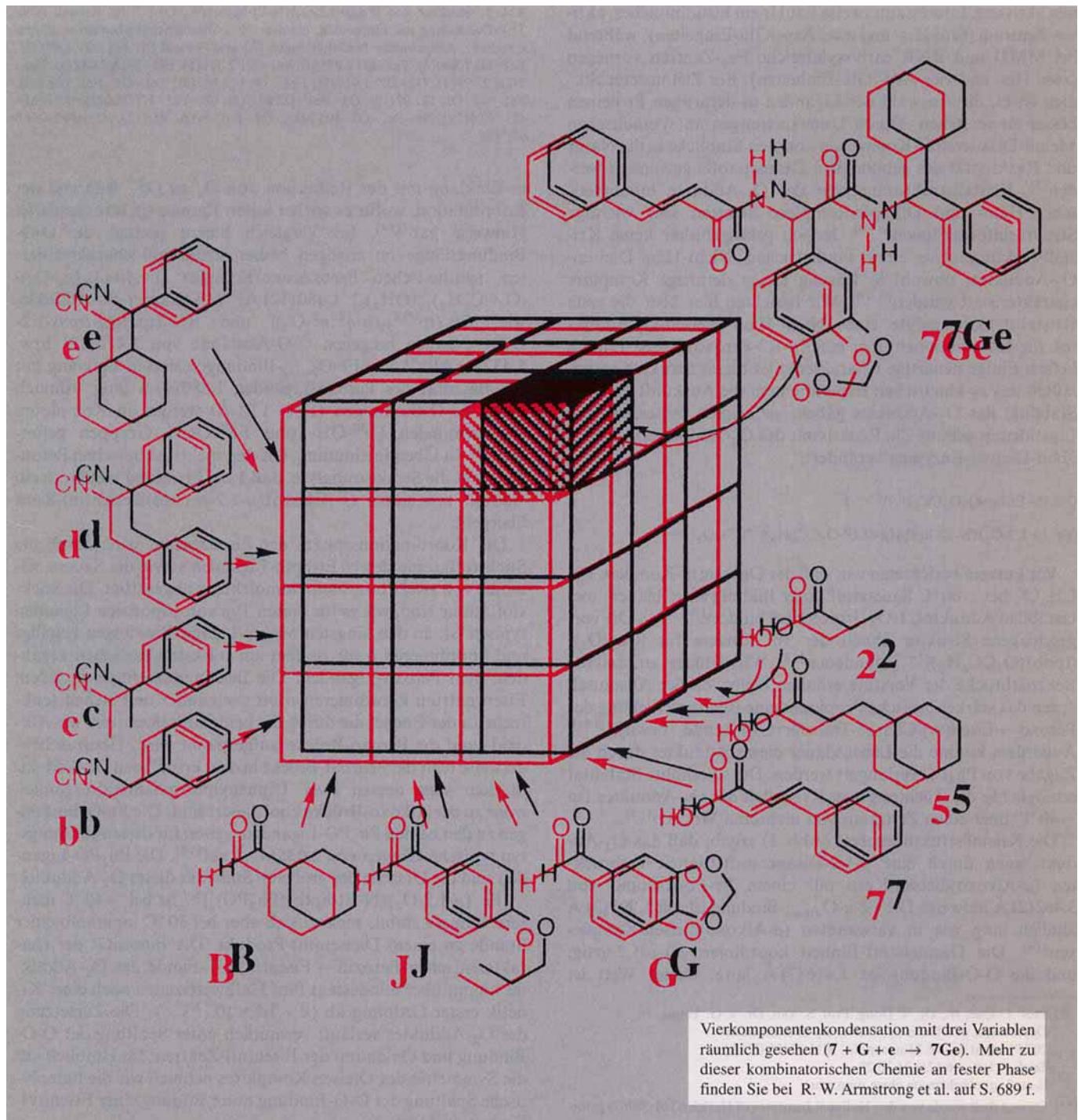


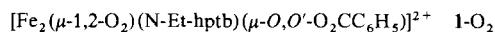
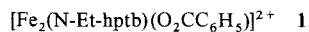
**Von der Fe-bioanorganischen Chemie über organische Festphasensynthesen  
zu Pd-katalysierten Reaktionen**



## Kristallstrukturanalyse eines synthetischen Nicht-Häm-Dieisen-O<sub>2</sub>-Adduktes: Einblick in den Mechanismus der Sauerstoff-Aktivierung \*\*

