

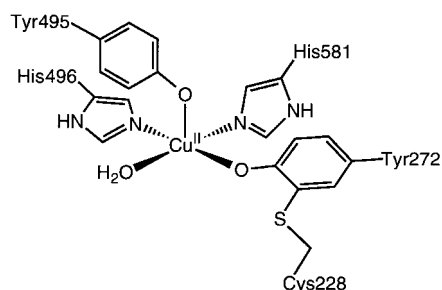
Was können wir von der Natur über die Reaktivität koordinierter Phenoxyradikale lernen? – Eine bioanorganische Glanzleistung

Hans-Jörg Krüger*

Wie funktioniert die Natur auf molekularer Ebene? Bezüglich der Funktionsweise von Metallionen in der Biologie stellen sich diese wichtige Frage diejenigen Forscher, die sich dem ausgesprochen interdisziplinären Gebiet der bioanorganischen Chemie gewidmet haben. Anorganiker können erheblich zur Aufklärung der strukturellen, elektronischen und mechanistischen Eigenschaften von Metallzentren in Metalloproteinen beitragen, indem sie kleine Koordinationsverbindungen herstellen, die bestimmte Eigenschaften dieser Metallzentren nachahmen. Die meisten solcher Modellverbindungen beschränken sich lediglich auf die Wiedergabe spezifischer struktureller oder elektronischer Merkmale; nur wenige Modellkomplexe sind in der Lage, stöchiometrische oder gar katalytische Reaktionen im Sinne des Enzyms auszuführen. Aber nur sehr selten sind beide Modelleigenschaften, strukturelle und funktionelle, in einem Komplex vereint. Der letzte außerordentliche Erfolg in der Entwicklung von biomimetischen Modellkomplexen dieser Art wurde von Stack et al. mit einem Modell für das Kupferzentrum des Enzyms Galactose-Oxidase erzielt.^[1] Unabhängig hiervon wurde ein weiteres katalytisches Modellsystem, dessen Funktionsweise ebenfalls auf den mechanistischen Prinzipien der gleichen enzymatischen Reaktion beruht, von der Arbeitsgruppe von Wieghardt und Chaudhuri entworfen.^[2]

Galactose-Oxidase^[3] (GO) ist ein in Pilzen vorkommendes Enzym, das die Oxidation von Galactose und einer Reihe anderer primärer Alkohole zu den entsprechenden Aldehyden katalysiert, wobei molekularer Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid reduziert wird [Gl. (1)]. Bei einem pH-Wert von

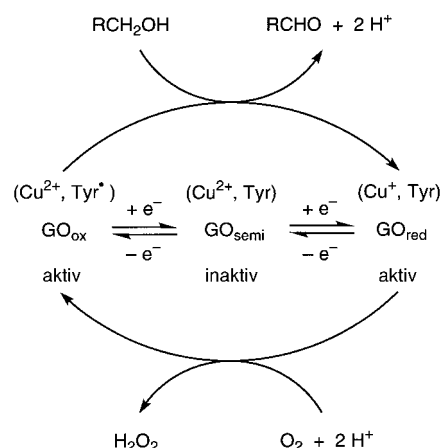
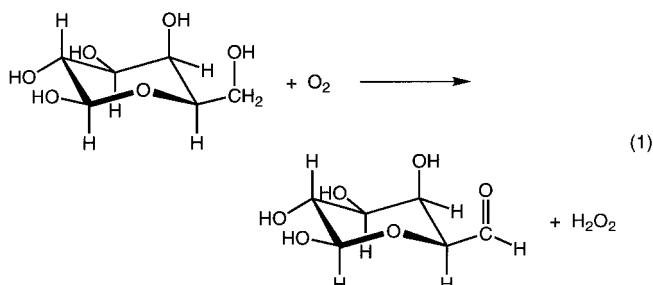
7 besteht das aktive Zentrum aus einem einkernigen Kupferion in einem quadratisch-pyramidalen Koordinationspolyeder (Schema 1), das in den äquatorialen Koordinationsstellen von



Schema 1. Das aktive Zentrum der Galactose-Oxidase im inaktiven Zustand bei pH 7,0.^[4]

zwei Histidinresten (His496, His581), einem Tyrosinatrest (Tyr272) und einem Wassermolekül sowie in der apikalen Position von einem weiteren Tyrosinatrest (Tyr495) umgeben wird.^[4] Ein einzigartiges Kennzeichen des aktiven Zentrums ist die Modifikation des äquatorial gebundenen Tyrosinatrestes durch eine kovalente Bindung zum Schwefelatom eines in der Nähe befindlichen Cysteinrestes.

