

Biochemie der Spurenelemente des Menschen

(772.309, 2 Std.)

Komplexchemie II,
Sauerstoffaktivierung

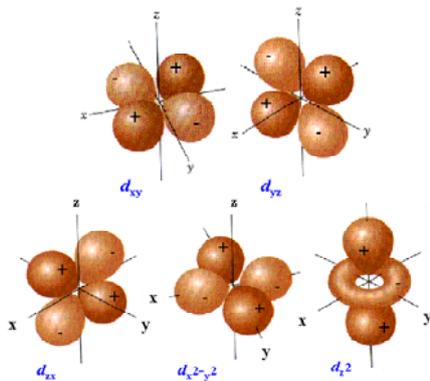
Komplexchemie II

- ◆ **Ligandenfeldtheorie**
- ◆ **Reaktionen koordinierter Liganden**
- ◆ **Kinetische Aspekte**
 - Ligandenaustauschreaktionen
 - Substitutionsreaktionen
 - Elektronenübertragungsreaktionen
- ◆ **Sauerstoff und teilreduzierte Sauerstoffspezies**

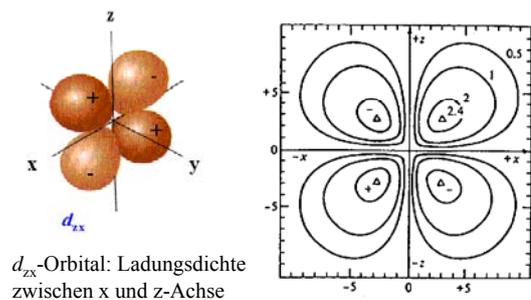
Ligandenfeldtheorie

- Annahme: Zwischen dem Metallion und den Liganden bestehen ausschließlich elektrostatische ("ionische") Wechselwirkungen.
- In einem isolierten, freien, kugelsymmetrischen Metall-Ion ("im Gaszustand") sind die fünf d -Orbitale energetisch gleichwertig (= entartet).

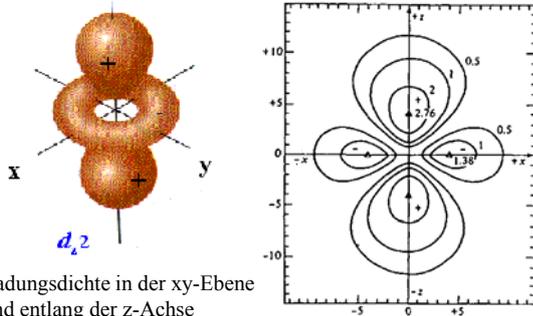
In der Chemie der Spurenelemente (Übergangsmetalle, d -Blockelemente) spielen die Struktur und Besetzung der d -Orbitale eine zentrale Rolle!



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

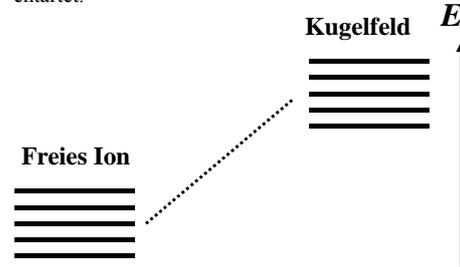


In der Chemie der Spurenelemente (Übergangsmetalle, *d*-Blockelemente) spielen die Struktur und Besetzung der *d*-Orbitale eine zentrale Rolle!



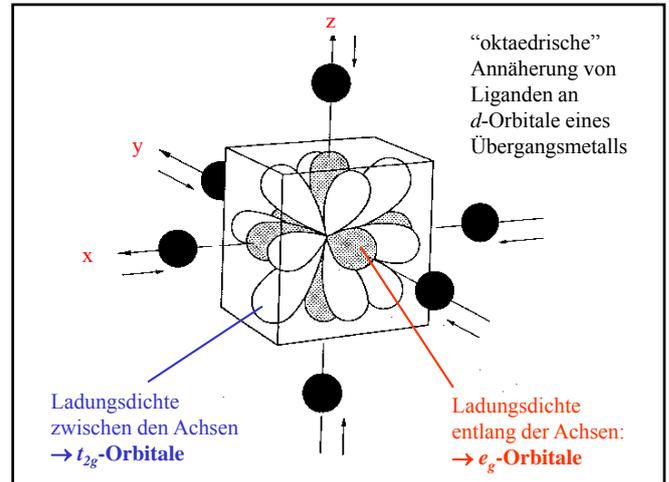
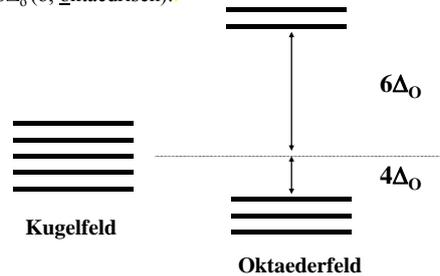
Ladungsdichte in der *xy*-Ebene und entlang der *z*-Achse

Wird ein Metall-Ion in ein (hypothetisches) kugelsymmetrisches Feld negativer Ladung gebracht, so tritt Abstoßung zwischen diesem negativen Feld und den Elektronen in den Orbitalen ein. Diese Abstoßung führt zu einer Erhöhung der Orbitalenergien, jedoch bleiben die fünf *d*-Orbitale weiterhin entartet.

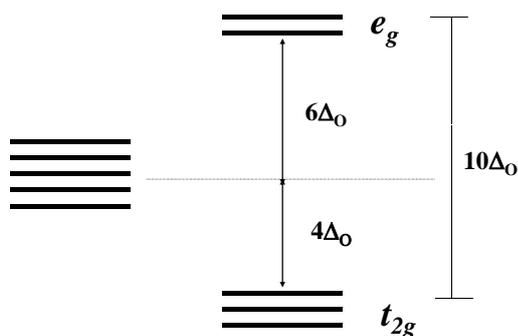


Aufspaltung der *d*-Orbitale in einem Oktaederfeld

Reale Liganden allerdings (z.B. Aminosäuren oder Tetrapyrrol-Liganden) bewirken, da deren Symmetrie wegen der gerichteten Anordnung der "punktförmigen" Ladungen geringer ist als die einer Kugel, eine Aufspaltung der *d*-Orbitale um $10\Delta_o$ (o, oktaedrisch):



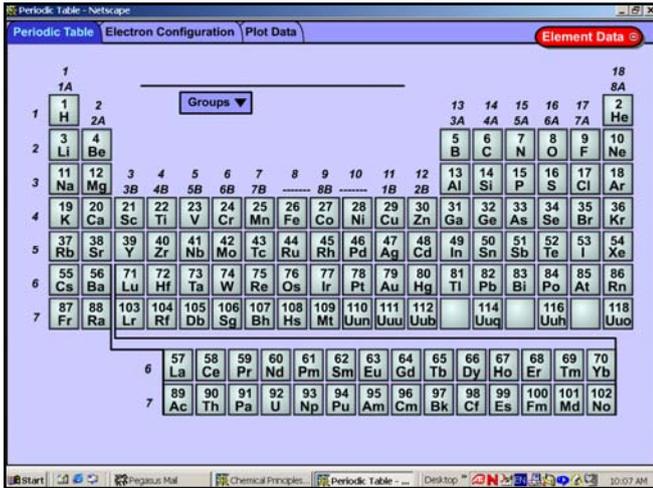
Aufspaltung der Energie der fünf entarteten *d*-Orbitale in einem oktaedrischen Feld



Satz von der "Erhaltung der Summe der Orbitalenergien" (des "Energieschwerpunktes"): Der Energieschwerpunkt bleibt beim Übergang vom Kugelfeld zum Oktaederfeld konstant, d.h. die Destabilisierung der beiden e_g -Orbitale wird durch die Stabilisierung der drei t_{2g} -Orbitale kompensiert.

Die ORBITALENERGIEDIFFERENZ zwischen t_{2g} - und e_g -Orbitalen beträgt definitionsgemäß $10\Delta_o$. Das heißt, die Energieänderung beträgt für jedes

e_g -Orbital	+ $6\Delta_o$
t_{2g} -Orbital	- $4\Delta_o$



Entsprechend dem Aufbauprinzip des Periodensystems gilt auch für *d*-Block-Metalle das **Pauliprinzip** und die **Hund'sche Regel**.

Pauli-Prinzip (Ausschließungsprinzip)

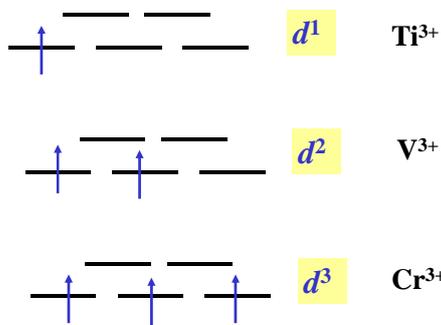
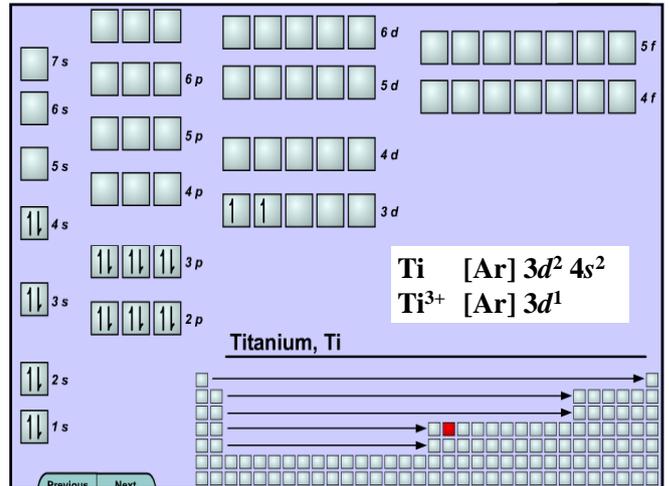
In einem Atom dürfen zwei Elektronen niemals in allen vier Quantenzahlen übereinstimmen. Das bedeutet, dass die Gesamtwellenfunktionen (einschließlich Spin) ihr Vorzeichen ändern müssen, wenn zwei Elektronen in dem System vertauscht werden (die Wellenfunktionen müssen antisymmetrisch sein). Dies bedeutet mit anderen Worten, dass zwei Elektronen, wenn sie im Spin übereinstimmen, unterschiedliche räumliche Wellenfunktionen haben, d.h. verschiedene Orbitale einnehmen müssen oder, dass, wenn sie dasselbe Orbital besetzen, ihre Spins gepaart sein müssen. In einem gegebenen Orbital, das durch *n*, *l* und *m_l* gekennzeichnet ist, können maximal zwei Elektronen mit entgegengesetztem Spin (mit *m_s* = +1/2 und *m_s* = -1/2) enthalten sein.

