

Hydrogenase-Modelle – Wasserstoff im Blickpunkt

Carlo Mealli* und Thomas B. Rauchfuss*

Bioanorganische Chemie · Dimetall-Systeme ·
Hydrogenasen · Molecular Modeling · Schwefel

Die Hydrogenase-Enzyme sind ein aktuelles Thema wegen ihrer möglichen Bedeutung für die „Wasserstoffwirtschaft“. Zudem enthalten sie aktive Zentren mit ungewöhnlicher Struktur, die Kohlenstoffmonoxid, Cyanid und Dimetall-Kerne enthält – Merkmale, die üblicherweise der metallorganischen Chemie und nicht der Biologie zugerechnet werden.^[1] Derzeit stehen zwei Hydrogenasen im Blickpunkt: die [NiFe]- und die [FeFe]-Hydrogenase. Es wurde auch eine dritte Hydrogenase entdeckt, die ebenfalls ein aktives {Fe(CO)₂}-Zentrum enthält^[2] und deren kristallographische Daten mit Spannung erwartet werden. Die entscheidenden Informationen zum Aufbau des aktiven Zentrums der [NiFe]-Hydrogenase (Abbildung 1) wurden aus Röntgenkristallographie, verschiedenen spektroskopischen Methoden und Rechnungen abgeleitet.^[3,4]

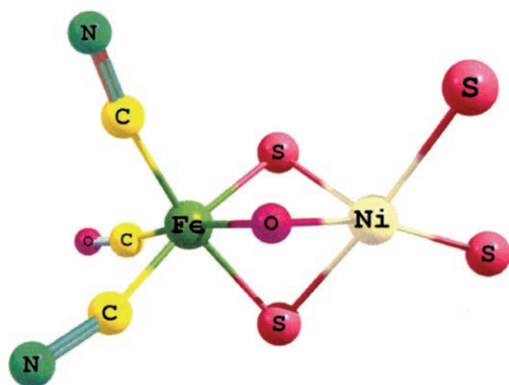


Abbildung 1. Das kristallographisch bestimmte, aktive [Fe(CO)(CN)₂](μ-SR)₂(μ-O)Ni(SR)₂-Zentrum der [NiFe]-Hydrogenase. S = Cystein-Rest^[3]

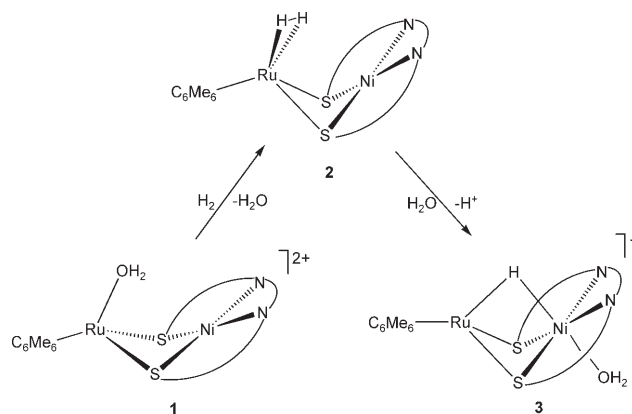
[*] Dr. C. Mealli

Istituto di Chimica dei Composti Organometallici
ICCOM—CNR
Via Madonna del Piano 10
50019 Sesto Fiorentino, Florenz (Italien)
Fax: (+39) 055-522-5203
E-Mail: carlo.mealli@iccom.cnr.it

Prof. Dr. T. B. Rauchfuss
Department of Chemistry
University of Illinois at Urbana-Champaign
Urbana, IL 61801 (USA)
Fax: (+1) 217-244-3186
E-Mail: rauchfuz@uiuc.edu
Homepage: <http://www.scs.uiuc.edu/chem/rauch.htm>