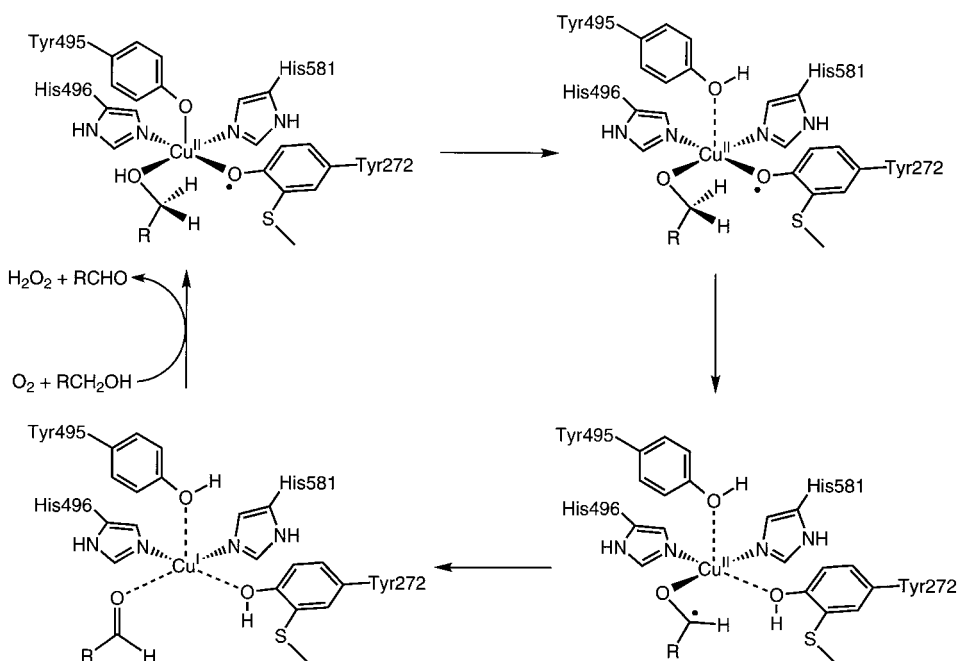
Das einkernige Kupferzentrum kann in drei Redoxzuständen vorliegen (Schema 2), von denen nur der vollständig oxidierte und der reduzierte Zustand (GO_{ox} und GO_{red})



Schema 2. Redoxzustände der Galactose-Oxidase.

[*] Priv.-Doz. Dr. H.-J. Krüger
 Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität
 Martin-Luther-King-Platz 6, D-20146 Hamburg
 Fax: (+49) 40-41232893
 E-mail: krueger@xray.chemie.uni-hamburg.de

katalytisch aktiv sind. Viele Jahre lang waren diesen Redoxzuständen jeweils eine Cu^{I} -, Cu^{II} - bzw. Cu^{III} -Spezies zugeordnet. Ausführliche spektroskopische Untersuchungen am diamagnetischen, vollständig oxidierten Enzym^[5] und am Oxidationsprodukt des metallfreien Apoenzyms^[6] haben jedoch eindeutig bewiesen, daß das aktive Zentrum der GO_{ox} aus einem Kupfer(II)-Ion, das mit einem Tyrosylradikal eine stark antiferromagnetische Wechselwirkung eingeht, und nicht, wie ursprünglich angenommen, aus einem Kupfer(III)-Ion besteht. Hierbei wurde auch festgestellt, daß sich das Tyrosylradikal vom äquatorial gebundenen, kovalent modifizierten Tyrosinatrest Tyr272 ableitet.^[7] Die kovalente Veränderung des Tyrosinatrestes soll die Oxidation des koordinierten Tyrosinatliganden erleichtern. Aufgrund des großen kinetischen Isotopeneffektes $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ ^[8] und der Resultate von Inhibierungsstudien^[9] wurde ein radikalischer Reaktionsmechanismus für die Oxidation primärer Alkohole vorgeschlagen.^[3a] So beginnt der Katalysezyklus (Schema 3) mit der Bindung des Galactosemoleküls an einer äquatorialen Koordinationsstelle des Kupfer(II)-Tyrosylradikal-Komplexes. Der Alkohol wird darauffolgend durch den axial gebundenen Tyrosinatrest Tyr495 deprotoniert.^[10] Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird dann dem C-6-Methylenkohlenstoffatom des Galactosesubstrats vom Tyrosylradikal ein Wasserstoffatom entrissen. Das gebildete Ketylradikal wird durch eine intramolekulare Elektronentransferreaktion mit dem Kupfer(II)-Ion zum Aldehyd oxidiert. In der Reaktion mit Sauerstoff wird aus dem dabei entstandenen Kupfer(I)-Ion und dem Tyrosinrest die ursprüngliche Kupfer(II)-Tyrosylradikal-Spezies wiederhergestellt, wobei Wasserstoffperoxid entsteht. Die Reaktion der Galactose-Oxidase dient als vortreffliches Beispiel für die Beteiligung von Proteinradikalen in Enzymkatalysen, ein Thema, das in den letzten Jahren in der Diskussion von Enzymmechanismen zunehmend an Bedeutung gewonnen hat.^[14]