Yanhong Dong, Shiping Yan, Victor G. Young, Jr. und Lawrence Que, Jr.\*

Fixierung und Aktivierung von Disauerstoff sind bei vielen metallhaltigen Proteinen, zu denen auch die Häm-freien mit katalytisch aktiven Dieisenzentren gehören, ein Schlüsselschritt<sup>[1]</sup>. So bindet beispielsweise das Fe<sub>2</sub>-Zentrum von Hämerythrin (Hr)<sup>[2]</sup> wirbelloser Tiere reversibel Sauerstoff, während das der Methan-Monoxygenase (MMO)<sup>[3]</sup> und der Ribonucleotid-Reduktase (RNR)<sup>[4]</sup> Disauerstoff für deren jeweilige Funktionen aktiviert. Interessanterweise hat Hr ein histidinreiches, aktives Zentrum (fünf His- und zwei Asp-/Glu-Einheiten), während bei MMO und RNR carboxylatreiche Fe<sub>2</sub>-Zentren vorliegen (zwei His- und vier Asp-/Glu-Einheiten). Ein Ziel unserer Studien ist es, die Auswahl der Liganden in derartigen Proteinen besser zu verstehen. Durch Untersuchungen an synthetischen Metall-Disauerstoff-Komplexen konnten Einblicke in die Natur und Reaktivität des gebundenen Disauerstoffs gewonnen werden<sup>[5]</sup>. Kristallstrukturanalysen der O<sub>2</sub>-Addukte biomimetischer Häm- und Dikupferkomplexe lieferten sehr wichtige Strukturinformationen<sup>[6–8]</sup>. Jedoch gelang bisher keine Kristallstrukturanalyse eines synthetischen Nicht-Häm-Dieisen-O<sub>2</sub>-Adduktes, obwohl in Lösung einige derartige Komplexe charakterisiert wurden<sup>[9, 10]</sup>. Wir berichten hier über die erste Kristallstrukturanalyse eines Nicht-Häm-Dieisen-O<sub>2</sub>-Adduktes, die Informationen über eine ( $\mu$ -1,2-Peroxo)dieisen-Einheit liefert. Einige neuartige Charakteristika dieser Struktur veranlaßten uns zu kinetischen Experimenten, die Auskunft über die Stabilität des O<sub>2</sub>-Adduktes gaben; sie zeigten ferner, wie die Ligandenumgebung die Reaktivität des O<sub>2</sub>-Adduktes in Nicht-Häm-Dieisen-Enzymen verändert.



Vor kurzem berichteten wir, daß der Dieisen(II)-Komplex **1** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei  $-60^\circ\text{C}$  Sauerstoff unter Bildung eines blauen, metastabilen Adduktes, **1**-O<sub>2</sub>, irreversibel bindet<sup>[10a, b, 11]</sup>. Die vorgeschlagene Struktur ähnelt der vor kurzem für [Co<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(tpdb)(O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)]<sup>2+</sup> gefundenen<sup>[12]</sup>. Wir nahmen an, daß die Benzoatbrücke der Vorstufe erhalten bleibt, da der Austausch gegen das stärker basische Propionat eine Blauverschiebung der Peroxo  $\rightarrow$  Eisen(III)-Charge-Transfer(CT)-Bande bewirkt<sup>[10b]</sup>. Außerdem konnte die Lebensdauer dieses Adduktes durch die Zugabe von Ph<sub>3</sub>PO verlängert werden. Die so erhöhte Stabilität ermöglichte die Züchtung von Kristallen des O<sub>2</sub>-Adduktes bei  $-40^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von mehreren Wochen<sup>[13]</sup>.

Die Kristallstrukturanalyse (Abb. 1) ergab, daß das O<sub>2</sub>-Addukt einen durch eine  $\mu$ -1,2-Disauerstoff-Einheit verbrückten ( $\mu$ -Alkoxo)dieisen-Kern mit einem Fe-Fe-Abstand von 3.462(2) Å aufweist. Die Fe- $\mu$ -O<sub>Alkoxo</sub>-Bindung ist mit 1.991(3) Å ähnlich lang wie in verwandten ( $\mu$ -Alkoxo)dieisen-Komplexen<sup>[14]</sup>. Die Disauerstoff-Einheit koordiniert *cis*- $\mu$ -1,2-artig, und die O-O-Bindung ist 1.416(7) Å lang. Dieser Wert ist

