

# Asparagin- und Glutaminsäure als Liganden für Alkali- und Erdalkalimetalle: Strukturchemische Beiträge zum Fragenkomplex der Magnesiumtherapie

Von Hubert Schmidbaur \*, Hans Georg Classen und Joachim Helbig

Professor Max Schmidt zum 65. Geburtstag gewidmet

Magnesium und andere Erdalkali- und Alkalimetalle spielen in der Biochemie praktisch aller lebenden Organismen eine bedeutende Rolle. Im Gegensatz zu den „Spurenelementen“ sind diese „Mengenmetalle“ in fast allen Zellen und Geweben (teilweise in erheblichen Konzentrationen) verbreitet, so daß eine regelmäßige Zufuhr unerlässlich ist, wenn biologische Funktionen uneingeschränkt gewährleistet sein sollen. In der modernen Medizin werden verschiedene Formen der Magnesiumtherapie empfohlen, um Magnesiummangel sowie erhöhten Verlust rechtzeitig zu kompensieren, der entweder durch krankhafte Fehlfunktionen oder aber z. B. durch Transpiration auftreten kann. Dazu kommen zahlreiche Formen der Prophylaxe. Derzeit wird Magnesium oral in Form von „Komplexen“ mit unbedenklichen (weil „natürlichen“) Liganden wie L-Aspartat, L-Glutamat, L-Pyroglutamat (Pidolat), Citrat und Orotat verabreicht. Analytische, elektrochemische und spektroskopische Untersuchungen wäßriger Lösungen dieser Präparate sowie Röntgenbeugungsuntersuchungen an kristallinen Proben verschafften eine detailliertere Kenntnis von der Natur dieser Koordinationsverbindungen. Es konnte gezeigt werden, daß nur bestimmte Kombinationen wirklich Magnesiumkomplexe sind, während andere sowohl in Lösung als auch im festen Zustand lediglich als Aquokomplexe vorliegen. Offenbar besteht in den jeweiligen Systemen (Metall, Anion, Wasser) eine empfindliche Balance zwischen den Energien aus Metallkomplexierung und Wasserstoffbrückenbindungen, die gerade auch für die Carrier-Funktion des Liganden entscheidend ist. Im Vergleich mit Ca, Sr, Ba, Mn<sup>II</sup>, Zn, Li, Na, und K, für die Koordinationszahlen zwischen 4 und 9 gefunden werden, erweist sich Mg als stereoselektives Metall, bei dem die oktaedrische Hexakoordination strikt eingehalten wird.

## 1. Einleitung

Begriffe wie „Anorganische Biochemie“ oder „Bioanorganische Chemie“ stehen für ein interdisziplinäres Forschungsgebiet, bei dem sich das Hauptinteresse auf die Rolle von Metallen in biologischen Systemen richtet<sup>[1-7]</sup>. Schon sehr früh wurde erkannt, daß ein Mangel an gängigen Mineralstoffen in der Nahrung starke Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier haben kann<sup>[8, 9]</sup>; das bekannteste Beispiel hierfür ist das „Salz“ (Natriumchlorid). Regelmäßiger Konsum von demineralisiertem Wasser ist nicht nur wegen fehlender Pufferanionen wie (Bi)carbonat, Phosphat und Sulfat gesundheitsschädlich, sondern auch deshalb, weil es zu einer Abreicherung der Standardmetalle im Körper kommt, was den Zusammenbruch der meisten Osmosesysteme sowie das Versagen eines Großteils der Enzyme und der biologischen Reiz- oder Biomineralisationsprozesse nach sich zieht.

Zur Gewährleistung vieler Körperfunktionen müssen größere Mengen „essentieller Metalle“ regelmäßig zugeführt

werden. Der Bioanorganiker bezeichnet diese Elemente als „Mengenmetalle“, im Gegensatz zu den „Spurenelementen“, die nur in sehr geringen Mengen vorhanden sein müssen und für die eine konstante Zufuhr z. B. wegen der Speicherfähigkeit des Körpers weniger zwingend ist. Dies trifft vor allem für die erste Reihe der Übergangsmetalle im Periodensystem wie Eisen zu. Die übrigen Übergangsmetalle des Periodensystems sind biologisch „nichtessentielle Metalle“, deren Abwesenheit nur geringe oder jedenfalls keine sofort offensichtlichen Konsequenzen zu haben scheint. Liegen diese Metalle jedoch in Konzentrationen oberhalb eines bestimmten Limits vor, können sie entweder toxisch oder in bestimmten Fällen therapeutisch nützlich sein.

In biologischen Systemen sind die Alkali- und Erdalkalimetalle Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium die wichtigsten „Mengenmetalle“ (Tabelle 1)<sup>[9-16]</sup>. Dagegen

Tabelle 1. Verteilung und Bedeutung einiger Metalle M in biologischen Systemen sowie empfohlene tägliche Dosis.

M	Total (Erwachsene)	Serum (Plasmaspiegel)	essentiell	Empfohlene tägl. Dosis (Erwachsene)
Li	2-3 mg	2-3 µmol L <sup>-1</sup>	nein	-
Na	85 g	134-141 mmol L <sup>-1</sup>	ja	2 g
K	120-150 g	3.8-4.5 mmol L <sup>-1</sup>	ja	3-5 g
Mg	24-26 g	0.76-1.10 mmol L <sup>-1</sup>	ja	0.3-0.45 g
Ca	750-1100 g	2.15-2.55 mmol L <sup>-1</sup>	ja	0.8-1.2 g
Sr	140-1000 mg	1.6-5.0 µmol L <sup>-1</sup>	fraglich	-
Mn	10-40 mg	1.8-20 µmol L <sup>-1</sup> [a]	ja	2-5 mg
Zn	1.4-2.1 g	12-17 µmol L <sup>-1</sup>	ja	15-25 mg

[a] Der höhere Wert gilt für Kinder.

[\*] Prof. Dr. H. Schmidbaur  
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München  
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching  
Prof. Dr. H. G. Classen  
Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft,  
Fachgebiet Pharmakologie und Toxikologie der Universität  
Postfach 700 562, D-7000 Stuttgart 70  
Dr. J. Helbig  
Klinische Forschung und Entwicklung,  
Verla-Pharm Arzneimittel-fabrik GmbH KG  
Von-Kühlmann-Straße 7, D-8132 Tutzing

wird Lithium als nichtessentiell eingestuft, ist aber von beträchtlichem therapeutischem Nutzen und geringer Toxizität<sup>[15]</sup>. Die Bioanorganische Chemie der sehr seltenen Elemente Rubidium und Cäsium ist bisher wenig erforscht<sup>[4, 5, 9]</sup>. Beryllium gilt zumindest bei Aufnahme durch die Atmungsorgane als hochtoxisch<sup>[17–19]</sup>, ist aber bei oraler Aufnahme offenbar weniger gefährlich. Das untoxische Strontium scheint in Spuren essentiell zu sein; die Gründe hierfür sind noch nicht genau bekannt. Barium führt selbst in geringen Konzentrationen zu typischen Schwermetallvergiftungen, wenn es in Form löslicher Verbindungen verabreicht wird<sup>[4]</sup>. Außer bei krankhaften Resorptions-, Speicher- und Exkretionsfehlfunktionen waren mit den Mengemetallen Na, K, Mg und Ca in Verbindung stehende Mangelerscheinungen bei Mensch und Tier früher außerordentlich selten. Die große Verbreitung dieser Kationen schien bei Standardernährung eine ausreichende Versorgung zu gewährleisten. In der modernen Gesellschaft hat sich die Situation jedoch drastisch geändert: Tiere werden beispielsweise wachstumsregulierend ernährt und in einer streng kontrollierten Umgebung gehalten, und beim Menschen kommt es durch Streß, aber auch durch exzessive körperliche Freizeitbetätigungen oder stark unregelmäßige und einseitige Eß- und Trinkgewohnheiten zu hohen Elektrolytverlusten. Nahrungsaufbereitung, -abreicherung und -konservierung sind weitere Ursachen für Mineralmangel. Dies trifft insbe-

sondere für Magnesium zu, bei dem Mangelerscheinungen aufgrund der im Vergleich zu Natrium, Kalium und Calcium etwas geringeren Verbreitung am wahrscheinlichsten sind. Die Magnesiumtherapie ist deshalb in der modernen Medizin einschließlich der Tiermedizin zu einem bedeutenden aktuellen Fragenkomplex geworden. Auch die enorme Zunahme des Verbrauchs an Mineralwasser (aus Flaschen mit vollständiger Angabe der Inhaltsstoffe) spiegelt das veränderte Bewußtsein und die Bedenken gut wider.

In diesem Zusammenhang ist die optimale Verabreichungsform von Magnesium wichtig, d. h. die Auswahl der Verbindungen (Salze oder Komplexe), die schnell und effizient ohne Beeinflussung des pH-Werts und des Ionengleichgewichts in Körperflüssigkeiten aufgenommen werden. Die Nebenwirkungen der anionischen und/oder der Komplexkomponente sollten möglichst vernachlässigbar oder – noch besser – sogar von therapeutischem Nutzen sein.

Unter den vielen verwendbaren Verbindungen zur „Magnesiumformulierung“ sind neben Citrat und Orotat (siehe weiter unten) die natürlichen Aminosäuren und ihre Derivate bevorzugte Kandidaten. Die beiden wichtigsten sauren Aminosäuren, L-Asparagin- und L-Glutaminsäure, sowie Pyroglutaminsäure („Pidolsäure“) wurden schon von Anfang an zur Entwicklung von Magnesiummedikamenten herangezogen, obwohl zunächst nur vorläufige Informationen z. B. über Säure-Base- und Komplexbildungs- gleich-



*Hubert Schmidbaur, geboren 1934 in Landsberg/Lech, studierte ab 1953 an der Universität München (1960 Promotion bei Max Schmidt). Nach seiner Habilitation 1964 in Marburg arbeitete er bis 1973 als Professor für Anorganische Chemie an der Universität Würzburg, ehe er einen Ruf auf den Lehrstuhl für Anorganische und Analytische Chemie an der Technischen Universität München annahm. Hubert Schmidbaur ist Inhaber zahlreicher wissenschaftlicher Auszeichnungen sowie Mitglied der Göttinger Akademie der Wissenschaften und der Leopoldina, Halle. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Chemie des Siliciums und des Germaniums hinsichtlich Solartechnik und Sensorik, die Chemie des Golds hinsichtlich Mikroelektronik und Elektrotechnik, die Komplexchemie der p-Block-Metalle, die Strukturchemie von Phosphorverbindungen sowie die Bioanorganische Chemie des Magnesiums und die Magnesiumtherapie.*



*Joachim Helbig, geboren 1929 in Rabenstein bei Chemnitz, studierte nach einjährigem Biologiestudium an der Technischen Hochschule in Dresden ab 1951 Veterinärmedizin an der Humboldt-Universität Berlin (1956 Staatsexamen, 1957 Promotion zum Dr. med. vet. an der Freien Universität Berlin). Ab 1956 arbeitete er im wissenschaftlichen Außendienst der Firma Spitzner, Ettlingen, anschließend in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Firma Grünenthal. Seit 1962 ist er Leiter der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung der Firma Verla-Pharm in Tutzing mit Schwerpunkt klinische Forschung und Entwicklung. Joachim Helbig ist Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Gesellschaften im In- und Ausland sowie Herausgeber der Zeitschrift „Magnesium Bulletin“.*



*Hans Georg Classen, geboren 1936 in Schatensen, Kreis Uelzen, studierte von 1955 bis 1960 Medizin an der Universität Göttingen (1962 Promotion zum Dr. med.). Von 1964 bis 1976 war er Assistent am Institut für Experimentelle Therapie der Universität Freiburg, wo er sich 1971 für das Fach „Toxikologie und Pharmakologie“ habilitierte. Seit 1976 ist Hans Georg Classen Leiter des Fachgebiets „Pharmakologie und Toxikologie der Ernährung“ an der Universität Hohenheim. Seine Forschungsschwerpunkte sind der Stoffwechsel von Magnesium, Cadmium, Nitrat/Nitrit sowie Streßreaktionen und deren pharmakologische Beeinflussung.*

wichte in den Körperflüssigkeiten annähernd entsprechenden Medien vorlagen. In diesem Beitrag sind die Ergebnisse jüngster Untersuchungen auf diesem Gebiet zusammengefaßt, mit einem Seitenblick auch auf andere Mengenelemente und Spurenelemente.

### 1.1. Die Rolle von Magnesium und anderen Erdalkalimetallen in biologischen Systemen

Magnesium ist eines der wichtigsten Elemente in biologischen Systemen. Sein breites Wirkungsspektrum kann hier nur sehr kurz zusammengefaßt werden. Magnesium liegt ausschließlich als solvatisiertes oder komplexiertes Dikation  $Mg^{2\oplus}$  vor, und zwar hauptsächlich als Bestandteil der Osmosegleichgewichtssysteme innerhalb und außerhalb der Zellen und in allen Geweben<sup>[20, 21]</sup>. Es wird leicht durch Zellmembranen einschließlich der Blut-Hirn-Schranke transportiert<sup>[22]</sup>. Bei Invertebraten wird es „rein anorganisch“ in Granula als Carbonat, Phosphat oder Citrat meist zusammen mit dem Calciumsalz als Hauptbestandteil angereichert, von wo aus es remobilisiert werden kann<sup>[23–25]</sup>. In Knochen und Zähnen von Vertebraten spielt es nur eine untergeordnete Rolle (wiederum nach Calcium). Magnesium-Kationen aus diesen Quellen oder aus der direkten Zufuhr werden zum Aufbau oder zur Stabilisierung von Tertiärstrukturen, z. B. von Membranen<sup>[22]</sup>, oder zur Funktionalisierung an verschiedene Oberflächenpositionen von Proteinen (oder Pectinen) angelagert. Insbesondere werden Enzymaktivitäten beeinflusst, wobei die ATP/ADP-Hydrolyse vielleicht das bedeutsamste Beispiel ist.  $Mg^{2\oplus}$  und  $K^{\oplus}$  sind deshalb beispielsweise unerläßliche Cofaktoren für die Ribonucleaseaktivität<sup>[22]</sup>. Ein genaues Studium der Bindungsstellen für Magnesium (oder Calcium) an Proteinen hat gezeigt, daß die sauren Gruppen von L-Asparagin- und L-Glutaminsäure Schlüsselkoordinationsstellen sind<sup>[23–25]</sup>.