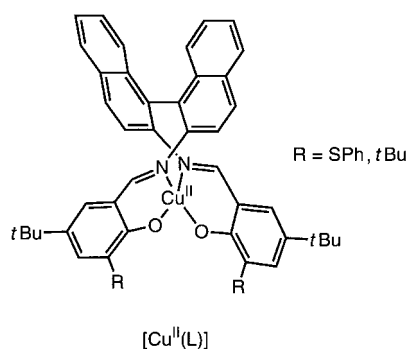
Schema 3. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Galactose-Oxidase (modifiziert nach Whittaker).^[3a]

Zu der Zeit, als in der Galactose-Oxidase die Koordination eines Phenoxyradikals an ein Kupfer(II)-Ion entdeckt wurde, waren O-gebundene Phenoxyradikal-Komplexe gänzlich unbekannt und bedeuteten für den Anorganiker eine große präparative Herausforderung. Durch das Studium der Redoxchemie von Metallphenolat-Komplexen^[11, 12] wurden Auswahlkriterien für den Liganden ermittelt, mit denen die Herstellung solcher Phenoxyradikal-Komplexe erst ermöglicht wurde. So sollte die Phenoxyradikal-Einheit Teil eines vielzähligen Liganden sein und fernerhin geeignete sterisch anspruchsvolle, oxidationsunempfindliche Substituenten (z. B. *tert*-Butyl- oder Methoxygruppen) in *ortho*- und *para*-Stellung zum Phenoxy-Sauerstoffatom aufweisen. Da O-gebundene Phenoxyradikal-Komplexe im allgemeinen aus den entsprechenden Metallphenolat-Komplexen durch elektrochemische oder chemische Oxidation hergestellt werden, mußten diagnostische Methoden zur eindeutigen Identifizierung des Oxidationsproduktes als ein Komplex mit einem koordinierten Phenoxyradikal entwickelt werden. Hierbei haben sich neben der UV/Vis- und der ESR-Spektroskopie^[11, 12] insbesondere die Resonanz-Raman-^[13] und die XANES-Spektroskopie^[1] als sehr nützliche Methoden erwiesen. Die Untersuchung der Phenoxyradikal-Komplexe gewährte neue Einblicke in die strukturellen, elektronischen und spektroskopischen Aspekte der Koordinationschemie von Phenoxyradikalen. Beispielsweise konnten Wieghardt et al. kürzlich mit Hilfe solcher Strukturmodellkomplexe für das aktive Zentrum der Galactose-Oxidase eine plausible Erklärung für die stark antiferromagnetische Wechselwirkung zwischen den Elektronenspins des koordinierten Tyrosylradikals und des Kupfer(II)-Ions im aktiven Zentrum liefern.^[14] Trotz des beträchtlichen Fortschritts in der Synthese und Charakterisierung von Strukturmodellkomplexen für die Galactose-Oxidase wurden wahrscheinlich gerade wegen der Instabilität der Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Komplexe bei Raumtemperatur

kaum Untersuchungen zur Reaktivität der koordinierten Phenoxyradikale beschrieben. Dieser Mangel wurde erst kürzlich durch zwei bemerkenswerte Forschungsarbeiten behoben, in denen hohe katalytische Aktivitäten für koordinierte Phenoxyradikale in ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen festgestellt wurden.