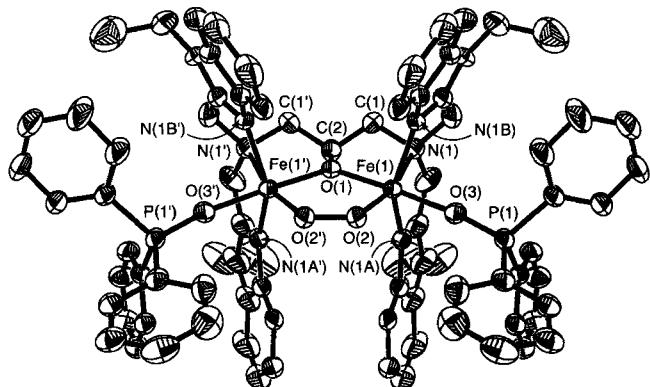


Abb. 1. Struktur von  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-}1,2\text{-O}_2)(\text{N-Et-hptb})(\text{Ph}_3\text{PO})]^{3+}$  im Kristall (ORT-TEP-Darstellung mit Ellipsoiden, die dem 30%-Wahrscheinlichkeitswert entsprechen). Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Fe1–O1 1.991(3), Fe1–O2 1.880(4), Fe1–O3 2.035(4), Fe1–N1 2.364(5), Fe1–N1A 2.082(4), Fe1–N1B 2.094(4), O2–O2' 1.416(7), Fe1  $\cdots$  Fe1' 3.462(3); Fe1–O1–Fe1' 120.8(3), Fe1–O2–O2' 122.97(10), O1–Fe1–O2 86.5(2), O1–Fe1–N1 78.0(2), O2–Fe1–O3 90.4(2), N1–Fe1–O3 105.2(2), O1–Fe1–N1A 93.7(2), O1–Fe1–N1B 97.7(2).

in Einklang mit der Reduktion von O<sub>2</sub> zu O<sub>2</sub><sup>2-</sup> während der Koordination, wofür es vorher schon Raman-spektroskopische Hinweise gab<sup>[10a]</sup>. Im Vergleich hierzu beträgt die O-O-Bindungslänge im einzigen bisher strukturell charakterisierten, synthetischen Peroxoeisen-Komplex  $[\text{Fe}_6(\mu\text{-O})(\mu\text{-O}_2\text{-}(O_2\text{CC}_6\text{H}_5)_{12}(\text{OH}_2)_2)]$  1.480(12) Å<sup>[15]</sup>. Dikupfer-O<sub>2</sub>-Addukte, wie  $[\text{Cu}_2(\text{tp}^{\text{IPr}^2})_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]$  und  $[\text{Cu}_2(\text{tp})_2(\mu\text{-}trans\text{-}1,2\text{-O}_2)]^{2+}$ , haben hingegen O-O-Abstände von 1.412(12) bzw. 1.432(6) Å<sup>[7, 8]</sup>. Die Fe-O<sub>Peroxo</sub>-Bindungen sind in Einklang mit der Basizität des Peroxo-Liganden 1.880(4) Å lang. Ähnlich kurze Fe-O-Bindungen (1.88–1.91 Å) werden in Komplexen mit terminalen Fe<sup>III</sup>-OH- und Fe<sup>III</sup>-OCH<sub>3</sub>-Gruppen gefunden<sup>[16]</sup>. In Übereinstimmung mit den spektroskopischen Befunden zeigt die Strukturanalyse, daß **1** bei Fixierung von O<sub>2</sub> in ein Addukt mit einem ( $\mu$ -Alkoxo)( $\mu$ -1,2-peroxo)dieisen(III)-Kern übergeht.

Die Koordinationssphäre der Eisenzentren wird durch die Stickstoffatome des N-Et-hptb-Liganden sowie die Sauerstoffatome von zwei Phosphinoxidmolekülen abgesättigt. Die Stickstoffatome sind, wie es für diesen Typ von tripodalen Liganden typisch ist, an den längsten Metall-Ligand-Bindungen beteiligt und koordinieren *trans* zu dem am stärksten basischen Liganden, dem Peroxo-Liganden. Die Benzimidazolringe an jedem Eisenzentrum koordinieren *trans* zueinander und stehen senkrecht zu der Ebene, die durch die beiden Eisenzentren, die Alkoxid- und die Peroxo-Brücke aufgespannt wird. Überraschenderweise fehlt die Benzoat-Brücke in dem kristallinen O<sub>2</sub>-Addukt, in dem statt dessen zwei Triphenylphosphinoxid-Liganden *trans* zu der Alkoxo-Brücke koordiniert sind. Die Fe-O-Bindungen zu den beiden Ph<sub>3</sub>PO-Liganden weisen für diesen Bindungstyp typische Längen von 2.035(4) Å auf<sup>[17]</sup>. Die Ph<sub>3</sub>PO-Liganden sind die Ursache der größeren Stabilität dieses O<sub>2</sub>-Adduktes.

