 (1981) 3314.
- [24] S. E. Woehler, R. J. Wittebort, S. M. Oh, T. Kambara, D. N. Hendrickson, D. Inniss, C. E. Strouse, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1063, zit. Lit.
- [25] H. J. Schugar, G. R. Rossman, C. G. Barraclough, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 2683.
- [26] K. S. Murray, *Coord. Chem. Rev.* 12 (1974) 1.
- [27] F. V. Chukrov, B. B. Zvyagin, A. I. Gorschkov, L. P. Yermilova, V. V. Balashova, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Geol.* 1973, 23; *Int. Geol. Rev.* 16 (1974) 1131.
- [28] K. M. Towe, W. F. Bradley, *J. Colloid. Interface Sci.* 24 (1967) 384.
- [29] P. M. Harrison, F. A. Fischbach, T. G. Hoy, G. H. Haggis, *Nature (London)* 216 (1967) 1188.
- [30] S. J. Lippard, *Chem. Br.* 22 (1986) 222.
- [31] I. M. Klotz, D. M. Kurtz, Jr., *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 16.
- [32] D. M. Kurtz, Jr., D. F. Shriver, I. M. Klotz, *Coord. Chem. Rev.* 24 (1977) 145, zit. Lit.
- [33] R. E. Stenkamp, L. C. Sieker, L. H. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 618.
- [34] S. Sheriff, W. A. Hendrickson, J. L. Smith, *Life Chem. Rep. suppl. Ser.* 1 (1983) 305; *J. Mol. Biol.* 197 (1987) 273.
- [35] J. W. Dawson, H. B. Gray, H. E. Hoenig, G. R. Rossman, J. M. Schredder, R. H. Wang, *Biochemistry* 11 (1972) 461.
- [36] R. E. Stenkamp, L. C. Sieker, L. H. Jensen, J. D. McCallum, J. Sanders-Loehr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 713.
- [37] W. T. Elam, E. A. Stern, J. D. McCallum, J. Sanders-Loehr, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1919.
- [38] J. M. Nocek, D. M. Kurtz, Jr., J. T. Sage, P. G. Debrunner, M. J. Maroney, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3382.
- [39] M. J. Maroney, D. M. Kurtz, Jr., J. M. Nocek, L. L. Pearce, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6871.
- [40] R. C. Reem, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1216.
- [41] A. K. Shiemke, T. M. Loehr, J. Sanders-Loehr, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2437, zit. Lit.
- [42] L. L. Pearce, D. M. Kurtz, Jr., Y.-M. Xia, P. G. Debrunner, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7286.
- [43] Siehe beispielsweise G. D. Armstrong, A. G. Sykes, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 3725.
- [44] D. M. Kurtz, Jr., J. T. Sage, M. Hendrich, P. G. Debrunner, G. S. Lukat, *J. Biol. Chem.* 258 (1983) 2115.
- [45] G. S. Lukat, D. M. Kurtz, Jr., A. K. Shiemke, T. M. Loehr, J. Sanders-Loehr, *Biochemistry* 23 (1984) 6416.
- [46] G. S. Lukat, D. M. Kurtz, Jr., *Biochemistry* 24 (1985) 3464.
- [47] R. E. Utecht, D. M. Kurtz, Jr., *Inorg. Chem.* 24 (1985) 4458. Eine ähnliche Rolle spielt Sipuncula-NADH-Diaphorase: C. Maxwell, *Comp. Biochem. Physiol.* 58B (1977) 331.
- [48] G. W. Ashley, J. Stubbe, *Pharmacol. Ther.* 30 (1987) 301.
- [49] P. Reichard, A. Ehrenberg, *Science (Washington)* 221 (1983) 514, zit. Lit.
- [50] P. J. Toscano, L. G. Marzilli, *Prog. Inorg. Chem.* 31 (1984) 105, zit. Lit.
- [51] A. Gräslund, M. Sahlin, B.-M. Sjöberg, *Ellip Environ. Health Perspect.* 64 (1985) 139.