Hund'sche Regel der maximalen Multiplizität

Regel: Der Zustand mit dem größten Wert für *S* (= atomare Spinquantenzahl $S = \sum s_i$) besitzt die geringste Energie und liefert daher den Grundterm (Grundzustand). Eine derartige Anordnung der Elektronen mit einer maximalen Zahl paralleler Spins wird durch die **Austauschenergie** stabilisiert, die aus der im Vergleich zu gepaarten Elektronenspins günstigeren räumlichen Verteilung der Ladung resultiert.

Muss ein zweites Elektron in einem bereits besetzten Orbital untergebracht werden, muss die **Paarbildungsenergie P** überwunden werden. Die Paarbildungsenergie setzt sich folgendermaßen zusammen:

- (i) **Coulomb'sche Abstoßung** zwischen den beiden Elektronen; (etwa 60 – 115 kJ/mol). Sie ist innerhalb der 3*d*-Reihe konstant.
- (ii) **Verlust an Austauschenergie** (Grundlage der Regel von Hund!), der eintritt, wenn 2 Elektronen mit parallelem Spin gezwungen werden, antiparallele Spinzustände einzunehmen (100 -250 kJ mol⁻¹)



Elektronenkonfiguration von Übergangsmetall-Kationen im oktaedrischen Feld

Im Zusammenhang mit der sukzessiven Besetzung der *d*-Orbitale sind zwei Energiebeiträge relevant:

- A. Orbitalenergie10Δ_o
- B. Spinpaarungsenergie bzw. P
Paarbildungsenergie

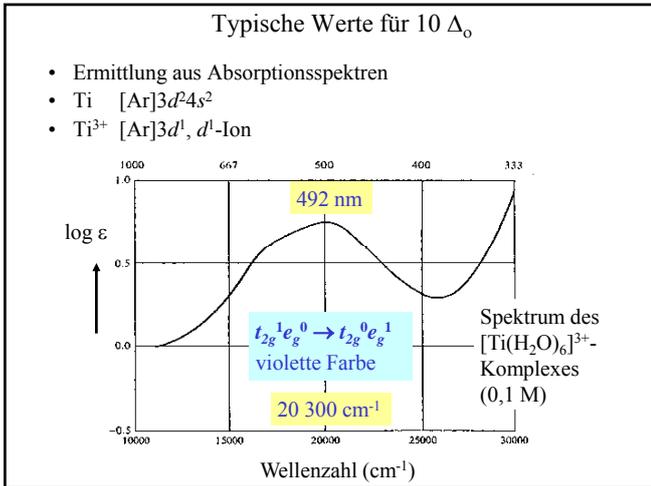
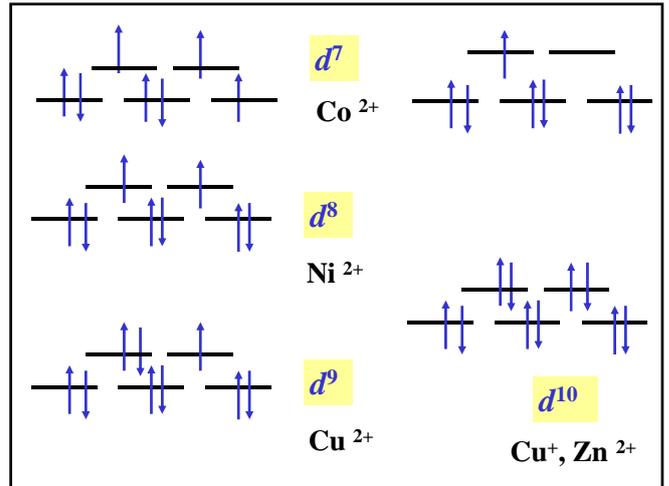
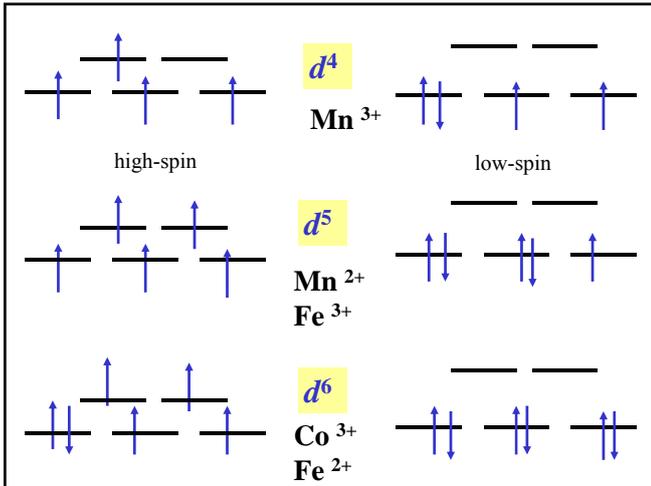
ab *d*⁴ zwei Grenzfälle:

Schwaches Ligandenfeld

$10 \Delta_o < P \rightarrow$ high-spin Konfiguration

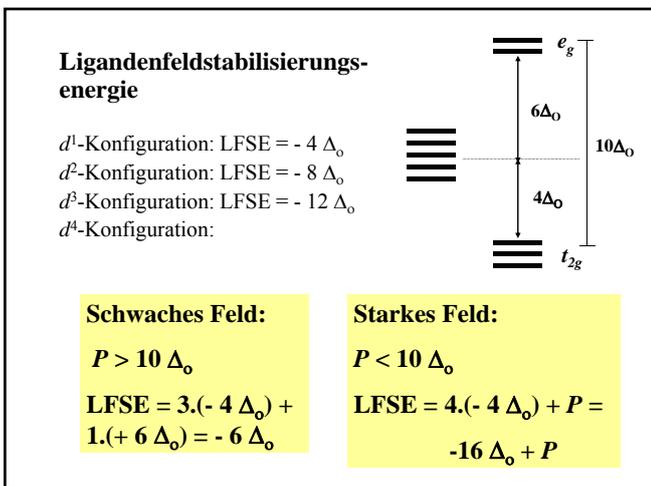
Starkes Ligandenfeld

$10 \Delta_o > P \rightarrow$ low-spin Konfiguration



- $E = h \cdot \nu = h \cdot c / \lambda = h \cdot c \cdot \underline{\nu}$
- $c = 3 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}$, $\underline{\nu}$ (Wellenzahl) = $1 / \lambda$ (Einheit: cm^{-1}),
 $h = 6,63 \times 10^{-34} \text{ J s}$
- $E = (6,63 \times 10^{-34} \text{ Js}) \times (3 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}) \times (1/492 \times 10^{-9} \text{ m}) = 4,038 \times 10^{-19} \text{ J/pro Ion.}$
- Für 1 mol gilt daher:
- $E = (6,023 \times 10^{23}) \times (4,038 \times 10^{-19}) = 243 \text{ 190 J/mol} = 10 \Delta_o = \mathbf{243 \text{ kJ/mol.}}$

Entspricht der Größenordnung der Energie einer normalen kovalenten Bindung! Komplexe können um mehr oder weniger als $10 \Delta_o$ stabilisiert werden. Man kann also Stabilisierungen erwarten, die energetisch einer oder mehrerer chemischer Bindungen entsprechen.



Paarbildungsenergie

2 Anteile:

- „Natürliche“ (coulomb'sche) Abstoßung zwischen zwei Elektronen. Sie ist konstant beim Übergang von einem Element zum nächsten (etwa 60 – 115 kJ/mol).
- Verlust an Austauschenergie (Grundlage der Regel von Hund!), der eintritt, wenn 2 Elektronen mit parallelem Spin gezwungen werden, antiparallele Spinzustände einzunehmen (100-250 kJ mol⁻¹)

Ligandenfeldstabilisierungsenergien in einem oktaedrischen Feld:

Konfiguration	high-spin	low-spin	
d^1	-4Δ	-4Δ	
d^2	-8Δ	-8Δ	
d^3	-12Δ	-12Δ	
d^4	-6Δ	$-16 \Delta + P$	} Unterschiede in der Stabilität zwischen high-Spin und low- Spin Zuständen!
d^5	0	$-20 \Delta + 2P$	
d^6	-4Δ	$-24 \Delta + 2P$	
d^7	-8Δ	$-18 \Delta + P$	
d^8	-12Δ	-12Δ	
d^9	-6Δ	-6Δ	
d^{10}	0	0	

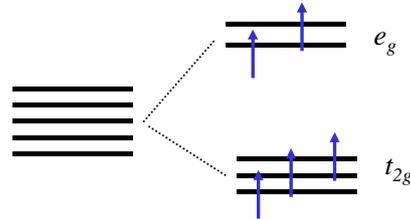
Die Ligandenfeld-Stabilisierungsenergie ist für eine Konfiguration mit mehr als drei Elektronen in einem starken Feld stets größer als in einem schwachen Feld.