$[\text{Fe}_2(\mu\text{-}1,2\text{-O}_2)(\text{N-Et-hptb})(\text{Ph}_3\text{PO})]^{3+}$  ist bei  $-40^\circ\text{C}$  mehrere Monate stabil, zersetzt sich aber bei  $30^\circ\text{C}$  innerhalb einer Stunde zu einem Dieisen(III)-Produkt. Die Intensität der charakteristischen Peroxid  $\rightarrow$  Eisen(III)-CT-Bande des O<sub>2</sub>-Adduktes nimmt über mindestens fünf Halbwertszeiten nach einer Kinetik erster Ordnung ab ( $k = 1.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ). Die Zersetzung des O<sub>2</sub>-Adduktes verläuft vermutlich unter Spaltung der O-O-Bindung und Oxidation der Eisen(III)-Zentren. Im Hinblick auf die Symmetrie des Dieisen-Komplexes nehmen wir die homolytische Spaltung der O-O-Bindung unter Bildung einer Eisen(IV)-Einheit an (Abb. 2).

[\*] Prof. L. Que, Jr., Dr. Y. Dong, Prof. S. Yan, Dr. V. G. Young, Jr.

Department of Chemistry, University of Minnesota  
207 Pleasant St. SE Minneapolis, MN 55455 (USA)

Telefax: Int. +6 12/6 24-70 29  
E-mail: que@chemsun.chem.umn.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM-38767) gefördert.

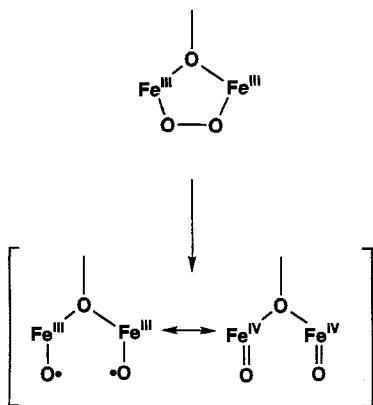


Abb. 2. Vorschlag für einen Mechanismus der Zersetzung des ( $\mu$ -1,2-Peroxo)-dieisen-Intermediates.

Im Einklang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus sollte die O-O-Bindungsspaltung bei Substitution der neutralen Phosphinoxid-Liganden durch stärkere Donormoleküle, wie anionische Benzoate, gefördert werden. Die höhere Elektronendichte an den Metallzentren würde sowohl die Spaltung beschleunigen als auch die hohe Oxidationsstufe an den Metallzentren stabilisieren. Tatsächlich zerfällt  $1\text{-O}_2$  bei  $30^\circ\text{C}$  in Sekunden. Die Zerfallsgeschwindigkeit kann durch Einführung von Substituenten an dem verbrückenden Benzoatmolekül gesteuert werden; dabei tritt eine sehr gute Korrelation mit den Hammettschen  $\sigma$ -Werten auf (Abb. 3). Der  $\rho$ -Wert von  $-1.1$  deutet einen durch Elektronendonatorgruppen beschleunigten Prozeß an. Während sich frühere Studien an Dieisen-O<sub>2</sub>-Komplexen überwiegend mit der reversiblen Fe-O<sub>2</sub>-Bindung beschäftigten<sup>[10c, 18]</sup>, wurden hier die Faktoren untersucht, die die Stabilität der O-O-Bindung und ihre Aktivierung beeinflussen. Damit besteht eine quantitative Grundlage für den vorgeschlagenen Mechanismus (Abb. 2). Ein ähnlicher „Push-Effekt“ durch Donorliganden wird bei der O-O-Bindungsspaltung in Häm-Peroxsäure-Komplexen unter Bildung höhervalenter Oxoeisen-Komplexe beobachtet<sup>[19]</sup>. Wir untersuchten auch die Temperaturabhängigkeit des Zerfalls von  $1\text{-O}_2$  und erhielten dabei die Aktivierungsparameter  $\Delta H^\ddagger = 15.5 \pm 0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  und  $\Delta S^\ddagger = -11 \pm 5 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ , die in guter Übereinstimmung mit Werten für die Spaltung von O-O-Bindungen anderer O<sub>2</sub>-Addukte sind<sup>[20]</sup>.

