

# Biochemie der Spurenelemente des Menschen

(772.309, 2 Std.)

## Komplexchemie I

## Komplexchemie I

- ◆ Eigenschaften der *d*-Block Elemente
- ◆ HSAB-Theorie
- ◆ Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe
- ◆ Chelat-Therapie
- ◆  $pK_a$ -Werte koordinierter Liganden
- ◆ Komplexgeometrie
- ◆ Redoxpotentiale
- ◆ Biologische Liganden

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | Element Data

Groups

1 1A 2 2A 13 14 15 16 17 18 3A 4A 5A 6A 7A 8A

1 H 2 He

2 3 4 Li Be 5 B 6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne

3 11 12 Na Mg 13 Al 14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar

4 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr

5 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe

6 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 Cs Ba La Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb

7 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 Fr Ra Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No

Die Kenntnis der Elektronenkonfiguration der *d*-Block Elemente ist für das (bio-)chemische Verständnis vieler Spurenelemente entscheidend.

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | Element Data

Groups

1 1A 2 2A 13 14 15 16 17 18 3A 4A 5A 6A 7A 8A

1 H 2 He

2 3 4 Li Be 5 B 6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne

3 11 12 Na Mg 13 Al 14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar

4 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr

5 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe

6 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 Cs Ba La Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb

7 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 Fr Ra Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No

Ab Hauptquantenzahl  $n = 3$  gibt es fünf *d*-Orbitale, die jeweils mit je zwei Elektronen besetzt werden können. Insgesamt 10 Elemente.

Die unvollständig aufgefüllten *d*-Schalen vieler *d*-Block Elemente sind Ursache für die **Farbenvielfalt** von Übergangsmetall-enthaltenden Verbindungen. Zudem hat in vielen dieser Verbindungen das Übergangsmetall ungepaarte Elektronen, sodass diese Verbindungen oftmals **paramagnetisch** sind.

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | Element Data

Transition metals

Groups

1 1A 2 2A 13 14 15 16 17 18 3A 4A 5A 6A 7A 8A

1 H 2 He

2 3 4 Li Be 5 B 6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne

3 11 12 Na Mg 13 Al 14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar

4 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 K Ca Sc Ti V Cr Mn Fe Co Ni Cu Zn Ga Ge As Se Br Kr

5 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 Rb Sr Y Zr Nb Mo Tc Ru Rh Pd Ag Cd In Sn Sb Te I Xe

6 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 Cs Ba La Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb

7 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 Fr Ra Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No

Alle *d*-Block Elemente sind **Metalle** (elektrisch leitend, Wärmeleiter, verformbar, silbrig glänzend (Ausnahme: Cu & Au), und haben hohe Schmelz- und Siedepunkte (Ausnahme: Hg).

Bei der Verbindungsbildung verlieren Übergangsmetalle ihre Valenz *s*-Elektronen und zum Teil ihre *d*-Elektronen. Übergangsmetalle können in **mehreren Oxidationszuständen** vorkommen (wichtig für die biochemische Reaktivität).

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | Element Data

Element Data

Vanadium, V

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
23	1.63	61 (4+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
50.94 g/mol	[Ar]3d <sup>4</sup> 4s <sup>2</sup>	(1) 650 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1414 kJ/mol
135 pm	<sup>50</sup> V, <sup>51</sup> V	(3) 2828 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1910 °C	6.11 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
17.6 kJ/mol	3407 °C	24.9 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
458.6 kJ/mol	28.9 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | **Element Data**

### Element Data

#### Chromium, Cr

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
24	1.66	84 (2+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
52 g/mol	[Ar]3d <sup>4</sup> 4s <sup>1</sup>	(1) 653 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1492 kJ/mol
129 pm	<sup>50</sup> Cr, <sup>52</sup> Cr, <sup>53</sup> Cr, <sup>54</sup> Cr	(3) 2987 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1907 °C	7.19 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
15.3 kJ/mol	2671 °C	23.4 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
348.78 kJ/mol	23.8 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

18  
8A  
2 He  
14 15 16 17  
4A 5A 6A 7A  
6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne  
14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar  
32 Ge 33 As 34 Se 35 Br 36 Kr  
50 Sn 51 Sb 52 Te 53 I 54 Xe  
82 Pb 83 Bi 84 Po 85 At 86 Rn  
114 Uuq 116 Uuh 118 Uuo  
56 Yb 67 Ho 68 Er 69 Tm 70 Yb  
98 Cf 99 Es 100 Fm 101 Md 102 No

Start | Pegasus Mail | Chemical En... | Periodic T... | Microsoft P... | Desktop \* | N | 10:09 AM

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | **Element Data**

### Element Data

#### Manganese, Mn

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
25	1.55	91 (2+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
54.94 g/mol	[Ar]3d <sup>5</sup> 4s <sup>2</sup>	(1) 717 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1509 kJ/mol
137 pm	<sup>55</sup> Mn	(3) 3248 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1246 °C	7.47 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
14.4 kJ/mol	2061 °C	26.3 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
219.7 kJ/mol	32 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

18  
8A  
2 He  
14 15 16 17  
4A 5A 6A 7A  
6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne  
14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar  
32 Ge 33 As 34 Se 35 Br 36 Kr  
50 Sn 51 Sb 52 Te 53 I 54 Xe  
82 Pb 83 Bi 84 Po 85 At 86 Rn  
114 Uuq 116 Uuh 118 Uuo  
56 Yb 67 Ho 68 Er 69 Tm 70 Yb  
98 Cf 99 Es 100 Fm 101 Md 102 No

Start | Pegasus Mail | Chemical En... | Periodic T... | Microsoft P... | Desktop \* | N | 10:10 AM

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | **Element Data**

### Element Data

#### Iron, Fe

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
26	1.83	82 (2+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
55.85 g/mol	[Ar]3d <sup>6</sup> 4s <sup>2</sup>	(1) 759 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1561 kJ/mol
124 pm	<sup>54</sup> Fe, <sup>56</sup> Fe, <sup>57</sup> Fe, <sup>58</sup> Fe	(3) 2957 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1538 °C	7.87 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
14.9 kJ/mol	2861 °C	25.1 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
351 kJ/mol	27.3 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

18  
8A  
2 He  
14 15 16 17  
4A 5A 6A 7A  
6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne  
14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar  
32 Ge 33 As 34 Se 35 Br 36 Kr  
50 Sn 51 Sb 52 Te 53 I 54 Xe  
82 Pb 83 Bi 84 Po 85 At 86 Rn  
114 Uuq 116 Uuh 118 Uuo  
56 Yb 67 Ho 68 Er 69 Tm 70 Yb  
98 Cf 99 Es 100 Fm 101 Md 102 No

Start | Pegasus... | Chem... | Period... | Microsof... | Desktop \* | N | 30:11 AM

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | **Element Data**

### Element Data

#### Cobalt, Co

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
27	1.88	64 (3+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
58.93 g/mol	[Ar]3d <sup>7</sup> 4s <sup>2</sup>	(1) 760 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1646 kJ/mol
125 pm	<sup>59</sup> Co	(3) 3232 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1495 °C	8.8 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
15.2 kJ/mol	2927 °C	24.8 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
382.4 kJ/mol	30 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

18  
8A  
2 He  
14 15 16 17  
4A 5A 6A 7A  
6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne  
14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar  
32 Ge 33 As 34 Se 35 Br 36 Kr  
50 Sn 51 Sb 52 Te 53 I 54 Xe  
82 Pb 83 Bi 84 Po 85 At 86 Rn  
114 Uuq 116 Uuh 118 Uuo  
56 Yb 67 Ho 68 Er 69 Tm 70 Yb  
98 Cf 99 Es 100 Fm 101 Md 102 No

Start | Pegasus... | Chem... | Period... | Microsof... | Desktop \* | N | 30:11 AM

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | **Element Data**

### Element Data

#### Nickel, Ni

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
28	1.91	78 (2+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
58.71 g/mol	[Ar]3d <sup>8</sup> 4s <sup>2</sup>	(1) 737 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1753 kJ/mol
125 pm	<sup>58</sup> Ni, <sup>60</sup> Ni, <sup>61</sup> Ni, <sup>62</sup> Ni, <sup>64</sup> Ni	(3) 3393 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1455 °C	8.91 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
17.6 kJ/mol	2913 °C	26.1 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
371.8 kJ/mol	29.9 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

18  
8A  
2 He  
14 15 16 17  
4A 5A 6A 7A  
6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne  
14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar  
32 Ge 33 As 34 Se 35 Br 36 Kr  
50 Sn 51 Sb 52 Te 53 I 54 Xe  
82 Pb 83 Bi 84 Po 85 At 86 Rn  
114 Uuq 116 Uuh 118 Uuo  
56 Yb 67 Ho 68 Er 69 Tm 70 Yb  
98 Cf 99 Es 100 Fm 101 Md 102 No

Start | Pegasus... | Chem... | Period... | Microsof... | Desktop \* | N | 10:12 AM

Periodic Table - Netscape

Periodic Table | Electron Configuration | Plot Data | **Element Data**

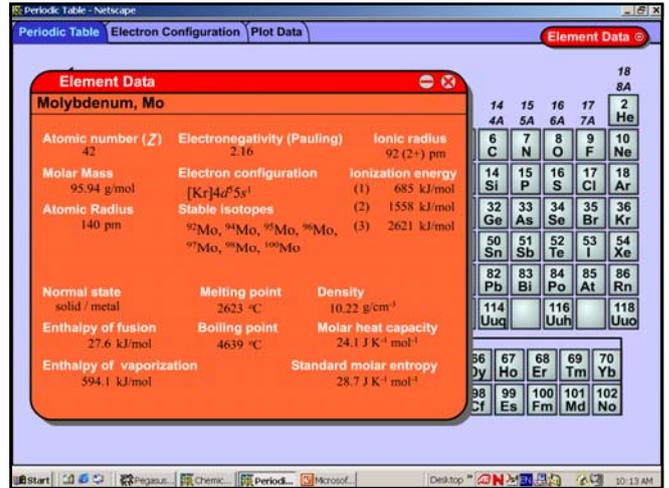
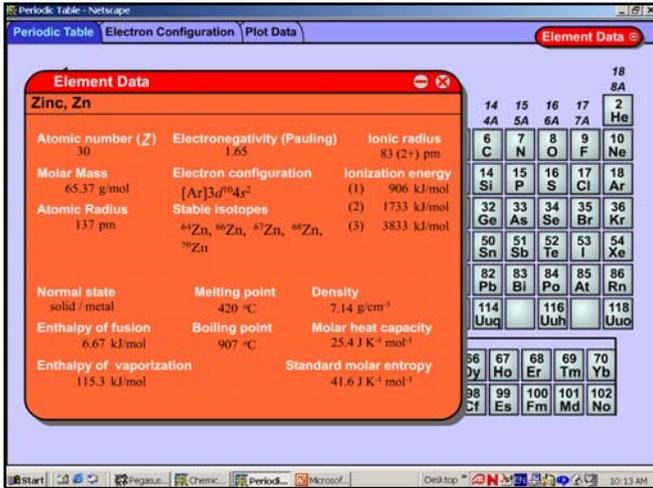
### Element Data

#### Copper, Cu

Atomic number (Z)	Electronegativity (Pauling)	Ionic radius
29	1.9	72 (2+) pm
Molar Mass	Electron configuration	Ionization energy
63.55 g/mol	[Ar]3d <sup>10</sup> 4s <sup>1</sup>	(1) 745 kJ/mol
Atomic Radius	Stable isotopes	(2) 1958 kJ/mol
128 pm	<sup>63</sup> Cu, <sup>65</sup> Cu	(3) 3554 kJ/mol
Normal state	Melting point	Density
solid / metal	1084 °C	8.93 g/cm <sup>3</sup>
Enthalpy of fusion	Boiling point	Molar heat capacity
13 kJ/mol	2562 °C	24.4 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
Enthalpy of vaporization	Standard molar entropy	
304.6 kJ/mol	33.2 J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>	

18  
8A  
2 He  
14 15 16 17  
4A 5A 6A 7A  
6 C 7 N 8 O 9 F 10 Ne  
14 Si 15 P 16 S 17 Cl 18 Ar  
32 Ge 33 As 34 Se 35 Br 36 Kr  
50 Sn 51 Sb 52 Te 53 I 54 Xe  
82 Pb 83 Bi 84 Po 85 At 86 Rn  
114 Uuq 116 Uuh 118 Uuo  
56 Yb 67 Ho 68 Er 69 Tm 70 Yb  
98 Cf 99 Es 100 Fm 101 Md 102 No

Start | Pegasus... | Chem... | Period... | Microsof... | Desktop \* | N | 10:12 AM

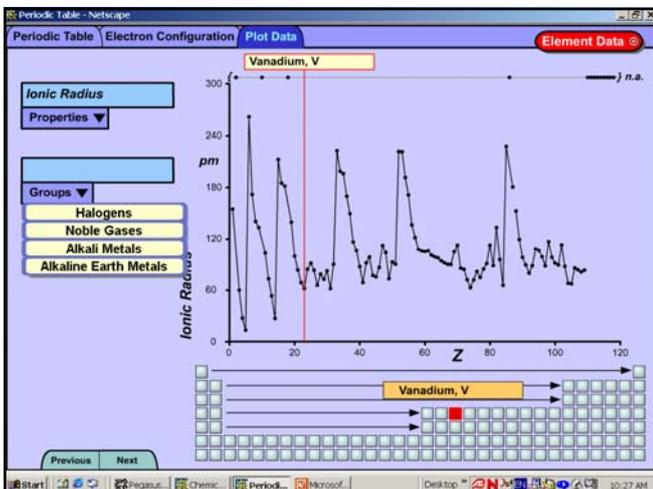
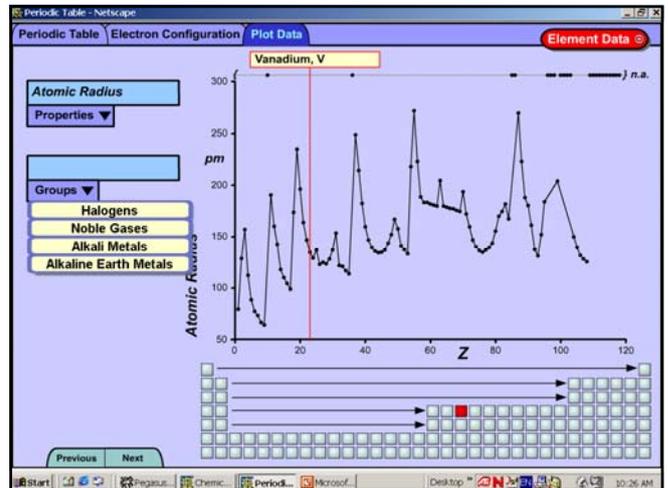


### Zusammenfassung der periodischen Eigenschaften der *d*-Blockelemente

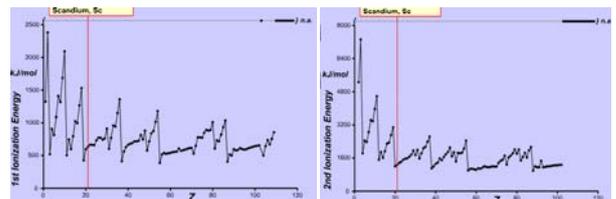
- Hohe Schmelz- und Siedepunkte (Ausnahme Zn)
- Geringe Schwankungen der Atomradien bzw. Ionenradien innerhalb der *3d*-Reihe. Ursachen:

Bedingt durch die Form der *d*-Orbitale stoßen sich *d*-Elektronen relativ wenig untereinander ab und ihre Elektronendichte ist in Kernnähe relativ gering. Daher schirmen *d*-Elektronen andere Elektronen schlecht vor der positiven Kernladung ab.