- [52] A. Larsson, B.-M. Sjöberg, *EMBO J.* 5 (1986) 2037.
- [53] T. Joelsson, U. Uhlin, H. Eklund, B.-M. Sjöberg, S. Hahne, M. Karlsson, *J. Biol. Chem.* 259 (1984) 9076.
- [54] B.-M. Sjöberg, T. M. Loehr, J. Sanders-Loehr, *Biochemistry* 21 (1982) 96.
- [55] L. Petersson, A. Gräslund, A. Ehrenberg, B.-M. Sjöberg, P. Reichard, *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 6706.
- [56] C. L. Atkin, L. Thelander, P. Reichard, G. Lang, *J. Biol. Chem.* 248 (1973) 7464.
- [57] W. H. Armstrong, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4837; W. H. Armstrong, A. Spool, G. C. Papaefthymiou, R. B. Frankel, S. J. Lippard, *ibid.* 106 (1984) 3653.
- [58] K. Wieghardt, K. Pohl, W. Gebert, *Angew. Chem.* 95 (1983) 739; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 727.
- [59] R. C. Scarrow, M. J. Maroney, S. M. Palmer, L. Que, Jr., A. L. Roe, S. P. Salowe, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7857.
- [60] G. Bunker, L. Petersson, B.-M. Sjöberg, M. Sahlin, M. Chance, B. Chance, A. Ehrenberg, *Biochemistry* 26 (1987) 4708.
- [61] B.-M. Sjöberg, J. Sanders-Loehr, T. M. Loehr, *Biochemistry* 26 (1987) 4242.
- [62] M. Sahlin, A. Ehrenberg, A. Gräslund, B.-M. Sjöberg, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 2778.
- [63] W. H. Armstrong, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3730.
- [64] M. P. Woodland, D. S. Patil, R. Cammack, H. Dalton, *Biochim. Biophys. Acta* 873 (1986) 237.
- [65] A. Ericson, B. Hedman, K. O. Hodgson, J. Green, H. Dalton, J. G. Bentsen, R. Beer, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [66] J. W. Pyrz, J. T. Sage, P. G. Debrunner, L. Que, Jr., *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 11015, zit. Lit.
- [67] B. A. Averill, J. C. Davis, S. Burman, T. Zirino, J. Sanders-Loehr, T. M. Loehr, J. T. Sage, P. G. Debrunner, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3760, zit. Lit.
- [68] B. C. Antanaitis, T. Strekos, P. Aisen, *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 3766.
- [69] R. B. Lauffer, B. C. Antanaitis, P. Aisen, L. Que, Jr., *J. Biol. Chem.* 258 (1983) 14212.
- [70] K. Doi, R. Gupta, P. Aisen, *J. Biol. Chem.* 262 (1987) 6982.
- [71] S. M. Kauzlarich, B. K. Teo, T. Zirino, S. Burman, J. C. Davis, B. A. Averill, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 2781.
- [72] G. C. Ford, P. M. Harrison, D. W. Rice, J. M. A. Smith, A. Treffry, J. L. White, J. Yariv, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* 304 (1984) 551.
- [73] R. R. Crichton, *Angew. Chem.* 85 (1973) 53; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 57.
- [74] G. J. Kontoghiorghes, S. Chambers, A. V. Hoffbrand, *Biochem. J.* 241 (1987) 87, zit. Lit.
- [75] P. M. Harrison, A. Treffry, T. H. Lilley, *J. Inorg. Biochem.* 27 (1986) 287, zit. Lit.
- [76] J. G. Wardeska, B. Viglione, N. D. Chasteen, *J. Biol. Chem.* 261 (1986) 6677.
- [77] A. Treffry, P. M. Harrison, *Proc. Eighth Int. Conf. Proteins of Iron Transp. Storage*, Montreal 1987, S. 8.
- [78] N. D. Chasteen, B. C. Antanaitis, P. Aisen, *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 2926.
- [79] J. Webb, H. B. Gray, *Biochim. Biophys. Acta* 351 (1974) 224.