Die hier beschriebenen Befunde tragen zu einem besseren Verständnis dessen bei, wie die Natur katalytisch aktive Nicht-Häm-Dieisenzentren zur Steuerung der Disauerstoffchemie einsetzt. Es wird deutlich, daß durch die von Liganden zur Verfü-

gung gestellte Elektronendichte die Reaktivität der O<sub>2</sub>-Addukte gesteuert werden kann. Das histidinreiche aktive Zentrum des Disauerstoffträgers Hämerythrin hilft, die O-O-Bindung zu erhalten, und trägt so zur reversiblen O<sub>2</sub>-Fixierung bei. Die Gelegenheit einer größeren Zahl anionischer Carboxylatliganden an den Dieisenzentren von MMO und RNR aktiviert die O-O-Bindung und ermöglicht den Zugang zu höhervalenten Eisenzentren, die für die Wasserstoffabstraktion, in Verbindung mit ihrer jeweiligen Funktion, benötigt werden. Schnelle kinetische Studien an diesen Enzymen ergaben in der Tat, daß Intermediate mit hochvalenten Eisenzentren, die sich aus Peroxodieisen(III)-Komplexen bilden, an Reaktionszyklen dieser Enzyme beteiligt sind<sup>[21, 22]</sup>. Obwohl sicherlich noch andere Faktoren zu berücksichtigen sind, können die funktionellen Unterschiede zwischen Hämerythrin einerseits und MMO und RNR andererseits nun im Licht einer Liganden-Reaktivitäts-Beziehung, wie sie durch die erste Kristallstrukturanalyse eines Nicht-Häm-Dieisen-O<sub>2</sub>-Adduktes ermittelt wurde, besser verstanden werden<sup>[23]</sup>.

Eingegangen am 14. Dezember 1995 [Z 8645]

**Stichworte:** Bioanorganische Chemie · Eisenverbindungen · Nicht-Häm-Eisenproteine · Peroxokomplexe · O<sub>2</sub>-Aktivierung

- [1] a) *Active Oxygen in Biochemistry* (Hrsg.: J. S. Valentine, C. S. Foote, A. Greenberg, J. F. Liebman), Chapman & Hall, New York, 1995; b) A. L. Feig, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 759–805; c) L. Que, Jr. in *Bioinorganic Catalysis* (Hrsg.: J. Reedijk), Marcel Dekker, New York, 1993, S. 347–393.
- [2] a) R. E. Stenkamp, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 715–726; b) M. A. Holmes, I. L. Trong, S. Turley, L. C. Sieker, R. E. Stenkamp, *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 583–593.
- [3] a) J. D. Lipscomb, *Annu. Rev. Microbiol.* **1994**, *48*, 371–399; b) A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Nature* **1993**, *366*, 537–543; c) A. C. Rosenzweig, P. Nordlund, P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 409–418.
- [4] a) J. Stubbe, *Adv. Enzymol.* **1989**, *63*, 349–419; b) P. Nordlund, H. Eklund, *J. Mol. Biol.* **1993**, *232*, 123–164.
- [5] a) E. C. Niederhoffer, J. H. Timmons, A. E. Martell, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 137–203; b) eine Reihe von Übersichtartikeln zu Metall-Disauerstoff-Komplexen findet sich in einem Themenheft von *Chemical Reviews: Chem. Rev.* **1994**, *94*, 567–856.
- [6] a) G. B. Jameson, F. S. Molinaro, J. A. Ibers, J. P. Collman, J. I. Brauman, E. Rose, K. S. Sulsick, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3224–3237; b) G. B. Jameson, G. A. Rodley, W. T. Robinson, R. R. Gagne, C. A. Reed, J. P. Collman, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 850–857; c) M. Schappacher, L. Ricard, J. Fischer, R. Weiss, E. Bill, R. Montiel-Montoya, H. Winkler, A. X. Trautwein, *Eur. J. Biochem.* **1987**, *168*, 419–429.
- [7] Z. Tyeklár, R. A. Jacobson, N. Wei, N. N. Murthy, J. Zubietta, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2677–2689.
- [8] N. Kitajima, K. Fujisawa, C. Fujimoto, Y. Moro-oka, S. Hashimoto, T. Kitagawa, K. Toriumi, K. Tatsumi, A. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1277–1291.
- [9] a) N. Kitajima, H. Fukui, Y. Moro-oka, Y. Mizutani, T. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6402–6403; b) N. Kitajima, N. Tamura, H. Amagai, H. Fukui, Y. Moro-oka, Y. Mizutani, T. Kitagawa, R. Mathur, K. Heerwegh, C. A. Reed, C. R. Randall, L. Que, Jr., K. Tatsumi, *ibid.* **1994**, *116*, 9071–9085; c) N. Kitajima, N. Tamura, M. Tanaka, Y. Moro-oka, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3342–3343.
- [10] a) S. Ménage, B. A. Brennan, C. Juarez-Garcia, E. Münck, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6423–6425; b) Y. Dong, S. Ménage, B. A. Brennan, T. E. Elgren, H. G. Jang, L. L. Pearce, L. Que, Jr., *ibid.* **1993**, *115*, 1851–1859; c) Y. Hayashi, T. Kayatani, H. Sugimoto, M. Suzuki, K. Inomata, A. Uehara, Y. Mizutani, T. Kitagawa, Y. Maeda, *ibid.* **1995**, *117*, 11220–11229.
- [11] Verwendete Abkürzungen: N-Et-hptb = *N,N,N',N'*-Tetrakis[2'-(1-ethylbenzimidazolyl)]-1,3-diamino-2-hydroxypropan; tpa = Tris(2-pyridylmethyl)amin; tpdb = *N,N,N',N'*-Tetrakis(2-pyridylmethyl)-1,4-diamino-2-hydroxybutan; tp<sup>Pr2</sup> = Hydrotris(3,5-diisopropyl-1-pyrazolyl)borat.
- [12] T. Kayatani, Y. Hayashi, M. Suzuki, A. Uehara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2980–2989.
- [13] Kristalle des Dieisen-O<sub>2</sub>-Adduktes wurden aus der Reaktionslösung von 10 mM [Fe<sub>2</sub>(N-Et-hptb)(OBz)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> und 50 mM Ph<sub>3</sub>PO in Acetonitril mit O<sub>2</sub> bei  $-40^\circ\text{C}$  durch Überschichten mit kaltem Diethylether erhalten. Kristalldaten für [Fe<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(N-Et-hptb)(Ph<sub>3</sub>PO)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 3 CH<sub>3</sub>CN: C<sub>85</sub>H<sub>68</sub>B<sub>2</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>, M<sub>r</sub> = 1805.75, Kristalldimensionen: 0.45 × 0.45 × 0.08 mm, monoklin, Raumgruppe P<sub>2</sub>/m, a = 13.0808(2), b = 25.3452(1), c = 15.0328(2) Å,  $\beta$  = 98.344(1)°, V = 4931.1(1) Å<sup>3</sup>, Z = 2,