Die in der ersten Untersuchung^[1, 15] verfolgte Strategie, um mit kleinen synthetischen Analogverbindungen eine enzymähnliche Reaktivität zu erhalten, bestand darin, die strukturellen und elektronischen Eigenschaften des aktiven Zentrums so weit wie möglich zu reproduzieren. Denn falls die Proteinmatrix selbst an den entscheidenden Reaktionsschritten der Enzymkatalyse nicht beteiligt ist und/oder

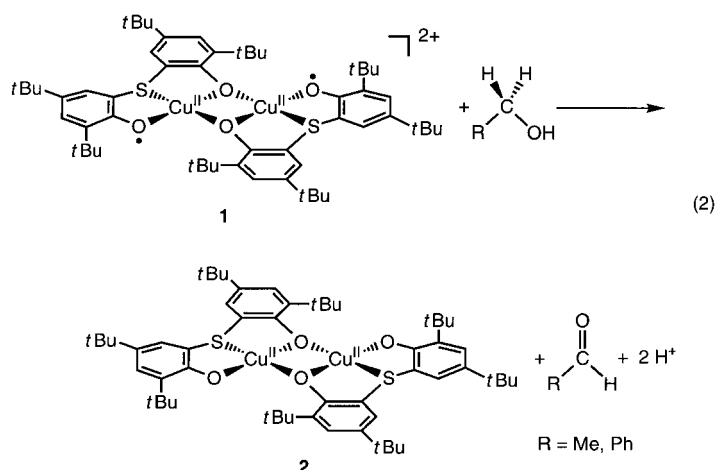
der in der Modellverbindung verwendete Ligand diejenigen elektronischen und strukturellen Einflüsse der Proteinmatrix auf das Metallzentrum, die für die Reaktivität entscheidend sind, hinreichend gut nachahmen kann, dann sollte eine derartige biomimetische Verbindung auch eine enzymähnliche katalytische Reaktivität aufweisen. Im Sinne dieser Strategie stellten Stack und Mitarbeiter Kupferkomplexe mit verschiedenen Diimin-Diphenolatliganden her. Hinsichtlich der Art und der elektronischen Eigenschaften der Ligandendonatoratome ähneln die beiden Imin- und Phenolat-Donorgruppen der ersten Koordinationssphäre des Kupferzentrums im Enzym sehr. Aufbauend auf einer vorhergehenden Untersuchung von Kitajima et al.^[16] haben Stack und Mitarbeiter fernerhin erkannt, daß eine nichtplanare Koordinationsumgebung am Kupferion notwendig ist, um eine katalytische Reaktivität zu erreichen. Daher entschieden sie sich dafür, in das Ligandenrückgrat eine Binaphthyleinheit einzubauen, um so eine Verzerrung des quadratisch-planaren Koordinationspolygons (welches vom Kupfer(II)-Ion bevorzugt wird) zum Tetraederpolyeder hin zu erzwingen. Diese Verzerrung führt zu einer Erhöhung der Stabilität der entsprechenden Kupfer(I)-Spezies und erleichtert zugleich die Koordination eines fünften Liganden (z. B. des Alkoholsubstrats) an das Kupfer(II)-Ion. Beide Einflüsse werden als entscheidende Faktoren für das Gelingen einer katalytischen Reaktion angesehen. Fernerhin, im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen aus den Untersuchungen von Strukturmodellkomplexen weisen die Phenolatringe geeignete *ortho*- und *para*-Substituenten auf, die die Stabilität der Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Spezies erhöhen. Tatsächlich ist es Stack und Mitarbeitern mit dieser Art von Liganden gelungen, nichtplanare Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})]$ zu synthetisieren, aus denen sie durch Reduktion bzw. Oxidation auch die entsprechenden Kupfer(I)-Komplexe $[\text{Cu}(\text{L})]^-$ und relativ stabile Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Komplexe $[\text{Cu}(\text{L}\cdot)]^+$ erhalten konnten. Die drei Komplexe können bei Raumtemperatur



als Katalysator oder Katalysatorvorstufe in der Reaktion von Benzyl- und Allylalkoholen mit molekularem Sauerstoff zu den entsprechenden Aldehyden und Wasserstoffperoxid fungieren, wobei bis zu 1300 Katalysezyklen durchlaufen werden. Besonders bemerkenswert ist der Befund, daß die katalytische Oxidation nach dem gleichen Mechanismus wie die enzymatische Reaktion abzulaufen scheint. So wird der Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}(\text{L})]$ wie beim Enzym als eine am Katalysemechanismus unbeteiligte Spezies angesehen, weil eine Induktionszeit beobachtet wird, in der diese Katalysator-