In den oben erwähnten Prozessen konkurriert das Magnesium mit anderen gängigen Metall-Ionen – von denen einige aufgrund einer anderen Spezifität Antagonisten sind – um diese Koordinationsstellen. Da es sich bei den Bindungskräften hauptsächlich um Ionen-Ionen- und Ionen-Dipol-Wechselwirkungen handelt, hängt die Spezifität maßgeblich von Ionenladung und -größe des jeweiligen Kations sowie von der resultierenden effektiven Koordinationszahl und -geometrie ab. Eine genaue Untersuchung der Koordinationseigenschaften der Metalle, die um die Ligandpositionen einer gegebenen Matrix konkurrieren, läßt daher ein tieferes Verständnis der biologischen Kationfunktion erwarten. Die spezifischen Beiträge aus den Coulomb-Kräften der Kation-Anion-Wechselwirkungen können jedoch beispielsweise durch die Beiträge aus den allgegenwärtigen Wasserstoffbrückenbindungen, die energetisch in der gleichen Größenordnung liegen können, weitgehend überdeckt werden. Nur ein vollständiges Bild der strukturellen Gegebenheiten wird daher eine Unterscheidung der individuellen Beiträge ermöglichen.

Die orale Toxizität der Erdalkalimetalle wie die anderer Metalle hängt stark von den in der Verabreichungsform vorgegebenen Anionen ab. Dies beruht auf der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit und auf anderen spezifischen Effekten der Anionen. In Tabelle 2<sup>[14, 26]</sup> sind die oralen Toxizitäten von M(L-AspH)Cl (M = Mg, Ca, Sr, Mn<sup>II</sup> und

Tabelle 2. Orale Toxizität von M(L-AspH)Cl (M = Mg, Ca, Sr, Mn, Zn; nuchterne Sprague-Dawley-Ratten). Außer der schwerlöslichen Vergleichsverbindung  $Mg(L-Asp) \cdot 3H_2O$  waren alle Verbindungen in Wasser gelöst. LD<sub>50</sub>: Dosis, bei der 50% der Versuchstiere sterben.

Verbindung	Massenanteil		LD <sub>50</sub> [g kg <sup>-1</sup> ] (95% Zuverlässigkeit)
	M [%]	Cl [%]	
Mg(L-AspH)Cl	9.55	14.26	10.69 (9.82–11.70)
Mg(L-Asp) · 3H <sub>2</sub> O	8.68	–	36.01 (22.70–57.15)
Ca(L-AspH)Cl	18.35	15.90	6.04 (4.96–7.37)
Sr(L-AspH)Cl	31.50	12.94	ca. 14
Mn(L-AspH)Cl	22.80	14.80	3.42 (2.28–5.15)
Zn(L-AspH)Cl	28.39	14.77	1.91 (1.50–2.42)

Zn) aufgeführt. Da hier in allen Fällen das gleiche Anion vorliegt, spiegeln die Daten die relativen Toxizitäten der Metalle im gegebenen System wider. In dieser Gruppe ist Magnesium mit einem hohen LD<sub>50</sub>-Wert von 10 g kg<sup>-1</sup>(!) sehr wenig toxisch.

### 1.2. L-Asparagin- und L-Glutaminsäure als Bindungspartner für Metalle

Wie bereits erwähnt, sind die Mengenelemente vorzugsweise an die Carboxylatgruppen von L-Aspartat- und L-Glutamatkomponenten der Proteine gebunden. Eindrucksvoll belegen dies die Matrices für Biomineralisationsprozesse im allgemeinen und für Schalen-, Knochen-, und Zahnwachstum im besonderen. So ist Asparaginsäure neben (Phospho-)serin Hauptbestandteil der Matrices für die Biomineralisation von Calciumcarbonat bei Mollusken und von Phosphophorinen im Dentin<sup>[23]</sup>.

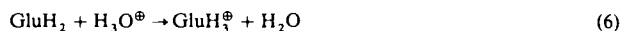
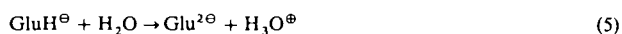
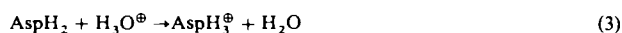
In Polysacchariden und anderen Matrices sind die Kationen hauptsächlich über Sulfonat- oder Phosphatgruppen assoziiert; die Carboxylatkoordination über L-Asparaginsäure ist aber ebenfalls vertreten. Lösliche Glycoproteine sind über ihre Aspartatgruppen an die Oberflächen der Metallcarboxylate (z. B. Fumarate, Maleate) gebunden, und interkristalline Proteine biomineralisierter Stoffe [ $CaCO_3$ ,  $Ca_5(PO_4)_3OH$ ,  $CaC_2O_4$ ,  $CaSO_4$ ,  $SrSO_4$ ,  $BaSO_4$ ] enthalten ausnahmslos extrem hohe Konzentrationen an L-Aspartat<sup>[23]</sup>.

Während die Schlüsselrolle von L-Aspartat und in geringerem Maß von L-Glutamat bei der Bindung von Metallen an polymere Biomatrices sicher nachgewiesen ist, ist über die Kationen-Affinität von niedermolekularen Peptiden und freien Aminosäuren in wäßrigen Lösungen weit weniger bekannt. Es wurden nur wenige Komplexe isoliert, und aufgrund der Komplexität der beteiligten Gleichgewichte waren physikalische Messungen in vivo und in vitro bisher wenig aussagekräftig.

## 2. Dissoziationsgleichgewichte von Asparagin- und Glutaminsäure in wäßriger Lösung

Asparagin- ( $AspH_2$ ) und Glutaminsäure ( $GluH_2$ ) können in wäßriger Lösung gemäß den Gleichungen (1), (2), (4) und (5) unter Bildung von Mono- ( $AspH^{\ominus}$ ,  $GluH^{\ominus}$ ) und Dianionen ( $Asp^{2\ominus}$ ,  $Glu^{2\ominus}$ ) dissoziieren:





Bei sehr tiefen pH-Werten werden die beiden Aminosäuren zu den Spezies  $\text{AspH}_3^+$  und  $\text{GluH}_3^+$  protoniert [Gl. (3), (6)]. Diese Kationen, in denen beide Carboxylatgruppen und die Aminogruppe protoniert sind, sind jedoch biologisch irrelevant. Im Gegensatz dazu spielen die anionischen Formen eine große Rolle, da die zugehörigen Gleichgewichtskonstanten im neutralen und im schwach basischen Medium hohe Anteile an der Gesamtkonzentration andeuten [ $\text{p}K = 1.88$  ( $\text{AspH}_3^+$ ), 3.65 ( $\text{AspH}_2$ ), 9.60 ( $\text{AspH}^+$ ); 2.16 ( $\text{GluH}_3^+$ ), 4.32 ( $\text{GluH}_2$ ), 9.96 ( $\text{GluH}^+$ )].

Abbildung 1 zeigt die Verteilung der drei Spezies als Funktion des pH-Werts am Beispiel der L-Asparaginsäure. Im biologisch relevanten pH-Bereich zwischen 5 und 9 dominiert das Monoanion  $\text{AspH}^+$  [25].

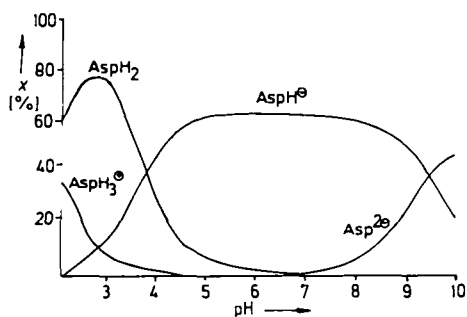


Abb. 1. Verteilung der L-Asparaginsäurespezies in Wasser als Funktion des pH-Werts.

Die Monoanionen  $\text{AspH}^+$ / $\text{GluH}^+$  (mit protonierten Aminogruppen) sind potentielle zweizählige Liganden, wobei entweder zwei Carboxylatgruppen oder die Aminogruppe zusammen mit einer der (nichtäquivalenten) Carboxylatgruppen als Koordinationsstellen fungieren können. In verdünnten wässrigen Lösungen liegt vermutlich die Aminogruppe protoniert vor; in Gegenwart von Metall-Ionen können durch Protonentransfer von N nach O ( $\alpha$  oder  $\beta/\gamma$ ) aber auch  $\text{N,O}(\alpha)$ - oder  $\text{N,O}(\beta,\gamma)$ -Chelatliganden entstehen. In den Koordinationsverbindungen können diese ambidenten Aspartat- und Glutamat-Monoanionen fünf-, sechs/sieben- und sieben/achtgliedrige Ringe bilden und sich damit den Größen- und Ladungsverhältnissen des Metallatoms gut anpassen.

Die Dianionen sind potentielle dreizählige Liganden [ $\text{N}, \text{O}(\alpha), \text{O}(\beta/\gamma)$ ]. In einkernigen Komplexen werden bicyclische Systeme mit den oben aufgeführten Ringgrößen gebildet.

Die freien Säuren  $\text{AspH}_2$  und  $\text{GluH}_2$  haben nur eine  $\text{COO}^-$ -Gruppe, und in den protonierten Formen fehlen basische Einheiten. In kondensierter fester Phase kann dennoch mehr als ein Sauerstoffatom pro Carboxylatgruppe an der Koordination beteiligt sein; sogar Sauerstoffbrücken zwischen Metallzentren sind in diesem Fall möglich (siehe unten). In wässriger Lösung wird dagegen die Donorkapazität von  $\text{C}=\text{O}$ -Sauerstoffatomen von der Donorstärke der

Wassermoleküle übertroffen. Dies gilt allerdings nicht notwendigerweise auch für  $\text{C-O}^-$ -Sauerstoffatome.

### 3. Metall-Ionen-Komplexierung durch Aspartat- und Glutamatliganden in wässriger Lösung

Aspartat- und Glutamat-Ionen bilden mit vielen Metallen Koordinationsverbindungen, aber insbesondere „schwache“ Komplexe, die in verdünnter wässriger Lösung stark dissoziiert sind, können häufig nur unvollständig charakterisiert werden. Von einer Reihe von Komplexen wurden (meist durch potentiometrische Titration) die Stabilitätskonstanten bestimmt [27–32], nach denen die „späten“ Übergangsmetalle der 3d-Reihe (wie Fe, Co, Ni und Cu) relativ stabile Komplexe bilden, nicht aber die Mengenmetalle (wie Mg, Ca, Sr, Zn und die Alkalimetalle). Die in klassischen Untersuchungen von Martell et al. ermittelten Werte  $\lg K = 2.45$  für  $\text{Mg}(\text{L-AspH})^+$  und  $\lg K = 1.90$  für  $\text{Mg}(\text{L-GluH})^+$  sind ein Maß für die starke Dissoziation der hier besonders interessierenden Magnesiumkomplexe. Abbildung 2 zeigt die Verteilung von Magnesiumaspartatkomplexen in Wasser als Funktion des pH-Werts [33].

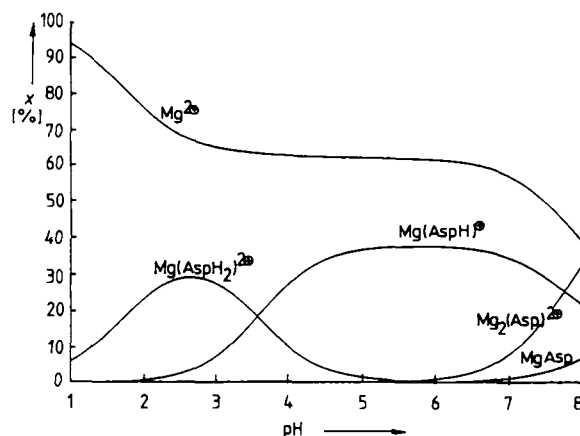


Abb. 2. Verteilung der Magnesium-L-aspartatkomplexe in Wasser als Funktion des pH-Werts.

Diese Ergebnisse konnten kürzlich durch Titration mit ionenselektiven Elektroden als Sonden bestätigt werden. Die über den relevanten pH-Bereich gefundenen  $\text{Mg}^{2+}$ -Konzentrationen stimmen mit den aus früheren Messungen berechneten Angaben gut überein [34].