Innerhalb der *3d*-Reihe nimmt nun die Kernladung zu (steigende Ordnungszahl!) und die Radien nehmen anfänglich auch ab (Sc 161 pm, Ti 145 pm, V 132 pm, Cr 125 pm). Mit zunehmender Besetzung der *d*-Orbitale werden Elektron-Elektron-Abstoßungen zwischen *d*-Elektronen relevanter und die Radien nehmen wieder leicht zu. Insgesamt variieren sie aber wenig (→ Austauschbarkeit im Kristallgitter → Legierungen).



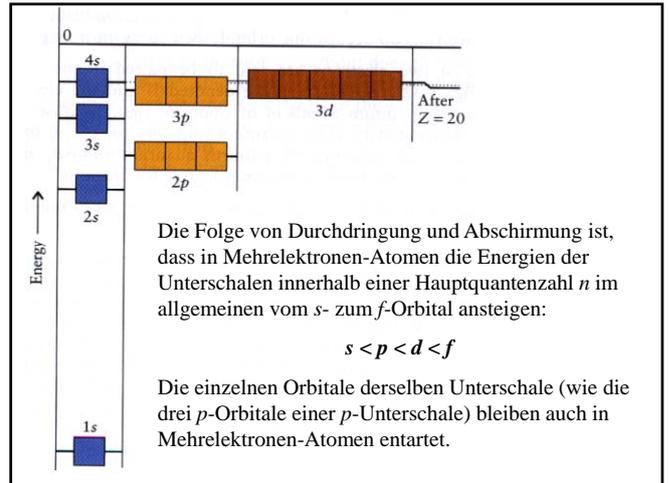
- Leichter Anstieg der 1., 2. und 3. Ionisierungsenergie innerhalb einer Periode
1. Ionisierungsenergie: V (650 kJ/mol) bis Zn (906 kJ/mol)
  2. Ionisierungsenergie: V (1414 kJ/mol) bis Zn (1733 kJ/mol)
  3. Ionisierungsenergie: V (2828 kJ/mol) bis Zn (3833 kJ/mol)



### Zur elektronischen Struktur von Übergangsmetallen und ihrer Ionen:

Anwendung des Aufbauprinzips des Periodensystems (Hund'sche Regel und Pauli-Verbot). Innerhalb einer Hauptquantenzahl ( $n$ ) gilt für Elemente mit  $n \geq 2$  und niedriger Ordnungszahl, dass die Orbitalenergien in folgender Reihe zunehmen:  $s < p < d < f$ .

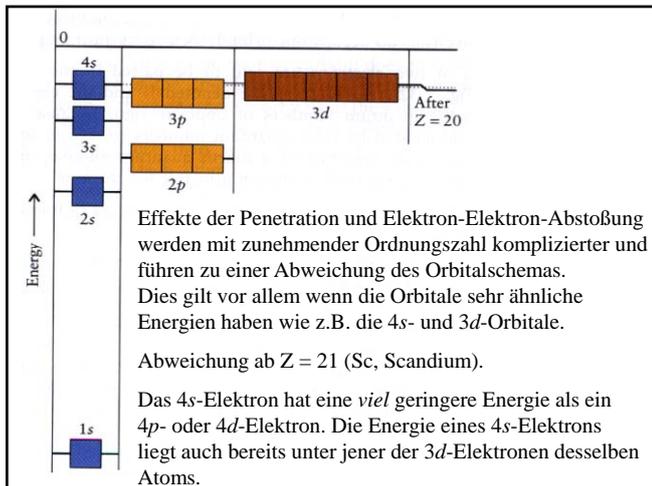
The image shows a periodic table with the transition metal block (groups 3-10) highlighted in blue. The title "Transition metals" is centered above the highlighted area.



Die Folge von Durchdringung und Abschirmung ist, dass in Mehrelektronen-Atomen die Energien der Unterschalen innerhalb einer Hauptquantenzahl  $n$  im allgemeinen vom  $s$ - zum  $f$ -Orbital ansteigen:

$$s < p < d < f$$

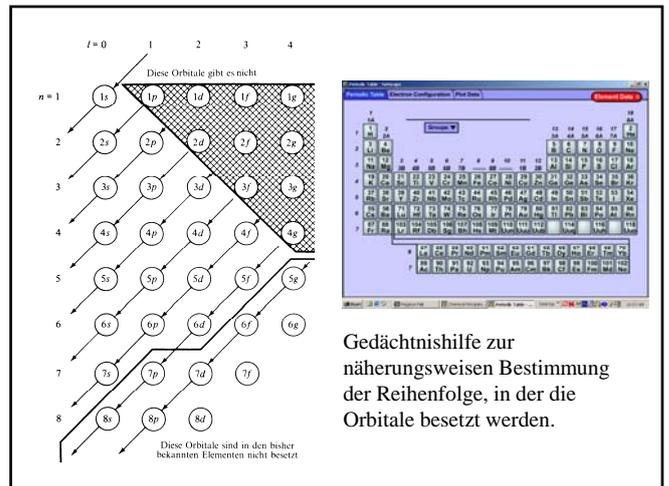
Die einzelnen Orbitale derselben Unterschale (wie die drei  $p$ -Orbitale einer  $p$ -Unterschale) bleiben auch in Mehrelektronen-Atomen entartet.



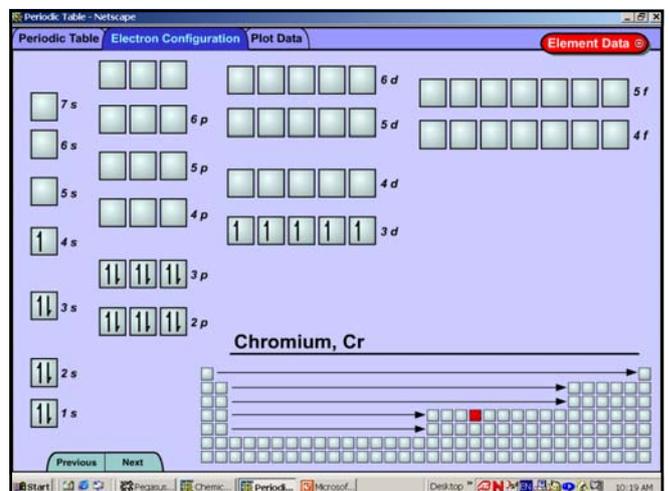
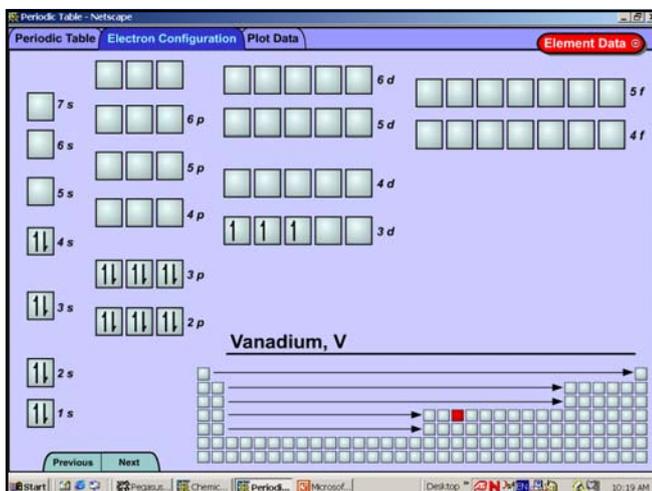
Effekte der Penetration und Elektron-Elektron-Abstoßung werden mit zunehmender Ordnungszahl komplizierter und führen zu einer Abweichung des Orbitalchemas. Dies gilt vor allem wenn die Orbitale sehr ähnliche Energien haben wie z.B. die 4s- und 3d-Orbitale.

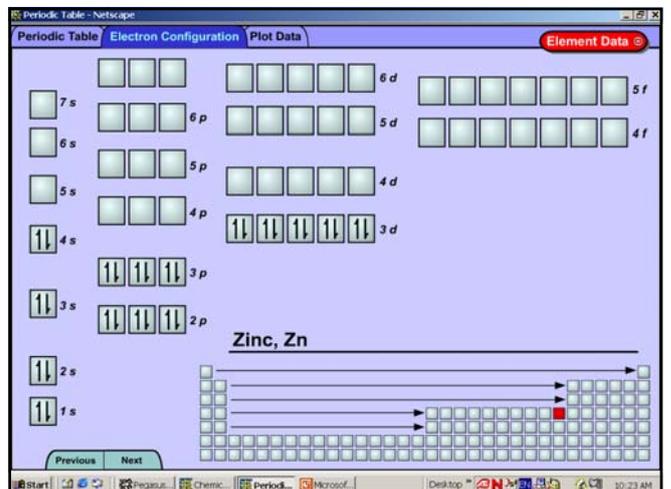
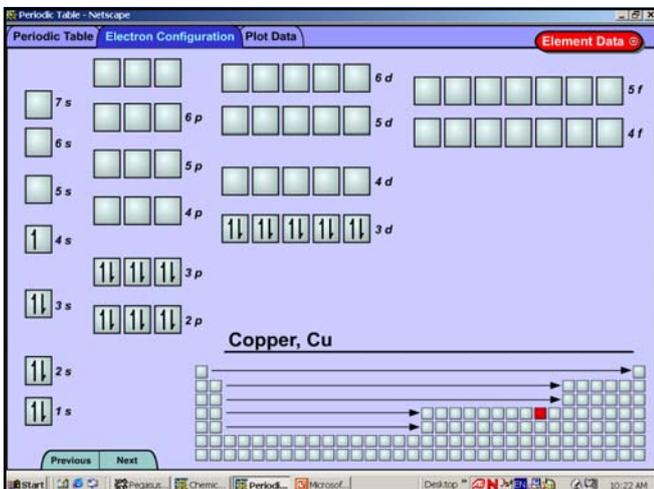
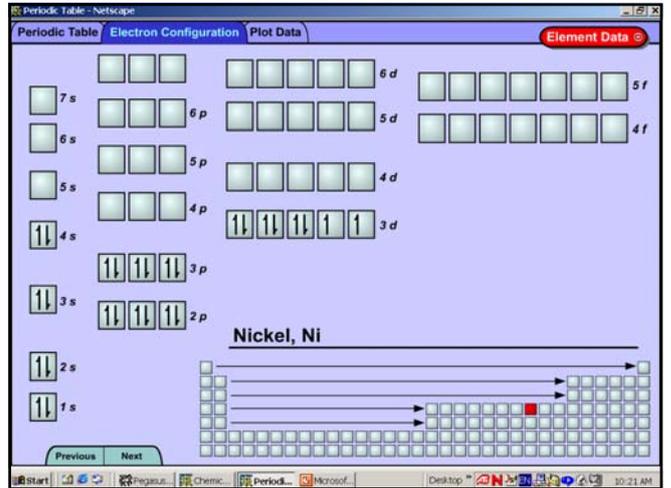
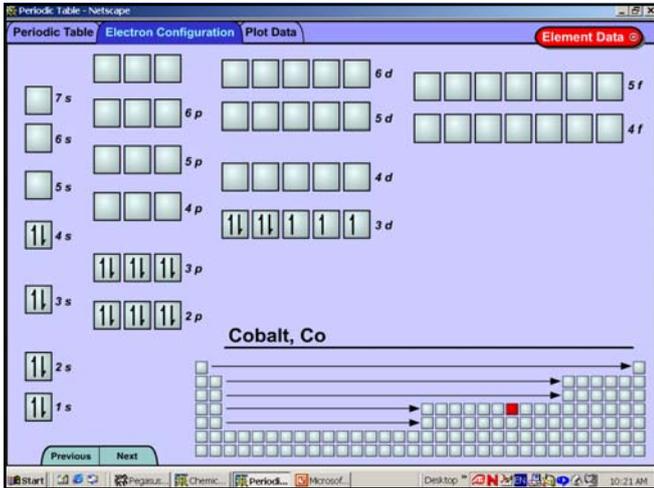
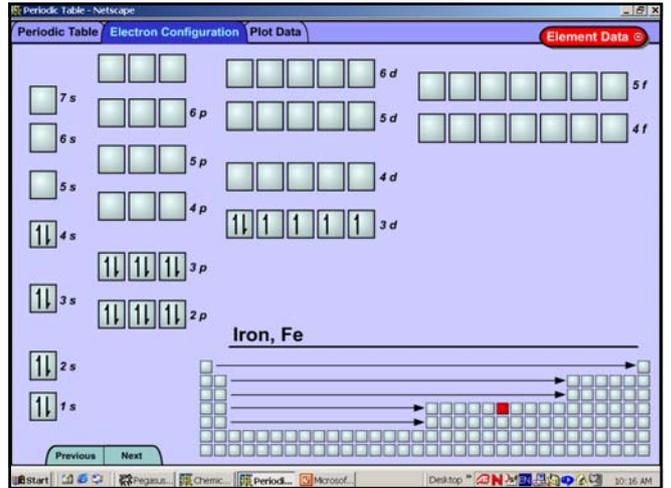
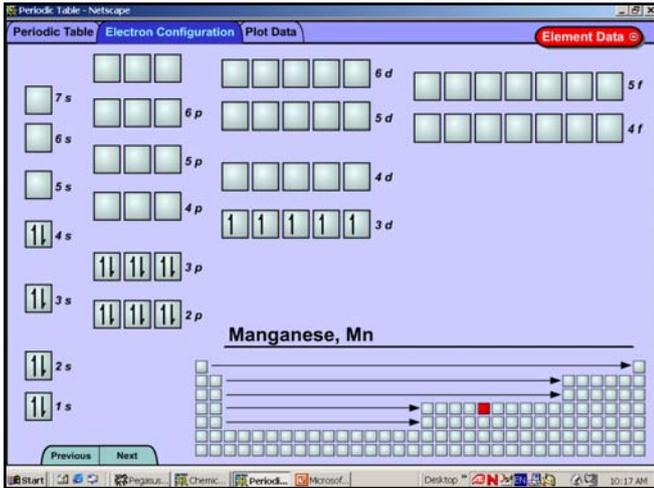
Abweichung ab  $Z = 21$  (Sc, Scandium).