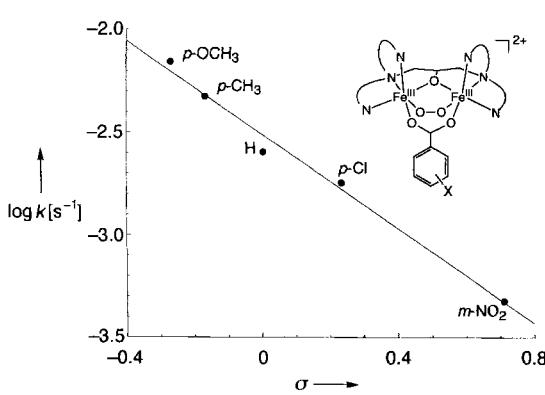


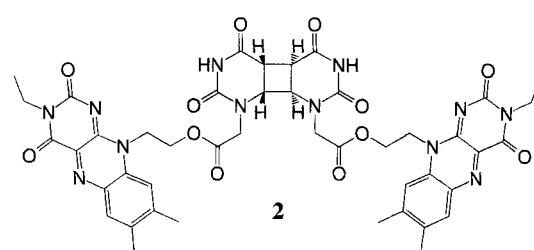
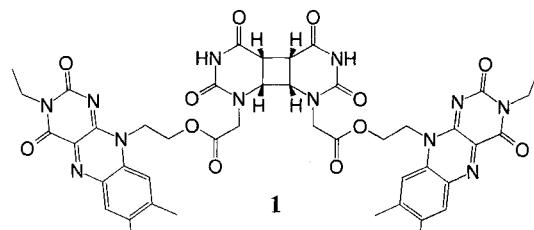
Abb. 3. Hammett-Darstellung für die Zersetzungsgeschwindigkeit von O<sub>2</sub>-Addukten des Typs  $[\text{Fe}_2(\mu\text{-}1,2\text{-O}_2)(\text{N-Et-hptb})(\mu\text{-}O,\text{O}'\text{-O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-X})]^{2+}$  in CH<sub>3</sub>CN bei  $-10^\circ\text{C}$  ( $\rho = -1.1$ ).