Diese Dissoziation ist nicht gleichbedeutend mit einer generellen Instabilität der Komplexe. Sie zeigt nur, daß Wassermoleküle bei der Metallkomplexierung erfolgreich mit Aminosäuren um die Koordinationsstellen konkurrieren können. Dabei wird die Energie des Systems dadurch weitgehend ausgeglichen, daß die Wasserstoffbrücken zwischen Amino- und Carboxylatgruppen und weiteren Wassermolekülen entsprechend wechseln. Wahrscheinlich eignen sich Aspartat und Glutamat gerade wegen dieses raschen reversiblen Prozesses so gut als Carrier oder Hilfscarrier für Metalle in biologischen Systemen. Methoden zur strukturellen Charakterisierung der in Lösung vorliegenden Spezies werden weiter unten erläutert.

#### 4. Einflüsse von Aspartat und Glutamat auf Transport und Verteilung von Magnesium und der Einfluß von Begleit-Ionen

Zum Ausgleich von Verlusten an Magnesiumelektrolyt durch Einbau (Zellen, Knochengerüst) oder Ausscheidung (Schweiß, Urin, Stuhl) muß dem Körper regelmäßig Magnesium zugeführt werden. Sind Defizite entstanden, was anhand erniedrigter Magnesiumkonzentrationen in Serum und Gewebe leicht erkannt werden kann, muß die Zufuhr gesteigert werden. Darüber hinaus können über den Standard erhöhte Magnesiumspiegel therapeutisch genutzt werden, z. B. bei vorzeitiger Wehentätigkeit, Eklampsie oder akutem Herzinfarkt; hier stehen  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonistische Effekte von Magnesium im Vordergrund<sup>[20, 35]</sup>.

Verabreichungsform (enteral oder parenteral), Galenik und Dosierung richten sich nach der jeweiligen Indikation. Bei parenteraler Gabe von Magnesiumverbindungen (intramuskulär, intravenös) sind hohe Löslichkeit (nicht gegeben bei Oxiden, Carbonaten, Oxalaten und Orotaten) sowie Gewebeerträglichkeit (kein Magnesiumchlorid) von primärem Interesse. Bei oraler Aufnahme ist die Aufrechterhaltung des Säure-Base-Gleichgewichts besonders dann kritisch, wenn größere Magnesiummengen verabreicht werden müssen: Anionen schwacher Säuren sind starke Puffer, was zu einem schnellen pH-Anstieg im Magen-Darm-Trakt führt<sup>[20, 36]</sup>.

Obwohl die Neutralisation der Magensäure durch Hydroxide oder Carbonate in der Gastroenterologie zu den Standardmethoden gehört, kann die Aufnahme großer Mengen dieser Magnesiumverbindungen zu einer alkalotischen Stoffwechsellaage führen. Andererseits besteht bei Behandlung mit  $\text{MgCl}_2$  die Gefahr einer Acidose. Verschiebungen des Säure-Base Gleichgewichts sind von erheblicher biologischer Relevanz: So ist die Wirksamkeit von Catecholaminen, also den klassischen Streßhormonen, unter alkalotischen Bedingungen stark erhöht, bei acidotischer Stoffwechsellaage hingegen geschwächt<sup>[37]</sup>. Sekundäre Elektrolytverschiebungen (z. B. eine Hypokaliämie bei Alkalose) können die Störungen weiter aggravieren. Asparagin- und Glutaminsäure haben intermediäre Säure-Base-Eigenschaften und wirken sich daher nicht stark auf das Protonengleichgewicht im Magen oder in Körperflüssigkeiten aus.

Asparaginsäure wird im Stoffwechsel durch Transaminierung oder oxidative Desaminierung in Oxalacetat überführt und so in den Citronensäurecyclus eingeschleust<sup>[10]</sup>. Zusammen mit der Glutaminsäure zählt sie deshalb zu den glucoplastischen Aminosäuren. Glutaminsäure spielt eine Schlüsselrolle bei Transaminierungsprozessen, bei der Harnstoffbildung und bei der Bildung des Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) im Gehirn.

Medikamente mit Magnesiumkomplexen der beiden Aminosäuren beruhen somit auf einem Konzept, in dem sowohl der kationischen als auch der anionischen Komponente eine aktive Rolle zukommt. Bei Ratten und Katzen ergab die Untersuchung des Magnesiumspiegels in Serum und Knochen – also der Transport- und der Speicherform –, daß Magnesium aus  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}$  enteral besser verfügbar ist als Magnesium aus z. B.  $\text{Mg}(\text{L-AspH})_2$  oder  $\text{MgSO}_4$ .  $\text{MgCl}_2$  erwies sich – vermutlich aufgrund von Acidoseproblemen – als deutlich toxischer<sup>[38]</sup>. Der Komplex  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  war wirksamer als simultan verabreichtes  $\text{Mg}(\text{L-AspH})_2$  und  $\text{KCl}$ <sup>[39a]</sup>. Am besten wurde  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Br}$  auf-

genommen, allerdings läßt der interferierende „Bromismus“ eine Verabreichung zur Magnesium-Supplementation nicht angezeigt erscheinen. Hingegen ist die Substanz in therapeutischen Dosen als Tagessedativum mit Tranquillans-Wirkung gut verträglich. Auch in Langzeitversuchen konnte hier anders als bei anorganischen Bromverbindungen keine Bromid-Intoxikation beobachtet werden<sup>[39b, c]</sup>.

In Einklang mit diesen Resorptionsstudien erwies sich  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}$  in Herznkrosetiermodellen dem  $\text{MgSO}_4$  als signifikant überlegen und hemmte zusätzlich die adrenalin-induzierte Blutdruckerhöhung<sup>[40]</sup>. Diese positiven Effekte sind auf die gute enterale Verfügbarkeit des Magnesiums, auf die fehlende Beeinflussung der Säure-Base-Gleichgewichte und auf die Hemmung der in akuten Streßsituationen aktivierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zurückzuführen<sup>[41]</sup>.

Diese experimentellen Daten konnten durch Studien an Nutztieren bestätigt werden<sup>[41, 42]</sup>. Umfassende Untersuchungen an rund 6000 Schweinen ergaben einen signifikanten Schutzeffekt gegenüber transportbedingten Todesfällen durch Streß, gegenüber sekundärer Sterilität und gegenüber Kannibalismus. Bei rund 1500 Rindern und Pferden wurden Streßreaktionen ebenfalls stark gedämpft. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei Verwendung des entsprechenden Glutamats zu erwarten. Angesichts der äußerst komplexen Prozesse bei Resorptionsvorgängen aus dem Gastrointestinaltrakt (Durchlaufen des pH-Bereichs von 2.0 bis 9.5, aktive und passive Resorptionsmechanismen, Leberclearance, enterohepatischer Kreislauf) liegen bisher noch keine detaillierten Kenntnisse über die einzelnen mechanistischen Schritte vor.

#### 5. Versuche zur Strukturaufklärung von Spezies in Lösung und in Matrix

Kolligative Eigenschaften, die z. B. elektrochemisch (Potentiometrie, Konduktometrie) oder osmometrisch erfaßbar sind, können sehr gut zur pauschalen Bestimmung von Stöchiometrie, Ladung und Verteilung von Spezies in Lösung herangezogen werden (vgl. Abb. 1, 2). Sie geben allerdings keinen Aufschluß über die Struktur der einzelnen Spezies. Um die Art der Metallkomplexierung durch Aspartat oder Glutamat aufzuklären, müssen daher andere Wege eingeschlagen werden.

IR- und Raman-Spektroskopie sind aufgrund der Komplexität der vorliegenden Systeme nur bedingt erfolgreich: Vergleichbare Effekte von Metallkomplexierung und Wasserstoffbrückenbindung auf das Schwingungsverhalten der Aminosäuren verursachen Interpretationsschwierigkeiten. Ähnliche Probleme treten auch bei Messung der optischen Rotation und des Circular dichroismus auf<sup>[43]</sup>.

Die NMR-Spektroskopie ist zumindest zur Konformationsanalyse von Aspartat und Glutamat in den jeweiligen Komplexen deutlich besser geeignet, da über  $\delta$ -Werte, Kopplungskonstanten und Relaxationszeiten als Funktion von pH-Wert, Konzentration und Temperatur strukturelle Details ermittelt werden können<sup>[44]</sup>. Für die beiden Aminosäuren und ihre Komplexe werden auf dieser Basis drei Grundzustandskonformationen vorgeschlagen (Abb. 3)<sup>[45]</sup>. Verfolgt man die Säuretitration von Magnesiumaspartat(gluta-

mat)-Lösungen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch, so erhält man Meßkurven für  $\delta$ - und  $J$ -Werte, die in Einklang mit potentiometrischen Werten sind. Der Übergang von einer Spezies zur anderen (vgl. Abb. 2) wird durch vergleichbare Knicke in den Diagrammen angezeigt. Die NMR-Spektroskopie als eine „langsame“ Methode kann allerdings nur zeitliche Durchschnittswerte für alle in Lösung vorliegenden Spezies liefern.

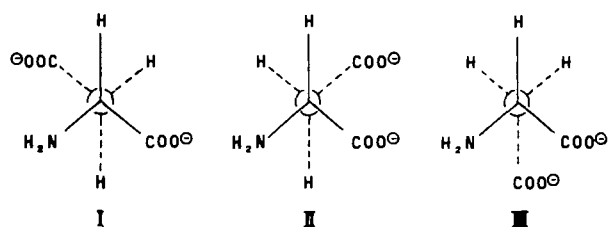


Abb. 3. NMR-spektroskopisch ermittelte Grundzustandskonformationen für L-Asparagin- und L-Glutaminsäure. I: N,O-Chelat, II: O,O-Chelat, III: N,O,O-Tripod.

Für pH-Bereiche, in denen eine Spezies in Lösung vorherrscht, können jedoch anhand der  $J$ -Werte klare Aussagen bezüglich der Ligandstruktur getroffen werden. Bei einem pH-Wert von 8 ist in Lösungen von Magnesiumaspartat und -glutamat die Ligandkonformation III bevorzugt, während bei niedrigerem pH-Wert Konformation I an Bedeutung gewinnt<sup>[34]</sup>. Dieses Ergebnis zeigt, daß das Anion  $\text{Asp}^{2-}$  als Tripod-,  $\text{AspH}^-$  dagegen als zweizähliger  $[\text{N},\text{O}(\alpha)]$ -Ligand für  $\text{Mg}^{2+}$  fungiert.

Für andere Metalle mit noch stärkerer Dissoziation (wie Alkalimetalle) ist eine Spektreninterpretation schwieriger.  $^7\text{Li}$ -NMR-Spektren zeigen unterschiedliche  $\delta$ -Werte und Linienbreiten für Lithiumaspartat und -glutamat, aber die pH-Abhängigkeit ist nicht sehr ausgeprägt. Die Unterschiede in den Linienbreiten deuten auf eine unterschiedliche Umgebung des Metallzentrums hin, es können aber keine detaillierten Aussagen gemacht werden<sup>[34]</sup>. Ähnliches gilt auch für  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Spektren<sup>[46]</sup>.

NMR-Untersuchungen des  $^{113}\text{Cd}$ -Kerns waren dagegen sehr viel aufschlußreicher. Die Lage des Cd-Signals hängt stark von der Metallumgebung ab und ist daher eine gute Sonde für die Koordinationszahl und/oder -geometrie des Metalls. Da  $\text{Cd}^{2+}$  die spezifischen Koordinationsstellen von  $\text{Ca}^{2+}$  besetzen kann, ist diese Technik auch für die Untersuchung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Koordinationsphäre in biologischen Systemen geeignet. Die Ergebnisse von Röntgenstrukturanalysen scheinen die NMR-spektroskopisch erhaltenen Resultate zu bestätigen<sup>[47–49]</sup>. Es ist sicher kein Zufall, daß die in dieser wichtigen Studie untersuchten Proteine Aspartat-Einheiten als Hauptkoordinationsstellen für die Metalle enthalten!

## 6. Die Strukturen kristalliner Komplexe

Kristallstrukturuntersuchungen an Metallaspartat- und -glutamatkomplexen wurden in jüngster Zeit aus mehreren Gründen neu aufgenommen und intensiviert: 1. Die Koordinationsweise der Aminosäuren in wäßrigen Lösungen dieser Verbindungen konnte nicht befriedigend geklärt werden.

2. Auch die Strukturen im Kristall könnten Hinweise auf die in Lösung vorliegenden Strukturen geben. 3. Die niedrigen Gleichgewichtskonstanten der Dissoziation haben die Frage aufgeworfen, ob es sich bei den in Lösung und/oder im Festkörper vorliegenden Spezies tatsächlich um echte Koordinationsverbindungen der Aminosäuren oder nur um Aquokomplexe mit Aspartat- oder Glutamat-Gegenionen handelt. 4. Aus wirtschaftlichen und galenischen Gründen werden für die Magnesiumtherapie häufig amorphe binäre oder ternäre Systeme [z. B.  $\text{Mg}(\text{L-AspH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{-Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ] verwendet. Dabei wird die gewünschte Stöchiometrie durch Sprühtrocknung von Lösungen erreicht, die die einzelnen Komponenten in den erforderlichen Mengenverhältnissen enthalten. Es mußte nachgewiesen werden, daß diese Produkte keine Mischungen aus z. B.  $\text{Mg}(\text{L-AspH})_2 \cdot \text{aq}$  und  $\text{MgCl}_2 \cdot \text{aq}$ , sondern diskrete ternäre Phasen sind.