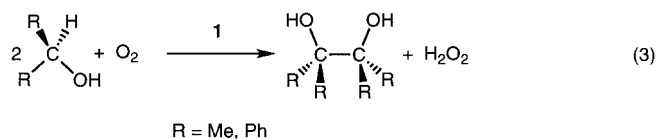
vorstufe in die katalytisch aktive Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Spezies umgewandelt wird. Demgegenüber treten bei den Katalysereaktionen der beiden anderen Kupferkomplexe keine Induktionszeiten auf. Ein Vergleich der katalytischen Leistung der Kupferkomplexe der verschiedenen Liganden ergab, daß die Einführung einer Thioetherfunktion in *ortho*-Stellung zur Hydroxyfunktion der Phenoleinheiten im Liganden L für das Auftreten der katalytischen Reaktion nicht zwingend ist, daß aber hierdurch die Turnover-Zahlen der Katalyse verbessert werden. Anders als beim Enzym finden mit einfachen aliphatischen Alkoholen unter diesen Bedingungen keine Reaktionen statt. Diese Inertheit ermöglicht es jedoch, aus dem Kupfer(II)-Phenoxyradikal-Komplex ein Methoxidaddukt herzustellen, das ein fünffach koordiniertes Kupferion enthält. Dieser Befund dient als Hinweis dafür, daß eine analoge Benzylalkoholat-Spezies als Zwischenstufe am Katalysezyklus beteiligt ist. Zusammenfassend haben Stack und Mitarbeiter in einer äußerst beeindruckenden und eleganten Weise gezeigt, wie die Reaktivität eines aktiven Zentrums eines Enzyms (obgleich mit niedrigerer Reaktionsgeschwindigkeit und unterschiedlicher Selektivität) mit kleinen synthetischen anorganischen Komplexen nachgeahmt werden kann, indem man die strukturellen Eigenschaften des aktiven Zentrums so *naturgetreu* wie möglich nachbildet. Im wesentlichen ist es ihnen gelungen, eine niedermolekulare Kopie des aktiven Zentrums eines Enzyms herzustellen.

Vor noch kürzerer Zeit haben Wieghardt, Chaudhuri und Mitarbeiter ein weiteres katalytisches System mit dem Liganden 2,2'-Thiobis(2,4-di-*tert*-butylphenol) beschrieben.^[2] Anstatt zu versuchen, möglichst alle Strukturmerkmale des aktiven Zentrums der Galactose-Oxidase in ihrem Modellkomplex zu reproduzieren, beschränkten sie sich darauf, nur die für die Reaktivität des Enzyms essentiellen Faktoren zu berücksichtigen. Ein Bis(phenolato)-verbrückter Dikupfer(II)-Komplex **1**, in dem jedes Kupferion auch noch von einem Phenoxyradikal koordiniert wird, wurde als katalytisch aktive Spezies identifiziert. Unter Sauerstoffausschluß reagiert **1** stöchiometrisch mit Ethanol zum Dikupfer(II)-Komplex **2** und Acetaldehyd [Gl. (2)]. Der ursprüngliche



Komplex **1** kann in einer Reaktion mit Sauerstoff wiederhergestellt werden, wobei Wasserstoffperoxid entsteht. Bei 20°C wird Ethanol in Gegenwart katalytischer Mengen an **1**

in Tetrahydrofuran unter einer Luftatmosphäre in 63% Ausbeute zum Acetaldehyd umgesetzt, wobei innerhalb der zwölfstündigen Reaktionszeit 630 Katalysezyklen durchlaufen werden. Es findet weder eine weitergehende Oxidation des Acetaldehyds zur Essigsäure noch eine Disproportionierung des Wasserstoffperoxids statt. Aber zusätzlich zum Acetaldehyd werden noch geringe Mengen (jeweils weniger als 5%) an 2,3-Dihydroxybutan, 3-Hydroxy-2-butanon und 2,3-Butandion gebildet. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der entsprechenden Reaktion mit Benzylalkohol erhalten. Sekundäre Alkohole wie Isopropanol und Diphenylcarbinol werden dagegen in Gegenwart von **1** zu den entsprechenden Glycolderivaten in bis zu 68% Ausbeute katalytisch oxidiert [Gl. (3)]; die Bildung der entsprechenden Ketone wurde nicht beobachtet. Auf der Grundlage von kinetischen Untersuchungen schlagen die Autoren für die Oxidation des