Eine aktuelle Arbeit von Ogo und Mitarbeitern beschreibt ein strukturelles wie auch funktionales Modell für [NiFe]-Hydrogenasen,^[5] der meistverbreiteten Familie von Biokatalysatoren zur Erzeugung und Oxidation von H₂. Bei der Untersuchung des aktiven Zentrums der [NiFe]-Hydrogenase sind drei Merkmale von Bedeutung: ein Nickel-Eisen-Kern, ein Paar verbrückender Thiolatliganden und, am wichtigsten, ein verbrückendes Hydrid.^[6] Das Enzym war bereits mithilfe biomimetischer Modelle untersucht worden, bevor Strukturdaten verfügbar waren, wobei der Schwerpunkt auf den beiden erstgenannten Strukturmerkmalen lag. Aus diesem Grund haben sich selbst die wirklichkeitsgetreuesten synthetischen Nachbildungen des aktiven Zentrums (zum Beispiel die von Tatsumi und Mitarbeitern^[7]) bisher noch nicht zu funktionalen Modellen weiterentwickelt.

Diese Situation könnte sich nun mit dem Komplex von Ogo und Mitarbeitern ändern, der nahezu alle strukturellen Kriterien erfüllt und zudem noch funktional ist, da er ausgehend von einer definierten Komplexvorstufe **1** direkt mit H₂ reagiert (Schema 1). Die Befunde von Ogo et al.^[5] stützen die



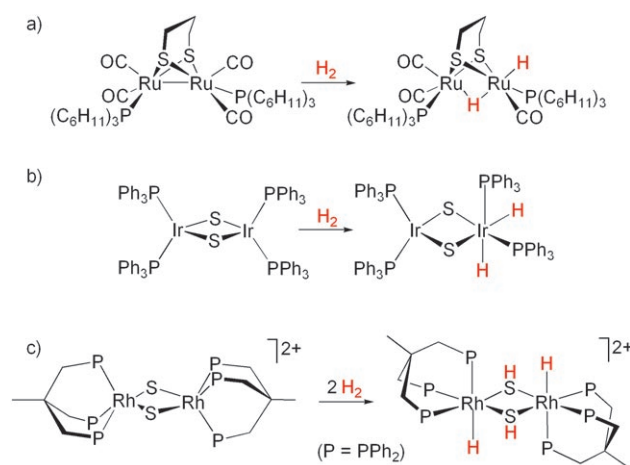
Schema 1. Reaktionsweg der Wasserstoff-Heterolyse gemäß Ogo et al.^[5]

seit langem bestehende Theorie, dass das Enzym über einen reaktiven {Fe^{II}(μ-SR)₂Ni^{II}}-Kern (oder ein schwaches Addukt von diesem) wirkt, der H₂ bindet und heterolytisch spaltet, woraus ein {Fe^{II}(μ-H)(μ-SR)₂Ni^{II}}-Kern resultiert.

Für ihr funktionales Modell ersetzen Ogo et al.^[5] die {Fe(CN)₂(CO)}-Einheit durch {Ru(C₆Me₆)}²⁺, da Ruthenium stabilere Diwasserstoffkomplexe als jedes andere Metall bildet, während ähnliche ladungsneutrale Eisenspezies wegen

ihrer Labilität selten sind.^[8] Die Unterschiede zwischen der $\{\text{Fe}(\text{CO})(\text{CN})_2\}$ - und der $\{\text{Ru}(\text{C}_6\text{Me}_6)^{2+}\}$ -Einheit werden zweifellos noch Gegenstand von Diskussionen sein, und die damit verbundenen Probleme sollten nicht unterschätzt werden. Ein weiterer Unterschied zwischen Natur und Modell ist die vollkommen planare Umgebung des Nickelzentrums in **1**, während im Protein deutlich eine verzerrt tetraedrische (SF_4 -artige) Geometrie erkennbar ist, die wahrscheinlich durch die Konformation des Makromoleküls aufgezwungen wird. Einige Autoren schlussfolgerten daraus, das Nickelatom könnte infolge dieser Geometrie das Zentrum der Anfangsreaktivität mit Wasserstoff darstellen, da es bereits für die oxidative Addition von H_2 vorbereitet sei.^[9]