Leider sind viele Metallaspartat- und -glutamatphasen extrem schwer kristallisierbar, und teilweise konnten erst nach buchstäblich jahrelangen Anstrengungen Einkristalle isoliert werden. In einigen Fällen ist dies bis heute nicht gelungen, so daß in der Strukturaufklärung dieser Komplexe nach wie vor einige Lücken bestehen. Die folgende Bestandsaufnahme berücksichtigt die Literatur bis Anfang 1990. Derzeit sind noch weitere Strukturuntersuchungen im Gange, deren Ergebnisse zum aktuellen Bild von der Bindung von Metallen durch Aminosäuren wichtige Ergänzungen liefern werden.

Die meisten der hier beschriebenen Spezies enthalten L-Aminosäuren, wie sie in biologischen Systemen vorherrschen und medizinisch ausschließlich verwendet werden. Während die Strukturen der D-Formen kristallographisch spiegelbildlich zu denen der L-Formen sind, haben die racemischen Verbindungen vollkommen andere Strukturen im Kristall, was z. B. für biologische Matrices einschneidende Konsequenzen haben muß.

### 6.1. Magnesiumaspartate und -glutamate

#### 6.1.1. Magnesium-L-aspartat-Trihydrat

Aus stark alkalischen Lösungen von Magnesiumaspartat [ $\text{pH} > 10$ ] läßt sich unabhängig von der ursprünglich vorgegebenen Stöchiometrie eine Verbindung der Zusammensetzung  $\text{Mg}(\text{L-Asp}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  isolieren<sup>[50]</sup> (vgl. Abb. 2). Das Kristallwachstum aus konzentrierten, KOH-haltigen Lösungen kann einige Monate dauern. Im Kristall liegen zu Ketten verknüpfte einkernige Komplexeinheiten vor, in denen das Dianion  $\text{Asp}^{2-}$  als  $[\text{N},\text{O}(\alpha),\text{O}(\beta)]$ -Tripodligand fungiert. Das Magnesiumatom ist oktaedrisch vom Tripodligand, von zwei der insgesamt drei Wassermoleküle pro Einheit und von einem Carbonylsauerstoffatom einer benachbarten Einheit umgeben (Abb. 4). Die von den Komplexeinheiten gebildeten Stränge sind durch Wasserstoffbrücken, an denen auch das dritte Wassermolekül beteiligt ist, miteinander vernetzt.

Die Struktur von  $\text{Mg}(\text{L-Asp}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  beweist, daß  $\text{Asp}^{2-}$  für  $\text{Mg}^{2+}$ -Ionen als Chelatligand fungieren kann, und bestätigt, daß die oktaedrische Koordination für das Magnesium-Dikation bevorzugt ist.  $\text{Mg}(\text{L-Asp}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  löst sich nur langsam in kaltem Wasser. Während des Lösungsvorgangs werden vermutlich einzelne Komplexeinheiten über die Substitution des Carbonylsauerstoffdonors durch ein Wassermolekül von der Kette abgetrennt. Die weitere Hydrolyse

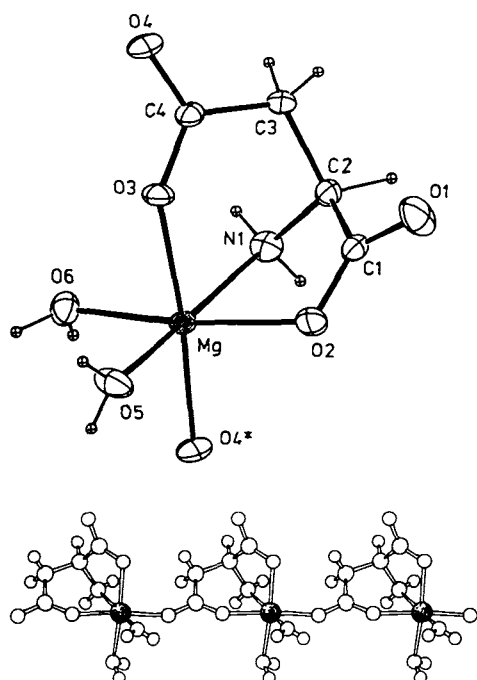


Abb. 4. Struktur von  $\text{Mg}(\text{L-Asp}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  im Kristall. Oben: individuelle Komplexeinheit, unten: Koordinationspolymer; interstitielle Wassermoleküle sind nicht abgebildet.

könnte über die Verdrängung einer der Tripodgruppen vom Metallzentrum verlaufen, wobei der Tripodligand zum zweizähligen Liganden umfunktioniert wird. Ein derartiger Prozeß würde die alkalische Reaktion der Verbindung [pH = 9] erklären, da die Protonierung der aus der Koordinationssphäre des Metalls verdrängten funktionellen Gruppe zur Erhöhung der  $\text{OH}^-$ -Konzentration führt.

#### 6.1.2. Magnesium-L-glutamat-Tetrahydrat

Aus alkalischen (KOH) Lösungen von Magnesiumglutamat kann die entsprechende Spezies  $\text{Mg}(\text{L-Glu})$  in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entweder als Di- oder als Tetrahydrat isoliert werden. Es wurde die Kristallstruktur des Tetrahydrats<sup>[51]</sup> bestimmt, da die Zusammensetzung mit dem höheren Wassergehalt der des Komplexes in Lösung vermutlich am nächsten kommt. Kristallines  $\text{Mg}(\text{L-Glu}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  besteht aus individuellen Komplexeinheiten, in denen das Dianion  $\text{L-Glu}^{2-}$  als  $\text{N,O}(\alpha)$ -Ligand an das Magnesiumatom koordiniert ist. Die  $\gamma$ -Carboxylatgruppe ist an

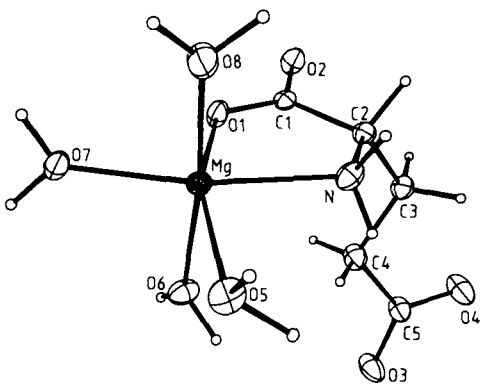


Abb. 5. Struktur von  $\text{Mg}(\text{L-Glu}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  im Kristall.

der Metallkoordination nicht beteiligt, und die verbleibenden vier Ecken des Oktaeders werden von Wassermolekülen besetzt (Abb. 5). Während also im analogen Komplex mit dem als Tripod fungierenden Aspartatliganden alle möglichen Ringgrößen einschließlich eines siebengliedrigen Heterocyclus realisiert sind, wird in der Glutamatspezies die Bildung des größtmöglichen (achtgliedrigen) Chelatrings vermieden. Statt dessen beteiligt sich die  $\gamma$ -Carboxylatgruppe an Wasserstoffbrückenbindungen mit Wassermolekülen benachbarter Komplexe.

#### 6.1.3. Hydrate von Magnesiumbis(hydrogenaspartat) und -glutamat)

Bei der Neutralisation von  $\text{MgO}$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  oder  $\text{MgCO}_3$  mit Asparagin- oder Glutaminsäure entstehen quantitativ die Bis(hydrogenaspartate) bzw. -glutamate<sup>[52]</sup>. Die bei Verwendung der enantiomerenreinen Säuren erhaltenen Produkte konnten bisher jedoch nur in mikrokristalliner Form isoliert werden, und ihre Strukturen sind nicht bekannt. Mit racemischer Asparaginsäure bildet sich dagegen ein aus Wasser/Methanol leicht kristallisierbarer Komplex der Zusammensetzung  $\text{Mg}(\text{D,L-AspH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Dieses Produkt entsteht auch bei der Racemisierung von  $\text{Mg}(\text{L-AspH})_2$  durch Erhitzen im basischen Medium.

Im Kristallgitter dieses Racemats liegen wiederum sechsfach koordinierte Magnesium-Ionen vor. Die äquatorialen Positionen sind mit vier Wassermolekülen besetzt, die beiden Anionen befinden sich in den axialen Positionen (Abb. 6).

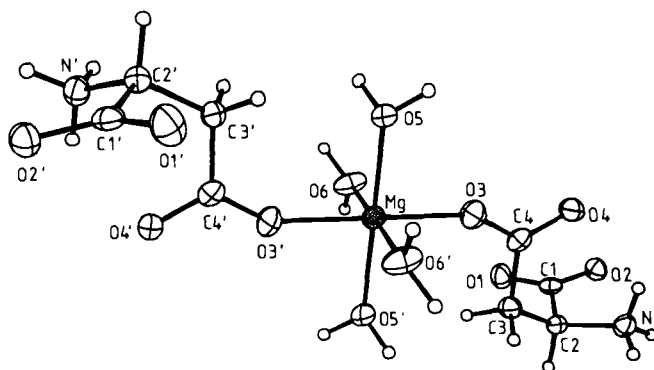


Abb. 6. Struktur von racemischem  $\text{Mg}(\text{AspH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  im Kristall.

Die beiden Aminosäuren sind optische Antipoden und stehen strukturell über ein Symmetriezentrum (Mg) miteinander in Beziehung. Die Struktur dieses Tetrahydrats zeigt, daß das Monoanion  $\text{AspH}^-$  anders als das Dianion  $\text{Asp}^{2-}$  nicht notwendigerweise als mehrzähliger Ligand an das Magnesiumatom koordiniert wird, sondern daß seine Wechselwirkung mit dem Metall auf einen einzähligen Kontakt reduziert sein kann. Im Dihydrat muß die Koordinationszahl des Aspartats höher sein, da weniger Wassermoleküle zur Verfügung stehen, aber in verdünnten wäßrigen Lösungen liegen die Aspartat-Ionen – wie durch die Dissoziationsgleichgewichte angedeutet – teilweise sogar vollständig vom Magnesiumzentrum losgelöst vor.

Offensichtlich spiegelt sich die in Lösung fein abgestimmte Balance zwischen Enthalpie- und Entropiebeiträgen aus Metallkoordination/Solvation und Aspartatprotonierung

(durch Wasserstoffbrückenbindungen) auch in den Strukturen der kristallinen Verbindungen wider.

#### 6.1.4. Magnesium-L-hydrogenaspartatchlorid-Trihydrat

Durch Sprühtrocknung einer wäßrigen Lösung von  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{AspH}^-$  und  $\text{Cl}^-$  im Verhältnis 1:1:1 erhält man  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . Dieser Prozeß muß unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden, um eine Kontamination des Produkts durch Racemisierung der Aminosäure, Kondensation unter Bildung von Diketopiperazinen usw. zu verhindern.  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}$  wird in der Magnesiumtherapie häufig verwendet. Das sprühtgetrocknete Trihydrat ist röntgenamorph. In sehr langwierigen Versuchen ist es kürzlich gelungen, diese Verbindung zu kristallisieren und ihre Struktur zu bestimmen<sup>[53]</sup>.

$\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  liegt im Kristall in Schichten der Zusammensetzung  $[\text{Mg}(\text{L-AspH})^+(\text{H}_2\text{O})_2]_n$  vor, zwischen denen die Chlorid-Ionen und jeweils eines der drei Wassermoleküle eingelagert sind. Die Schichten bestehen aus kationischen Koordinationspolymeren mit sechsfach koordinierten Magnesiumzentren: Die Hydrogenaspartat-Ionen fungieren als  $\text{O}(\alpha)$ ,  $\text{O}(\beta)$ -Chelatliganden; die Aminogruppen sind protoniert und haben keine Metallkontakte (Abb. 7).

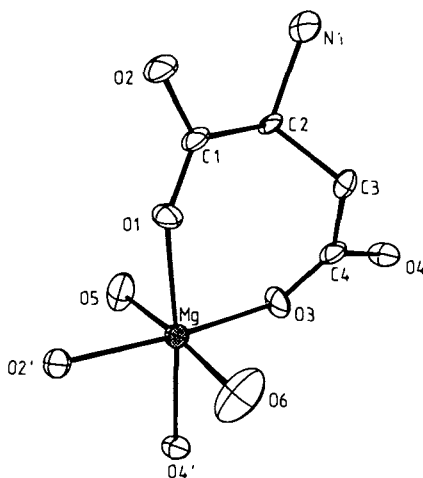


Abb. 7. Struktur von  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  im Kristall; eine der beiden kristallographisch unabhängigen, aber ähnlichen Einheiten.

Zwei Wassermoleküle und zwei Carbonylsauerstoffatome benachbarter Komplexeinheiten besetzen die verbleibenden Koordinationsstellen des Oktaeders. Die Schichten und die interstitiellen Wassermoleküle sind über ein Netz von Wasserstoffbrücken miteinander verbunden, und die Chlorid-Ionen sind über Wasserstoffbrücken mit den Ammoniumgruppen verknüpft. Benachbarte Schichten sind kristallographisch nicht äquivalent, allerdings sind die strukturellen Unterschiede minimal. Abbildung 8 zeigt eine Projektion einer dieser Schichten und der zugehörigen Chlorid-Ionen und interstitiellen Wassermoleküle.