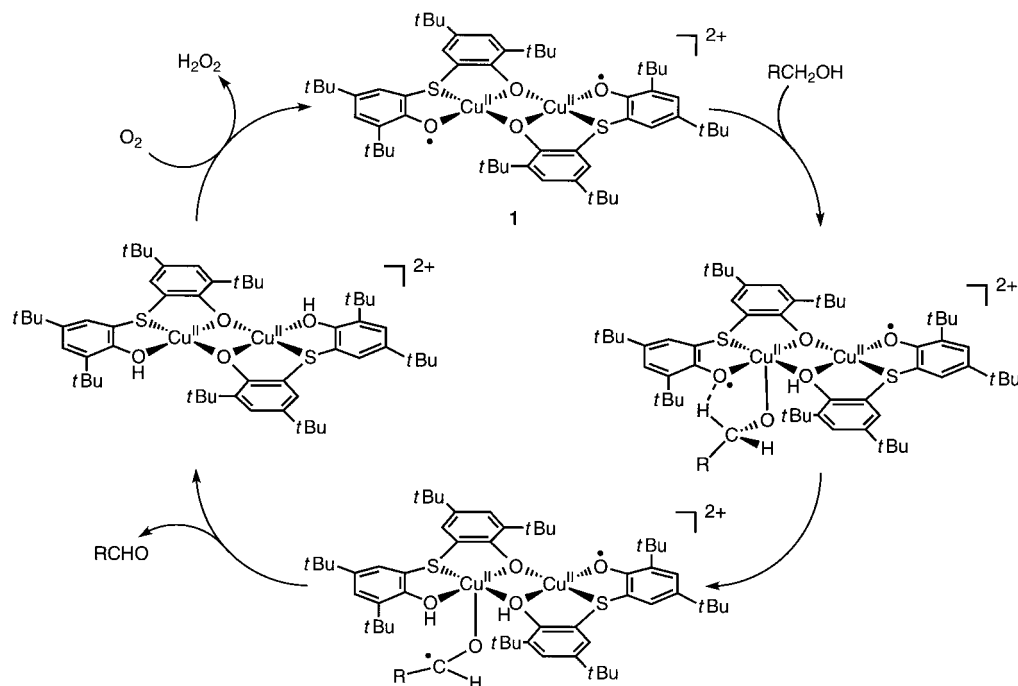


primären Alkohols einen Katalysezyklus vor (Schema 4), in dem zunächst ein Alkoholation an die axiale Koordinationsstelle eines der beiden Kupfer(II)-Ionen bindet. Nach der reaktionsgeschwindigkeitsbestimmenden Wasserstoffatomabstraktion wird das entstehende Ketylradikal in einem intramolekularen Elektronentransferschritt zum entsprechenden Aldehyd umgesetzt. Die nachfolgende Oxidation des koordinierten Phenolliganden zum Phenoxylradikal mit Disauerstoff stellt den anfänglichen Katalysator wieder her. Für die Oxidation von sekundären Alkoholen wurde wegen der beobachteten Produkte dieser vorge-

schlagene Reaktionsmechanismus dahingehend modifiziert, daß jetzt zwei Alkoholationen statt des einen an beide Kupferionen in einer *syn*-facialen Weise gebunden werden und die beiden entstehenden Ketylradikale C-C-verknüpft werden.