- [80] C.-Y. Yang, A. Meagher, B. H. Huynh, D. E. Sayers, E. C. Theil, *Biochemistry* 26 (1987) 497.
- [81] L. Michaelis, C. D. Coryell, S. Granick, *J. Biol. Chem.* 148 (1943) 463.
- [82] S. Mann, J. V. Bannister, R. J. P. Williams, *J. Mol. Biol.* 188 (1986) 225.
- [83] T. Jones, R. Spencer, C. Walsh, *Biochemistry* 17 (1978) 4011.
- [84] R. P. Blakemore, *Annu. Rev. Microbiol.* 36 (1982) 217.
- [85] R. B. Frankel, G. C. Papaefthymiou, R. P. Blakemore, W. O'Brien, *Biochim. Biophys. Acta* 763 (1983) 147, zit. Lit.
- [86] H. A. Lowenstam, *Science (Washington)* 211 (1981) 1126.
- [87] S. Mann, *Chem. Br.* 1987, 137, zit. Lit.
- [88] J. Webb, S. Mann, J. V. Bannister, R. J. P. Williams, *Inorg. Chim. Acta* 124 (1986) 37.
- [89] C. Walcott, J. L. Gould, J. L. Kirschvink, *Science (Washington)* 205 (1979) 1027.
- [90] J. I. Gould, J. L. Kirschvink, K. S. Deffeyes, *Science (Washington)* 202 (1978) 1026.
- [91] W. Schneider, *Comments Inorg. Chem.* 3 (1984) 205.

- [92] B. Schwyn, *Dissertation*, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich 1983, Nr. 7404.
- [93] K. N. Raymond, T. P. Tufano in H. B. Dunford, D. Dolphin, K. N. Raymond, L. Sicker (Hrsg.): *The Biological Chemistry of Iron*, Reidel, Dordrecht, Holland 1981, S. 85.
- [94] S. J. Lippard, H. J. Schugar, C. Walling, *Inorg. Chem.* 6 (1967) 1825.
- [95] W. H. Armstrong, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 981.
- [96] H. Toftlund, K. S. Murray, P. R. Zwack, L. F. Taylor, O. P. Anderson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 191.
- [97] N. W. Alcock, P. N. Bartlett, D. Gordon, T. F. Illson, M. G. H. Wallbridge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 614.
- [98] K. Wieghardt, M. Köppen, B. Nuber, J. Weiss, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1530.
- [99] K. Wieghardt, U. Bossek, D. Ventur, J. Weiss, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 347.
- [100] J. E. Sheats, R. S. Czernuszewicz, G. C. Dismukes, A. L. Rheingold, V. Petrouleas, J. Stubbe, W. H. Armstrong, R. H. Beer, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1435.
- [101] J. E. Armstrong, W. R. Robinson, R. A. Walton, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 1301.
- [102] A. Spool, I. D. Williams, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 2156.
- [103] R. S. Czernuszewicz, J. E. Sheats, T. G. Spiro, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 2063.
- [104] P. Chaudhuri, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, *Angew. Chem.* 97 (1985) 774; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 778.
- [105] J. R. Hartman, R. L. Rardin, P. Chaudhuri, K. Pohl, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, G. C. Papaefthymiou, R. B. Frankel, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7387.
- [106] M. Suzuki, A. Uehara, K. Endo, *Inorg. Chim. Acta* 123 (1986) L9.
- [107] A. S. Borovik, B. P. Murch, L. Que, Jr., V. Papaefthymiou, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7190.
- [108] K. Wieghardt, I. Tolktsdorf, W. Herrmann, *Inorg. Chem.* 24 (1985) 1230.
- [109] W. H. Armstrong, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4632.
- [110] W. H. Armstrong, S. J. Lippard, unveröffentlicht.
- [111] P. Gomez-Romero, G. C. DeFotis, G. B. Jameson, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 851.
- [112] F. Arena, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1369.
- [113] U. Russo, M. Vidali, B. Zarli, R. Purrello, G. Maccarrone, *Inorg. Chim. Acta* 120 (1986) L11.
- [114] B. P. Murch, F. C. Bradley, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5027.