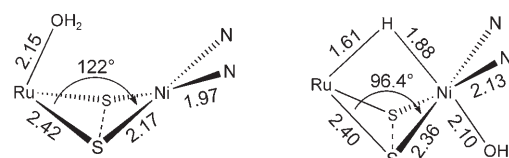
Auf der Basis der chemischen und strukturellen Eigenschaften des Systems von Ogo und Mitarbeitern ist nun ein verbessertes Modeling der $[\text{NiFe}]$ -Hydrogenasen möglich. Die pseudo-oktaedrisch koordinierten Ru^{II} -Zentren und quadratisch-planar koordinierten Ni^{II} -Zentren der Komplexvorstufe **1** (Schema 1) sind elektronisch gesättigt und damit im Prinzip inaktiv. Infolge der Flexibilität der Thiolat-Brücken verfügt das Ruthenium-koordinierte Wassermolekül über genügend Raum zwischen den beiden Metallzentren, ohne das Nickelzentrum zu stören. Laut Ogo und Mitarbeitern wird dieser labile H_2O -Ligand leicht durch ein H_2 -Molekül substituiert, das zunächst am Rutheniumzentrum η^2 -verankert ist (Verbindung **2** in Schema 1). An dieser Stelle kann die Theorie hilfreich sein, den Verbleib des H_2 aufzuklären. Prinzipiell kann die Homolyse der H-H-Bindung an nur einem Metallzentrum eines zweikernigen Systems (z. B. die Reaktion am Dirutheniumkomplex in Schema 2a)^[10] oder über den beiden kooperierenden Metallen eintreten, wie dies ursprünglich für den Reaktanten in Schema 2b vorgeschlagen worden war.^[11a] Entgegen dieser Hypothese erfolgt die oxidative Addition von H_2 an eine $\{\text{Ir}_2\text{S}_2\}$ -Einheit vermutlich nicht an beide Metallzentren, sondern nur an eines; anschließend wird ein Hydridligand verschoben.^[11b] Dagegen ergibt ein analoges $\{\text{Rh}_2\text{S}_2\}$ -Gerüst eine (reversible) doppelte H_2 -Heterolyse infolge der Nachbarstellung von elektrophilen (dem Metall) und nucleophilen Zentren (die S-Brücken, siehe Schema 2c).^[11c]



Schema 2. H_2 -Addition an a) Ru-, b) Ir- und c) Rh-Komplexe vom $\{\text{M}_2\text{S}_2\}$ -Typ.

Im System von Ogo et al.^[5] zeigt sich die H_2 -Heterolyse deutlich an der Abnahme des pH-Wertes in der Lösung nach der Zugabe von Wasserstoff. Die polaren Metall-Thiolat-Bindungen scheinen aber nicht unmittelbar beteiligt zu sein. Wie die Erfahrung zeigt, sind μ -Thiolatliganden durchweg nicht reaktiv (ganz anders als μ -Sulfide); dementsprechend ist die Lewis-Base an anderer Stelle zu suchen. Ogo et al. schlugen vor, dass die H_2 -Deprotonierung durch Wasser beeinflusst wird, wobei jedoch herauszufinden bleibt, ob Wasser tatsächlich eine ausreichende Basizität aufweist. Die Umgebung von $\{\text{Ru}(\text{C}_6\text{Me}_6)\}$ ist zudem recht hydrophob. In diesem Zusammenhang könnten die Triflat-Gegenionen in der Lösung bei der Bildung von Ionenpaaren und der Extraktion des Protons mitwirken.^[12] Nun sind Rechnungen abzuwarten, die weitere Informationen über diesen entscheidenden Heterolyse-schritt liefern.

Eine weitere offene Frage betrifft die Art der Ni^{II} -Singulett-Triplett-Umwandlung. Abgesehen vom Magnetismus bestätigen die elongierten Ni-S- und Ni-N-Bindungen das Vorliegen von zur Hälfte besetzten antibindenden Metall-Ligand-Orbitalen ($d_{x^2-y^2}$ und d_{z^2}) des oktaedrisch koordinierten Nickelatoms in **3** (Schema 3). Wir können annehmen, dass



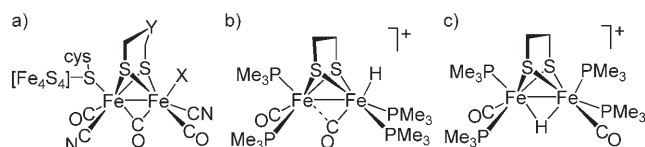
Schema 3. Bindungslängen [Å] und $\{\text{Ru}_2\text{S}_2\}$ -Faltungswinkel [°], die für die Umwandlung von $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\text{OH}_2)(\mu\text{-SR})_2\text{Ni}(\text{amin})_2]^{2+}$ (**1**; links) in $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}(\mu\text{-SR})_2(\mu\text{-H})\text{Ni}(\text{amin})_2(\text{H}_2\text{O})]^+$ (**3**; rechts) relevant sind.