Die von Wieghardt, Chaudhuri et al. beschriebene katalytisch aktive Spezies unterscheidet sich vom aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase und von den Modellkomplexen von Stack und Mitarbeitern in den Punkten, daß es sich hierbei um einen zweikernigen Kupfer(II)-Komplex mit zwei koordinierten Phenoxylradikalen handelt, daß das Koordinationspolygon an jedem Kupfer(II)-Ion vermutlich quadratisch-planar ist und daß keine Kupfer(I)-Zwischenstufe am Katalysemechanismus beteiligt ist. Im Unterschied zu den einkernigen Modellverbindungen kann der zweikernige Kupferkomplex die Oxidation von einfachen primären und sekundären aliphatischen Alkoholen zu Aldehyd- bzw. Glycolderivaten katalysieren. Obwohl der zweikernige Katalysator keinerlei Strukturähnlichkeit zum aktiven Zentrum der Galactose-Oxidase aufweist, hat er dennoch eine enzymähnliche Reaktivität, weil die beiden grundsätzlichen Voraussetzungen für die Reaktivität des Enzyms in diesem synthetischen Komplex erfüllt werden: das Vorhandensein eines stabilen Phenoxylradikals, das an ein Kupfer(II)-Ion gebunden ist, und die Möglichkeit, daß der Komplex Zwei-Elektronen-Redoxreaktionen eingehen kann.

Das grundsätzliche Ziel der bioanorganischen Forschung besteht darin, von der Natur die fundamentalen Prinzipien zu erfahren, nach denen biologische Prozesse ablaufen. Die Chemie kann beträchtlich von derartigen Untersuchungen profitieren, da durch Anwendung dieser Prinzipien auf kleine synthetische Komplexe dem Chemiker neue Synthesemethoden zur Verfügung stehen. Fernerhin können neue Katalysatoren, die vielleicht keine Strukturähnlichkeit mehr zum



Schema 4. Vorgeschlagerener Reaktionsmechanismus für die katalytische Oxidation von primären Alkoholen durch den zweikernigen Komplex **1**.^[2]

aktiven Zentrum des Enzyms aufweisen, deren Funktionsweise aber auf den gleichen reaktionsmechanistischen Grundlagen wie die des Enzyms beruht, mit besseren Eigenschaften für praktische Zwecke (z. B. längere Haltbarkeit, größeres Anwendungsfeld) als die des Enzyms entwickelt werden. In diesem Zusammenhang werden die Untersuchungen zur Galactose-Oxidase meiner Meinung nach ein Lehrbuchbeispiel dafür werden, wie bioanorganische Forschung auf einem hohen interdisziplinären Niveau Antworten zur Frage liefern kann, wie die Natur auf molekularer Ebene funktioniert, und

gleichzeitig dabei der Chemie neue Arbeitsgebiete eröffnet. Neben der Etablierung der neuartigen Koordinationschemie von Phenoxyradikalen haben zwei unterschiedliche anorganische Komplexe, die beide sehr effizient unter milden und umweltfreundlichen Bedingungen die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden mit Disauerstoff katalysieren, ihren Ursprung in solchen Untersuchungen. Diese Glanzleistung verbreitet Zuversicht, daß uns in naher Zukunft ähnliche Erfolge auch in der biomimetischen Forschung von aktiven Zentren anderer Metalloproteine bevorstehen werden.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 627–631

Stichwörter: Bioanorganische Chemie • Galactose-Oxidase • Kupfer • Oxidationen • Radikale