Bei  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  handelt es sich also um eine diskrete Phase und nicht um eine Mischung zweier oder mehrerer Komponenten. In der individuellen Komplexeinheit liegt eine neue Koordinationsvariante zwischen Magnesium- und Aspartat-Ionen vor (vgl. Abb. 7). Die Gesamtstruktur

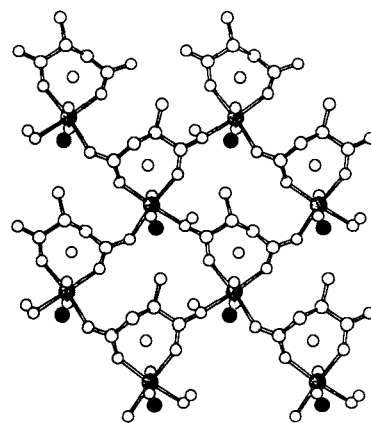


Abb. 8. Schichtstruktur von  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  im Kristall; schwarze Kugeln:  $\text{Cl}$ , kleine weiße Kugeln: interstitielle Wassermoleküle, schattierte Kugeln:  $\text{Mg}$ .

legt darüber hinaus neuartige Abbau- (Hydratation, Hydrolyse) und Resorptionsmechanismen (Ionenkomplexierung und Transport) nahe: Derartige Schichtstrukturen haben zunächst vermutlich Ionenaustauschenschaften, bis der (langsame) Abbau der Schichten zu einem Zusammenbruch des Gerüsts führt. Der Abbau muß auch nicht direkt zu einkernigen Komplexeinheiten führen. Vielmehr bilden sich vermutlich zunächst zwei- oder mehrkernige Spezies mit unterschiedlichen Transporteigenschaften. Es ist deshalb möglich, daß die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindung auch strukturellen Ursprungs sind. Schon an dieser Stelle sei erwähnt, daß  $\text{Ca}(\text{L-Glu})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  eine ähnliche Struktur hat (siehe unten).

## 6.2. Die Strukturen der analogen kristallinen Calcium-, Strontium- und Bariumverbindungen

Die Aspartate und Glutamate der schwereren Erdalkalimetalle kristallisieren besser als die analogen Magnesiumverbindungen. Aus der Calciumreihe wurde ungefähr die gleiche Anzahl von Strukturen bestimmt, aber die meisten Ergebnisse lagen früher vor als für die Magnesiumreihe.

Wie Magnesium bildet auch Calcium kristalline Komplexe des Typs  $\text{Ca}(\text{L-Asp})$ ,  $\text{Ca}(\text{L-AspH})_2$  und  $\text{Ca}(\text{L-AspH})\text{Cl}$ .  $\text{Ca}(\text{L-Asp})$  kann je nach Reaktionsführung in Form zweier Hydrate erhalten werden: Das Tetrahydrat entsteht bei der Neutralisation von  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  mit  $\text{L-AspH}_2$ ;  $\text{CaCO}_3$  und  $\text{L-AspH}_2$  liefern zunächst das Hydrogenaspartat  $\text{Ca}(\text{L-AspH})_2$ , welches mit  $\text{CaCl}_2$  in  $\text{Ca}(\text{L-AspH})\text{Cl}$  überführt werden kann. Aus stark alkalischer Lösung ( $\text{KOH}$ ) des letzteren fällt das Dihydrat von  $\text{Ca}(\text{L-Asp})$  aus. Calcium-L-glutamat wird analog zu  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  hergestellt; es kristallisiert als Trihydrat.

Auch von Strontium- und Bariumaspartaten und -glutamaten ist die Struktur bestimmt worden.  $\text{Sr}(\text{L-Glu/L-Asp})$  und  $\text{Ba}(\text{L-Glu/L-Asp})$  sind durch Umsetzung der Metallhydroxide mit Glutamin-/Asparaginsäure zugänglich. Sie kristallisieren als Tetra- bzw. Hexahydrate.

### 6.2.1. Calcium-L-aspartat-Tetrahydrat und -Dihydrat

In  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  fungiert das Aspartat-Ion als  $\text{N}, \text{O}(\alpha), \text{O}(\beta)$ -Tripodligand. Die Komplexeinheiten (Abb. 9)



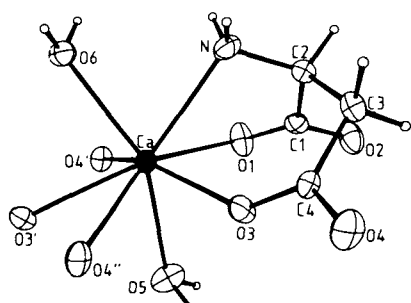


Abb. 9. Struktur von  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  im Kristall.

sind in Doppelsträngen angeordnet, in denen die Metallatome auf ungewöhnliche Weise durch Carbonylsauerstoffatome verbrückt sind (Abb. 10)<sup>[54]</sup>. Die Calciumatome sind achtfach koordiniert: Neben dem Tripodliganden bilden zwei Wassermoleküle und drei O( $\beta$ )-Atome zweier benachbarter Komplexeinheiten die innere Koordinationssphäre.

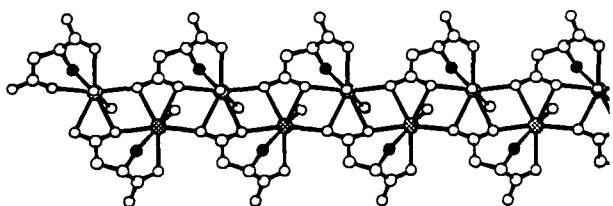


Abb. 10. Doppelstrang aus  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; gerasterte Kugeln: Ca, schwarze Kugeln: N.

Die Polymerstränge sind über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden.

In der individuellen Komplexeinheit von  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  liegt das Aspartat-Anion nur als N,O( $\alpha$ )-Chelatligand vor (Abb. 11); die  $\beta$ -Carboxylatgruppe ist an eine benach-

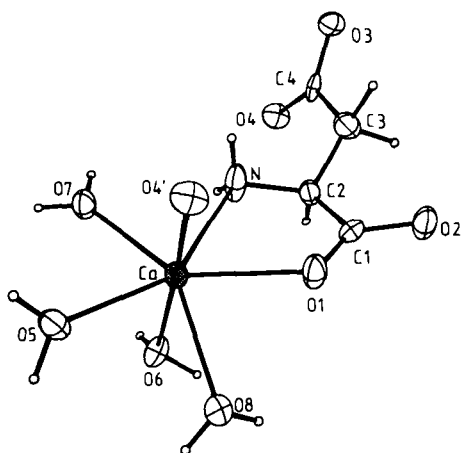


Abb. 11. Struktur von  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  im Kristall.

barte Einheit koordiniert. Hierdurch ergibt sich wieder eine Kettenstruktur, die jedoch nur aus Einzelsträngen besteht (Abb. 12). Die Calcium-Ionen sind wie im Dihydrat achtfach koordiniert, wobei alle vier Wassermoleküle an das Metallzentrum gebunden sind. Im Kristall liegen zwei kristallographisch unabhängige Komplexeinheiten vor, die sich strukturell nur geringfügig unterscheiden. Die Polymerketten sind

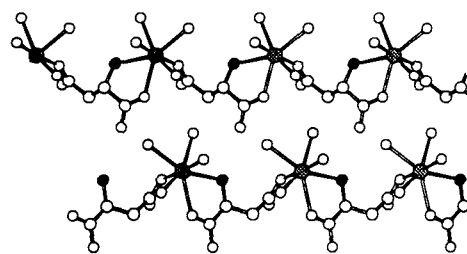


Abb. 12. Kettenstruktur von  $\text{Ca}(\text{L-Asp}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

über Wasserstoffbrückenbindungen dreidimensional verknüpft.

### 6.2.2. Calcium-L-glutamat-Trihydrat

Die Komplexeinheiten von kristallinem  $\text{Ca}(\text{L-Glu}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ <sup>[55]</sup> sind denen des Aspartat-Dihydrats sehr ähnlich: Die Aminosäure fungiert als zweizähliger N,O( $\alpha$ )-Ligand, und die  $\gamma$ -Carboxylatgruppen zweier benachbarter Moleküle sowie zwei Wassermoleküle vervollständigen die innere Koordinationssphäre des Metalls. Da beide Sauerstoffatome der  $\gamma$ -Carboxylatgruppen ungefähr gleich weit vom Calciumzentrum entfernt sind, resultiert für das Metallzentrum wiederum die Koordinationszahl acht. Insgesamt ergibt sich ein echtes dreidimensionales Koordinationspolymer, in dem der Zusammenhalt anders als zwischen den Schichten oder Ketten in den Aspartatanaloga nicht nur durch Wasserstoffbindungen bewerkstelligt wird.

### 6.2.3. Strontium- und Barium-L-aspartat-Trihydrat und -L-glutamat-Hexahydrat

Sowohl Strontium- und Bariumaspartat als auch die beiden Glutamate sind jeweils isomorph<sup>[51, 56]</sup>. Die Struktur-

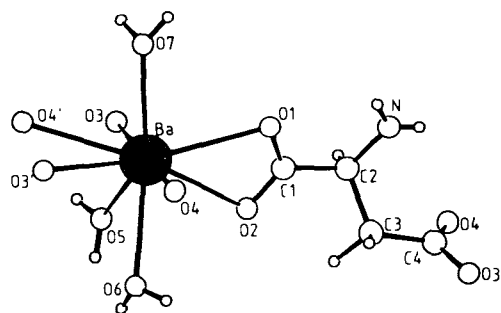
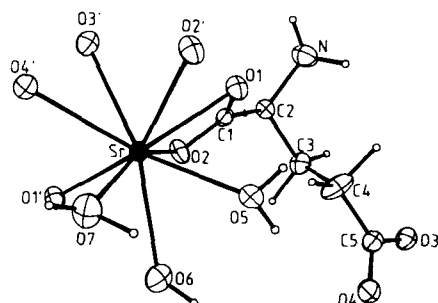


Abb. 13. Strukturen von  $\text{Sr}(\text{L-Glu}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (oben) und  $\text{Ba}(\text{L-Asp}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (unten) im Kristall.

terschiede kommen durch die Kettenverlängerung um eine  $\text{CH}_2$ -Einheit beim Übergang von Aspartat zu Glutamat zustande, die erstaunlicherweise schon durch den Einschluß von drei zusätzlichen interstitiellen Wassermolekülen bei den Glutamaten gut kompensiert werden kann. Aufgrund der unterschiedlichen Ionenradien  $\text{Sr}^{2+}/\text{Ba}^{2+}$  ergeben sich geringfügige Unterschiede in den Bindungslängen und -winkeln, die Strukturen sind aber prinzipiell gleichartig. Die Metall-Ionen sind über jeweils vier  $\alpha$ - und zwei  $\beta/\gamma$ -Carboxylatsauerstoffatome dreier Anionen sowie drei Wassermoleküle neunfach koordiniert (Abb. 13). Die Metallzentren sind in Doppelsträngen angeordnet und über die  $\text{O}(\alpha)$ -Atome verbrückt. Diese Doppelstränge bilden über  $\text{O}(\beta/\gamma)$ -Kontakte Schichten (Abb. 14). Die drei zusätzlichen Wassermoleküle

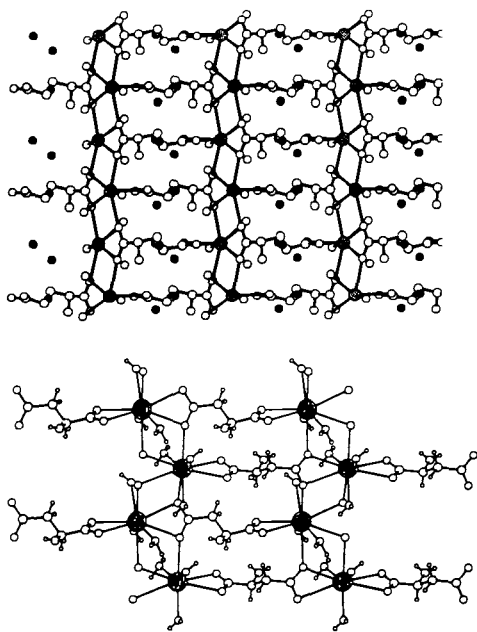


Abb. 14. Schichtstrukturen von  $\text{Sr}(\text{L-Glu}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (oben; schwarze Kugeln:  $\text{H}_2\text{O}$ ) und  $\text{Ba}(\text{L-Asp}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (unten); interstitielle Wassermoleküle sind nicht abgebildet.

leküle im Glutamat sind in das Wasserstoffbrückenbindungssystem, das die Schichten zusammenhält, integriert.

Hohe Koordinationszahlen, wie sie für Aspartat- und Glutamatkomplexe mit Strontium und Barium gefunden wurden, gibt es in der Koordinationschemie von Aminosäuren nur selten. Wichtige Parallelen findet man jedoch bei Komplexen der großen Lanthanoid-Kationen. Ein typisches Beispiel ist  $\text{Ho}(\text{L-AspH})\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . In diesem Komplex sind die Ho-Atome achtfach koordiniert. Im zweikernigen Praseodymkomplex  $\text{Pr}_2(\text{L-GluH})_2(\text{ClO}_4)_4 \cdot 11\text{H}_2\text{O}$  haben die Metallatome die Koordinationszahl neun<sup>[57, 58]</sup>.

#### 6.2.4. Calciumbis(L-hydrogen glutamat)-Tetrahydrat und Calcium-L-hydrogen glutamatchlorid-Monohydrat

Die Verbindungen  $\text{Ca}(\text{L-GluH})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Ca}(\text{L-GluH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  können ähnlich wie die entsprechenden Magnesiumhydrogenaspartat- und -hydrogenaspartatchloridkomplexe hergestellt werden<sup>[59, 60]</sup>.