$\rho_{\text{ber.}} = 1.216 \text{ g cm}^{-3}$ ,  $2\theta_{\text{max}} = 48.26^\circ$ , Mo<sub>K $\alpha$</sub> -Strahlung:  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $T = 173(2) \text{ K}$ . Messung erfolgte mit dem Siemens-SMART-System, die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrat-Verfahren gegen  $F^2$  (SHELXTL-Plus V 5.0, Siemens Industrial Automation, Inc., Madison, WI, USA) auf  $R_1 = 0.0943$  und  $R_2 = 0.2559$  für 7696 ( $R_{\text{int.}} = 0.0669$ ) unabhängige Reflexe [ $l > 2\sigma(l)$ ], 594 Parametern und 148 Einschränkungen verfeinert. Zur Korrektur der Reflexionsdaten der Streustrahlung durch Lösungsmittelmoleküle an fehlgeordneten Positionen wurde das SQUEEZE-Programm (A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, C34) verwendet. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB2-1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.

- [14] V. J. Chen, C. A. Frolik, A. M. Orville, M. R. Harpel, J. D. Lipscomb, K. K. Surerus, E. Münck, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 21677–21681.
- [15] W. Micklitz, S. G. Bott, J. G. Bentsen, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 372–374.
- [16] a) Y. Dong, H. Fujii, M. P. Hendrich, R. A. Leising, G. Pan, C. R. Randall, E. C. Wilkinson, Y. Zang, L. Que, Jr., B. G. Fox, K. Kauffmann, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2778–2792; b) A. Hazel, K. B. Jensen, C. J. McKenzie, H. Toftlund, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3127–3134; c) A. Caneschi, A. Cornia, A. C. Fabretti, D. Gatteschi, W. Malavasi, *ibid.* **1995**, *34*, 4660–4668.
- [17] a) F. Tomi, H. L. K. Wah, M. Postel, *New J. Chem.* **1988**, *12*, 289–292; b) D. Zirong, S. Bhattacharya, J. K. McCusker, P. M. Hagen, D. N. Hendrickson, C. G. Pierpont, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 870–877; c) E. Durcanska, T. Glowik, E. Gypes, I. Ondrejkovicova, G. Ondrejovic, *Acta Fac. Rerum. Nat. Univ. Comenianae Chim.* **1991**, *39*, 3; d) X. Feng, S. G. Bott, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8046–8047.
- [18] A. L. Feig, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8410–8411.
- [19] K. Yamaguchi, Y. Watanabe, I. Morishima, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4058–4065.
- [20] a) D.-H. Chin, G. N. L. Mar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4344–4349; b) S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *ibid.* **1994**, *116*, 9785–9786; c) O. M. Reinaud, K. H. Theopold, *ibid.* **1994**, *116*, 6979–6980.
- [21] a) S.-K. Lee, J. C. Nesheim, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 21569–21577; b) K. E. Liu, A. M. Valentine, D. Wang, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, A. Salifoglou, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10174–10185.
- [22] a) J. M. Bollinger, Jr., D. E. Edmondson, B. H. Hayn, J. Filey, J. Norton, J. Stubbe, *Science* **1991**, *253*, 292–298; b) N. Ravi, J. M. Bollinger, Jr., B. H. Huynh, D. E. Edmondson, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8007–8014; c) J. M. Bollinger, Jr., W. H. Tong, N. Ravi, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, J. Stubbe, *ibid.* **1994**, *116*, 8015–8023; d) J. M. Bollinger, Jr., W. H. Tong, N. Ravi, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, J. Stubbe, *ibid.* **1994**, *116*, 8024–8032.
- [23] **Anmerkung bei der Korrektur** (21. Februar 1996): Nach Annahme dieser Zuschrift erschien eine Publikation von Ookubo et al., in der über die Kristallstrukturanalyse und die reversible Dioxygenierung eines *cis*- $\mu$ -1,2-Peroxodi-eisen-Komplexes berichtet wurde; dessen Struktur und die von 1-O<sub>2</sub> sind sehr ähnlich: T. Ookubo, H. Sugimoto, T. Nagayama, H. Masuda, T. Sato, K. Tanaka, Y. Maeda, H. Okawa, Y. Hayashi, A. Uehara, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 701–702. Die Struktur eines weiteren O<sub>2</sub>-Addukts, [Fe<sub>2</sub>(tp<sub>2</sub><sup>Pr</sup>)<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>, wurde von K. Kim und S.-J. Lippard gelöst (S. J. Lippard, persönliche Mitteilung).