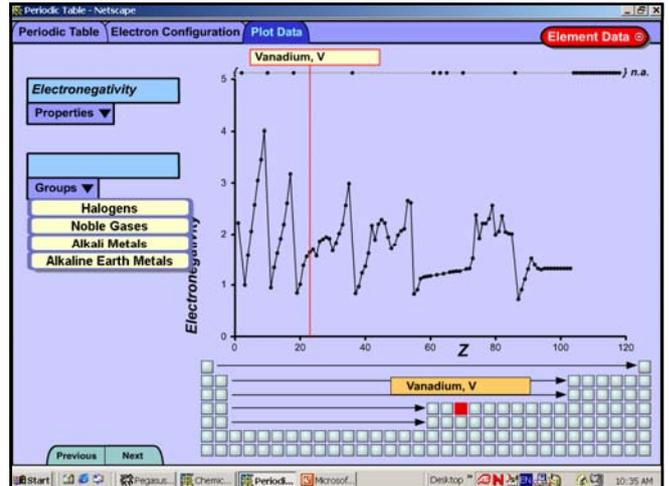
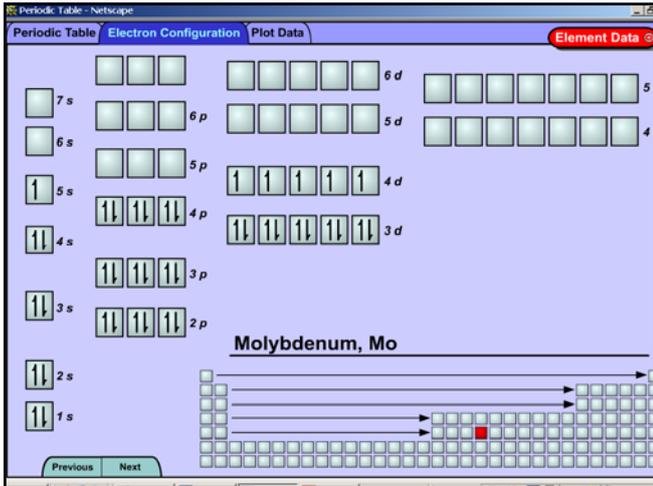
Das 4s-Elektron hat eine *viel* geringere Energie als ein 4p- oder 4d-Elektron. Die Energie eines 4s-Elektrons liegt auch bereits unter jener der 3d-Elektronen desselben Atoms.



Gedächtnishilfe zur näherungsweise Bestimmung der Reihenfolge, in der die Orbitale besetzt werden.







### Zusammenfassung der periodischen Eigenschaften der *d*-Blockelemente

- Halb- und vollgefüllte *d*-Schalen sind energetisch begünstigt (quantenmechanische Begründung).

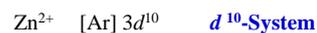
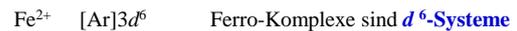
Beispiele:



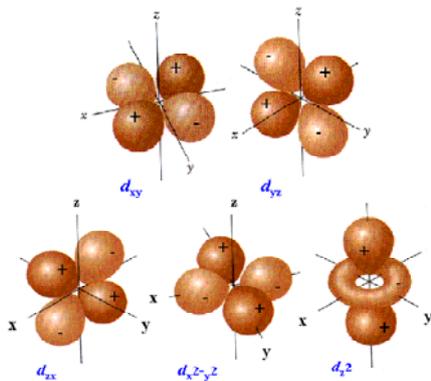
- Elektronegativität zeigt innerhalb der 3*d*-Reihe keine ausgeprägte Periodizität

Beispiele: EN(V) = 1,63; EN(Co) = 1,88;  
 EN(Ni) = 1,91; EN(Cu) = 1,9  
 EN(Zn) = 1,65

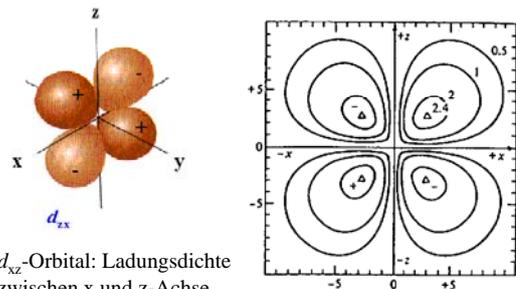
Beispiele für die Elektronenkonfiguration relevanter Ionen:



In der Chemie der Spurenelemente (Übergangsmetalle, *d*-Blockelemente) spielen Struktur und Besetzung der *d*-Orbitale eine zentrale Rolle!

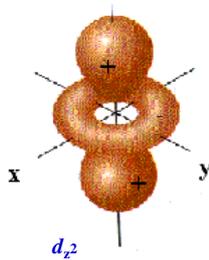


In der Chemie der Spurenelemente (Übergangsmetalle, *d*-Blockelemente) spielen Struktur und Besetzung der *d*-Orbitale eine zentrale Rolle!

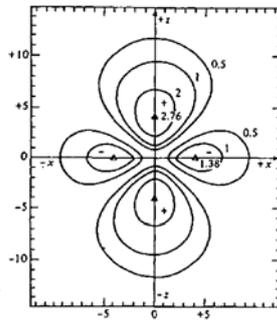


*d*<sub>xz</sub>-Orbital: Ladungsdichte zwischen x und z-Achse

In der Chemie der Spurenelemente (Übergangsmetalle, *d*-Blockelemente) spielen die Struktur und Besetzung der *d*-Orbitale eine zentrale Rolle!



Ladungsdichte in der *xy*-Ebene und entlang der *z*-Achse



Biochemical Nomenclature Committees - Netscape

**BIOCHEMICAL NOMENCLATURE COMMITTEES**

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY  
and  
INTERNATIONAL UNION OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY

IUPAC-IUBMB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN)

Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB)

<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/jcbn/>

Nomenklatur

$M^{n+}$  für freies Ion (z.B.  $Fe^{3+}$ )

$M(III)$  für komplexiertes Ion (z.B.  $Fe(III)$  im Porphyrin-Makrozyklus).

In biologischen Systemen liegen Übergangsmetalle hauptsächlich in

→ ionischer Form und in

→ Koordinationsverbindungen ("Komplexen") vor.

Beispiel aus der anorganischen Chemie: Werden die ionischen Verbindungen Kupfer(II)chlorid  $[CuCl_2(s)]$ , braun oder Kupfer(II)bromid  $[CuBr_2(s)]$ , schwarz in Wasser gelöst, sind die entstehenden Lösungen leicht bläulich gefärbt. Das Kupfer bildet mit dem Lösungsmittel Wasser eine **koordinative Verbindung**:

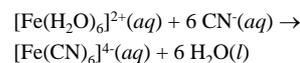
$[Cu(H_2O)_6]^{2+}$  ein **Komplex** aus Zentral-Ion (= Lewis-Säure) und Wassermolekülen (= Lewis-Base = Elektronenpaar-Donor).

Eine **koordinative Verbindung** ist definitionsgemäß die elektrisch neutrale Verbindung, inkludiert also im obigen Fall zwei Halogenid-Ionen:  $[Cu(H_2O)_6]Cl_2$ . Begriffe oftmals vermischt.

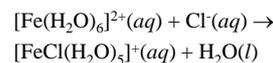
Ein Komplex entsteht aus Lewis-Säure (dem Metall-Ion) und einer Lewis-Base (= **Ligand**).

Wasser ist eine typische Lewis-Base und bildet daher mit den meisten *d*-Block Elementen in Lösung Aquo-Komplexe.

Stärkere Lewis-Basen (z.B. Cyanid) können Wasser aus der Koordinationssphäre verdrängen. Beispiel:



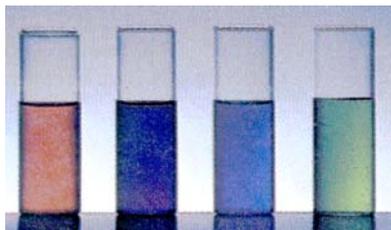
Die Verdrängung kann auch unvollständig sein:



Bildung von Hexacyanoferrat(II) Ionen durch Zugabe von KCN zu einer wässrigen Lösung von Eisen(II)sulfat

Die Liganden bilden die **Koordinationsphäre** um das Zentral-Ion. Ihre Zahl heißt **Koordinationszahl**.

Die Natur der Liganden und des Metalls bestimmen die (bio-)chemische Reaktivität und die physikalischen Eigenschaften (z.B. Farbe):



Wässrige Lösungen (*aq*) von  $[Fe(SCN)(H_2O)_5]^{2+}$ ,  $[Co(SCN)_4(H_2O)_2]^{2-}$ ,  $[Cu(NH_3)_4(H_2O)_2]^{2+}$ ,  $[CuBr_4]^{2-}$ .

**Tatsache:** Nicht die chemischen Elemente selbst unterlagen einer (biologischen) Evolution (außer Änderung der Bioverfügbarkeit), sondern ihre zum Teil hochkomplexen Bindungspartner (Liganden).

**Frage:** Aufgrund welcher Auslese Kriterien haben sich im Verlaufe der Evolution neben verfügbaren niedermolekularen Liganden (Phosphate, Sulfidschwefel, Wasser ( $H_2O$ ,  $OH^-$ ,  $O^{2-}$ )) bestimmte Koordinationspartner für Metallzentren etabliert?

Welche Liganden in Biomolekülen kommen in Frage?

## Komplexchemie I

### Thermodynamische Aspekte:

- ◆ **HSAB-Theorie**
- ◆ **Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe**
- ◆ **Chelat-Therapie**
- ◆ **pK<sub>a</sub>-Werte koordinierter Liganden**
- ◆ **Komplexgeometrie**
- ◆ **Redoxpotentiale**
- ◆ **Biologische Liganden**

## Komplexchemie I

### HSAB-Theorie

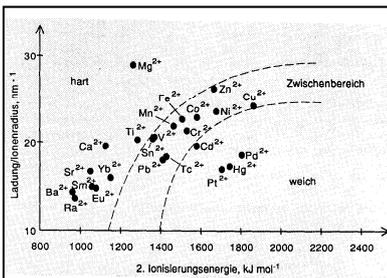
Sehr häufig erfolgt die Bindung von Metall-Ionen in der Biologie an Donorliganden nach der Theorie der harten und weichen Säuren und Basen (**HSAB**; hard-soft-acid-base)

Aussage: Es bilden sich stabile Komplexe, wenn sich "harte" Kationen mit "harten" Liganden und "weiche" Kationen mit "weichen" Liganden umgeben.

Metall-Kationen: Lewis-Säuren (Elektronenmangel-Verbindungen)

Liganden: Lewis-Basen (Elektronenpaar-Donoren)

Hintergrund: Unterschiedlich ausgeprägte Verschiebbarkeit von elektrischer Ladung in der Elektronenhülle eines Ions. Man differenziert zwischen wenig beeinflussbaren (polarisierbaren) "harten" und leicht polarisierbaren "weichen" Zentren.



Eine mögliche Quantifizierung des HSAB-Konzepts basiert auf der Korrelation des Verhältnisses Ladung/Ionenradius eines Metall-Dikations mit der Meßgröße 2. Ionisierungsenergie (Ionisierungsenergien nehmen entlang der Periode von links nach rechts zu).

Ref.: Williams, R. J. P. (1990) *Coord. Chem. Rev.* **100**, 573.

### Weiche Metallionen und Liganden

Es sind dies große Spezies mit typischerweise leicht polarisierbaren Elektronenwolken. Sie „teilen“ sich Elektronendichte in einem viel größeren Ausmaß mit entsprechenden Bindungspartnern als harte Spezies.

Eine gleichsinnige Wechselwirkung im Sinne weich/weich ist also in großem Ausmaß eine Teilung bindender Elektronen (kovalenter Charakter) und führt zu einem scheinbar stabilen Komplex.

Typisch weiche Elektronenpaar-Donatoren sind vor allem **Thiolate (RS<sup>-</sup>)**, **Sulfide (S<sup>2-</sup>)**, **Thioether** und **Selenide**.

Beispiel: In der Röntgenstrukturanalyse wird ein Proteinkristall oftmals mit K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>-Lösung getränkt, um ein Schwermetallderivat herzustellen, das die Zuordnung der Phasen erleichtern soll. Pt(II)-Ionen binden bevorzugt an die exponierten weichen Liganden (also Sulfhydrylgruppen des Cysteins und an Thioetherbrücken des Methionins).

