

76. Autoxydation von Cu^I-Komplexen IV¹⁾

Der Einfluss der mehrzähligen Komplexbildner Histamin, Histidin, Carnosin und Histidylhistidin

von A. Zuberbühler

Institut für anorganische Chemie, Universität Basel, Schweiz

(24. XII. 69)

Summary. The autoxidation of the Cu^I-complexes with the chelating ligands histamine, histidine, carnosine, and histidylhistidine has been studied spectrophotometrically using a stopped flow setup. The reaction of these complexes is in general very rapid compared with the reactions of complexes of unidentate ligands studied earlier. It seems that for rapid autoxidation the formation of a Cu^{II}-like quadricordinated transition state must be easy, and when the same number of similar ligand atoms are bound in the cuprous complex sterical factors seem to play an important role.

In unseren bisherigen Arbeiten über den Mechanismus der Autoxydation von Cu^I-Komplexen mit einbasischen Stickstoffliganden [2] [3] sowie des Cu_{aq}⁺-Ions [1] wurde als Hauptergebnis festgestellt, dass die Redoxreaktion: a) in Einelektronenschritten und über ein quasireversibles O₂-Addukt verläuft, b) bei pH ≥ 3 pH-unabhängig und bei pH < 3 protonenkatalysiert ist, und c) zum raschen Ablauf einen Übergangszustand benötigt, in welchem die vierfache Koordination einer Cu²⁺-Partikel schon vorgegeben ist. Wie wegen seiner nahen chemischen Verwandtschaft mit dem Ag⁺-Ion zu erwarten ist, neigt einwertiges Kupfer nur wenig zur Ausbildung von Chelaten mit mehrzähligen Donorliganden. Trotzdem kann die stöchiometrische Zusammensetzung und Stabilität solcher Partikeln anhand von pH-Titrationskurven ermittelt und ihre Struktur auf Grund komplexchemischer Überlegungen diskutiert werden, wie dies in [4] an einigen Beispielen dargelegt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie weit einerseits die an einfachen Systemen gewonnenen Vorstellungen über die Autoxydation des einwertigen Kupfers an Komplexen mit den mehrzähligen Liganden Histamin (Hi), Histidin (His), Carnosin (Car) und Histidylhistidin (HisHis) bestätigt und andererseits die beobachtete Kinetik Rückschlüsse auf die Natur der in Lösung vorhandenen Partikeln zu ziehen erlaubt.

Es diene wiederum eine ca. 0,15 M Lösung von Cu(CH₃CN)₄ClO₄ in CH₃CN als Ausgangsprodukt für Cu^I. Die Liganden Hi, His, Car (alle *Fluka*) und HisHis (*Koch & Light Lab.*) der Qualität *puriss.* oder *p.a.* wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Als Puffersubstanzen dienten 2,6-Lutidin, 2,4,6-Collidin (beide *Fluka*) und TRIS (*Merck*).

Alle Messungen wurden bei 20° und einer Ionenstärke $I = 0,2$ durchgeführt. Die Stabilitätskonstanten der Histamin- und Histidinkomplexe wurden wie in [4] bestimmt durch Analyse von pH-Titrationskurven mit Hilfe eines Digitalcomputers IBM 1620 am Rechenzentrum der Universität Basel. Der Sauerstoffverbrauch pro Cu^I wurde an einem Oxygraphen gemessen: primäres

¹⁾ III = [1].

in bezug auf $[O_2]$ und $[Cu^I]$. Die Abhängigkeit der Autoxydationsgeschwindigkeit vom pH und von der Konzentration des Liganden ist in den Fig. 1 bzw. 2 graphisch darge-

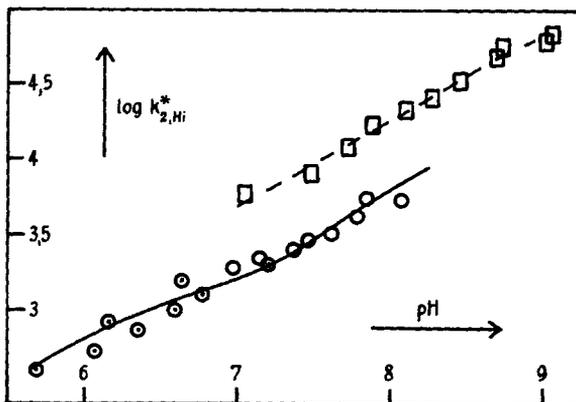


Fig. 1. pH-Abhängigkeit der Autoxydation von Cu^I -Histamin-Komplexen

$[Cu^I]_{tot} = 5,74 \cdot 10^{-4}$, $[Hi]_{tot} = 4,9 \cdot 10^{-3}$, $[CH_3CN] = 0,372$; ——— theoretische Kurve nach (2), experimentelle Punkte mit Lutidin- (○), Collidin- (○) bzw. TRIS-Puffer (□)

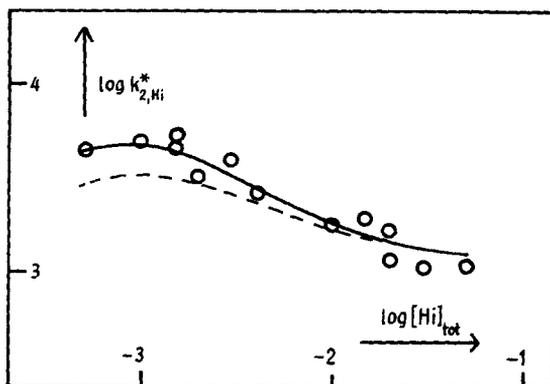


Fig. 2. Ligandabhängigkeit der Autoxydation von Cu^I -Histamin-Komplexen

$[Cu^I]_{tot} = 2,87 \cdot 10^{-4}$, $[CH_3CN] = 0,186$, $pH = 6,90$; ○ experimentelle Punkte, theoretische Kurven nach (2) mit $pK_3 = 7,68$ (---) bzw. $7,45$ (—)

stellt. Mit Lutidin und Collidin werden gleiche Geschwindigkeiten erhalten, ein Einfluss des Puffers ist nicht festzustellen, während in TRIS die Reaktion wesentlich rascher verläuft.