der Ruthenium-gebundene Hydridligand näher zum Nickelzentrum geneigt ist, durch eine Störung in axialer Richtung den Lewis-sauren Charakter des High-Spin-Nickelzentrums „anschaltet“ und so die *trans*-axiale H_2O -Koordination begünstigt. Es bleibt zu klären, über welche Schrittfolge die Transformation des Ni^{II} -Zentrums von quadratisch-planarer zu oktaedrischer Koordination abläuft und von welcher Bedeutung das intersystem crossing für die Gesamtfunktion des Enzyms ist. Eine interessante Idee wäre es auch, einen solchen „Spin-Schalter“ in weitere Katalysatoren einzubauen, um damit eine latente Lewis-Säure zu freizusetzen. Entsprechende Beispiele von oktaedrischen High-Spin-Nickelhydriden sind bekannt.^[13] Ad-hoc-DFT-Berechnungen der zwei möglichen Spinzustände in Kombination mit der Untersuchung der Molekülorbitale und Elektronenverteilung dürften hier wertvolle Einblicke geben.

Die Methode der Car-Parrinello-Moleküldynamik (MDCP) könnte hilfreich dabei sein, das Verhalten der wässrigen Umgebung nachzuvollziehen, da während des Vorgangs ein H_2O -Ligand von einem Metallzentrum zum anderen wandert. Das Wasser scheint außerdem eine wichtige Rolle bei der H_2 -Spaltung zu spielen. Der offenkundige Vorteil der MDCP gegenüber DFT-Rechnungen in der Gasphase liegt darin, dass sie den Nachweis ermöglicht, ob die

Wassermoleküle aus der Lösung selbst in Abwesenheit einer starken Base kooperativ ein Proton von H_2 abstrahieren können. Überdies könnte eine derartige Untersuchung den Auftakt zu einer umfassenderen Erforschung des Enzyms bilden, in dem die Bewegungsfreiheit der H_2 - und H_2O -Moleküle auf bestimmte Kanäle im Protein beschränkt ist, wodurch das Substrat schließlich in Richtung eines der beiden Metalle gelenkt wird.^[14]

Modelle für die beiden Hauptfamilien von Dimetall-Hydrogenasen werden gewöhnlich auf der Grundlage ihrer Metallkomponenten klassifiziert: Komplexe mit zwei Eisenzentren werden als Modelle für [FeFe]-Hydrogenasen betrachtet, solche mit einem Nickel- und einem Eisenzentrum als Modelle für [NiFe]-Hydrogenasen. Nach dem jetzigen Kenntnisstand könnte die Lage des Hydridliganden ein besser geeigneter Parameter zur Unterscheidung zwischen diesen beiden Hydrogenase-Familien sein. Es gibt überzeugende Hinweise auf das Vorliegen einer Hydridbrücke zwischen den beiden Metallzentren in den [NiFe]-Hydrogenasen.^[6] Bei den [FeFe]-Hydrogenasen weist der H_{red} -Zustand entweder ein terminales Hydrid oder eine unbesetzte Stelle am distalen Eisenzentrum auf (Schema 4a). Wie aus neueren Modeling-



Schema 4. a) Struktur des aktiven Zentrums der [FeFe]-Hydrogenase (X=H, H₂ oder unbesetzte Stelle; Y=CH₂, NH oder O); b) Vorschlag eines Modellkomplexes und c) seines weniger reaktiven Isomers mit einem verbrückenden Hydrid.