- [115] Umfassende Übersicht: R. D. Cannon, R. P. White, *Prog. Inorg. Chem.* 36 (1988), im Druck.
- [116] E. M. Holt, S. L. Holt, N. W. Alcock, *Cryst. Struct. Commun.* 11 (1982) 505, zit. i.it.
- [117] R. D. Cannon, L. Montri, D. B. Brown, K. M. Marshall, C. M. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2591.
- [118] S. M. Gorun, S. J. Lippard, *Recl. J. R. Neth. Chem. Soc.* 106 (1987) 417.
- [119] L. Montri, R. D. Cannon, *Spectrochim. Acta Part A* 41 (1985) 643.
- [120] S. M. Oh, D. N. Hendrickson, K. L. Hassett, R. E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 8009.
- [121] S. M. Gorun, G. C. Papaefthymiou, R. B. Frankel, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4244.
- [122] W. H. Armstrong, M. E. Roth, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6318.
- [123] J. B. Vincent, C. Christmas, J. C. Huffman, G. Christou, H.-R. Chang, D. N. Hendrickson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 236.
- [124] S. M. Gorun, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 149.
- [125] V. I. Ponomarev, L. O. Atovmyan, S. A. Bobkova, K. I. Turté, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 274 (1984) 368.
- [126] R. A. Stukan, V. I. Ponomarev, V. P. Nifontov, K. I. Turté, L. O. Atovmyan, *Zh. Strukt. Khim.* 26 (1985) 197.
- [127] P. Susse, *Z. Kristallogr.* 127 (1968) 261.
- [128] B. P. Murch, F. C. Bradley, P. D. Boyle, L. Que, Jr., V. Papaefthymiou, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7993.
- [129] R. L. Rardin, S. J. Lippard, unveröffentlicht.
- [130] D. L. Jameson, C.-L. Xie, D. N. Hendrickson, J. A. Potenza, H. J. Schugar, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 740.
- [131] J. R. Hartman, S. J. Lippard, unveröffentlicht.
- [132] G. A. Kakos, G. Winter, *Austr. J. Chem.* 22 (1969) 97.
- [133] E. Kokot, G. M. Mockler, G. L. Sefton, *Austr. J. Chem.* 26 (1973) 2105.
- [134] J. Catesick, P. Thornton, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1977, 1420.
- [135] N. V. Gerbeleyeu, A. S. Batsanov, G. A. Timko, Yu. T. Struchkov, K. M. Indrichan, G. A. Popovich, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 293 (1986) 364.
- [136] K. Wieghardt, K. Pohl, I. Jibril, G. Huttner, *Angew. Chem.* 96 (1984) 66; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 77.
- [137] S. M. Gorun, S. J. Lippard, *Nature (London)* 319 (1986) 666.
- [138] S. M. Gorun, G. C. Papaefthymiou, R. B. Frankel, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3337.
- [139] M. E. Roth, C. Pulla Rao, S. J. Lippard, unveröffentlicht.
- [140] T. G. Spiro, S. E. Allerton, J. Denner, A. Terzis, R. Bils, P. Saltman, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 2221.
- [141] G. W. Brady, C. R. Kurkjian, E. F. Lyden, M. B. Robin, P. Saltman, T. G. Spiro, A. Terzis, *Biochemistry* 7 (1968) 2185.
- [142] A. N. Mansour, C. Thompson, E. C. Theil, N. D. Chasteen, D. E. Sayers, *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 7975.
- [143] T. Lis, *Acta Crystallogr. Sect. B* 36 (1980) 2042.
- [144] K. Wieghardt, U. Bossek, L. Zsolnai, G. Huttner, G. Blondin, J.-J. Girerd, F. Babonneau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 651.
- [145] C. Christmas, J. B. Vincent, H.-R. Chang, J. C. Huffman, G. Christou, D. N. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 823.
- [146] K. D. Karlin, J. Zubieta (Hrsg.): *Biological & Inorganic Copper Chemistry*, Adenine Press, Guilderland, NY, USA 1983.