Als eine allgemeine Regel kann gelten, dass für ein weiches Metallion die Affinität eines Donoratoms in der folgenden Reihe abnimmt:

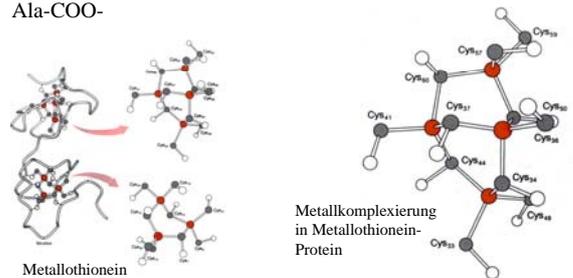


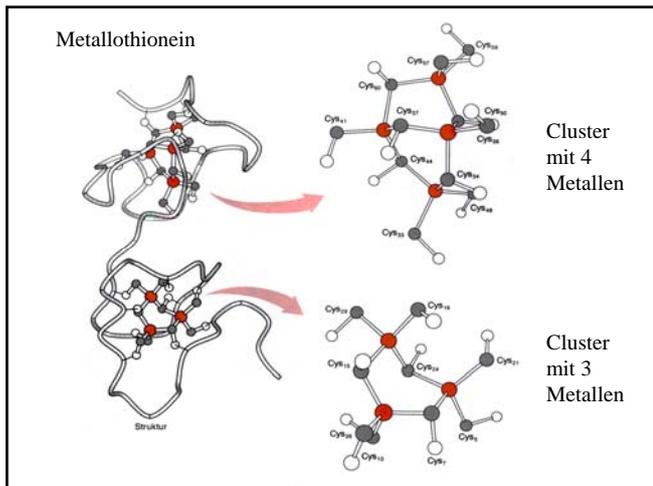
Beispiele: Cu<sup>+</sup> und I<sup>-</sup>, oder Hg<sup>2+</sup> und CH<sub>3</sub>S<sup>-</sup> bzw. die Wechselwirkung von Metallothionein-Proteinen mit Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> und Tl<sup>+</sup>

**Metallothioneine** sind eine Klasse kleiner Proteine, bei denen fast 30-35% ihrer Aminosäuren Cysteinreste sind. Funktion: z.B. Regulation der Kupferhomöostase der Zelle und Schutz der Zelle vor toxischen Auswirkungen von Metall-Ionen (Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> und Tl<sup>+</sup>)

Aminosäuresequenz eines Metallothionein-Proteins:

CH<sub>3</sub>CONH-Met Asp Pro Asn **Cys** Ser **Cys** Ala Thr Asp Gly Ser **Cys** Ala Gly Ser **Cys** Lys **Cys** Lys Gln **Cys** Lys **Cys** Thr Ser **Cys** Lys Lys Ser **Cys** **Cys** Ser **Cys** **Cys** Pro Val Gly **Cys** Ala Lys Ser Gln Gly **Cys** Ile **Cys** Lys Glu Ala Ser Asp Lys **Cys** Ser **Cys** **Cys** Ala-COO-





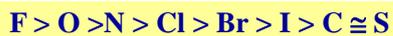
### Harte Metallionen und Liganden

Prinzipiell können alle Metall-Ionen in Biomolekülen als Lewis-Säuren (d.h. Elektronenmangelverbindungen) angesehen werden.

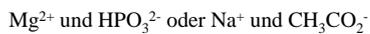
Harte Metallionen sind durch einen kleinen Ionenradius und/oder eine hohe Ladung charakterisiert und können nur geringe Elektronendichten an den Liganden abgeben.

Harte Liganden wiederum geben ebenso wenig Elektronendichte an Partner ab, sodass eine Kombination dieser beiden einfach durch elektrostatische Wechselwirkung zustande kommt. Eine gleichsinnige Wechselwirkung im Sinne hart/hart entspricht also mehr einer klassischen ionischen Bindung.

Als eine allgemeine Regel kann gelten, dass für ein hartes Metallion die Affinität eines Donoratoms in der folgenden Reihe abnimmt:

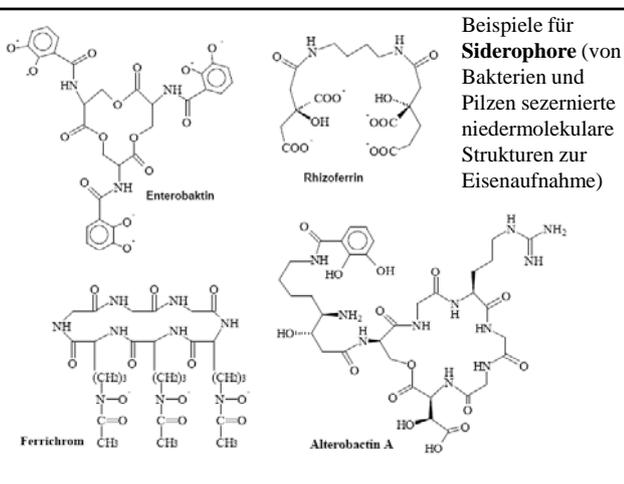
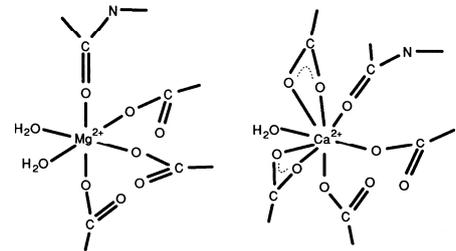


**Beispiele:** Harte Liganden sind z.B. das Fluorid-Anion oder Liganden mit Sauerstoff-Donatorzentren.



Zu den harten Metallionen zählen aber auch  $Fe^{3+}$ ,  $V^{3+}$ ,  $Mn^{3+}$ , die sich vor allem selektiv von kleinen harten Liganden umgeben, z.B. Alkoxidgruppen ( $RO^-$ , z.B. Tyrosinate), Hydroxamaten, und Catecholaten (siehe Siderophore)

**Beispiel:** In der glatten Muskulatur kommt das  $Ca^{2+}$ - und  $Mg^{2+}$  bindende Protein **Parvalbumin** vor. Je nachdem, ob es mit  $Mg^{2+}$  oder  $Ca^{2+}$  beladen ist, findet man eine unterschiedliche Komplexgeometrie. Immer sind aber harte Liganden (Carboxylat-, Carbonyl-Sauerstoff) an der Koordination beteiligt.



HSAB-Klassifizierung von Metall-Ionen und Liganden, die in der bioorganischen Chemie von Bedeutung sind

#### Metalle

##### Hart

$(H^+)$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Ga^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Tl^{3+}$

##### Grenzbereich

$Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$

##### Weich

$Cu^+$ ,  $Au^+$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$ ,  $Tl^+$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Pt^{4+}$ ,  $Hg^{2+}$

#### Liganden

##### Hart

$H_2O$ ,  $OH^-$ ,  $CH_3COO^-$ ,  $PO_4^{3-}$ ,  $ROPO_3^{2-}$ ,  $CO_3^{2-}$ ,  $NO_3^-$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Co^{3+}$ ,  $ROH$ ,  $R_2O$ ,  $(RO)_2PO_2^-$ ,  $NH_3$ ,  $RNH_2$ ,  $N_2H_4$ ,  $RO^-$ ,  $Cl^-$

##### Grenzbereich

$NO_2^-$ ,  $N_2$ ,  $SO_3^{2-}$ ,  $Br^-$ ,  $N_3^-$ , Anilin, Imidazol

##### Weich

$R_2S$ ,  $RS^-$ ,  $RSH$ ,  $(RS)_2PO_2^-$ ,  $SCN^-$ ,  $H^-$ ,  $R_3P$ ,  $CN^-$ ,  $RNC$ ,  $(RO)_2P(O)S^-$ ,  $CO$ ,  $R^-$

## Komplexchemie I

### Thermodynamische Aspekte

- ◆ HSAB-Theorie
- ◆ Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe

Chelatisierung bedeutet Koordination eines zentralen Metallatoms durch zwei oder mehr Donoratome eines einzelnen Liganden.

Der resultierende Metall-Chelatkomplex ist ungewöhnlich stabil  
Günstiger entropischer Faktor ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ) durch Freisetzung nicht-chelatierender Liganden – meist Wasser – aus der Koordinationssphäre des Metalls.

Beispiele:

Ethylendiamintetraacetat ( $H_2EDTA^{2-}$ )

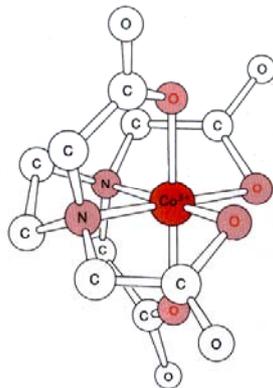
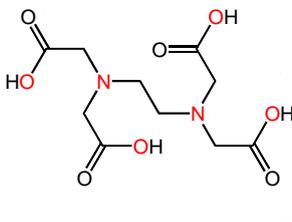


Porphyrin und Corrin in biologischen Systemen (Ausbildung thermodynamisch extrem stabiler Metall-Chelatkomplexe: Cytochrome, Chlorophyll, Vitamin B<sub>12</sub> usw.)

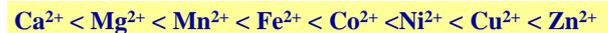
Protein als mehrzähliger Ligand!

Sechszähliger Ligand  
Ethylendiamintetraessigsäure  
( $H_4EDTA$ ) und

Struktur eines  $Co^{3+}$ -Komplexes  
von  $EDTA^{4-}$

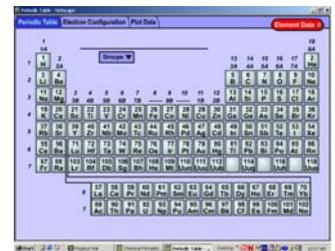


Bindungspräferenz zweiwertiger Metall-Ionen der ersten Übergangsreihe folgt der sog. Irving-Williams-Stabilitäts-Reihe:  
Für einen gegebene Liganden ändert sich die Stabilität von Metallkomplexen folgendermaßen:



Hintergrund:

Kleinere Ionenradien  
führen zu stärkeren  
Metall-Ligand-  
Bindungen



## Komplexchemie I

### Thermodynamische Aspekte

- ◆ HSAB-Theorie
- ◆ Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe
- ◆ Chelat-Therapie

Eine praktische Anwendung des HSAB-Konzeptes und des Chelat-Effekts zeigt sich bei der Therapie von **Schwermetallvergiftungen**:

Ursachen von Schwermetallvergiftungen:

- Mangelnde Ausscheidung
- Übermäßige Aufnahme (Vergiftung)

**Gegenmaßnahmen:**

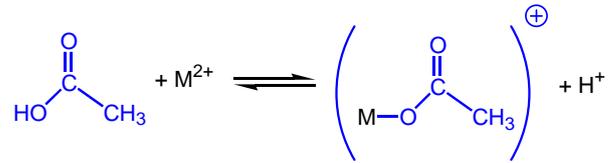
- Verabreichung von Antagonisten
- Chelattherapie



**pK<sub>a</sub>-Werte für ausgewählte Liganden mit und ohne Metall-Ionen**

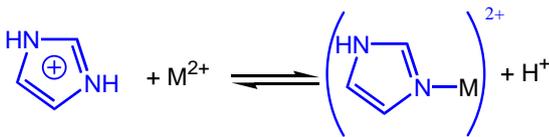
Ligand und Reaktion	Metall-Ion	pK <sub>a</sub> (25°C, 0,1 mol L <sup>-1</sup> )
$\text{H}_2\text{O} + \text{M}^{2+} \rightleftharpoons (\text{M}-\text{OH})^+ + \text{H}^+$	keines	14,0
	Ca <sup>2+</sup>	13,4
	Mn <sup>2+</sup>	11,1
	Cu <sup>2+</sup>	10,7
	Zn <sup>2+</sup>	10,0
$\text{NH}_3 + \text{M}^{2+} \rightleftharpoons (\text{M}-\text{NH}_2)^+ + \text{H}^+$	keines	35,0
	Co <sup>2+</sup>	32,9
	Cu <sup>2+</sup>	30,7
	Ni <sup>2+</sup>	32,2

**pK<sub>a</sub>-Werte für ausgewählte Liganden mit und ohne Metall-Ionen**



Metall-Ion	pK <sub>a</sub> (25°C, 0,1 mol L <sup>-1</sup> )
keines	4,7
Mg <sup>2+</sup>	4,2
Ca <sup>2+</sup>	4,2
Ni <sup>2+</sup>	4,0
Cu <sup>2+</sup>	3,0

**pK<sub>a</sub>-Werte für ausgewählte Liganden mit und ohne Metall-Ionen**



Metall-Ion	pK <sub>a</sub> (25°C, 0,1 mol L <sup>-1</sup> )
keines	7,0
Co <sup>2+</sup>	4,6
Ni <sup>2+</sup>	4,0
Cu <sup>2+</sup>	3,8

Koordiniertes Wasser wird sehr häufig an Metallzentren unter Bildung von Hydroxoliganden deprotoniert. Mehrere Zwischenstufen sind postuliert.

Hydrolysereaktionen von Fe(III) bei 25°C:

Reaktion	pK <sub>a</sub>
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+} \rightarrow [\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+} + \text{H}^+$	2,2
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+} \rightarrow [\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})_2]^+ + \text{H}^+$	3,5
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})_2]^+ \rightarrow [\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3] (s) + \text{H}^+$	6
$[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3] (s) \rightarrow [\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]^- + \text{H}^+$	10

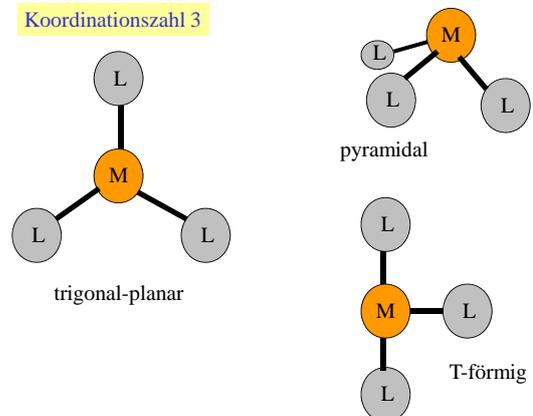
(Ursache für die geringe Bioverfügbarkeit von Eisen bei pH 7)

**Komplexchemie I**

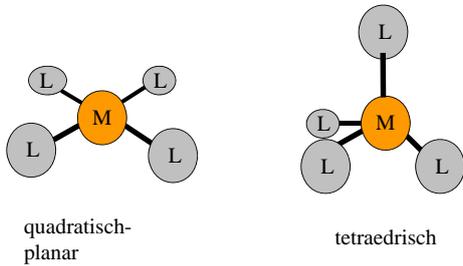
**Thermodynamische Aspekte:**

- ◆ HSAB-Theorie
- ◆ Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe
- ◆ Chelat-Therapie
- ◆ pK<sub>a</sub>-Werte koordinierter Liganden
- ◆ Komplexgeometrie

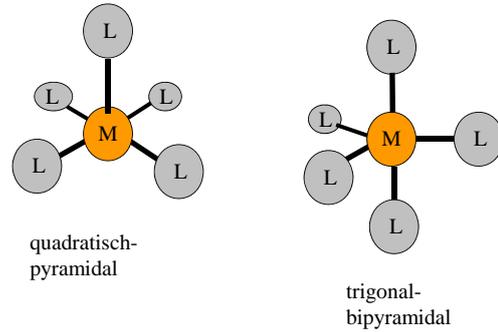
**Koordinationszahl 3**



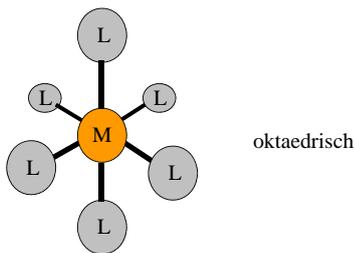
### Koordinationszahl 4



### Koordinationszahl 5



### Koordinationszahl 6



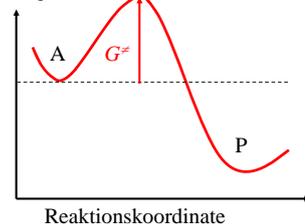
### Charakteristika von biologischen Koordinationsverbindungen

- **Metallzentren** in Metalloproteinen sind häufig **ungesättigt** in bezug auf die Liganden. Zur jeweiligen Koordinationszahl 4 (quadratisch-planar oder tetraedrisch) oder 6 (oktaedrisch) fehlt ein Ligand. Dies ist typisch für Metalloproteine mit Enzymaktivität (Substratbindung!). Dagegen entspricht z.B. in Elektronencarriern die Ligandenzahl typischerweise der Koordinationszahl.
- Häufig Abweichungen von der idealen Geometrie (Tetraeder oder Oktaederstruktur) aufgrund der räumlichen Einengung durch das Protein (= **Protein als strukturaufzwingendes Gerüst**)
- **Theorie vom entatischen Zustand** („gespannter Zustand des Proteingerüsts“): Das Enzym bildet im aktiven Zentrum die Geometrie des Übergangszustandes aus. Konsequenzen: Verringerung der Aktivierungsenergie (energetischer Effekt) und Einschränkung der Freiheitsgrade der Reaktionspartner (statistischer Effekt).