Studien^[15] ersichtlich ist, wandeln die [FeFe]-Hydrogenasen Protonen durch Protonierung an einem einzelnen Eisenzentrum in H_2 um. Komplexe mit terminalen Hydridsubstituenten entwickeln nach Protonierung bereitwilliger H_2 als die häufigeren, säurestabilen μ -Hydrido-Dieisen-Komplexe.^[10,16] Modelle für den H_{ox} -Zustand der [FeFe]-Hydrogenasen stützen das Konzept, demzufolge die Reaktivität an einem Metallzentrum und nicht an einer Position zwischen den beiden Metallzentren lokalisiert ist.^[17] Daher könnte es sinnvoll sein, Hydrogenase-Modelle gemäß der Regiochemie der Hydridliganden zu klassifizieren: Solche mit verbrückenden Hydriden, wie die Verbindung von Ogo et al. und $[(CO)(PMe_3)_2Fe(\mu-H)(\mu-SR)_2Fe(CO)(PMe_3)_2]^+$ (Schema 4c) entsprechen der [NiFe]-Hydrogenase, während diejenigen

mit terminalen Hydridliganden (Schema 4b) Mimetika der [FeFe]-Hydrogenasen darstellen. Diese Zweiteilung kann auch von Bedeutung für die Neigung dieser Enzyme sein, H_2 entweder zu oxidieren oder zu erzeugen.

Zusammengefasst tragen Untersuchungen zur Aktivierung von Wasserstoff durch $[M_2S_2]$ -Systeme – sei es mit Modellkomplexen in vitro oder auf theoretischer Basis – dazu bei, dass wir die Vorgänge in Hydrogenasen wesentlich besser verstehen.

Online veröffentlicht am 26. Oktober 2007

- [1] W. Beck, K. Severin, *Chem. Unserer Zeit* **2002**, 36, 356.
- [2] S. Shima, R. K. Thauer, *Chem. Rec.* **2007**, 7, 37.
- [3] A. Volbeda, J. C. Fontecilla-Camps, *Dalton Trans.* **2003**, 4030.
- [4] W. Lubitz, M. van Gastel, W. Gärtner in *Nickel and Its Surprising Impact in Nature* (Hrsg.: A. Sigel, H. Sigel, R. K. O. Sigel), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 279.
- [5] S. Ogo, T. Kabe, K. Uehara, B. Kure, T. Nishimura, S. C. Menon, R. Harada, S. Fukuzumi, *Science* **2007**, 316, 585.
- [6] M. Brecht, M. van Gastel, T. Buhrke, B. Friedrich, W. Lubitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13075.
- [7] Z. Li, Y. Ohki, K. Tatsumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8950.
- [8] G. J. Kubas, *Metal Dihydrogen and σ -Bond Complexes*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**.
- [9] G. Zampella, M. Bruschi, P. Fantucci, L. De Gioia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13180.
- [10] A. K. Justice, R. C. Linck, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13214.
- [11] a) R. C. Linck, R. J. Pafford, T. B. Rauchfuss, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8856; b) P. J. Costa, M. J. Calhorda, C. Mealli, unveröffentlichte Ergebnisse; c) A. Ienco, M. J. Calhorda, J. Reinhold, F. Reineri, C. Bianchini, M. Peruzzini, F. Vizza, C. Mealli, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11954.
- [12] A. Macchioni, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2039.
- [13] H. M. Alvarez, M. Krawiec, B. T. Donovan-Merkert, M. Fouzi, D. Rabinovich, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5736; Y. Journaux, V. Lozan, J. Klingele, B. Kersting, *Chem. Commun.* **2006**, 83.
- [14] J. Cohen, K. Kim, P. King, M. Seibert, K. Schulten, *Structure* **2005**, 13, 1321.
- [15] S. Ezzaher, J.-F. Capon, F. Gloaguen, F. Y. Pétillon, P. Schollhammer, J. Talarmin, R. Pichon, N. Kervarec, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 3426; D. Morvan, J.-F. Capon, F. Gloaguen, A. Le Goff, M. Marchivie, F. Michaud, P. Schollhammer, J. Talarmin, J.-J. Yaouanc, *Organometallics* **2007**, 26, 2042; M. H. Cheah, C. Tard, S. J. Borg, X. Liu, S. K. Ibrahim, C. J. Pickett, S. P. Best, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11085.
- [16] J. I. van der Vlugt, T. B. Rauchfuss, C. M. Whaley, S. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16012.
- [17] T. Liu, M. Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7008; A. K. Justice, T. B. Rauchfuss, S. R. Wilson, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6152.