$\text{Ca}(\text{L-GluH})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  bildet ebenfalls eine Schichtstruktur, bei der die Chlorid-Ionen zwischen kationischen

Koordinationspolymeren der Zusammensetzung  $[\text{Ca}(\text{L-GluH})^+(\text{H}_2\text{O})]_n$  eingebettet sind. Die Calciumatome werden durch fünf Sauerstoffatome von fünf  $(\text{L-GluH})^-$ -Ionen und ein Wassermolekül sechsfach koordiniert. In diesem Fall bestehen also keine Chelatwechselwirkungen. Die Aminogruppe ist protoniert und bildet Wasserstoffbrücken zum Chlorid-Ion.

$\text{Ca}(\text{L-GluH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  besteht aus alternierenden Schichten von  $\text{GluH}^-$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen, die dreidimensional vernetzt sind. Die Calciumzentren sind durch vier äquatoriale Kontakte zu Carboxylatsauerstoffatomen von vier Anionen  $[2 \cdot \text{O}(\alpha), 2 \cdot \text{O}(\gamma)]$  und zwei axiale Wassermoleküle sechsfach koordiniert. Die Aminogruppen sind protoniert und bilden zusammen mit den beiden restlichen interstitiellen Wassermolekülen Wasserstoffbrücken.

### 6.3. Wenig untersuchte Berylliumkomplexe

Informationen über die Struktur von Aminosäurekomplexen des Berylliums sind erstaunlich rar. Kristalline Berylliumaspartate oder -glutamate wurden noch nicht isoliert, und über die Natur der wäßrigen Lösungen ist nur wenig bekannt<sup>[61–63]</sup>. Auf der Basis des allgemeinen Kenntnisstands über Berylliumverbindungen läßt sich vermuten, daß  $\text{Be}^{2+}$ -Ionen in Aminosäurekomplexen grundsätzlich vierfach koordiniert vorliegen. Schon deshalb sollte sich ihre Koordinationschemie mit Aspartat- und Glutamat-Ionen grundlegend von der der schwereren Erdalkalihomologen unterscheiden. Man ist sogar versucht, die Toxizität des Berylliums mit diesem Wechsel der Koordinationszahl bei der Einwirkung auf Aminosäuren, Peptide, Proteine und auch Polysaccharide in Zusammenhang zu bringen. Arbeiten zu dieser Fragestellung sind im Gange. Es sei noch auf Parallelen zur Koordinationschemie des Lithiums hingewiesen, das wie Beryllium einen sehr kleinen Ionenradius hat.

### 6.4. Strukturelle Vergleiche mit Komplexen der Übergangsmetalle der ersten Reihe

Die Aspartat- und Glutamatkomplexe der Übergangsmetalle der ersten Reihe haben eine ähnliche Stöchiometrie wie die der Erdalkalimetalle. Im pH-Bereich zwischen 5 und 9 dominieren Komplexe der Zusammensetzung  $\text{M}(\text{L-Asp}/\text{L-Glu})$ , und die Aspartatkomplexe mit  $\text{M} = \text{Mn}, \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}$  und  $\text{Zn}$ <sup>[64–66]</sup> sind isomorph. Die Komplexeinheiten enthalten das  $(\text{L-Asp})^{2-}$ -Ion als  $\text{N}, \text{O}(\alpha), \text{O}(\beta)$ -Tripodligand an den jeweils sechsfach koordinierten Metallzentren. Die Komplexeinheiten sind in Ketten angeordnet, wobei das Verknüpfungsmuster dem in  $\text{Mg}(\text{L-Asp}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (vgl. Abb. 3) sehr ähnlich ist. Der einzige Unterschied besteht in der Position des von einem benachbarten Molekül stammenden Sauerstoffatoms: Im Magnesiumkomplex ist dieses Sauerstoffatom *trans* zu  $\text{O}$  angeordnet, in den Übergangsmetallkomplexen *trans* zu  $\text{N}$  (Abb. 15).

Hydrogenaspartat- und -glutamatkomplexe sind bei den Übergangsmetallen der ersten Reihe eher unterrepräsentiert. Bei der Reaktion von Zinkoxid mit L-Glutaminsäure entsteht nicht das erwartete  $\text{Zn}(\text{L-GluH})_2$ , sondern ein Zinkkomplex mit zwei L-Pyroglutamat-Ionen<sup>[67]</sup>. In  $\text{Zn}(\text{L-pGlu})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ist das Zinkatom vierfach koordiniert. Die beiden L-pGlu-

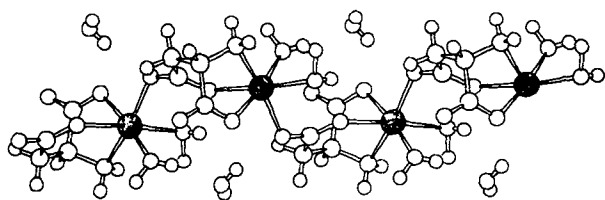


Abb. 15. Kettenstruktur von  $\text{Mn}(\text{L-Asp}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

Einheiten stehen strukturell über eine kristallographische zweizählige Achse miteinander in Beziehung (Abb. 16).

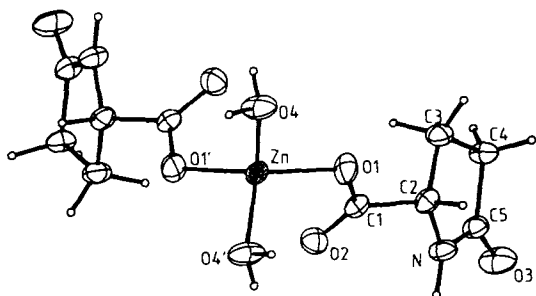


Abb. 16. Struktur von  $\text{Zn}(\text{L-pGlu})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  im Kristall.

Zinkbis(L-hydrogenaspartat) und Zinkdichlorid bilden eine kristalline ternäre Phase der Zusammensetzung  $\text{Zn}(\text{L-AspH})\text{Cl}$ , die kein Kristallwasser enthält<sup>[68]</sup>. Diese Verbindung liegt als dreidimensionales Netzwerk vor, in dem die Zinkatome wiederum vierfach koordiniert sind. Drei Sauerstoffatome von drei Hydrogenaspartat-Ionen und das Chlorid-Ion sind an das Metall gebunden (Abb. 17). Diese

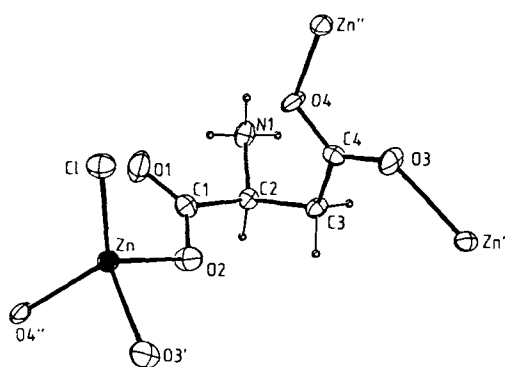


Abb. 17. Umgebung der Zink- und Aspartateinheiten im dreidimensionalen Netzwerk von  $\text{Zn}(\text{L-AspH})\text{Cl}$ .

Bindungssituation unterscheidet sich drastisch von der der entsprechenden Magnesium- und Calciumkomplexe, bei denen die Koordinationszahl sechs bzw. sieben betrug und in denen die Chlorid-Ionen nicht direkt an die Metallzentren gebunden waren. Da für Zink auch höhere Koordinationszahlen bekannt sind, sind die hier gefundene niedrige Koordination und die Halogenkontakte erstaunlich. Möglicherweise steht das vollständig andere biochemische Verhalten dieses Metalls hiermit in Zusammenhang.

## 6.5. Alkalimetallaspartat- und -glutamatkomplexe

Auch von Aspartat- und Glutamatkomplexen mit Lithium, Natrium und Kalium wurden einige Strukturen röntgenographisch bestimmt. Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt Variationen, wie sie schon in der Reihe der Erdalkalimetalle festgestellt wurden: Im Falle des kleinen Lithium-Kations ist die Koordinationszahl auf vier beschränkt, während Natrium und Kalium höher koordiniert sein können und deutlich weniger selektiv sind.

### 6.5.1. Lithium-L-hydrogenaspartat-Monohydrat

Bei der Neutralisation von  $\text{LiOH}$  oder  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  mit  $\text{L-AspH}_2$  wird ein kristallines Monohydrat mit einer Schichtstruktur gebildet<sup>[69]</sup>. Die vierfach koordinierten Lithiumzentren sind in Doppelsträngen angeordnet, die über Carboxylatsauerstoffatome verbrückt werden (Abb. 18). Die protonierten Aminogruppen haben keine Lithiumkontakte, sondern bilden zusammen mit den interstitiellen Wassermolekülen ein ausgedehntes Wasserstoffbrückensystem zwischen den Schichten.

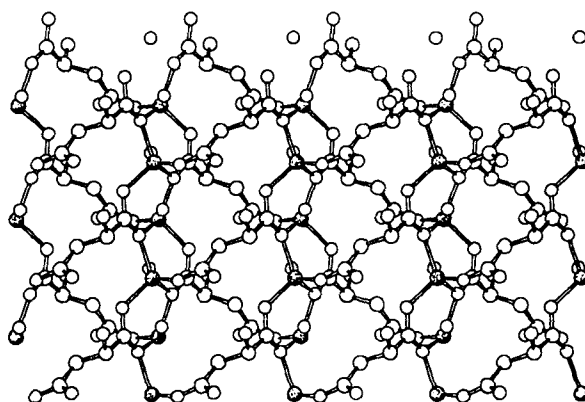


Abb. 18. Dreidimensionales Netzwerk von  $\text{Li}(\text{L-AspH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Auch die Komplexe  $\text{Li}_2(\text{L-Asp}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Li}(\text{L-GluH})$  und  $\text{Li}_2(\text{L-Glu})$  wurden synthetisiert, ihre Strukturen sind aber unbekannt.

### 6.5.2. Natrium- und Kalium-L-hydrogenaspartat und -glutamate

Über die Strukturen von kristallinen Natriumaspartaten und -glutamaten liegen nur spärliche und vorläufige Informationen vor. Natrium-L-hydrogenglutamat kristallisiert als Monohydrat der Zusammensetzung  $\text{Na}(\text{L-GluH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$  mit sechsfach koordiniertem Natrium, wobei benachbarte Metallzentren über Carboxylatsauerstoffatome verbrückt sind<sup>[70]</sup>.

Kalium-L-hydrogenaspartat<sup>[69]</sup>, durch Neutralisation von  $\text{KOH}$  mit  $\text{L-AspH}_2$  als Dihydrat  $\text{K}(\text{L-AspH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhältlich, hat eine ähnliche Kettenstruktur wie  $\text{Sr/Ba}(\text{L-Glu}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ : Die Metallatome sind in Carboxylat-O-verbrückten Doppelsträngen angeordnet. Besondere Strukturmerkmale sind metallverbrückende Wassermoleküle und das nur siebenfach koordinierte Kaliumatom; die  $\alpha$ -Carboxylat- und

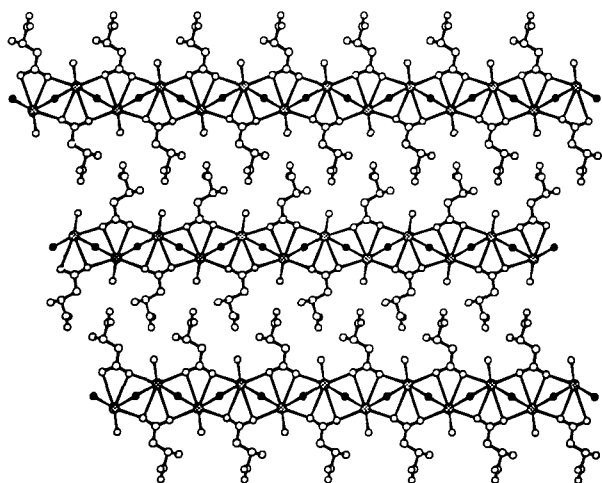


Abb. 19. Doppelstränge von  $\text{K(L-Asp)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; schattierte Kugeln: K, schwarze Kugeln:  $\text{H}_2\text{O}$ .

die Aminogruppen sind nicht an das Metall koordiniert (Abb. 19).

Kalium-L-hydroxyglutamat<sup>[71]</sup>, das bei ähnlicher Synthese als Monohydrat  $\text{K(L-GluH)} \cdot \text{H}_2\text{O}$  anfällt, kristallisiert in einer Schichtstruktur mit parallelen Strängen von Kaliumatomen, die über Hydroxyglutamat-Ionen verbrückt sind (Abb. 20). Die Kaliumatome im Zentrum eines ver-

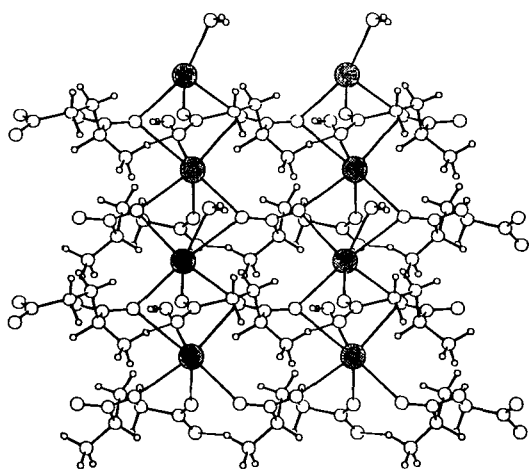


Abb. 20. Schichtstruktur von  $\text{K(L-GluH)} \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

zerrten trigonalen Prismas sind sechsfach koordiniert. Das  $\text{L-GluH}^-$ -Ion fungiert unter Bildung eines achtegliedrigen Rings als  $\text{O}(\alpha), \text{O}(\gamma)$ -Chelatligand. Die Carboxylatsauerstoffatome bilden Brücken zwischen den Metallzentren, während die protonierte Aminofunktion nur an Wasserstoffbrücken beteiligt und nicht an das Metall koordiniert ist.