### Typische Koordinationsanordnungen von Metallen verschiedener Oxidationsstufen in Proteinen

Element	Bindungs-Beständigkeit	Zahl der Liganden	Art der Liganden	typische Geometrie
<b>Zn(II)</b>	hoch	3,4	His, Cys, (Glu)	verzerrt tetraedrisch
<b>Cu(I)</b>	hoch	3,4	Cys, His, Met	verzerrt tetraedrisch
<b>Cu(II)</b>	hoch	3,4	His, (Cys)	verzerrt quadratisch planar
<b>Fe(II), Ni(II), Co(II)</b>				
<b>Mg(II)</b>	niedrig	4-6	His, Glu, Asp	oktaedrisch, wenig verzerrt
<b>Fe(III)</b>	hoch	4-6	Glu, Asp, Cys, Tyr	oktaedrisch wenig verzerrt

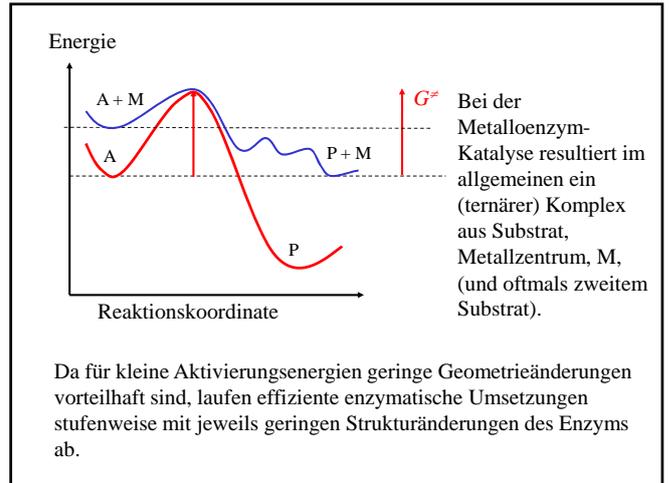
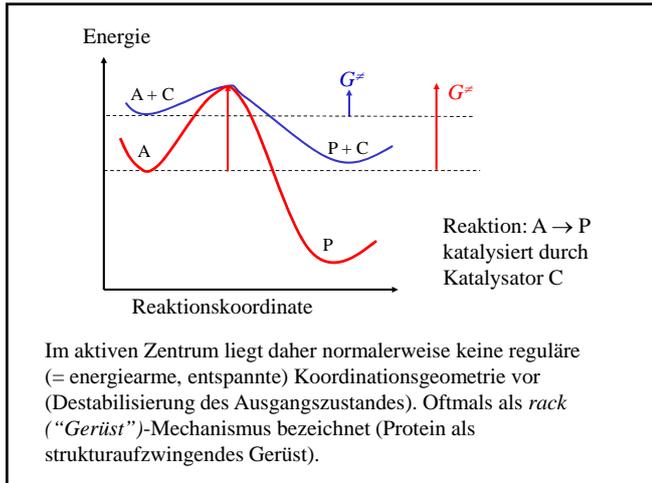
Energie



Reaktion: A → P

Enzyme beschleunigen eine biochemische Reaktion durch Verringerung der Aktivierungsenergie,  $G^\ddagger$ .

Der zu überwindende Übergangszustand wird so verändert, dass sein Erreichen vom Anfangszustand aus weniger energetischen Aufwand erfordert. Ein Enzym erreicht dies dadurch, dass es im aktiven Zentrum die Geometrie des energiereichen kritischen Übergangszustand weitgehend vorgebildet enthält (= "entatisch", d.h. gespannter Zustand)



Das **Protein** kann als **vielzähliger Chelatligand** mit koordinationsfähigen Aminosäureresten und/oder prosthetischer Gruppe (z.B. Häm) betrachtet werden. Es beeinflusst die Katalyse auf vielfältige Weise:

- **Kinetischer Effekt:** Fixierung des Metallions im Raum (Protein als Gerüst). Ausbildung eines ternären Komplexes aus Substrat, Metallzentrum und zweitem Reaktanten (Dreipunkthaftung). Einschränkung der Freiheitsgrade für Rotation und Translation (hohe „effektive Konzentration“).
- **Protein als Medium** mit bestimmten dielektrischen, (a)protischen und (un)polaren Eigenschaften.
- **Thermodynamischer Effekt:** Im katalytischen Zentrum wird die Geometrie des Übergangszustandes vorgebildet. Die dazu notwendige Energie ist auf viele chemische Bindungen aufgeteilt.

**Komplexchemie I**

**Thermodynamische Aspekte:**

- ◆ **HSAB-Theorie**
- ◆ **Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe**
- ◆ **Chelat-Therapie**
- ◆ **pK<sub>a</sub>-Werte koordinierter Liganden**
- ◆ **Komplexgeometrie**
- ◆ **Redoxpotentiale**

Änderungen des Liganden-Donoratoms oder der Stereochemie am Metallzentrum können große Unterschiede des jeweiligen Reduktionspotentials hervorrufen. Das Reduktionspotential eines Metalloproteins bestimmt wesentlich seine Reaktivität.

Redox-Reaktion	Standard-Reduktionspotential ( $E^{\circ}$ )
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-} + e^- \rightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	+ 0.36
$\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+} + e^- \rightarrow \text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$	+ 0.77
$\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+} + e^- \rightarrow \text{Fe}(\text{phen})_3^{2+}$	+ 1.14

(phen) = Phenanthrolin =

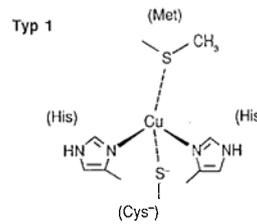
**Standard Reduktionspotentiale,  $E^{\circ}$ , von Eisenproteinen**

Komplex	Koordinationszahl	Typ	Fe(III)/Fe(II) $E^{\circ}$ (mV)
$\text{Fe}(\text{OH})_2^{3+}$	6	Aquokomplex	+770
Cytochrom $a_3$	6	Hämprotein	+390
Cytochrom $c$	6	Hämprotein	+250
Hämoglobin	6	Hämprotein	+170
Myoglobin	6	Hämprotein	+46
Lactoperoxidase	6	Hämprotein	-190
Adrenodoxin	4	Eisen-Schwefel-Protein	-270
Cytochrom P-450	6	Hämprotein	-400

**Beispiel: Regulation des Cu(II)/Cu(I)-Reduktionspotentials durch verschiedene Liganden-Donoratome und Koordinationsgeometrien:**

- Cu(I)**  $d^{10}$ -Ion: abgeschlossene  $d$ -Schale. Bevorzugt Vierfachkoordination mit tetraedischer oder Dreifachkoordination mit trigonaler Geometrie. Cupro, Cu(I), ist eine weiche Lewis-Säure und bevorzugt die Bindung an weiche Donoren ( $RS^-$ - oder  $R_2S$ -Liganden). Weiche Liganden in der Koordinationssphäre erniedrigen  $E^{\circ}$  für das Redoxpaar Cu(II)/Cu(I).
- Cu(II)**  $d^9$ -Ion: Bevorzugt quadratisch-planare Geometrie und N-hältige Liganden.
- Fazit:** Eine Ligandenumgebung, die zu einer tetraedrischen Geometrie führt, stabilisiert Cu(I) gegenüber Cu(II). Folglich ist Cupri, Cu(I), in dieser Geometrie ein besserer Elektronenakzeptor.

Beispiel aus der Biologie:



**Plastocyanin** (Elektronencarrier) im pflanzlichen und photosynthetischen Elektronentransport (sog. Typ 1 Cu-Zentrum; siehe Einheit Kupfer 1). Funktion: Elektronencarrier. Rascher Wechsel zwischen Cu(I) und Cu(II) ohne große Konformationsänderungen.

Thermodynamisch günstigste Struktur:

Kompromiss bezüglich Liganden (je 2 N und 2 S-Liganden) und der Struktur (**entatischer Zustand**): verzerrte Geometrie zwischen der tetraedischen und der planaren Vorzugs- (=Energiminimums) Konfiguration der beiden Oxidationszustände.

## Komplexchemie I

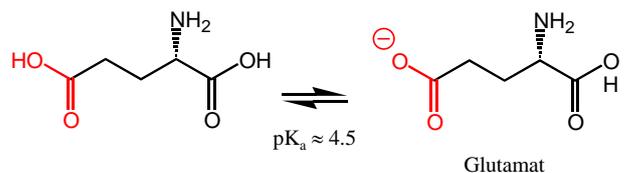
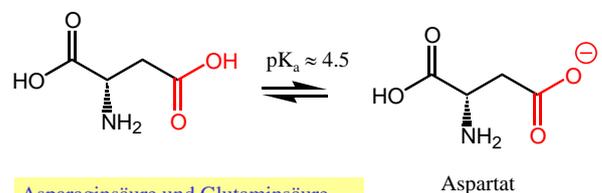
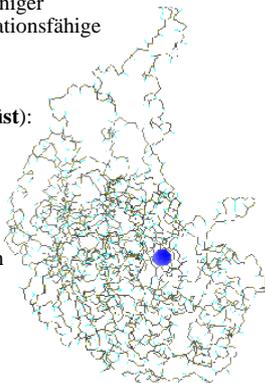
- ◆ **Eigenschaften der  $d$ -Block Elemente**
- ◆ **HSAB-Theorie**
- ◆ **Chelat-Effekt und die Irving-Williams-Reihe**
- ◆ **Chelat-Therapie**
- ◆  **$pK_a$ -Werte koordinierter Liganden**
- ◆ **Komplexgeometrie**
- ◆ **Redoxpotentiale**
- ◆ **Biologische Liganden**

## Biologische Liganden

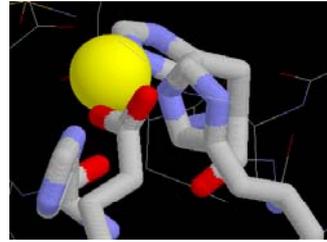
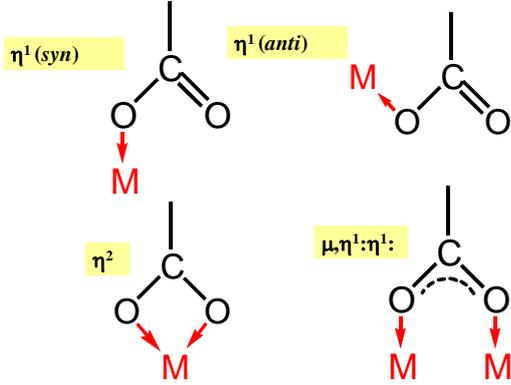
- Aminosäuren (Protein als Medium)
- Tetrapyrrol-Liganden
- Nucleobasen, Nukleotide und Nucleinsäuren
- Niedermolekulare Liganden

## Aminosäuren als biologische Liganden - Protein als Medium

- **Protein** fungiert als vielzähliger **Chelatligand** über koordinationsfähige Aminosäurereste
- Fixierung des Metallions im Raum (**Protein als Gerüst**): Festlegung der Koordinationsgeometrie
- **Protein als Medium**: Festlegung der Hydrophobizität des aktiven Zentrums (z.T. starke Abweichungen der  $pK_a$ -Werte der relevanten Aminosäuren von jenen der freien Aminosäuren)



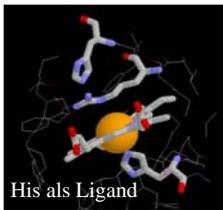
Carboxylate können als  $\eta^1-$ ,  $\eta^2-$  und als  $\mu, \eta^1: \eta^1$ -Liganden fungieren:



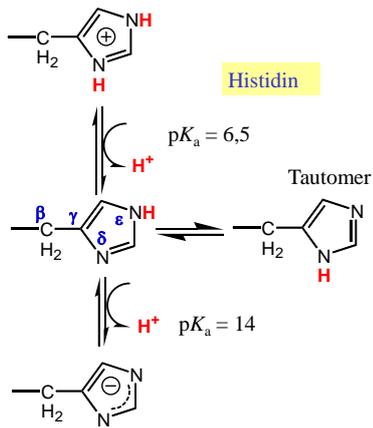
Katalysierte Reaktion:  
 $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$

Beispiel: Zinkkoordination in **Carboanhydrase**

Das dipositive Zink-Ion ist von drei neutralen Histidin-Resten koordiniert, die vierte Koordinationsstelle ist durch ein Wassermolekül besetzt, das über H-Brücken mit einem Threonin und dieses mit Glutamat ( $\eta^1$ -koordiniert) verbunden ist.