- [1] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. P. D. Stack, *Science* **1998**, *279*, 537.
- [2] P. Chaudhuri, M. Hess, U. Flörke, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2217.
- [3] Übersichtsartikel: a) J. W. Whittaker in *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 30 (Hrsg.: H. Sigel, A. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 315; b) P. F. Knowles, N. Ito in *Perspectives in Bio-inorganic Chemistry*, Vol. 2, Jai, London, **1994**, S. 207; c) J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541; d) J. Stubbe, W. A. van der Donk, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 705.
- [4] a) N. Ito, S. E. V. Phillips, C. Stevens, Z. B. Ogel, M. J. McPherson, J. N. Keen, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *Nature* **1991**, *350*, 87; b) N. Ito, S. E. V. Phillips, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *J. Mol. Biol.* **1994**, *238*, 794.
- [5] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 6074.
- [6] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 9610.
- [7] a) M. M. Whittaker, Y.-Y. Chuang, J. W. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10029; b) G. T. Babcock, M. K. El-Deeb, P. O. Sandusky, M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3727; c) G. J. Gerfen, B. F. Bellew, R. G. Griffin, D. J. Singel, C. A. Ekberg, J. W. Whittaker, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16739.
- [8] A. Maradufu, G. M. Cree, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3429.
- [9] a) R. M. Wachter, M. P. Montague-Smith, B. P. Branchaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7743; b) B. P. Branchaud, M. P. Montague-Smith, D. J. Kosman, F. R. McLaren, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 798.
- [10] a) M. P. Reynolds, A. J. Baron, C. M. Wilmot, S. E. V. Phillips, P. F. Knowles, M. J. McPherson, *J. Biochem. Soc. Trans.* **1995**, *23*, 510S; b) M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *Biophys. J.* **1993**, *64*, 762.
- [11] Einkernige Phenoxyradikal-Kupfer(II)-Komplexe: a) J. A. Halfen, B. Jazdzewski, S. Mahapatra, L. M. Berreau, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8217; b) A. Sokolowski, H. Leutbecher, T. Weyhermüller, R. Schnepf, E. Bothe, E. Bill, P. Hildebrandt, K. Wieghardt, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 444; c) D. Zurita, I. Gautier-Luneau, S. Menage, J.-L. Pierre, E. Saint-Aman, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 46; d) S. Itoh, S. Takayama, R. Arakawa, A. Furuta, M. Komatsu, A. Ishida, S. Takamuku, S. Fukuzumi, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1407; e) J. A. Halfen, V. G. Young, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1832; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1687.
- [12] Einkernige Phenoxyradikal-Komplexe mit anderen Ionen als Kupfer(II): a) A. Sokolowski, J. Müller, T. Weyhermüller, R. Schnepf, P. Hildebrandt, K. Hildenbrand, E. Bothe, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8889; b) B. Adam, E. Bill, E. Bothe, B. Goerd, H. Haselhorst, K. Hildenbrand, A. Sokolowski, S. Steenken, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 308; c) A. Sokolowski, E. Bothe, E. Bill, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1671; d) J. Hockertz, S. Steenken, K. Wieghardt, P. Hildebrandt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11222.
- [13] R. Schnepf, A. Sokolowski, J. Müller, V. Bachler, K. Wieghardt, P. Hildebrandt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2352.
- [14] J. Müller, T. Weyhermüller, E. Bill, P. Hildebrandt, L. Ould-Moussa, T. Glaser, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 616.
- [15] Y. Wang, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13097.
- [16] N. Kitajima, K. Whang, Y. Moro-oka, A. Uchida, Y. Sasada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1504.

Nichtsteroidale Antirheumatika: Generationswechsel bei den Cyclooxygenase-Inhibitoren**

Martin Beuck*

Aspirin® und damit Acetylsalicylsäure, das steht synonym für Hilfe bei Schmerz, Fieber und Entzündungen. Das inzwischen 100 Jahre alte und wohl populärste Arzneimittel soll weitere Konkurrenz bekommen. Nein, nicht einfach nur noch eine neue Substanz, sondern eine neue Klasse mit weitgehend anderen Eigenschaften, mit der vielleicht ganz neue Indikationsgebiete auch außerhalb von Schmerz und Entzündung erschlossen werden können.

[*] Dr. M. Beuck
Bayer AG, Geschäftsbereich Pharma, PH-R CSP
Aprather Weg 18a, D-42096 Wuppertal
Fax: (+49)202-36-4064
E-mail: martin.beuck.mb2@bayer-ag.de

[**] Ich danke Herrn Dr. Dieter Neuser für die Unterstützung und für hilfreiche Diskussionen bei der Erstellung dieses Beitrags.

Therapeutische Grundlagen

Die therapeutische Wirkung von Acetylsalicylsäure ist auf eine kovalente Modifizierung der Cyclooxygenase und damit auf die Hemmung des ersten Schrittes der Prostaglandinsynthese zurückzuführen, wie von Sir John Robert Vane^[1] gezeigt wurde. Die Cyclooxygenase (COX) gibt es in zwei Isoformen, die COX-1 und die COX-2, bei denen jeweils ein Serinrest (Ser 530 bzw. Ser 516) durch Acetylierung modifiziert wird. Die Hemmung der COX-1 oder der COX-2 führt zu sehr unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen. Die COX-1-Hemmung ist überwiegend für die antithrombotischen Effekte verantwortlich, während die antiinflammatorische Wirkung im wesentlichen über die COX-2 vermittelt wird.

Die COX-1 ist in allen Geweben konstitutiv exprimiert, d. h. ist ständig präsent und aktiv. Soweit bekannt, ist dies bei