Strukturdaten oder auch nur Angaben über die Zusammensetzung von entsprechenden Rubidium- oder Cäsiumkomplexen liegen bisher nicht vor.

## 7. „Komplexierung“ von Magnesium und anderen Kationen durch funktionell verwandte Gegenionen

Unter den verschiedenen Verabreichungsformen für Magnesium nehmen die Orotate einen besonderen Platz ein<sup>[72]</sup>.

Ob hier tatsächlich Komplexe zwischen Magnesium-Kationen und den (Hydrogen)orotat-Ionen gebildet werden oder ob letztere nur als Gegenionen für Hexaquomagnesium-Kationen fungieren, blieb bisher offen.

Das Magnesiumsalz  $\text{Mg(OrH)}_2$  der 6-Uracilsäure (Orotsäure  $\text{OrH}_2$ ) kann mit verschiedenen Wassergehalten kristallisiert werden. Für eine Strukturuntersuchung wurde mit dem Octahydrat die Verbindung mit der größten Anzahl von Wassermolekülen ausgewählt, da ihre Struktur den strukturellen Gegebenheiten in Lösung am nächsten kommen sollte<sup>[73]</sup>. Aus Lösungen, in denen Präparate mit geringerem Hydratgehalt aufgenommen wurden, kristallisiert ebenfalls das Octahydrat.

### 7.1. Magnesiumbis(hydrogenorotat)-Octahydrat

$\text{Mg(OrH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ <sup>[73]</sup> kann durch Neutralisation von  $\text{MgO}$ ,  $\text{Mg(OH)}_2$  oder  $\text{MgCO}_3$  mit Orotsäure oder durch Umsetzung von Magnesiumsalzen mit Alkaliorotaten dargestellt und anschließend kristallisiert werden. Nach der Röntgenstrukturanalyse liegen im Kristall Hexaquomagnesium-Dikationen neben zwei Hydrogenorotat-Ionen vor, die über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind (Abb. 21). Kristallographisch stehen die beiden Anionen über ein Symmetriezentrum (Mg) miteinander in Beziehung. In diesem Salz liegt also im Kristall kein Magnesiumorotatkomplex vor, und es ist extrem unwahrscheinlich, daß in Lösung die Orotat-Ionen unter Substitution von Wassermolekülen in die direkte Koordinationssphäre des Magnesiums eintreten. Bei der Erklärung des therapeutischen Effekts von Magnesiumorotaten muß daher von der Wirkung der getrennten, unabhängigen Ionen ausgegangen werden.

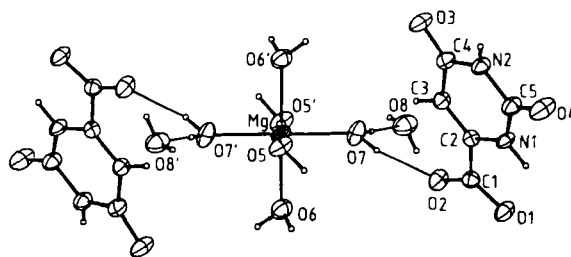


Abb. 21. Stöchiometrische Einheit von  $\text{Mg(OrH)}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .

Die Strukturen von Ammoniumhydrogenorotat-Monohydrat<sup>[74]</sup>, Nickel(II)-orotat-Tetrahydrat<sup>[75]</sup> und *cis*-Di-aminoplatin-(II)-orotat<sup>[76]</sup> sind schon früher bestimmt worden. Im Falle der Übergangsmetalle Nickel und Platin liegen „echte“ Komplexe vor, während im Ammoniumsalz wieder getrennte Ionen in einem Netzwerk aus Wasserstoffbrücken gefunden wurden.

Lithiumhydrogenorotat kristallisiert als Monohydrat mit einer sehr einfachen Schichtstruktur (Raumgruppe  $P1$ ). Die Lithiumatome sind vierfach an drei Orotat-O-Atome und ein Wasser-O-Atom koordiniert (Abb. 22).

Elektrochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich bei Erdalkalimetallorotaten um „schwache“ Komplexe handelt. Unter Standardbedingungen nehmen die  $\beta$ -Werte in der Reihe  $\text{Mg}$  (2.41),  $\text{Ca}$  (2.34),  $\text{Sr}$  (1.91) und  $\text{Ba}$  (1.62) ab<sup>[77]</sup>.

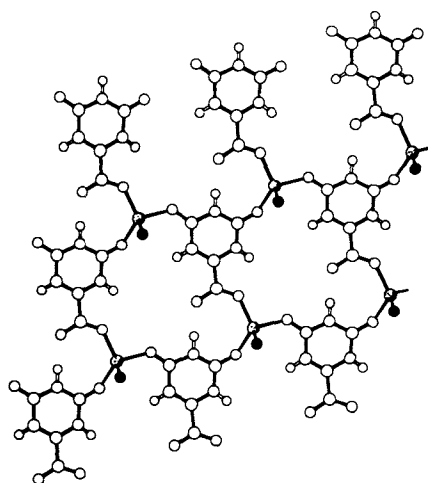


Abb. 22. Schichtstruktur von Lithiumhydrogenorotat-Monohydrat.

## 7.2. Magnesiumcitrat- und -L-pyroglyutamat-Präparate

Für die Magnesiumtherapie sind neben den genannten Aspartat-/Glutamatkomplexen und dem Orotat auch Magnesiumcitrat- und -L-pyroglyutamat-Hydrate („Pidolate“) im Handel. Die Kristallstrukturuntersuchung des ersteren (als Decahydrat) hat schon vor einigen Jahren ergeben, daß im festen Zustand das Magnesium nur teilweise als echter Citratkomplex vorliegt. Eines von drei Magnesium-Ionen ist lediglich als Hexaquo-komplex vorhanden (Abb. 23)<sup>[78a]</sup>. Insgesamt gesehen liegt ein Dreistrang-Koordinationspolymer mit einem dichten Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen vor. Das Citrat-Anion tritt als vielzähliger Ligand mit Tripod- und Brückenfunktionen auf. Die Konstitution wird am besten mit der Formel  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{MgC}_6\text{H}_5\text{O}_7(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ausgedrückt.

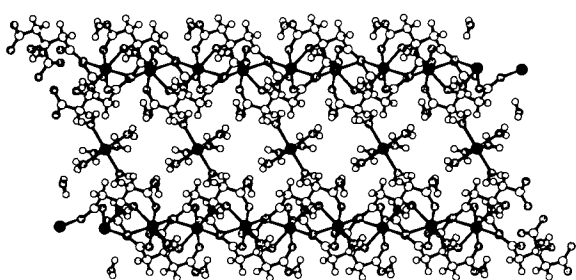


Abb. 23. Struktur von  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{MgC}_6\text{H}_5\text{O}_7(\text{H}_2\text{O})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : „Magnesiumcitrat“ im Kristall.

Magnesiumbis(L-pyroglyutamat)-Hydrate, auch unter dem Trivialnamen „Magnesium-Pidolate“ bekannt, entstehen durch cyclisierende Dehydratisierung des Magnesiumbis(L-hydroxyglutamats) oder durch doppelte Umsetzung mit anderweitig gewonnenen L-Pyroglyutamaten, wofür in jüngster Zeit neue effiziente Verfahren bekannt geworden sind<sup>[78b]</sup>. Die Strukturen der Magnesiumderivate sind zwar noch nicht bekannt; wie oben teilweise schon erwähnt, wurden aber sowohl ein Zink-<sup>[67]</sup> (Abb. 16) als auch ein Na-

triumsalz<sup>[78c]</sup> näher charakterisiert. Sie zeigen ganz unterschiedliche Koordinationsvarianten.

## 8. Chancen und Probleme der „Magnesiumtherapie“

Der therapeutische Nutzen parenteraler Gaben von Magnesium zum Ausgleich eines Magnesiummangels oder als  $\text{Ca}^{2+}$ -Antagonist ist beispielsweise bei der Behandlung von Eklampsie, Präeklampsie oder vorzeitiger Wehentätigkeit unumstritten. In mehreren Placebo-kontrollierten Untersuchungen ist die Wirksamkeit bei der Behandlung des akuten Myocardinfarkts (geringere Mortalität, Verhinderung lebensbedrohender Arrhythmien) ebenso dokumentiert wie bei bestimmten anderen Arrhythmieformen und der Digitalis-Intoxikation<sup>[21, 79]</sup>. Weitere Indikationen, z. B. bei Ethanolentzugssyndrom, extrazellulären Verkalkungen, Angina pectoris und Asthma, müssen noch endgültig abgesichert werden.

Natürlich ist die orale Magnesiumzufuhr nach Möglichkeit vorzuziehen, insbesondere für alle leichteren, nicht akuten Mangelercheinungen. Diese sind allerdings mit Standardlabormethoden nur schwer festzustellen, denn ein zellulärer Mangel muß nicht zwangsläufig mit einer Hypomagnesiämie einhergehen. Da häufig zugleich sekundäre Störungen des Na-, K- und/oder Ca-Haushalts auftreten und die klinische Symptomatik deshalb äußerst variantenreich ist, müssen insbesondere Erfolge einer oralen Therapie in kontrollierten Studien gegenüber Placebos abgesichert werden. Dabei sollte wiederum besonders beachtet werden, daß verschiedene Magnesiumverbindungen zu vollkommen verschiedenen Ergebnissen führen können.

Als gesichert gelten die folgenden Indikationen einer hochdosierten oralen Therapie, vornehmlich mit  $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}$ :

- Hypomagnesiämien ( $< 0.76 \text{ mmol L}^{-1}$  Serum), z. B. infolge verminderter Magnesiumzufuhr über die Nahrung, gestörter enteraler Resorption, erhöhten Verbrauchs und gesteigerter Verluste (insbesondere renaler Ursache), mit entsprechender Symptomatik.
- Obstipationen, vornehmlich mit spastischer Komponente<sup>[80]</sup>.
- Tetanisches Syndrom, mit und ohne Hypomagnesiämie<sup>[21, 81]</sup>.
- Schwangerschaft (einschließlich Neigung zu Frühgeburten, vorzeitiger Wehentätigkeit, nächtlicher Wadenkrämpfe, Mangelgeburten)<sup>[82, 83]</sup>.
- Diuretica-induzierte Störungen im Rahmen der Hypertoniebehandlung<sup>[84–86]</sup>.
- Streß-induzierte Hypertonie<sup>[87]</sup>.
- Cardiale Arrhythmien<sup>[88, 89]</sup>.

Günstige Wirkungen auf den Lipidstoffwechsel<sup>[90]</sup>, auf pathologische Verkalkungsprozesse<sup>[91]</sup>, auf Spasmen der glatten Muskulatur (Migräne, Dysmenorrhoe, Hörsturz) und neurovegetative funktionelle Beschwerden bei Kindern<sup>[92]</sup> müssen noch bestätigt werden; entsprechende Studien sind angelaufen.

G. B. Weiss et al. haben den derzeitigen Kenntnisstand (1986) wie folgt zusammengefaßt: „Thus, the possible therapeutic applications of an orally effective magnesium salt like

magnesium(hydrogen)aspartate chloride include established indications in frank hypomagnesemic states. In addition, Mg(AspH)Cl has a potentially broad range of therapeutic activity as an orally effective  $\text{Ca}^{2+}$ -like membrane stabilizer and a physiological cellular  $\text{Ca}^{2+}$  antagonist<sup>[193]</sup>.

Aufgrund dieses medizinischen Interesses wurde die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Chemie der (Erd)alkaliaspartate und -glutamate unter besonderer Berücksichtigung der Magnesiumkomplexe in jüngster Zeit wieder verstärkt vorangetrieben. Es ist zu erwarten, daß sich ähnliche therapeutische Perspektiven auch z. B. für die entsprechenden Calciumverbindungen ergeben, da Verfügbarkeit, Verteilung und biologische Effekte dort ebenso stark von der individuellen Verabreichungsform und der Galenik abhängig sein sollten. Darüber hinaus ist es von großem Vorteil, daß in diesen Systemen auf „künstliche“ Hilfscarrier mit einem völlig unbekannten Spektrum von Nebeneffekten verzichtet werden kann.

Die in diesem Artikel zusammengefaßten Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm), vom Fonds der Chemie und Biologischen Chemie und von der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (D. L. W.) gefördert. Die präparativen und analytischen Arbeiten wurden hauptsächlich von Dr. Ina Bach, Dipl.-Chem. Patrizia Mikulcik und Dr. Annette Schier (TU München) sowie von Dr. G. Manninger und G. Hopf (Verla-Pharm) durchgeführt. Die Strukturuntersuchungen wurden im Röntgenlaboratorium der TU München von Prof. Dr. G. Müller, Dr. D. L. Wilkinson, J. Riede, Dipl.-Chem. P. Mikulcik, und – last but not least – Dipl.-Chem. O. Kumberger durchgeführt, der auch die Strukturbilder geliefert hat. Ihnen allen sei für ihre Mitarbeit sehr herzlich gedankt.