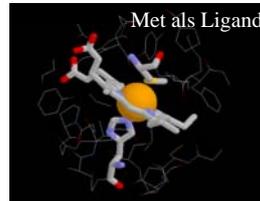
His als Ligand  
**Peroxidasen**



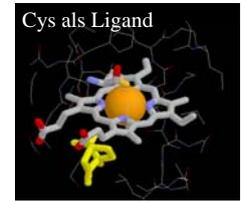
**Histidin**

**Methionin, Cystein und Selenocystein**

**Methionin (Met)**  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$   
**Cystein (Cys)**  $-\text{CH}_2-\text{SH} \rightarrow -\text{CH}_2-\text{S}^-$  ( $\text{p}K_a = 8,5$ )  
**Selenocystein**  $-\text{CH}_2-\text{SeH} \rightarrow -\text{CH}_2-\text{Se}^-$  ( $\text{p}K_a \approx 5$ )

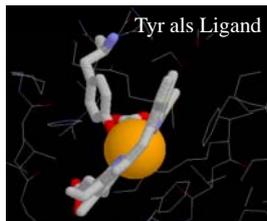
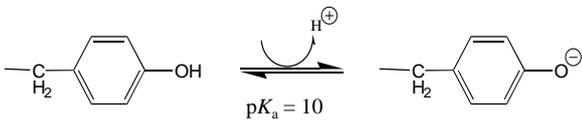


Met als Ligand  
**Cytochrom c**



Cys als Ligand  
**Cytochrom P450**

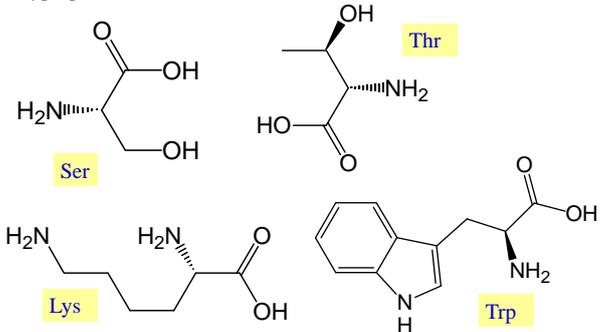
**Tyrosin**



Tyr als Ligand  
**Katalasen**

Die  $\text{p}K_a$ -Werte der angeführten Aminosäuren gelten für das Lösungsmittel Wasser! In aktiven Zentren können die entsprechenden Werte gravierend abweichen! Abhängigkeit der  $\text{p}K_a$ -Werte von der Temperatur, Ionenstärke und Mikroumgebung!

Geringere Bedeutung für die Koordination von Metallzentren haben Aminosäuren mit einfachen Hydroxyl- und Aminofunktionen wie etwa Serin, Threonin, Lysin oder Tryptophan:



### Klassifizierung der Aminosäuren nach dem HSAB-Prinzip

Harte Liganden: **Glu, Asp, Tyr, Ser, Thr**

Zwischenbereich: **His**

Weiche Liganden: **Cys, Met**

**Die Affinität von Aminosäureresten zu bestimmten Oxidationsstufen von Metallen ist häufig sehr charakteristisch (bevorzugte Aminosäurereste/Metall-Ion Paare):**

<b>His</b>	Zn(II), Cu(II), Cu(I), Fe(II)
<b>Met</b>	Fe(II), Fe(III), Cu(I), Cu(II)
<b>Cys<sup>-</sup></b>	Zn(II), Cu(II), Cu(I), Fe(III), Fe(II), Mo(IV-VI), Ni(I-III)
<b>Tyr<sup>-</sup></b>	Fe(III)
<b>Glu<sup>-</sup>, Asp<sup>-</sup></b>	Fe(III), Mn(III), Fe(II), Zn(II), Mg(II), Ca(II)

Umgekehrt zeigen viele Oxidationsstufen verschiedener Metalle jeweils charakteristische Koordinationspräferenzen für bestimmte Aminosäurereste:

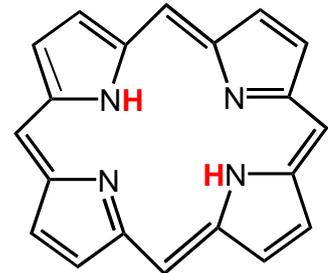
Element	Bindungs-Beständigkeit	Zahl der Liganden	Art der Liganden	typische GGeometrie
<b>Zn(II)</b>	hoch	3,4	His, Cys <sup>-</sup> , (Glu <sup>-</sup> )	verzerrt tetraedrisch
<b>Cu(I)</b>	hoch	3,4	Cys <sup>-</sup> , His, Met	verzerrt tetraedrisch
<b>Cu(II)</b>	hoch	3,4	His, (Cys <sup>-</sup> )	verzerrt quadratisch planar
<b>Fe(II), Ni(II), Co(II)</b>				
<b>Mg(II)</b>	niedrig	4-6	His, Glu <sup>-</sup> , Asp <sup>-</sup>	oktaedrisch, wenig verzerrt
<b>Fe(III)</b>	hoch	4-6	Glu <sup>-</sup> , Asp <sup>-</sup> , Cys <sup>-</sup> , Tyr	oktaedrisch wenig verzerrt

### Biologische Liganden

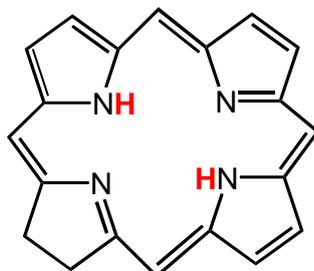
- Aminosäuren (Protein als Medium)
- Tetrapyrrol-Liganden
- Nucleobasen, Nucleotide und Nucleinsäuren
- Niedermolekulare Liganden

Tetrapyrrol-Makrozyklen sind zumindest teilweise ungesättigte vierzählige Chelatliganden, die in deprotonierter Form Metall-Ionen fixieren können. Die wichtigsten Grundgerüste sind **Porphyrin, Chlorin** und **Corrin**.

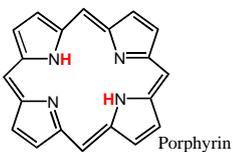
### Porphyrin



### Chlorin



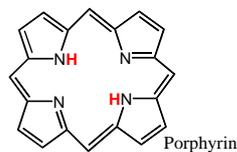
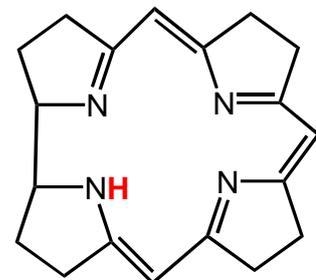
Chlorin: 2,3-Dihydro-porphyrin



Porphyrin

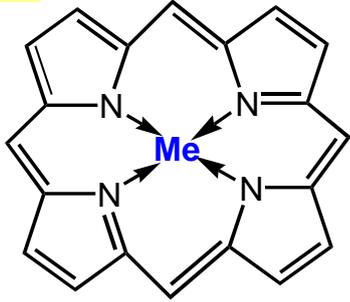
### Corrin

Corrin: Ein Ringglied weniger und nur teilkonjugiert



Porphyrin

### Metall-Porphyrin



Die **Häm**-Gruppierung besteht aus einem Eisenzentrum und einem substituierten Porphyrin-Liganden

**Hämin** ist Häm mit einem Chlorid-Ion substituiert (Summenformel  $C_{34}H_{32}N_4O_4 \cdot FeCl$ ). Es bildet längliche, dünne Plättchen oder charakteristisch abgeschrägte Prismen, die in Durchsicht braun, bei Auflicht stahlblau glänzend erscheinen. Hämine sind in Wasser und verdünnten Säuren unlöslich, in starken Basen dagegen löslich.



**Hämine** bilden in anorganischen Basen **Hämatine** ( $OH^-$  als Ligand anstelle von  $Cl^-$ ), in organischen Basen Hämi- bzw. Hämochrome. **Hämin** entsteht beim sogenannten Teichmann-Test aus **Hämoglobin** beim Erhitzen mit Eisessig (gesättigt mit Kochsalz) zum **Nachweis von Blutspuren**.

**Hämin-Arginat** wird in Form eines Infusionslösungskonzentrats (*Normosang*®, Orphan Europe) zur Behandlung akuter Schübe verschiedener Formen der **Porphyrie** eingesetzt.

Porphyrien sind angeborene Bildungsstörungen der Häm-Gruppe, gekennzeichnet durch den teilweisen Ausfall von Enzymen, die die acht nacheinander folgende Schritte des Häm-Aufbaus katalysieren.

Müssen vermehrt Medikamente abgebaut werden, kommt es zu einem erhöhten Bedarf an **Cytochrom P450** (Abbau von Xenobiotika, siehe Spurenelement Eisen) und einer positiven Rückkopplung auf den Häm-Syntheseweg. Bei einer Störung des Synthesewegs aber führt die positive Rückkopplung zu einer Anreicherung von Zwischenstufen, die nicht mit der normalen Rate umgesetzt (weiterverarbeitet) werden können und ein Porphyrie-Schub entsteht (Porphyrinvorläufer sind toxisch für den Körper).

Hämin-Arginat besetzt die positive Rückkopplungsstelle im Syntheseweg (es suggeriert dem Körper, dass eine ausreichende Menge Häm vorhanden ist) und bewirkt eine Entkopplung der Rückkopplung.

Im Blut findet sich **Hämatin** nur unter pathologischen Bedingungen wie Hyperchromie infolge perniziöser Anämie, oder bei Phosgen-Vergiftung usw.

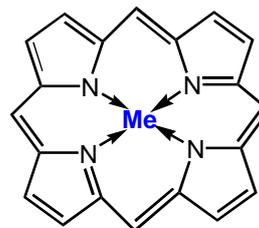
**Hämatin** ist ein schwarzes Pigment, das durch das Zusammentreffen von Hämoglobin und Salzsäure entsteht, was z. B. bei Magenblutungen vorkommt. Daraus folgt eine Färbung des Mageninhalts und es entsteht Teerstuhl. Als **Teerstuhl (Meläna)** bezeichnet man in der Medizin schwarz gefärbten Stuhl. Das Auftreten von frischem Blut im Stuhl bezeichnet man als Hämatochezie.

Bei Magengeschwüren oder Magenkrebs kann bei Erbrechen das Erbrochene ebenfalls schwarz sein (Kaffeesatzerebrechen = Erbrechen von Blut).

### Nobelpreise für Chemie

- 1915 Willstätter, R.: Struktur von Chlorophyll
- 1930 Fischer, H.: Struktur des Häms
- 1962 Kendrew, J. C. und Perutz, M. F.: Struktur von Myoglobin und Hämoglobin
- 1964 Crowfoot-Hodgkin, D.: Struktur von Vitamin  $B_{12}$
- 1965 Woodward, R. B.: Naturstoffsynthesen (Chlorophyll, Vitamin  $B_{12}$ )
- 1988 Deisenhofer, J., Huber, R., Michel, H.: Struktur des photosynthetischen Reaktionszentrums aus Bakterien

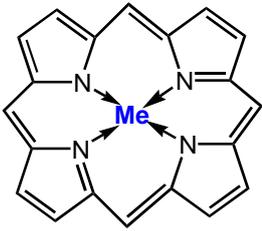
### Tetrapyrrol-Makrozyklen



Ungesättigte vierzählige Liganden, welche in deprotonierter Form Metallionen fixieren können

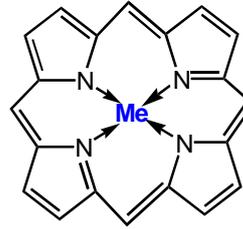
Nach Deprotonierung einfach (Corrin) oder zweifach (Porphyrin) negativ geladen → Bindung auch koordinativ labiler Metallionen. Es entstehen stabile Komplexe, da ein gleichzeitiger Bruch aller Metall-Ligand-Bindungen unwahrscheinlich ist.

### Tetrapyrrol-Makrozyklen



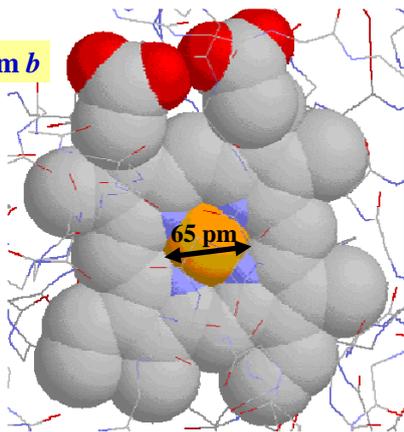
Ausgedehntes konjugiertes  $\pi$ -System (aromatisch)  $\rightarrow$  sehr beständige (ebene) Ringsysteme  $\rightarrow$  hohe thermische Stabilität (Sedimente, Kohle, Erdölfraktionen).  
 Bindungslängen (134-145 pm), Bindungswinkel ( $107-126^\circ$ ) sowie Torsionswinkel ( $<10^\circ$ )  $\rightarrow$  typisch für  $sp^2$ -hybridisierte Kohlenstoff- und Stickstoffzentren.

### Tetrapyrrol-Makrozyklen



Als Folge der umfassenden  $\pi$ -Konjugation intensive Absorptionen im sichtbaren Bereich des elektromagnetischen Spektrums („Pigmente des Lebens“).  
 Leichte Elektronenabgabe (Oxidation) und Aufnahme (Reduktion) unter Bildung von Radikalkationen und Radikalanionen (Elektronenpufferung und Speicherung).