Beispiel:

Hexaaquokomplex des Eisens: high-spin d^5 -Ion

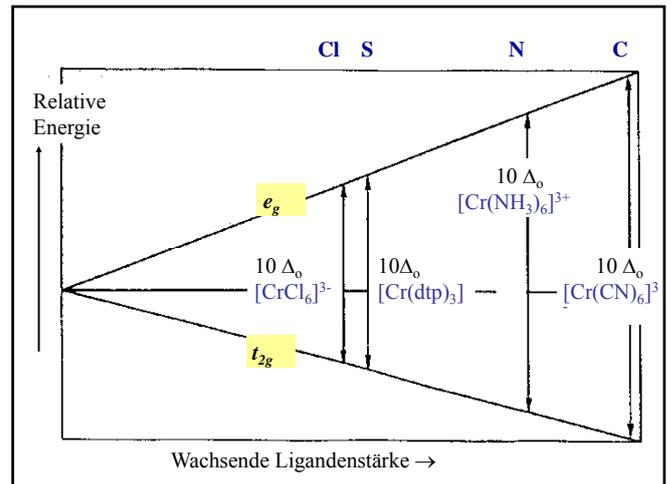
Elektronenkonfiguration: $t_{2g}^3 e_g^2 \rightarrow$ LFSE: 0

Labiler Komplex ! Die Destabilisierung durch die beiden Elektronen auf dem energiereichen e_g -Niveau gleicht gerade die Stabilisierung durch die drei Elektronen auf dem t_{2g} -Niveau aus.



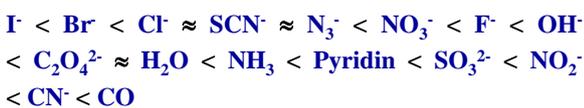
Welche Parameter beeinflussen die Ligandenfeldaufspaltung?

- Zunahme der Ligandenfeldaufspaltung mit dem **Oxidationszustand des Metallions** (Regel: Änderung von +2 auf +3 erhöht $10 \Delta_o$ um etwa 50%).
- Zahl und Geometrie der Anordnung der Liganden.** Die Energieaufspaltung ist in einem oktaedrischen Feld mehr als doppelt so groß wie in einem tetraedrischen Feld.
- Natur der Liganden.** Zunahme der Ligandenfeldaufspaltung durch Veränderung der an das Metallion gebundenen Liganden-Atome in der Reihenfolge **Cl < S < O < N < C**



Spektrochemische Reihe

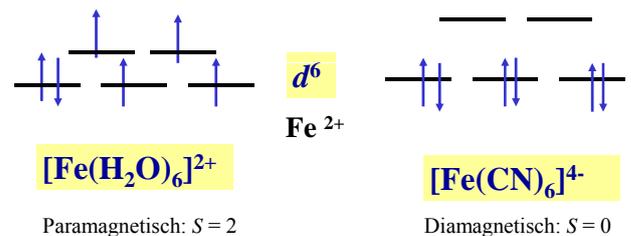
Die Ligandenfeldaufspaltung nimmt in der folgenden Reihe zu

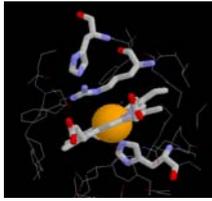


Generell in biologischen Systemen:

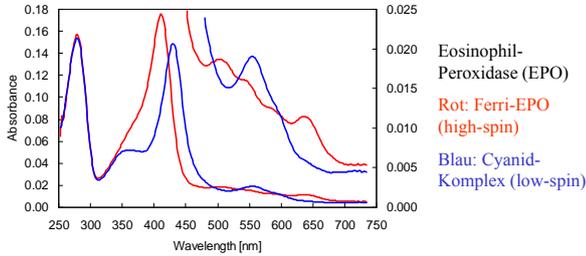


Zusammenfassung: Bei oktaedrischer Koordination ergibt sich für Spurenelement-Ionen der Elektronenkonfiguration d^4 bis d^7 die Alternative einer low-spin und high-spin Form. Welche der Alternativen vorliegt, wird durch die Orbitalaufspaltung aufgrund der Stärke des Ligandenfeldes bestimmt.





Beispiel Peroxidase: Eine Peroxidase ist ein Häm-Enzym, das im Ruhezustand high-spin Fe(III) enthält. Das Zentral-Ion ist oktaedrisch koordiniert, jedoch ist eine Position (distale Seite = Substrat (H₂O₂) – Bindungsstelle) frei.



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

Metall-Ion	Ionenradius (pm)	Eignung als Zentral-Ion in Tetrapyrrol-Makrozyklen
Mn ²⁺ (h.s.)	83	zu groß
Mn ³⁺	60	passend → Verwendung in synthet. Oxidationskatalysatoren
Fe ²⁺ (h.s.)	78	zu groß (out of plane)
Fe ²⁺ (l.s.)	61	relativ klein
Fe ³⁺ (h.s.)	65	passend
Fe ³⁺ (l.s.)	55	zu klein
Mittelwert Fe^{2+/3+}	65	Hämsysteme!
Co²⁺(l.s.)	65	passend (Cobalamine)
Ni²⁺	69	passend (F430, Tunichlorin)
Cu ²⁺	73	relativ groß; unbekannt

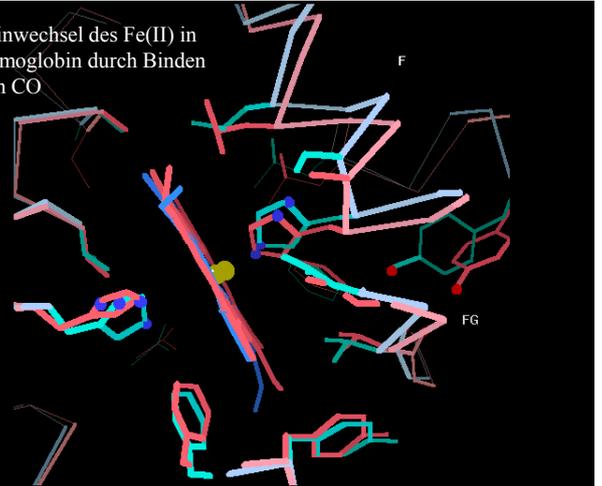


In-plane-Koordination
Seitenansicht



Out-of-plane-Koordination
Seitenansicht

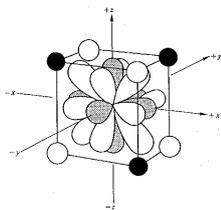
Spinwechsel des Fe(II) in Hämoglobin durch Binden von CO



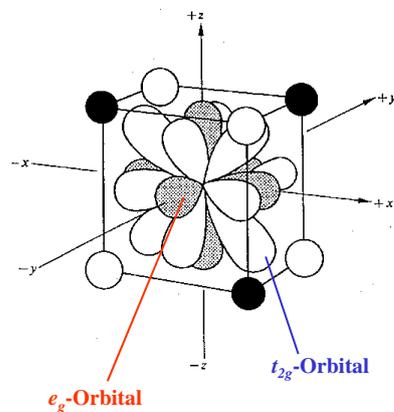
Aufspaltung der d-Orbitale in einem Tetraederfeld

Die beiden häufigsten geometrischen Anordnungen der Liganden in vierfach koordinierenden Komplexen sind das Tetraeder und das Quadrat.

Das Tetraeder ist mit dem Würfel als Koordinationspolyeder nahe verwandt. Annahme: Acht Liganden nähern sich dem Zentralatom in Richtung auf die Ecken eines Würfels.



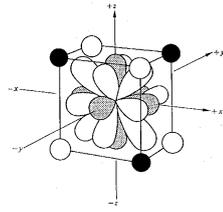
Bei dieser Anordnung weist keines der d-Orbitale des Metalls direkt auf einen oder mehrere Liganden, jedoch kommen die t_{2g}-Orbitale, die auf die Mitten der Würfelkanten gerichtet sind, den Liganden näher als die e_g-Orbitale, deren Keulen auf die Mitten der Würfelflächen zeigen.



Die Aufspaltung der Orbitalenergien im Feld eines Ligandenwürfels ist der in einem Oktaederfeld genau entgegengesetzt.

Der Ladungsschwerpunkt muss wieder erhalten bleiben. Die Änderung der Energie für die t_{2g}-Orbitale ist +4Δ_w (W, Würfel) und für die e_g-Orbitale -6Δ_w.

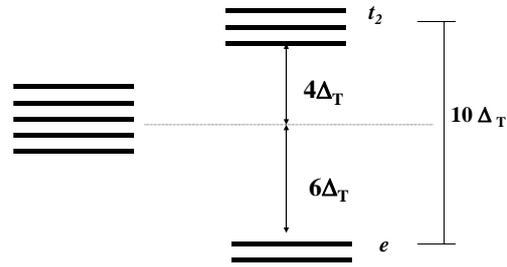
Wenn von jeder Ecke des Würfels ein Ligand entfernt wird, bilden die vier restlichen Liganden ein Tetraeder um das Metall-Ion.



Das Energieniveau-Diagramm für Tetraedersymmetrie stimmt qualitativ mit dem für Würfelsymmetrie überein, jedoch ist die Aufspaltung im Tetraederfeld ($10\Delta_T$) nur halb so groß wie im Würfelfeld ($10\Delta_W$).

Konsequenz: **Bei tetraedrischen Komplexen braucht man nur den Fall des schwachen Ligandenfeldes zu berücksichtigen.** Das vereinfacht die Behandlung von Elektronenkonfigurationen und Ligandenfeld-Stabilisierungsenergien erheblich. Die Paarbildungsenergie P ist stets größer als $10\Delta_T$.