durch [2 + 2]-Cycloaddition<sup>[21]</sup>. In Einzelstrang-DNA bildet sich darüber hinaus zu einem kleinen Teil ein zweites Isomer, das *trans*-*syn*-konfigurierte Dimer. Es ist bekannt, daß diese Photoprodukte die Bildung mehrerer Hautkrebsarten, z.B. Basalzell- und Squamouszell-Karzinom, induzieren<sup>[21]</sup>. Darüber hinaus verursachen sie oft den Zelltod<sup>[21]</sup>. Seit feststeht, daß die Ozonschicht abnimmt, welche die Erde vor der schädlichen UV-Strahlung schützt, wird eine zunehmende Hautkrebswahrscheinlichkeit prognostiziert<sup>[3]</sup>. Diese Situation hat erneut das Interesse an den Mechanismen geweckt, die von Organismen zur Beseitigung der durch Sonnenlicht erzeugten DNA-Schäden entwickelt wurden. Ein weitverbreiteter DNA-Reparaturprozeß beruht auf der Aktivität eines einzelnen Enzyms, der Flavin enthaltenden DNA-Photolyase. Dieses Enzym beseitigt die *cis*-*syn*-Pyrimidindimere durch Spaltung in die Monomere. Diese Reaktion wird durch Sonnenlicht (300–500 nm) initiiert<sup>[4]</sup>. Es ist weitgehend akzeptiert, daß der essentielle Schritt in dieser Reparaturreaktion ein Elektronentransfer vom fest an das Enzym gebundenen Flavin-Cofaktor auf die Cyclobutan-Einheit des Dimers im DNA-Doppelstrang ist.

Anhand von Modellverbindungen, welche in der Lage sind, kritische Schritte einer komplexen biologischen Reaktionsfolge nachzuahmen, können oft wichtige Aspekte der zugrundeliegenden Reaktionssequenz untersucht werden<sup>[5]</sup>. Die wenigen Modellverbindungen, die zum Studium der DNA-Reparatur durch die Photolyase synthetisiert wurden, enthalten im wesentlichen Pyrimidin-Photodimere mit kovalent angeknüpften elektronenreichen aromatischen Resten wie Indol- und Dimethoxybenzolderivaten<sup>[6, 7]</sup>. Es wurde auch gezeigt, daß reduzierte und deprotonierte Flavine die Monomerisierung von Pyrimidindimeren herbeiführen, wenn sie unter Bestrahlung mit Licht zu einer Lösung dieser Dimere gegeben werden<sup>[8]</sup>. Bis heute ist jedoch keine funktionsfähige Modellverbindung beschrieben worden, die sowohl ein biologisch relevantes reduziertes Flavin als auch ein Pyrimidindimer enthält<sup>[9, 10]</sup>. Um nun die Voraussetzungen für die effiziente Spaltung der Pyrimidindimere durch reduzierte Flavine studieren zu können, haben wir eine Serie von Modellverbindungen (**1**–**3**) hergestellt. Die Stammverbindung **1** enthält zwei Riboflavinderivate, die kovalent mit einem Uracildimer, welches *cis*-*syn*-konfiguriert ist, verknüpft sind. Da Photolyasen auch die entsprechenden *trans*-*syn*-konfigurierten Dimere spalten (wenn auch nur bei hoher Enzymkonzentration) wurden zusätzlich die beiden Modellverbindungen **2** und **3** synthetisiert, die ein *trans*-*syn*- bzw. ein *trans*-*anti*-Uracildimer enthalten<sup>[11]</sup>. Mit ihnen sollte untersucht werden, ob diese Unterschiede in der Konfiguration die Spaltungsaffinität beeinflussen.



## Zur DNA-Reparatur durch das Enzym DNA-Photolyase: Synthese von Flavin enthaltenden Modellverbindungen\*\*

Thomas Carell\*, Robert Epple und Volker Gramlich

Die Bestrahlung von Zellen mit UV-Licht führt zu erheblichen Genomschäden<sup>[1]</sup>. In doppelsträngiger DNA ist die Hauptveränderung die Bildung von *cis*-*syn*-Pyrimidindimeren

[\*] Dr. T. Carell, R. Epple  
Laboratorium für Organische Chemie, ETH-Zentrum  
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Telefax: Int. +1/632 1109  
E-mail: tcarell@org.chem.ethz.ch

Dr. V. Gramlich  
Institut für Kristallographie und Petrographie, ETH-Zentrum  
CH-8092 Zürich (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von Hoffmann-La Roche, Basel, unterstützt. Wir danken der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium für T.C. und Prof. F. Diederich für die generöse Unterstützung dieser Forschungsarbeiten.