### Häm b



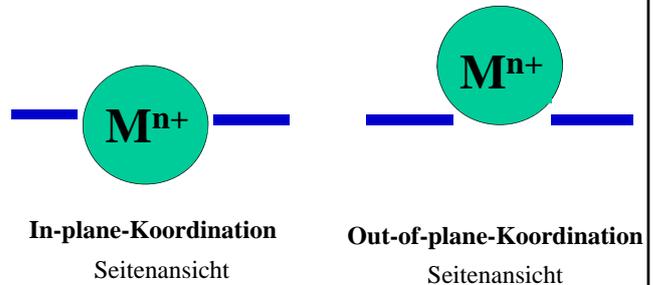
Makrozyklischer Ligand  $\rightarrow$  Starres System (konjugierte Doppelbindungen)  $\rightarrow$  Selektion in Bezug auf die Größe des zu komplexierenden Ions  $\rightarrow$  „kugelförmige“ Ionen mit Radius von 60-70 pm für „in-plane-Komplexe“

### Ionenradien und (biologische) Komplexierung von Metallzentren durch Tetrapyrrol-Liganden

Metall-Ion	Ionenradius (pm)	Eignung als Zentral-Ion in Tetrapyrrol-Makrozyklen
Be <sup>2+</sup>	45	zu klein
Mg <sup>2+</sup>	72	passend $\rightarrow$ Chlorophyll
Ca <sup>2+</sup>	100	zu groß
Al <sup>3+</sup>	53	relativ klein
Ga <sup>3+</sup>	62	Gallium(III)-Porphyrin-Komplexe im Erdöl, jedoch nicht in lebenden Organismen (seltenes Element)
In <sup>3+</sup>	80	relativ groß, selten
O=V <sup>2+</sup>	ca. 60 (nicht sphärisch)	Vanadylporphyrine relativ häufig in Erdölfraktionen,; nicht in Organismen

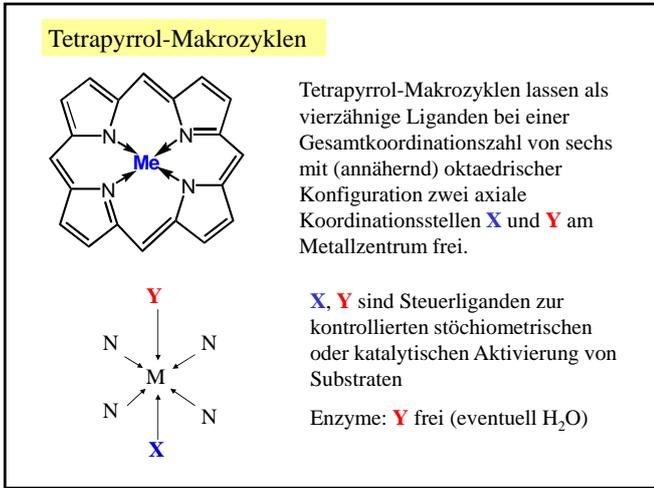
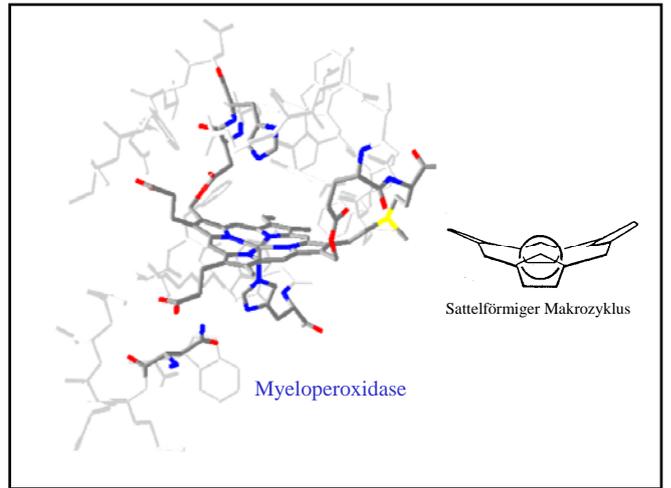
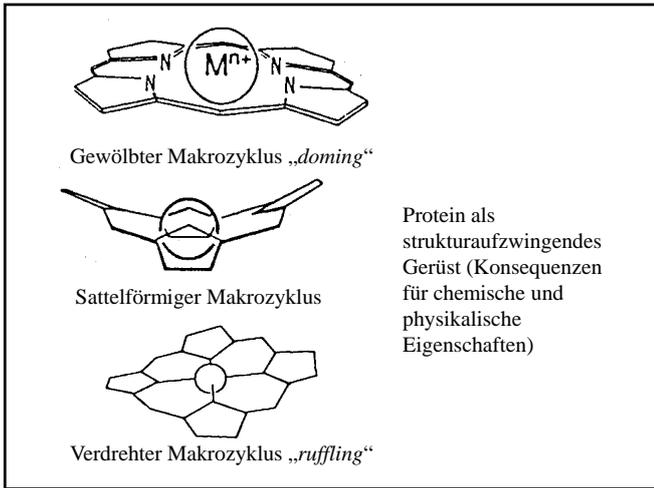
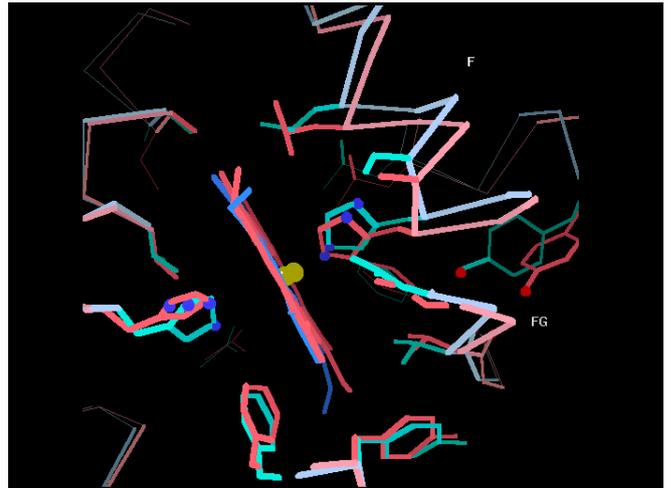
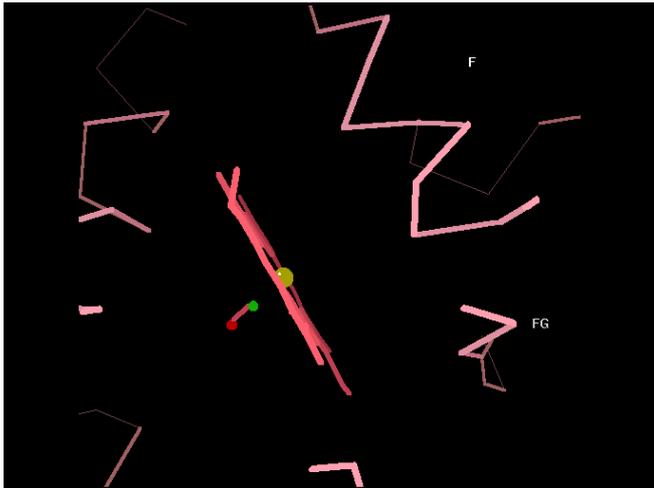
### Ionenradien und (biologische) Komplexierung von Metallzentren durch Tetrapyrrol-Liganden

Metall-Ion	Ionenradius (pm)	Eignung als Zentral-Ion in Tetrapyrrol-Makrozyklen
Mn <sup>2+</sup> (h.s)	83	zu groß
Mn <sup>3+</sup>	60	passend $\rightarrow$ Verwendung in synthet. Oxidationskatalysatoren
Fe <sup>2+</sup> (h.s.)	78	zu groß (out of plane)
Fe <sup>2+</sup> (l.s.)	61	relativ klein
Fe <sup>3+</sup> (h.s.)	65	passend
Fe <sup>3+</sup> (l.s.)	55	zu klein
Mittelwert Fe <sup>2+/3+</sup>	65	Hämsysteme!
Co <sup>2+</sup> (l.s.)	65	passend (Cobalamine)
Ni <sup>2+</sup>	69	passend (F430, Tunichlorin)
Cu <sup>2+</sup>	73	relativ groß; unbekannt



In-plane-Koordination  
Seitenansicht

Out-of-plane-Koordination  
Seitenansicht



Notes: (September 17, 2002) We have been informed that the University of Leeds no longer supports the PROMISE database. While the status of the original site (and this mirror) is resolved, we will continue serving the pages and by request of the University of Leeds had deactivated all links to their machines. -- Jesús M. Castagnetto

Root

# PROMISE

The *Pro*sthetic groups and *Met*al ions in Protein Active Sites Database Version 2.0

Mirror of PROMISE @ Scripps Research Institute, USA

List of PROMISE entries

Search PROMISE using SRS browser

PROMISE - Disclaimer and Copyright Notice

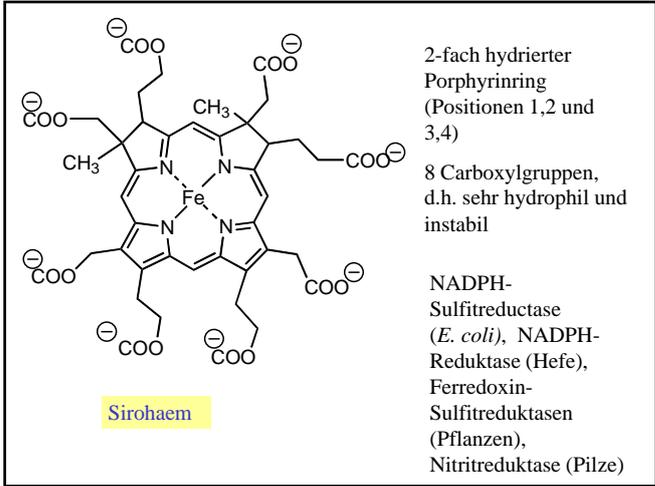
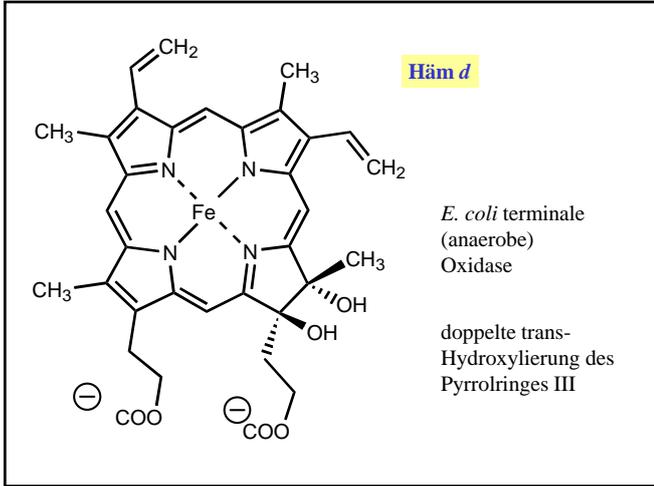
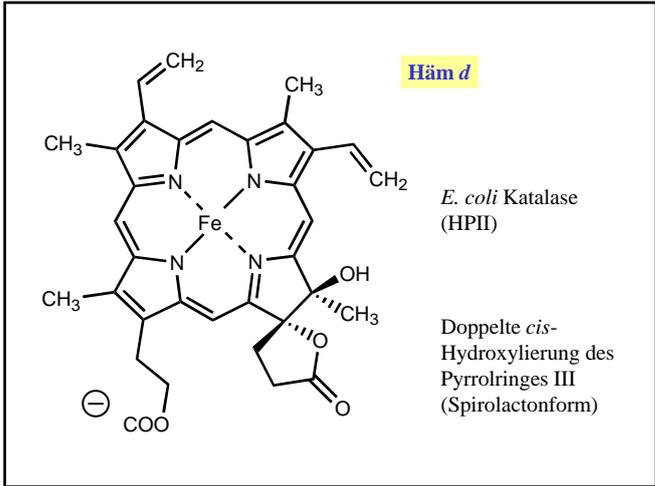
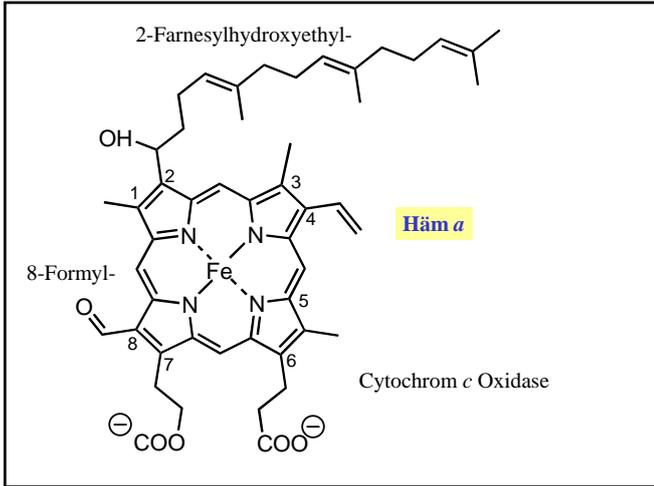
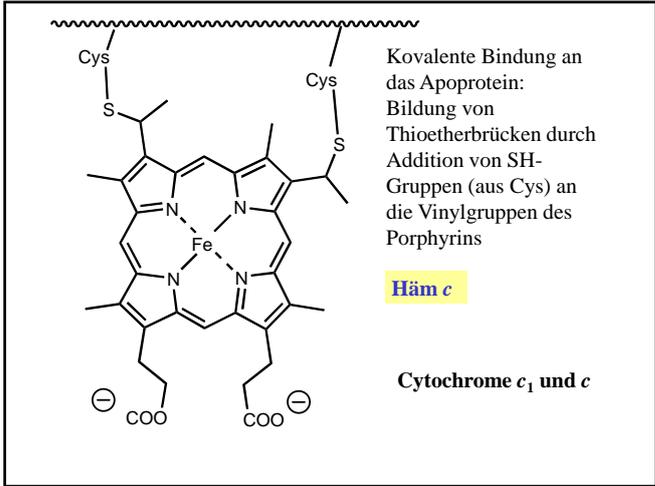
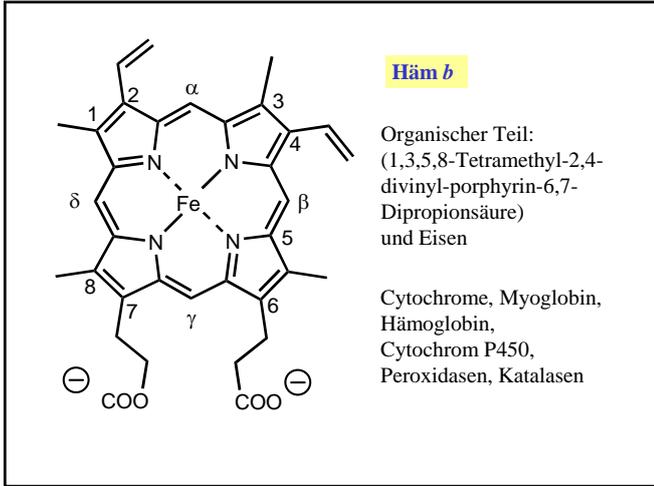
Feedback - send email to PROMISE authors

Papers on PROMISE

z.B.:

### Haem proteins

- Biosynthesis and metabolism of haem in metabolic pathway databases
- Haem proteins by function
- Haem proteins by haem iron coordination
- Haem proteins by haem type
- Haem proteins in most databases
- Haem proteins in PROMISE
- HET groups in PDB
- Haem proteins in 3D databases
- References