Aufspaltung der Energie der fünf entarteten d -Orbitale in einem tetraedrischen Feld



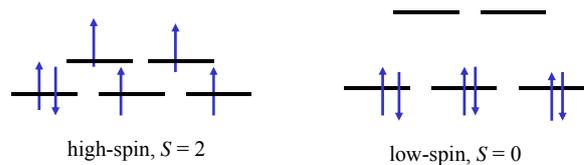
Beispiel d^4 -Ion: Hat immer die Konfiguration $e^2t_2^2$
mit $LFSE = -4\Delta_T = 2 \cdot (-6\Delta_T) + 2 \cdot (+4\Delta_T)$

Einfluß schwacher Ligandenfelder mit Würf- oder Tetraeder-Symmetrie auf die Elektronenkonfiguration des Zentralatoms (LFSE = Ligandenfeld-Stabilisierungsenergie)

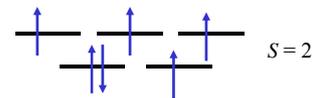
d^n	Konfiguration	Ungepaarte Elektronen	LFSE
d^1	e^1	1	$-6\Delta_{W\>T}$
d^2	e^2	2	$-12\Delta_{W\>T}$
d^3	$e^2t_2^1$	3	$-8\Delta_{W\>T}$
d^4	$e^2t_2^2$	4	$-4\Delta_{W\>T}$
d^5	$e^2t_2^3$	5	0
d^6	$e^3t_2^3$	4	$-6\Delta_{W\>T}$
d^7	$e^4t_2^3$	3	$-12\Delta_{W\>T}$
d^8	$e^4t_2^4$	2	$-8\Delta_{W\>T}$
d^9	$e^4t_2^5$	1	$-4\Delta_{W\>T}$
d^{10}	$e^4t_2^6$	0	0

Beispiel d^6 -System [z.B. Fe(II)] in oktaedrischer und tetraedrischer Umgebung

Oktaedrisches Feld



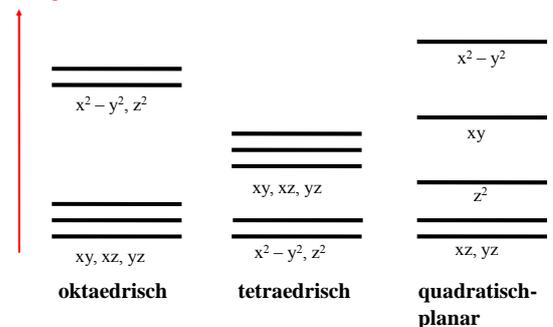
Tetraedrisches Feld



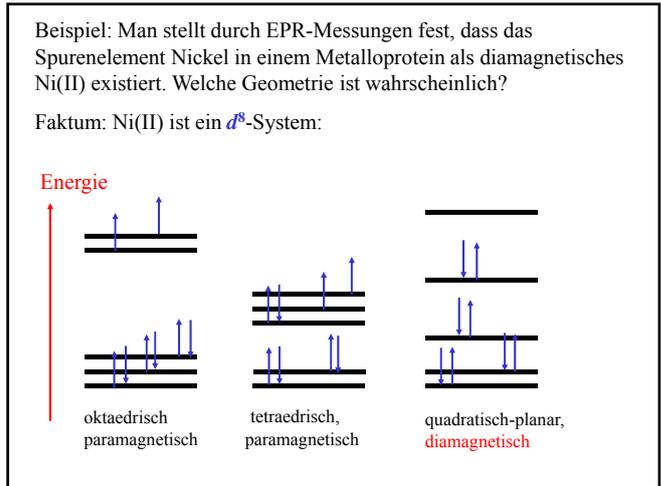
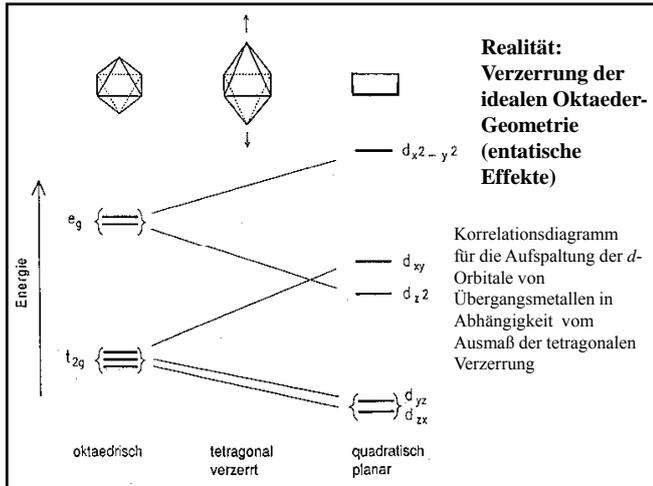
Zusammenfassung: Wegen der geringeren Einwirkung der Liganden auf die Metall-Orbitale in einer tetraedrischen Geometrie, sind die Absolutwerte für $10\Delta_T$ kleiner als jene in oktaedrischer Umgebung ($10\Delta_o$). Daher findet in Tetraederkomplexen keine zusätzliche Spinpaarung statt, und die großen Ligandenfeld-Stabilisierungsenergien ($-16\Delta_o$ bis $-24\Delta_o$), die man bei oktaedrischen Komplexen findet, treten nicht auf. Aus diesem Grunde hat die durch das Ligandenfeld hervorgerufene Stabilisierung nur eine geringe Bedeutung.

Die **Aufspaltung der d -Orbitale** in anderen Geometrien kann man ähnlich intuitiv ableiten. Die erhaltenen Diagramme sind sehr nützlich, die **physikalischen Eigenschaften von Metallzentren in Proteinen**, wie ihre optischen Spektren, ihren Magnetismus oder ihre EPR-Spektren, **mit ihrer Struktur und Reaktivität in Beziehung zu bringen.**

Energie



Konsequenzen der Aufspaltung (elektronische Merkmale) sind charakteristische spektroskopische, magnetische und chemische Eigenschaften!



Zusammenfassung

Die Proteinmatrix und die Natur der Liganden bestimmt die Komplexgeometrie und das Ligandenfeld. Das hat wiederum Konsequenzen für die

- (A) Ionengröße (high-spin Ion > low-spin Ion)
- (B) spektroskopischen, magnetischen und chemischen Eigenschaften des Komplexes (Metalloproteine)
- (C) Stabilität der Komplexe: Eisenionen in einem schwachen Ligandenfeld \rightarrow high-spin-Komplexe (z.B. Aquokomplex von Eisen(III) oder in Siderophoren) sind austauschbarer als Eisenionen in einem starken Oktaederfeld \rightarrow low-spin-Komplexe (siehe auch Ligandenaustauschreaktionen)

Komplexchemie II

- ◆ **Ligandenfeldtheorie**
- ◆ **Reaktionen koordinierter Liganden**

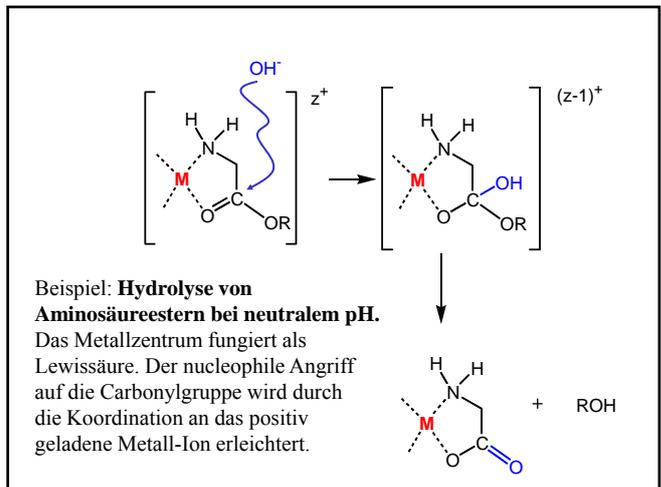
Reaktionen koordinierter Liganden

Die Fähigkeit von Metall-Ionen, die Reaktivität ihrer Liganden gegenüber externen Substraten zu verändern, ist für ihre Rolle als katalytische Zentren in der Biologie wesentlich.

A. Erhöhung der Acidität koordinierter Liganden: Die pK_a -Werte von koordiniertem Wasser und anderen Molekülen sind niedriger als die der freien Liganden, da das positiv geladene Metallzentrum die konjugierte Base – im Falle des Wassers das Hydroxid-Ion – stabilisieren kann:

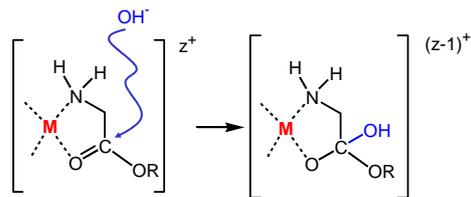
$$M(H_2O)_n^{x+} \rightarrow M(H_2O)_{n-1}(OH)^{(x-1)+} + H^+$$

B. Metallzentren in Metalloproteinen erleichtern einen nucleophilen Angriff auf Substratmoleküle. Beispiele: Hydrolyse von Säureanhydriden, Estern, Amiden, Phosphorsäureestern und Schiff-Basen, Carboxylierungs- und Decarboxylierungsreaktionen sowie Transaminierungen.

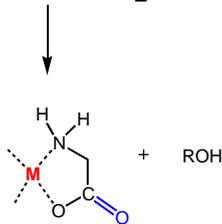


Komplexchemie II

- ◆ Ligandenfeldtheorie
 - ◆ Reaktionen koordinierter Liganden
 - ◆ Kinetische Aspekte
- ### Ligandenaustauschreaktionen



Die Geschwindigkeit dieser Reaktion variiert gemäß $M = \text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Ca}^{2+} \approx \text{Mg}^{2+}$ (der Trend spiegelt die Irving-Williams-Reihe wider). Die unkatalysierte Reaktion ist bei neutralem pH praktisch nicht zu beobachten.



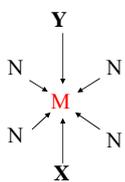
Austauschraten für Wassermoleküle aus der ersten Koordinationssphäre von Metall-Ionen bei 25°C

Ion	k_1, s^{-1}	Ion	k_1, s^{-1}	Ion	k_1, s^{-1}
Li^+	4×10^8	V^{2+}	8×10^1	Sn^{2+}	$> 10^4$
Na^+	7×10^8	Cr^{2+}	1×10^9	Hg^{2+}	4×10^8
K^+	1×10^9	Mn^{2+}	2×10^7	Al^{3+}	1
Be^{2+}	8×10^2	Fe^{2+}	4×10^6	Fe^{3+}	2×10^2
Mg^{2+}	6×10^5	Co^{2+}	3×10^6	Bi^{3+}	$> 10^4$
Ca^{2+}	3×10^8	Ni^{2+}	4×10^4	Cr^{3+}	2×10^{-6}
Ba^{2+}	2×10^9	Cu^{2+}	1×10^9	Co^{3+}	$< 10^{-6}$
		Zn^{2+}	2×10^7		

Die Wasseraustauschraten (siehe Tabelle) geben wichtige Hinweise auf die Labilität von M-OH_2 -Bindungen. Sie lösen und bilden sich in einer Sekunde oftmals mehr als 10^6 -mal!