Eingegangen am 26. März 1990 [A 783]  
Übersetzt von Dr. Annette Schier, München

- [1] H. C. Freeman in G. L. Eichhorn (Hrsg.): *Inorganic Biochemistry*, Vol. 1, Elsevier, Amsterdam 1964, Kap. 4.
- [2] M. A. Fiabane, D. R. Williams: *The Principle of Bioinorganic Chemistry*, Chem. Soc., London 1977.
- [3] R. J. P. Williams, *Adv. Chem. Ser.* 11 (1976) 1.
- [4] H. Sigel (Hrsg.): *Metal Ions in Biological Systems*, mehrere Bände, Dekker, New York 1974–heute.
- [5] T. G. Spiro: *Metal Ions in Biology*, Vol. 3, Vol. 5, Wiley-Interscience, New York 1981 bzw. 1983.
- [6] T. Doyno, *Adv. Protein Chem.* 22 (1966) 600.
- [7] R. J. P. Williams, *Q. Rev. Chem. Soc.* 24 (1970) 331.
- [8] H. H. Ussing: *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Springer, Berlin 1960.
- [9] A. S. Prasad (Hrsg.): *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, Liss, New York 1988.
- [10] K. Lang: *Biochemie der Ernährung*, 4. Aufl. Steinkopff, Darmstadt 1979.
- [11] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): *Empfehlungen für Nährstoffzufuhr*, Umschau, Frankfurt 1985.
- [12] H. G. Seiler, H. Sigel, A. Sigel: *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, Dekker, New York 1988.
- [13] P. Brätter, P. Schramel (Hrsg.): *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*, Vol. 4, de Gruyter, Berlin 1987.
- [14] H. G. Classen, P. S. Elias, W. P. Hammes: *Toxikologisch-hygienische Beurteilung von Lebensmittelinhalts- und -zusatzstoffen sowie bedenklicher Verunreinigungen*, Parey, Berlin 1987, S. 26.
- [15] Siehe [4], Vol. 14 (1982): *Lithium*.
- [16] Siehe [4], Vol. 17 (1984): *Calcium*.
- [17] D. N. Skilleter, *Chem. Br.* 26 (1990) 26.
- [18] *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry*, Beryllium, Suppl. Bd. A1, Springer, Berlin 1987, S. 300 ff.
- [19] G. Petzow, H. Zorn, *Chem.-Ztg.* 98 (1974) 236.
- [20] H. G. Classen in [4], Vol. 26 (1990), Kap. 29.
- [21] J. Durlach: *Le Magnesium en Pratique Clinique*, Bailliere, Paris 1985.
- [22] P. von Sengbusch: *Molekular- und Zellbiologie*, Springer, Berlin 1979.
- [23] S. Mann, J. Webb, R. J. P. Williams (Hrsg.): *Biomineralization*, VCH, Weinheim 1989.
- [24] G. Krampitz, G. Graser, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1145.
- [25] H. D. Jakubke, H. Jeschkat: *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim 1982, S. 38 ff.
- [26] G. Krieger, H. G. Classen, *Magnesium-Bull.* 1 (1979) 191.
- [27] A. E. Martell, R. M. Smith: *Critical Stability Constants*, Plenum, New York 1974; L. G. Sillen, A. E. Martell: *Stability Constants of Metal Ion Complexes*, Chem. Soc. Spec. Publ. Nr. 17, London 1963.
- [28] A. E. Martell, M. Calvin: *Chemistry of the Metal Chelate Compounds*, Prentice-Hall, NJ-Englewood Cliffs 1952.
- [29] A. E. Martell, R. J. Motekaitis: *Determination and Use of Stability Constants*, VCH, Weinheim 1988.
- [30] A. McAuley, J. Hill, *Q. Rev. Chem. Soc.* 23 (1969) 18.
- [31] A. Albert, *Biochem. J.* 50 (1953) 441.
- [32] L. Tmózik, A. Wojciechowska, M. Jaskolski, *Monatsh. Chem.* 114 (1983) 1185.
- [33] C. Blaquiere, G. Berthon, *Inorg. Chim. Acta* 135 (1987) 179.
- [34] I. Bach, *Dissertation*, Technische Universität München 1989.
- [35] H. G. Classen, W. Achilles, G. M. Bachem, A. Conradt, R. Fehlinger, H. H. Gossmann, T. Günther, K. J. Münzenberg, K. Paschen, G. Schreiber, A. Schroll, L. Spätling, A. Wischnik, H. Zumkley, *Magnesium-Bull.* 8 (1986) 117.
- [36] H. F. Schimatschek, H. G. Classen, H. Thöni, W. Haubold, *Magnesium-Bull.* 9 (1987) 161.
- [37] A. Fleckenstein: *Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle*, Wiley, New York 1983, S. 148.
- [38] H. G. Classen, P. Marquardt, M. Späth, H. Ebel, *Arzneim.-Forsch.* 23 (1973) 267; H. G. Classen, P. Marquardt, M. Späth, K.-A. Schumacher, B. Gräbbling, *Arzneim.-Forsch.* 28 (1978) 807.
- [39] a) H. G. Classen, P. Marquardt, M. Späth, H. Ebel, K.-A. Schumacher, J. Helbig, B. Gräbbling, *Arzneim.-Forsch.* 26 (1976) 249; b) S. Borelli, H. Gehrken, *Der informierte Arzt* 3 (1975) 103; c) H. Leube, P. Schmidt, *Ärztl. Praxis* 28 (1976) 2063.
- [40] H. G. Classen, P. Marquardt, H. Ebel, K.-A. Schumacher, M. Späth, J. Helbig in (M. Cantn, M. S. Seelig (Hrsg.): *Magnesium in Health and Disease*, Spectrum Publ., New York 1980, S. 521.
- [41] H. G. Classen, G. Fischer, J. Marx, H. F. Schimatschek, C. Schmid, C. Stein, *Magnesium* 6 (1987) 34.
- [42] H. G. Classen, *Artery (Fulton Mich.)* 9 (1981) 182.
- [43] G. Wünsch, E. Jäger, H. Fischer, J. Helbig, unveröffentlicht.
- [44] S. Fujiwara, Y. Arasta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 37 (1964) 344.
- [45] K. G. R. Pachler, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 224 (1967) 211.
- [46] K. G. R. Pachler, *Spectrochim. Acta* 19 (1963) 2580.
- [47] A. L. Swain, E. L. Amma, *Inorg. Chim. Acta* 163 (1989) 5.
- [48] R. H. Kretsinger, *CRC Crit. Rev. Biochem.* 1 (1980) 174.
- [49] K. B. Seamon, R. H. Kretsinger in T. G. Spiro (Hrsg.): *Calcium in Biology*, Wiley, New York 1983, S. 1 ff.
- [50] H. Schmidbaur, G. Müller, J. Riede, G. Manninger, J. Helbig, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1014; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1013.
- [51] H. Schmidbaur, I. Bach, D. L. Wilkinson, G. Müller, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1433.
- [52] H. Schmidbaur, I. Bach, D. L. Wilkinson, G. Müller, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1445.
- [53] H. Schmidbaur, D. L. Wilkinson, G. Müller, G. Manninger, J. Helbig, unveröffentlicht.
- [54] H. Schmidbaur, I. Bach, D. L. Wilkinson, G. Müller, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1439.
- [55] H. Einspahr, C. E. Bugg, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 1037.
- [56] H. Schmidbaur, P. Mikulcik, G. Müller, *Chem. Ber.* 123 (1990) 1599.
- [57] I. Csöreg, P. Kierkegaard, J. Legendziewicz, E. Huskowska, *Acta Chem. Scand.* 43 (1989) 636.
- [58] I. Csöreg, P. Kierkegaard, J. Legendziewicz, E. Huskowska, *Acta Chem. Scand. Ser. A* 41 (1987) 453.
- [59] H. Einspahr, C. E. Bugg, *Acta Crystallogr. Sect. B* 35 (1979) 316.
- [60] H. Einspahr, G. L. Gartland, C. E. Bugg, *Acta Crystallogr. Sect. B* 33 (1977) 3385.
- [61] F. Bertin, G. Thomas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 3467.
- [62] G. Duc, F. Bertin, G. Thomas-David, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 414.
- [63] G. Duc, F. Bertin, G. Thomas-David, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 793.
- [64] H. Schmidbaur, I. Bach, J. Riede, G. Müller, J. Helbig, G. Hopf, *Chem. Ber.* 121 (1988) 795.
- [65] T. Doyno, R. Pepinsky, T. Watanabe, *Acta Crystallogr.* 10 (1957) 438.
- [66] L. Kryger, S. E. Rasmussen, *Acta Chem. Scand.* 27 (1973) 2674.
- [67] H. Schmidbaur, I. Bach, D. L. Wilkinson, G. Müller, *Chem. Ber.* 121 (1988) 1441.
- [68] H. Schmidbaur, I. Bach, J. Riede, G. Müller, J. Helbig, G. Hopf, *Chem. Ber.* 120 (1987) 867.
- [69] H. Schmidbaur, I. Bach, D. L. Wilkinson, G. Müller, *Chem. Ber.* 122 (1989) 1427.
- [70] S. T. Rao, M. Mallikarjunan, *Acta Crystallogr. Sect. A* 31 (1975) 48.
- [71] H. Schmidbaur, P. Mikulcik, G. Müller, *Chem. Ber.* 123 (1990) 1001.
- [72] Orotate: *Apothekenpraxis* 9 (1987) 11.
- [73] H. Schmidbaur, I. Bach, O. Kumberger, unveröffentlicht.
- [74] J. Solbakk, *Acta Chem. Scand.* 25 (1971) 3006.
- [75] M. Sabat, D. Zglinska, *Acta Crystallogr. Sect. B* 36 (1980) 1187.

- [76] T. Solin, K. Matsumoto, K. Fuwa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 54 (1981) 3731.
- [77] J. Maslowska, A. Dorabialski, *Pol. J. Chem.* 57 (1983) 1089.
- [78] a) C. K. Johnson, *Acta Crystallogr.* 18 (1965) 1004; b) H.-P. Krimmer, K. Drauz, H. Klenk, *Chem.-Ztg.* 114 (1990) 117; c) O. Kumberger, H. Schmidbaur, *New. J. Chem.*, im Druck.
- [79] M. Shechter, *Magnesium-Bull.* 12 (1990) 1; H. S. Rasmussen, P. Norre-gard, O. Lindenberg, P. McNair, V. Backer, S. Balslev, *The Lancet* 1 (1986) 234.
- [80] O. Kinnunen, J. Salokannel, *Ann. Clin. Res.* 19 (1987) 321.
- [81] R. Fehlinger, L. Franke, E. Glatzel, E. Meyer, M. Michalik, S. M. Rapo-port, C. Schulz, G. Schumann, *Magnesium-Bull.* 3 (1981) 298; R. Fehlin-ger, C. Kemnitz, K. Seidel, T. Günther, *ibid.* 9 (1987) 115; L. R. Fehlinger, C. Kemnitz, A. Stephan, D. Vank, C. Franke, R. Fehlinger, E. Glatzel, *Curr. Ther. Res.* 43 (1988) 160.
- [82] L. Spätling, G. Spätling, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 95 (1988) 120.
- [83] L. Kovacs, B. G. Molnar, E. Huhn, L. Bodis, *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 48 (1988) 595.
- [84] T. Dyckner, P. O. Wester, *Br. Med. J.* 286 (1983) 1847.
- [85] T. Dyckner, P. O. Wester, L. Widman, *Int. J. Cardiol.* 19 (1988) 81.
- [86] M. B. Zemel, J. Green, P. C. Zemel, F. Douglas, R. Greiser, J. R. Sowers, *Nutr. Res. (N.Y.)* 9 (1989) 1285.
- [87] H. Rüddel, R. Schmieder, W. Langewitz, W. Schulte, *J. Hum. Hypertension* 1 (1988) 259.
- [88] D. H. Antoni, M. Engel, N. Gumpel, *Magnesium-Bull.* 11 (1989) 125; R. Mletzko, W. Jung, M. Manz, T. Kamradt, F. Vogel, B. Lüderitz, *Z. Kardiol.* 78 (1989) 602; M. Manz, R. Mletzko, W. Jung, B. Lüderitz, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 115 (1990) 386; T. Gustafson, K. Boman, E. Moberg, I. Ringqvist, P. O. Wester, *Magnesium Res.* 3 (1990) 73.
- [89] B. S. Krasner, R. Girdwood, H. Smith, *Can. Anaesth. J.* 28 (1981) 329.
- [90] R. Meysing, *Ther. Ggw.* 118 (1979) 3; S. W. Golf, H. Riedinger, S. Matthes, D. Kuhn, C. Baumgärtner, V. Graef, H. Temme, N. Katz, L. Roka, J. Ceske, *Magnesium Res.* 3 (1990) 70.
- [91] H. Kühr, W. Rüther, J. Helbig, K. J. Münzenberg, *Magnesium-Bull.* 8 (1986) 276.
- [92] O. Classen, H. Fischer, H. G. Classen, *Der Kinderarzt* 17 (1986) 1565.
- [93] G. B. Weiss, V. M. Traina, F. L. Douglas in A. Scrabine (Hrsg.): *New Cardiovascular Drugs*, Raven, New York 1986, S. 243.

**WUT ZUR LÜ KE**



**Fehlt schon wieder Ihre VCH-Zeitschrift?  
Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos  
auf dem neuesten Stand sein.  
Mit jedem Heft dabei –**

**Das Abo bringt's**

**VCH**  
Verlagsgesellschaft

Tel. (062 01) 602216, Postfach 101161, D-6940 Weinheim