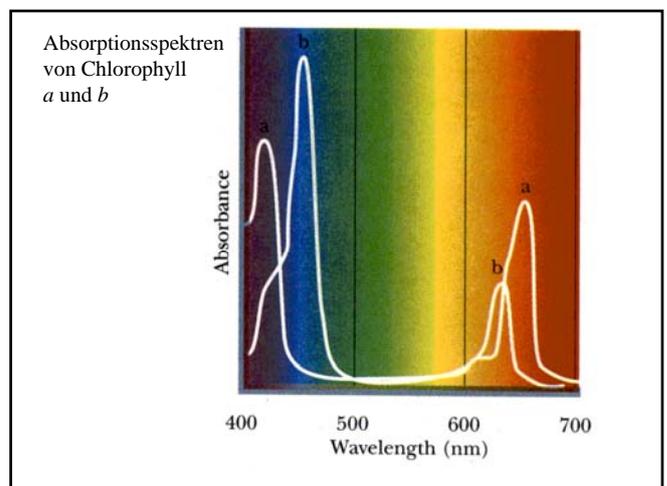
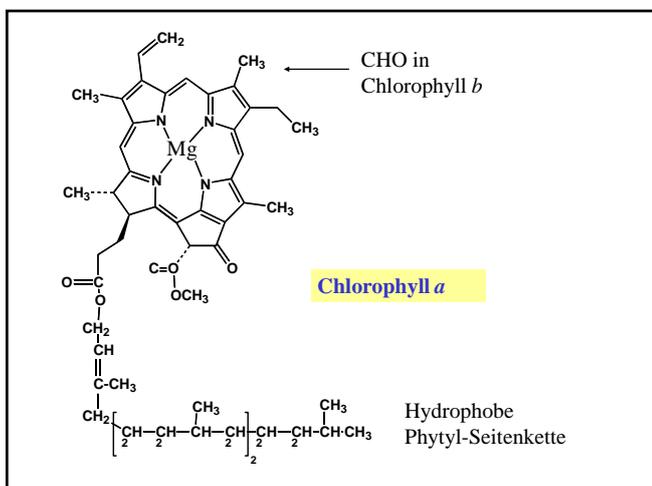
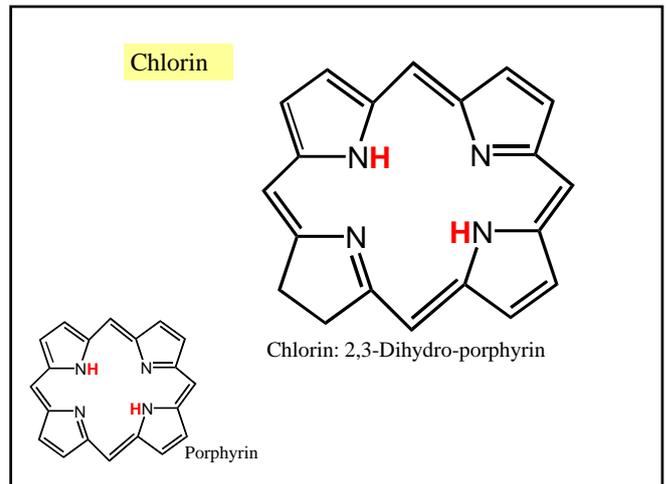
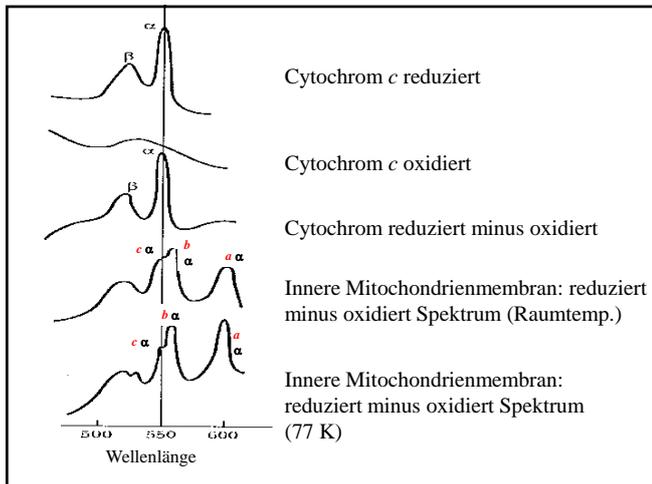
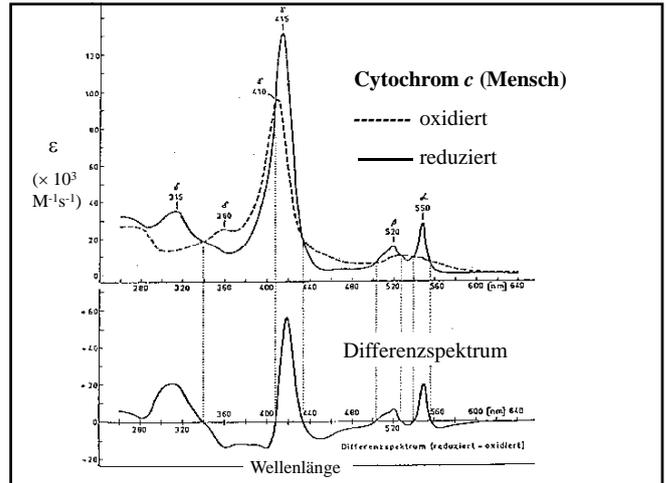


### Häm-Identifizierung in Metalloproteinen:

Spektroskopisch mittels der sog. Pyridin-Ferrohämochromogene Bildung durch Zugabe von 10-20% Pyridin (= Ligand) und 0,1 mol/l NaOH (Denaturierung) zum Häm oder Hämprotein. Wenn das Häm nicht kovalent gebunden ist, bildet sich das Pyridin-Addukt im Überstand. Präzipitiertes Protein wird abzentrifugiert. Nach Reduktion mit Dithionit (= Bildung des Ferro-Häms) erhält man ein charakteristisches Spektrum (→  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ - oder Soretbande).

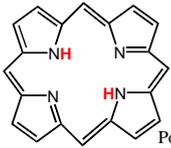
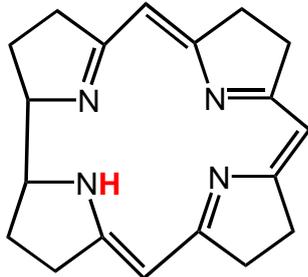
Die Identifizierung erfolgt entsprechend der Lage (Wellenlänge) der  $\alpha$ -Bande:

Häm <i>d</i>	615 nm
Häm <i>a</i>	587 nm
Häm <i>b</i>	557 nm
Sirohäm	557 nm
Häm <i>c</i> (Mensch)	550 nm

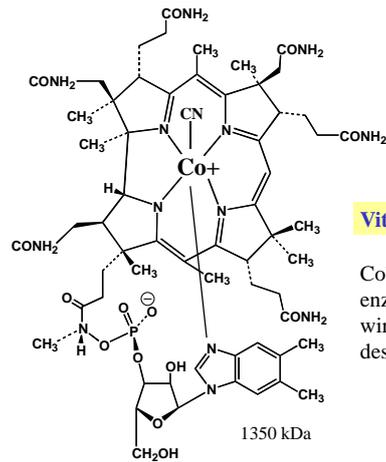


## Corrin

Corrin: Ein Ringglied weniger und nur teilkonjugiert



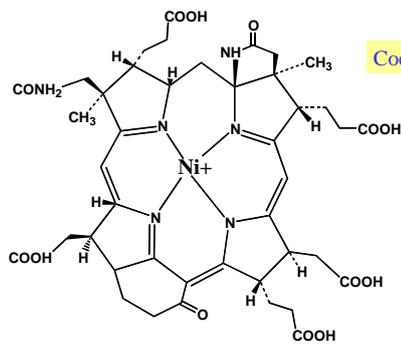
Porphyrin



## Vitamin B<sub>12</sub>

Cobalamine sind die enzymatisch wirksamen Formen des Vitamins B<sub>12</sub>

1350 kDa



## Coenzym F430

“Faktor 430”: nickelhaltiger porphinoider Komplex aus CH<sub>4</sub>-produzierenden Organismen. Nur zum Teil konjugiert.

“Katalysatoren der ersten Stunde” (relative Unabhängigkeit von der Funktion der Proteine)

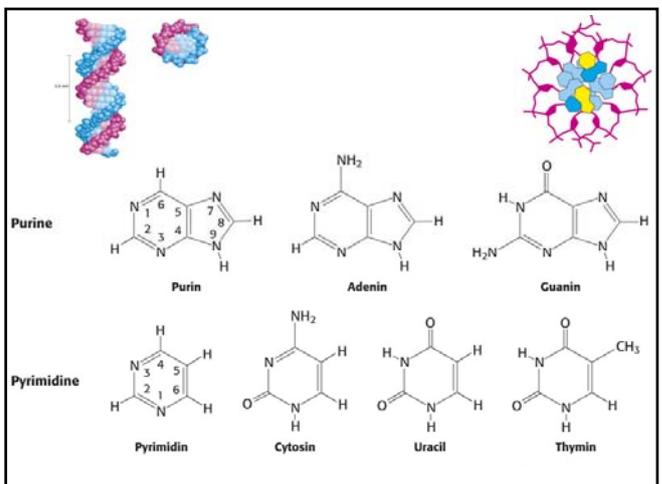
## Biologische Liganden

- Aminosäuren (Protein als Medium)
- Tetrapyrrol-Liganden
- Nucleobasen, Nukleotide und Nucleinsäuren
- Niedermolekulare Liganden

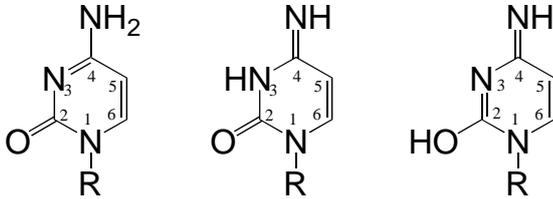
## Nucleobasen als Komplexligenanden

- Bildung, Replikation und Spaltung von RNA, DNA erfordern die Anwesenheit von Metallionen in enzymgebundener Form → z.B. Zn<sup>2+</sup>-haltige Proteine bzw. Enzyme.
- Strukturelle Stabilität (z.B. Doppelhelixanordnung) → Mg<sup>2+</sup> zur Ladungsneutralisation (Phosphatgruppen)
- Nucleobasen (freie Form, Nucleosid, Nucleotid) als ambidente Liganden: ein- oder mehrzählige Koordination an Imino-, Amino-, Oxo- oder Hydroxo-Funktionen.

Je nach Charakteristik des Koordinationszentrums (Atomart, Hybridisierung, Basizität, Chelat-Assistenz), äußeren Bedingungen (pH) sowie Größe und Charakter des Metallzentrums kann ein- und mehrzählige Koordination vorkommen.

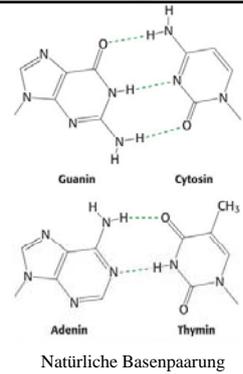


Ein wichtiger Aspekt liegt in der Möglichkeit, dass Nucleobasen in unterschiedlichen tautomeren Strukturen (**Keto-Enol-Tautomerie**) vorliegen können. Das Tautomeriegleichgewicht wird durch die Gegenwart von Metall-Ionen beeinflusst!



Tautomere des N(1)-substituierten Cytosins

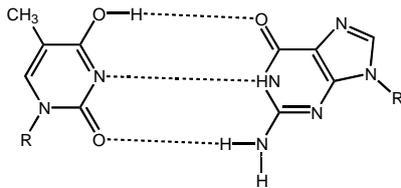
Die Anwesenheit von Metallkationen im Zellkern kann die für die natürliche DNA-Basenpaarungen erforderlichen Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen allein schon durch den Ladungseffekt soweit beeinflussen, dass die intermediäre Bildung eines falschen Tautomeren begünstigt wird.



Konsequenz: unnatürliche Basenpaarung durch Beeinflussung des **Tautomeriegleichgewichts**



Beispiel für unnatürliche Basenpaarung (mispairing). Bei ausbleibender Reparatur → mutagene und carcinogene Wirkung

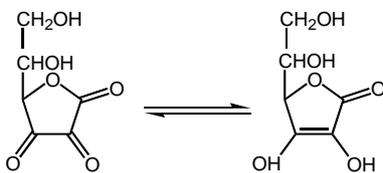


Misspairing zwischen „falschem“ Thymin-Tautomer und Guanin

Studien im Zusammenhang mit der cancerostatischen Wirkung von Metallverbindungen (z.B. Cisplatin) haben gezeigt, dass relativ hohe Spezifitäten für eine Koordination an bestimmte Sequenzen innerhalb der DNA-Doppelhelix vorliegen können → sequenzspezifische Modifikation → Erkennung und Spaltung von DNA (Tumorthherapie)

### Biologische Liganden

- Aminosäuren (Protein als Medium)
- Tetrapyrrol-Liganden
- Nucleobasen, Nukleotide und Nucleinsäuren
- Niedermolekulare Liganden



Dehydroascorbinsäure Ascorbinsäure (Vitamin C)

Ascorbat (Vitamin C) ist potentieller Chelatbildner für Eisen. Zudem beeinflusst es das Fe(II)/Fe(III)-Redoxgleichgewicht. Das potentiell komplexierende Reduktionsmittel Ascorbat (Vitamin C) fördert eine rasche Eisenaufnahme (während die weit verbreiteten Phosphate einer Resorption im Gastrointestinalbereich entgegenwirken können).

### Citrat $[-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{COO}^-)-\text{CH}_2-\text{COO}^-]$ ,

Hohe Konzentrationen *in vivo*: bis zu 100 mmol/l

Bildet Komplexe mit dem Eisen

Ungelöste Frage:

Transferrin transportiert im Blutkreislauf Eisen. In welcher Form wird Eisen nach der Nahrungsaufnahme dem Apotransferrin zugeführt ?

Im neutralen Bereich hat Fe(III) in Transferrin eine hohe Stabilitätskonstante, die jedoch mit sinkendem pH-Wert abnimmt. Ab etwa pH 5 vermag Citrat aus Transferrin Eisen herauszulösen.

**Siderophore:**

Kleine von Mikroorganismen oder Pflanzen an die Umgebung abgegebene Moleküle, die die spezifische Aufnahme eines Spurenelements (meist Eisen) erleichtern.

**Bleomycin:**

Ein Glykopeptid, das aus dem Actinomyceten *Streptomyces verticillus* isoliert wurde. Ein gegen Tumore verwendetes Antibiotikum. Bindet an die DNA und katalysiert mit Hilfe einer Sauerstoff-Redoxchemie, die mit seiner metallbindenden Polypeptidereinheit zusammenhängt, die Spaltung des Zuckerphosphat-Rückgrats.