Die Labilität von Metall-Ligand-Bindungen folgt gewöhnlich demselben Trend wie bei den Aquokomplexen.

- Im allgemeinen sind die **Ligandenaustauschraten bei weniger stark geladenen Metall-Ionen M^{2+} größer** als bei M^{3+} . Extrem inerte Metall-Ionen der ersten Übergangsreihe wie Cr^{3+} oder Co^{3+} sind in der "Bioanorganischen Chemie" eher selten.
- **Metallkomplexe der zweiten und dritten Übergangsreihe sind kinetisch viel reaktionsträger** als ihre Homologen der ersten Übergangsreihe. Beispiel Krebsmedikament *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$. Sobald es sich unter Verlust der Chlorid-Liganden an DNA bindet, kann man es auch nicht mehr durch Dialyse entfernen.



Ligandenaustauschraten werden merklich verringert, wenn das Metall an mehrzählige Liganden gebunden ist: Porphyrinkomplexe sind kinetisch relativ inert. Die axialen Liganden (X, Y) jedoch, die nicht Teil des Chelatringes sind, können gewöhnlich mit hohen Raten austauschen. Liganden wie CO , RS^- und CN^- bilden stabilere M-L -Bindungen.

Viele Metalloproteine enthalten fest gebundene Metall-Ionen, die auch durch Dialyse nicht entfernt werden können. Die kinetische Stabilität von Metallzentren ist häufig eine Folge der Unzugänglichkeit der Koordinationssphäre des Metalls für das Lösungsmittel Wasser aufgrund der sterischen Abschirmung durch das Protein.

Denaturiert man das Protein (z.B. durch Erhitzen oder durch Zugabe eines Lösungsmittels wie Dimethylsulfoxid), so läßt sich das Metall gewöhnlich freisetzen.

Komplexchemie II

- ◆ Ligandenfeldtheorie
 - ◆ Reaktionen koordinierter Liganden
 - ◆ Kinetische Aspekte
- ### Ligandenaustauschreaktionen
- ### Substitutionsreaktionen

Der Austausch eines Liganden in der Koordinationssphäre eines Metall-Ions durch einen anderen kann auf zwei Arten erfolgen

- **Assoziative Mechanismen** (zweiter Ordnung). Kinetik und mechanistische Eigenschaften wie bei S_N2 -Substitutionsreaktionen: $L_2 + M-L_1 \rightarrow L_2-M-L_1 \rightarrow L_2-M + L_1$
- **Dissoziative Mechanismen** (erster Ordnung). Kinetik und mechanistische Eigenschaften wie bei S_N1 -Substitutionsreaktionen: $M-L_1 \rightarrow M + L_1$; $M + L_2 \rightarrow M-L_2$

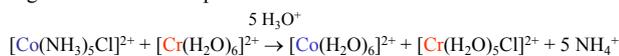
Metalle mit niedrigen Koordinationszahlen (≤ 4) neigen eher zu assoziativen Ligandenaustauschreaktionen, während höher koordinierte Metalle (Koordinationszahl ≥ 6) zu dissoziativen Mechanismen neigen.

Komplexchemie II

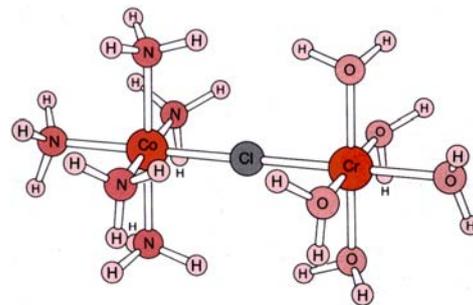
- ◆ **Ligandenfeldtheorie**
- ◆ **Reaktionen koordinierter Liganden**
- ◆ **Kinetische Aspekte**
 - Ligandenaustauschreaktionen**
 - Substitutionsreaktionen**
 - Elektronenübertragungsreaktionen**

Die Aufnahme oder Abgabe von Elektronen bei Übergangsmetall-Ionen kann nach zwei Grundmechanismen ablaufen:

- A. Innensphären-Mechanismus (*inner-sphere*).** Gekennzeichnet durch die Anwesenheit eines oder mehrerer verbrückender Liganden, die direkt in den Koordinationssphären der Reaktanten gebunden sind. Beispiel:



Der labile **Cr(II)-Komplex** überträgt ein Elektron auf einen inerten **Co(III)-Akzeptor** unter Bildung eines labilen, reduzierten **Co(II)-** und eines inerten **Cr(III)-Komplexes**. Wie die spezifische Übertragung des Chlorid-Ions vom **Co(III)** auf das **Cr(II)**-Zentrum in dieser Reaktion beweist, besteht der Übergangszustand des Elektronenübertragungsschrittes aus einem zweikernigen verbrückten Komplex.



$[(NH_3)_5Co-Cl-Cr(OH_2)_6]^{4+}$

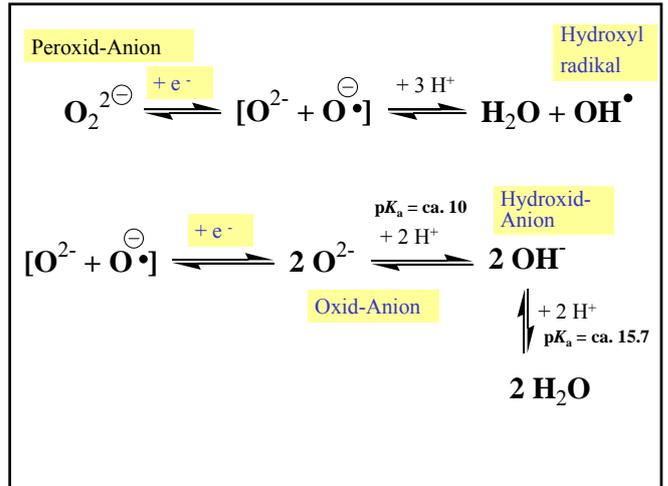
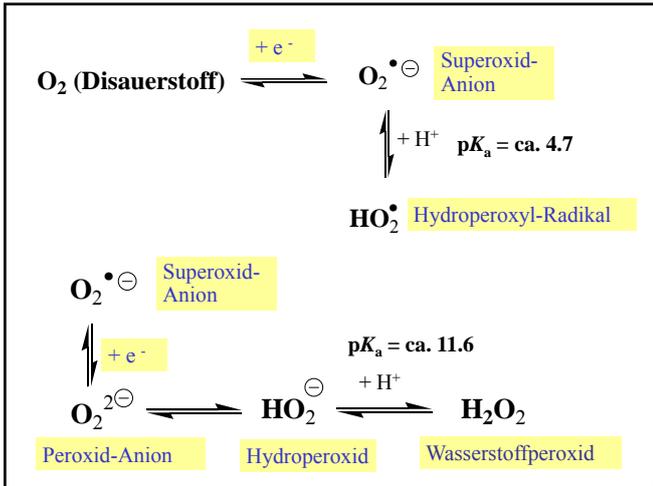
Da die Elektronenübertragung in diesem verbrückten Komplex im Vergleich zu Atomübertragungen schnell verläuft, bleibt das Chlorid-Ion in der Koordinationssphäre des kinetisch inerten Chrom(III)-Produkts.

- B. Außensphären-Mechanismus (*outer-sphere*).** Beim Außensphären-Mechanismus der Elektronenübertragung nähern sich die beiden Redoxpartner zusammen mit den ihnen anhaftenden Solvensmolekülen unter Bildung eines sog. "Vorläuferkomplexes". Dann findet die Elektronenübertragung ohne begleitenden Ligandentausch zwischen den Koordinationssphären von Oxidations- und Reduktionsmittel statt.

Bisher sind keine Innensphären-Elektronenübertragungsmechanismen bekannt, an denen Metalloproteine beteiligt sind (sterische Hinderung bei der Ausbildung eines ligandenüberbrückten Übergangszustandes). Elektronenübertragungen zwischen Metallzentren können oft über weite Entfernungen stattfinden. Selbst bei 30 Å erfolgen sie noch mit annehmbarer Geschwindigkeit ($>10 \text{ s}^{-1}$). Siehe Beispiele bei der Besprechung der Spurenelemente.

Komplexchemie II

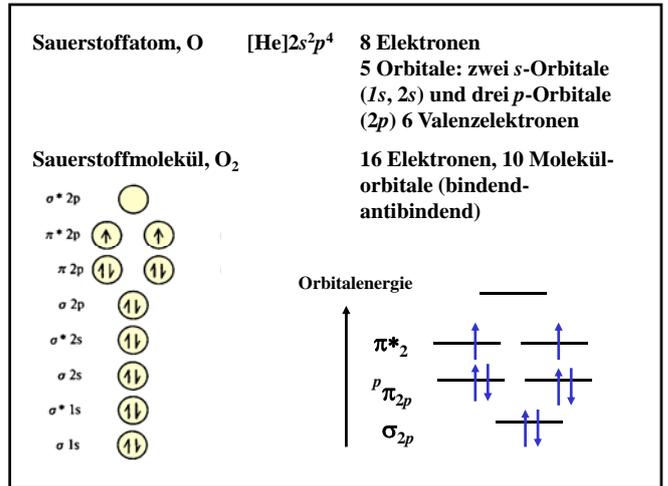
- ◆ **Ligandenfeldtheorie**
- ◆ **Reaktionen koordinierter Liganden**
- ◆ **Kinetische Aspekte**
 - Ligandenaustauschreaktionen**
 - Substitutionsreaktionen**
 - Elektronenübertragungsreaktionen**
- ◆ **Sauerstoff und teilreduzierte Sauerstoffspezies**



Standard-Reduktionspotentiale, ΔE^{\ominus} (pH 7, 25°C), für die Bildung von aktivierten (= teilreduzierten) Sauerstoffspezies in Wasser

Reaktion	ΔE^{\ominus}
$\text{O}_2 + e^- \rightarrow \text{O}_2^{\bullet-}$	-0,33
$\text{O}_2^{\bullet-} + e^- + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	+0,89
$\text{H}_2\text{O}_2 + e^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}^{\bullet}$	+0,38
$\text{OH}^{\bullet} + e^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	+2,31
$\text{O}_2 + 2 e^- + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	+0,281
$\text{H}_2\text{O}_2 + 2 e^- + 2 \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$	+1,349
$\text{O}_2 + 4 e^- + 4 \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}$	+0,815

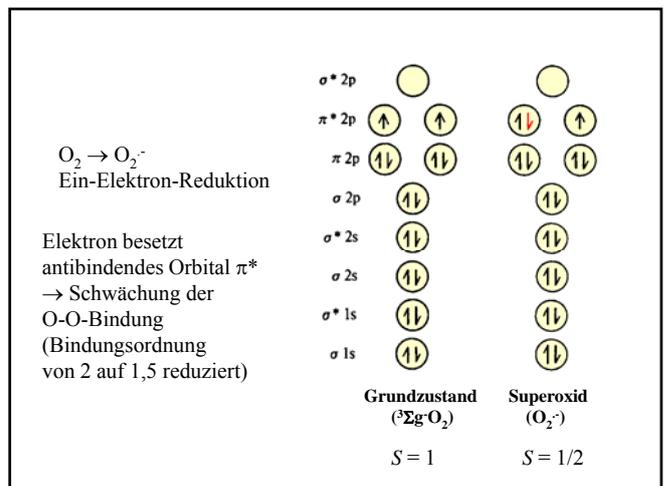
Fazit: Die Einelektron-Reduktion des Sauerstoffmoleküls zu Superoxid ist die einzige endergonische Reaktion ($\Delta E^{\ominus} = -0,33$, $\Delta G^{\ominus} = -nF\Delta E^{\ominus}$ positiv!). Das Hydroxylradikal, OH^{\bullet} , ist ein extrem starkes Oxidationsmittel.

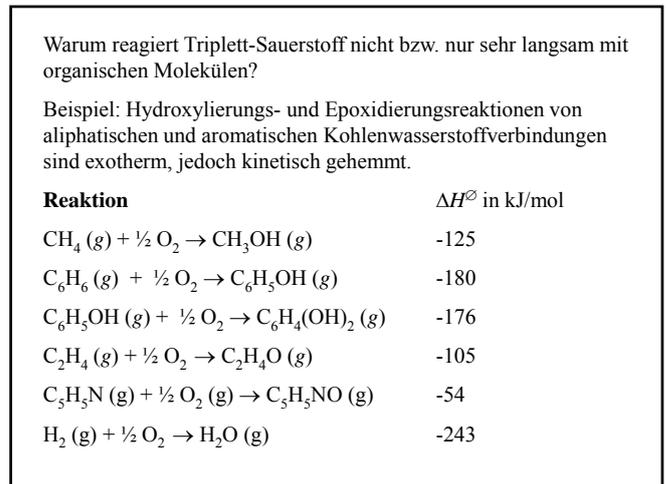
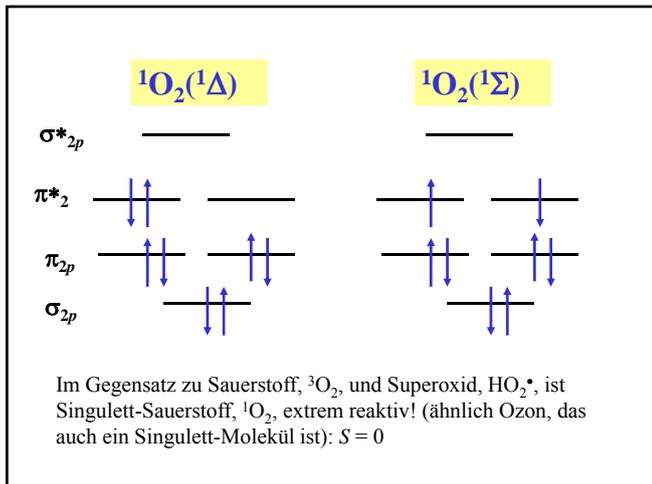
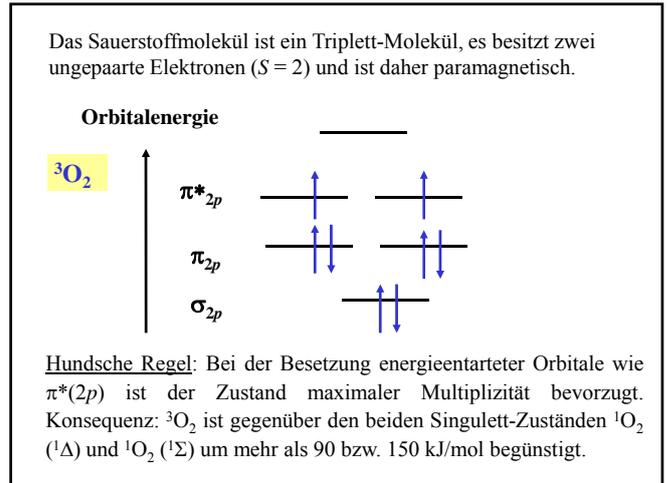
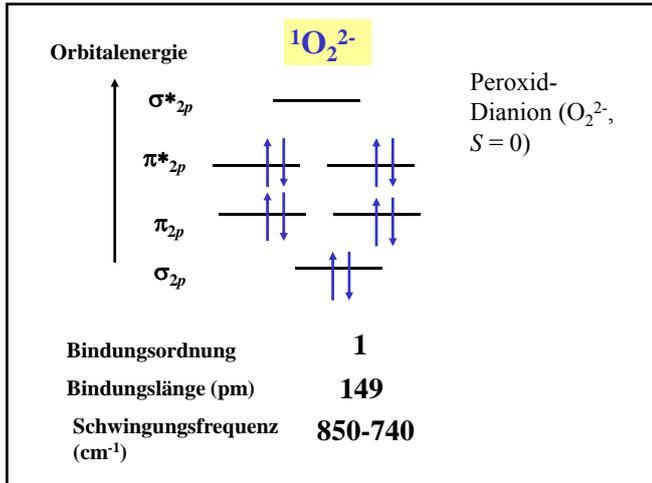


Orbitalenergie

	$^3\text{O}_2$	$^2\text{O}_2^{\bullet-}$
σ^*_{2p}	—	—
π^*_{2p}	↑↑	↑↓
π_{2p}	↑↓↑↓	↑↓↑↓
σ_{2p}	↑↓	↑↓

Bindungsordnung	2	1,5
Bindungslänge (pm)	121	149
Schwingungsfrequenz (cm⁻¹)	1560	1150-1100

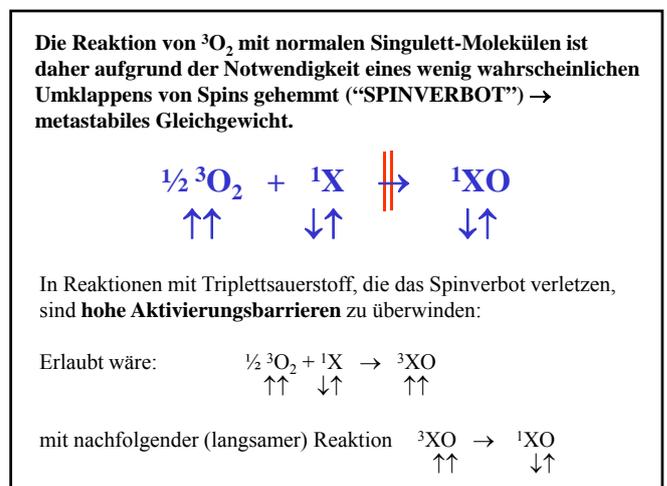


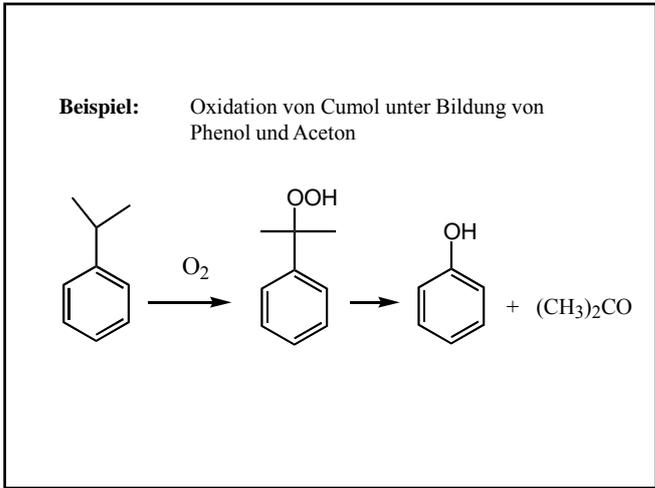
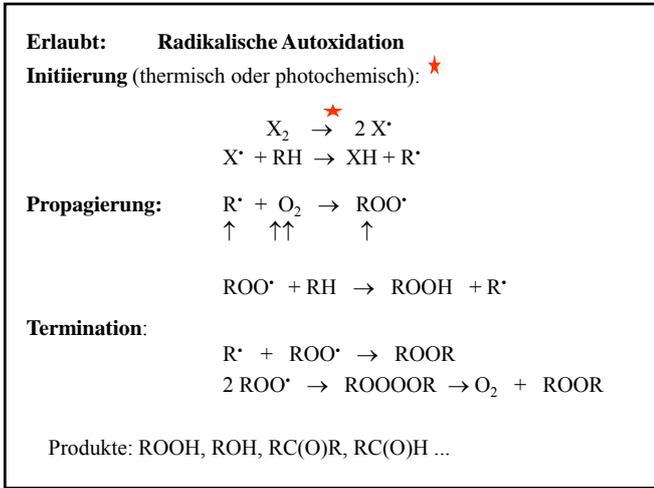
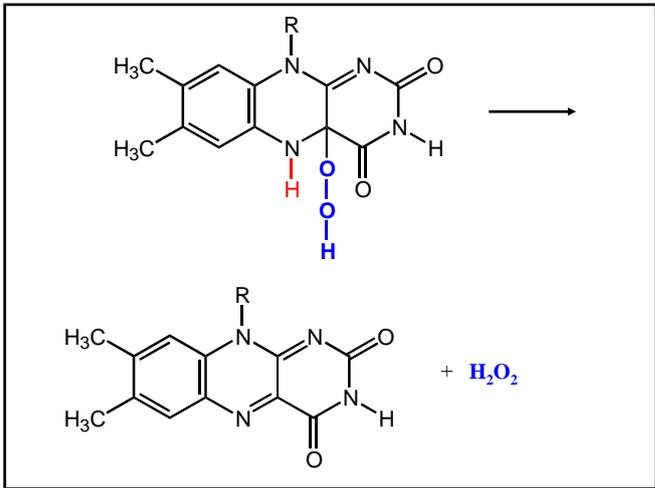
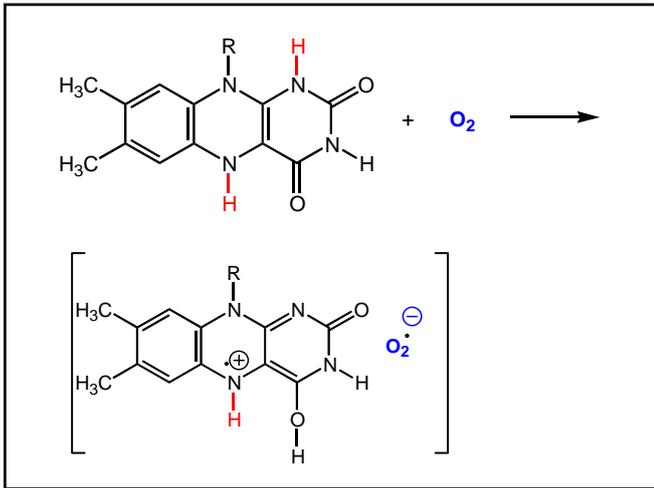
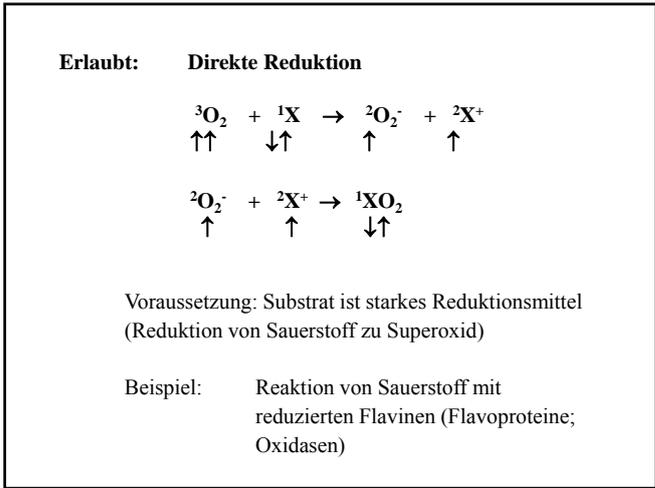
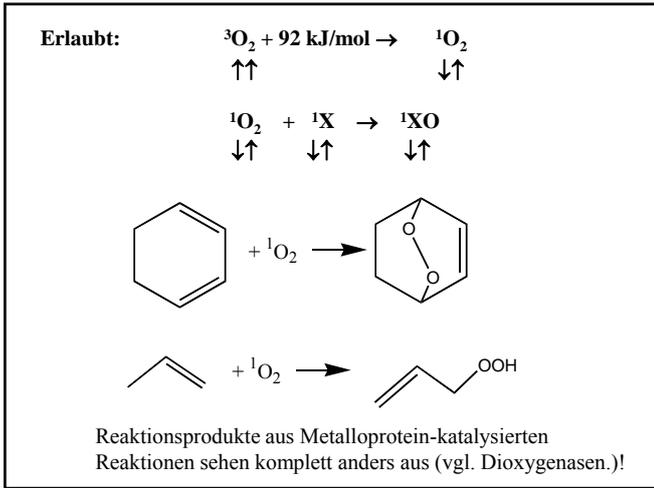


Warum brennen wir nicht ab? Offensichtlich existiert aerobes Leben in einem metastabilen Fließgleichgewicht bei gleichzeitiger Existenz von „Brennstoffen“ (Holz, Kohlenhydrate, Fette usw.) mit Triplet-Luftsaauerstoff.

Die Ursache, dass eine Zelle (reduzierende Umgebung im Cytoplasma bedingt durch z.B. Glutathion) in Gegenwart von Luftsaauerstoff (zweithöchste Elektronegativität!, starkes Oxidationsmittel!) überhaupt existieren kann, liegt in der elektronischen Struktur des Triplet-Sauerstoffs begründet!

In der Regel laufen Reaktionen zwischen Molekülen schneller ab, als das Umlappen von Spins (z.B. Umwandlung Triplet- → Singulettzustand) erfolgt.





Fazit: Unkatalysierte Reaktionen von $^3\text{O}_2$ sind gewöhnlich langsam und nicht selektiv!

Das Spinverbot bezüglich der Reaktivität von Triplett-Sauerstoff gilt also nicht für Systeme, die selbst ungepaarte Elektronen enthalten, also paramagnetisch sind:

- (1) Stabile oder durch Zündung erzeugte freie Radikale ($S = 1/2$)
- (2) Verbindungen mit photochemisch erzeugten angeregten Triplett-Zuständen ($S = 1$)
- (3) **Paramagnetische Übergangsmetallzentren**

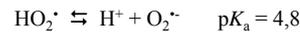
($S \geq 1/2$) → **METALLOPROTEINE**

Metalloproteine umgehen die kinetische Barriere (Spin-Restriktion) und (meist) die thermodynamisch ungünstige Einelektronen-Reduktion von $^3\text{O}_2$. Zudem können sie die Reaktivität und Selektivität des Metallzentrums durch das Protein steuern!

Reaktivität und Entstehung des Superoxid-Radikals

Wie Triplett-Sauerstoff reagiert Duplett-Superoxid ($\text{O}_2^{\cdot-}$) in wässrigen Lösungen sehr langsam mit nicht-radikalischen (=diamagnetischen) Stoffen.

Für die Reaktivität ist folgendes Protonierungsgleichgewicht zwischen dem Superoxid-Anion, $\text{O}_2^{\cdot-}$, und dem Hydroperoxyl-Radikal, HO_2^{\cdot} von Bedeutung:

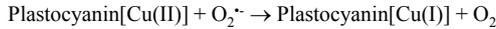
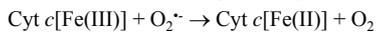


d.h. $[\text{O}_2^{\cdot-}]/[\text{HO}_2^{\cdot}]$ ist 100/1 bei pH 6,8, und 1000/1 bei pH 7,8

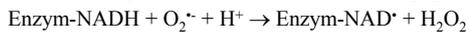
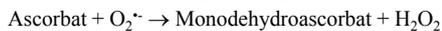
HO_2^{\cdot} (**Hydroperoxyl-Radikal**; $E^{\ominus\ominus} = -0,46 \text{ V}$) ist ein stärkeres Reduktionsmittel als $\text{O}_2^{\cdot-}$ ($E^{\ominus\ominus} = -0,33 \text{ V}$).

Außerdem kann HO_2^{\cdot} Membranen besser queren, da es ungeladen ist.

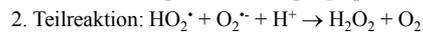
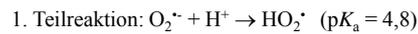
Reduzierende Wirkung von Superoxid:



Oxidierende Wirkung von Superoxid:



Superoxid ($\text{O}_2^{\cdot-}$) **dismutiert** in wässrigen Lösungen relativ rasch:

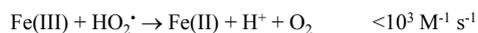
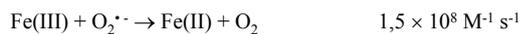
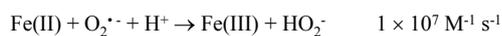
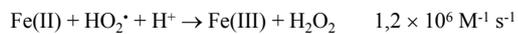


$$k = 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (\text{bei pH 11})$$

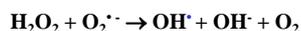
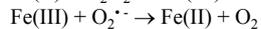
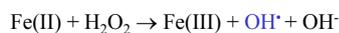
$$k = 5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1} \quad (\text{bei pH 7})$$

Fazit: Die Dismutation benötigt Protonen, ist also stark vom pH-Wert abhängig. Im alkalischen Bereich dismutiert Superoxid sehr langsam.

Superoxid ($\text{O}_2^{\cdot-}$) kann Fe(III) reduzieren und Fe(II) oxidieren:



Superoxid-gesteuerte **Fenton-Reaktion**:



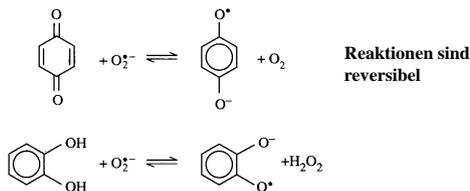
Cytotoxizität von Superoxid-Radikalen

$\text{O}_2^{\cdot-}$ ist kein extrem hoch reaktives Molekül. Die protonierte Form (HO_2^{\cdot}) ist deutlich reaktiver, bei physiologischem pH-Wert liegt ein kleiner Teil als HO_2^{\cdot} vor. HO_2^{\cdot} kann die Peroxidation von Fettsäuren einleiten.

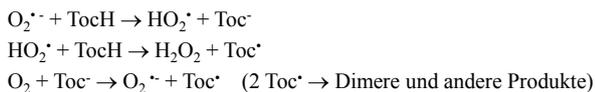
Superoxid wird überwiegend von **Membran-gebundenen** Systemen (Elektronentransportketten in Mitochondrien und ER) gebildet. Es ist in organischen Lösungsmitteln hoch reaktiv, somit auch im hydrophoben Membran-Innenbereich.

$\text{O}_2^{\cdot-}$ zerstört **FeS-Cluster** von Enzymen (z.B. in **Aconitase**, **Fumarase**, **Succinat-Dehydrogenase**, **NADH-Dehydrogenase**, **Dihydroxysäure-Dehydratase**) und setzt Fe frei. Es zerstört **Ribonucleotid-Reductase**, indem es mit essentielles Tyrosin-Radikal im aktiven Zentrum reagiert. $\text{O}_2^{\cdot-}$ zerstört weiters **Creatin-Kinasen** und **Calcineurin** usw.

Superoxid reagiert schnell mit paramagnetischen Molekülen (NO•, FeS-Clustern in Enzymen, Phenoxyl-Radikalen ect.). Bekannt sind auch Reaktionen mit Chinonen, Semichinonen und Hydrochinonen:



In organischen Phasen (Membranen) oxidiert Superoxid protische Biomoleküle wie z.B. Ascorbat, Catechol oder α -Tocopherol (TocH):



Bildung von Superoxid-Radikalen durch Enzyme

Peroxidasen (nicht-spezifisch)

Pflanzen, Bakterien, tier. Gewebe; Superoxid durch Oxidase-Reaktion

Cellobiose-Oxidase

Weißfäulepilz; enthält FAD und Cytochrom *b*

Xanthin-Oxidase

Darm, ischämisches Gewebe
Hypox./Xanthin \rightarrow Harnsäure

NO-Synthase

viele Säuger-Zellen
 $\text{O}_2^{\cdot-}$ bei niedrigem Arginin-Niveau

Indolamin-2,3-dioxygenase

in viele Säuger-Geweben spaltet Indol von Trp und Serotonin

Tryptophan-Dioxygenase

in der Leber; spaltet Indolring von Trp

Galactose-Oxidase

in Pilzen; Cu-Enzym; Alkohol \rightarrow Aldehyd

Aldehyd-Oxidase

in der Leber
enthält Mo und Fe

Bildung von Superoxid-Radikalen durch Autoxidation

Einige biologisch wichtige Moleküle oxidieren sehr langsam in Anwesenheit von O_2 unter Bildung von $\text{O}_2^{\cdot-}$;

z.B. Glycerinaldehyd, FMN $_2$, FADH $_2$;

Hormone wie Adrenalin, Noradrenalin, L-DOPA;

Neurotransmitter wie Dopamin;

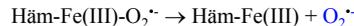
Tetrahydropteridine, Thiole wie Cystein;

Übergangsmetallionen (z.B. Fe, Cu) beschleunigen die Autoxidation

Bildung von Superoxid-Radikalen durch Häm-Proteine

In Myoglobin und Hämoglobin ist das Eisen im Fe(II)-Zustand, auch wenn O_2 bindet.

Jedoch tritt eine teilweise Delokalisation der Elektronen ein:



Bildung von Metmyoglobin und Methämoglobin [Häm-Fe(III)]. 3% des Hämoglobins in menschlichen Erythrocyten sind täglich dieser Reaktion unterworfen. Dabei wird Superoxid freigesetzt.

Bildung von Superoxid-Radikalen durch den mitochondrialen Elektronentransport

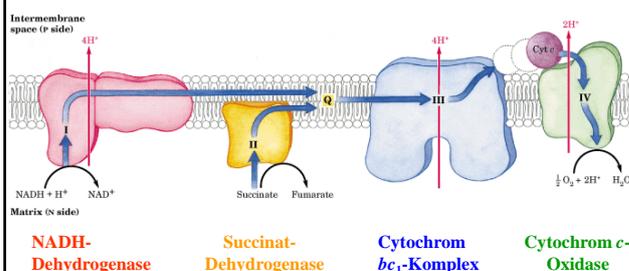
Der mitochondriale Elektronentransport ist die wichtigste Quelle für $\text{O}_2^{\cdot-}$ *in vivo* in den meisten aeroben Zellen. Speziell die NADH-Dehydrogenase (Komplex I) und der Cytochrom *bc* $_1$ -Komplex (Komplex III) bilden $\text{O}_2^{\cdot-}$ über Ubisemichinon-Radikale.

Unter physiologischen O_2 -Konzentrationen werden nur etwa 1-3% des reduzierten O_2 in $\text{O}_2^{\cdot-}$ umgewandelt.

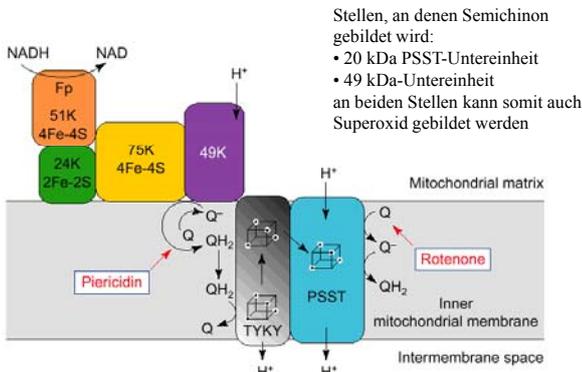
Ursache: niedrige intramitochondriale O_2 -Konz.;
Anordnung der Elektronencarrier in Komplexen verhindert Elektronenübertragung auf O_2 .

Cytochrom-Oxidase: entläßt kein $\text{O}_2^{\cdot-}$ nach außen.

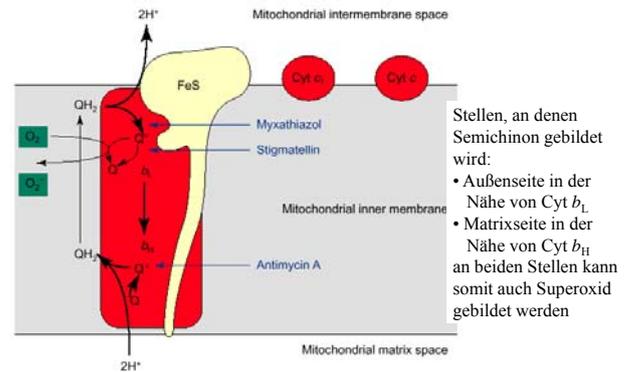
Mitochondrialer Elektronentransport



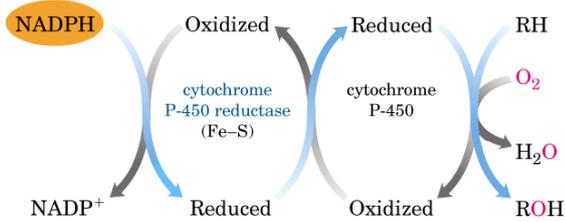
Bildung von Semichinon-Intermediaten im Komplex I (NADH-Dehydrogenase)



Bildung von Semichinon-Intermediaten und Superoxid im Komplex III (Cytochrom bc_1 -Komplex)



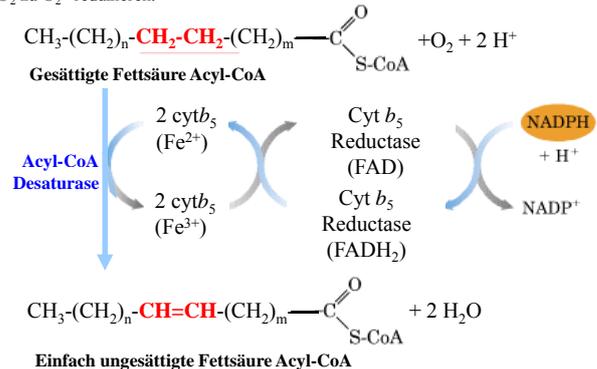
Bildung von Superoxid durch das Cytochrom P450-System im endoplasmatischen Reticulum der Leber



Sowohl Redoxintermediate des Cytochrom P450-Systems als auch die NADPH-Cytochrom P450 Reductase (ein Flavoprotein) können O_2 zu $O_2^{\cdot-}/H_2O_2$ reduzieren

Acyl-CoA-Desaturase im endoplasmatischen Reticulum der Leber.

Sowohl Cytochrom b_5 als auch Cytochrom b_5 -Reductase (ein Flavoprotein) können O_2 zu $O_2^{\cdot-}$ reduzieren.



Quantifizierung der Superoxid-Radikal-Bildung

Bakterien:

$3 O_2^{\cdot-}/10^5$ transferierter Elektronen gebildet (= $5 \mu M O_2^{\cdot-} s^{-1}$).

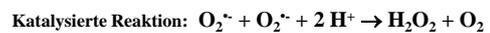
Mitochondrien:

1-3% der in der Atmungskette transferierten Elektronen bilden aus O_2 Superoxid.

Bildung von Superoxid im menschlichen Körper:

Verbrauch von $3,5 mL O_2/kg/min$ im ruhenden Körper;
 $0,147 mol/Tag$ bei einem $70 kg$ -Menschen;
 $0,147 mol/Tag = 54 mol/Jahr = 1,7 kg/Jahr$ (wenn 1% O_2 zu $O_2^{\cdot-}$).
 Bei körperlicher Arbeit steigt der O_2 -Verbrauch und damit die $O_2^{\cdot-}$ -Bildung um Faktor 10.

Superoxid-Dismutasen (Superoxid:Superoxid-Oxidoreductase)



	CuZnSOD	MnSOD	FeSOD
MW	32 kDa	42 oder 85 kDa	42 oder 85 kDa
Subunits	α_2 (16 kDa)	α_2, α_4 (21 kDa)	α_2, α_4 (21 kDa)
Metall	1 Cu, 1 Zn	1 Mn	1 Fe
λ_{max}	258, 680 nm	280, 470 nm	280, 350 nm
Sp. Akt.	3800 U/mg	3000 U/mg	3000 U/mg
$k(O_2^{\cdot-})$	$2 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$	$2 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$	$2 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$
$K_m(O_2^{\cdot-})$	0,35 mM	0,2 mM	0,08 mM
$k_{cat}(O_2^{\cdot-})$	$\sim 10^6 s^{-1}$	$\sim 10^6 s^{-1}$	$\sim 10^6 s^{-1}$
Inhibit.	CN ⁻ , N ₃ ⁻ , Hal ⁻	N ₃ ⁻	F ⁻ , N ₃ ⁻
Inaktive.	H ₂ O ₂		H ₂ O ₂

Mensch: CuZnSOD und MnSOD