$$\begin{aligned}
 v &= -d[O_2]/dt = k_{2,Hi}^* \cdot [O_2] \cdot [Cu^I]_{tot} = \\
 &= [O_2] \cdot (k_{2,Cu(HiH)_2} \cdot [Cu(HiH)_2^{3+}] + k_{2,CuHi} [CuHi^+]) .
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Die Resultate in Collidin und Lutidin können durch das Geschwindigkeitsgesetz (2) wiedergegeben werden (ausgezogene Kurve in Fig. 1). $k_{2,Cu(HiH)_2}$ und $k_{2,CuHi}$ berechnen sich zu $1,15 \cdot 10^3 M^{-1} s^{-1}$ bzw. $2,6 \cdot 10^4 M^{-1} s^{-1}$.

den Partikeln wesentlich. Sie muss während des Redoxprozesses vom Metall-Ion weg in das Lösungsmittel gerichtet sein.

Carnosin (β -Alanyl-L-Histidin) und *Histidylhistidin* bilden mit Cu^{2+} sehr stabile Chelate [6] [7], so dass die thermodynamische Gleichgewichtslage stark zugunsten der höheren Oxydationsstufe verschoben ist. Es stellt sich die Frage, ob mit diesen Liganden auch leicht ein « Cu^{2+} -ähnlicher» Übergangszustand (vgl. [3]) gebildet wird und ob sich die Cu^{I} -Komplexe vielleicht noch rascher autoxydieren als jene mit Hi und His. Car und HisHis bilden mit Cu^{I} eine grössere Zahl von Komplextypen [4], deren Struktur allerdings noch nicht feststeht. Durch Variation des pH ändern sich die relativen Konzentrationen stark, was erlaubt zu entscheiden, ob einzelne der Partikeln besonders rasch mit O_2 reagieren.

Unter den Versuchsbedingungen $[\text{O}_2]_{\text{tot}} = 0,6 \cdot 10^{-3}$, $[\text{Cu}^{\text{I}}]_{\text{tot}} = 0,72 \cdot 10^{-3}$, $[\text{CH}_3\text{CN}] = 0,186$, $[\text{Car}]$ bzw. $[\text{HisHis}] = (0,75-1,5) \cdot 10^{-3}$ verläuft die Reaktion überraschenderweise bis hundertmal langsamer als mit Histamin oder Histidin als Liganden. Die bimolekularen Geschwindigkeitskonstanten sind zusammen mit denjenigen für Hi und His in Tab. 2 zusammengestellt. $k_{2,\text{Car}}$ und $k_{2,\text{HisHis}}$ variieren von

Tabelle 2. Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung der Autoxydation von Cu^{I} -Komplexen mit Histamin, Histidin, Carnosin und Histidylhistidin

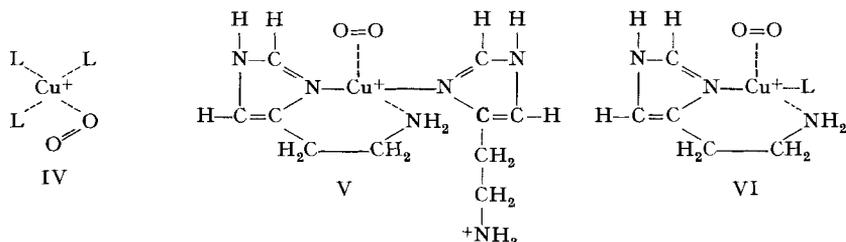
Komplex	k_2		Komplex	k_2
$\text{Cu}(\text{HiH})_2^{3+}$	$1,15 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	}	CuHis	$4,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
CuHi^+	$2,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$		Cu^+/Car	$130-600 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a)
$\text{Cu}(\text{HisH})_2^+$	ca. $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$		$\text{Cu}^+/\text{HisHis}$	$100-310 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ b)

a) pH = 6,7-8,7; b) pH = 6,3-8,5 (Lutidin- und Collidinpuffer)

130 (pH 6,7) bis $600 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (pH 8,7) für Carnosin und von 100 (pH 6,3) bis $310 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (pH 8,5) für HisHis. Ob das molare Verhältnis Metall: Ligand 1:1 oder 1:2 beträgt, spielt keine wesentliche Rolle. Damit steht fest, dass sich keine der potentiometrisch nachgewiesenen Komplexpartikeln mit Car oder HisHis durch eine hohe Reaktivität gegen O_2 auszeichnet. Gegenüber dem Einfluss der thermodynamischen Gleichgewichtslage ist die Struktur der in Lösung gebildeten Cu^{I} -Komplexe für die Geschwindigkeit der Elektronübertragung entscheidend.

Diskussion. – Betrachten wir zunächst die Reaktivität der drei Komplexe CuHiH^{2+} , $\text{Cu}(\text{HiH})_2^{3+}$ und CuHi^+ : Der erste, CuHiH^{2+} (I), der in wässrigem CH_3CN genauer als $\text{Cu}^+ \cdot \text{CH}_3\text{CN} \cdot \text{HiH}^+$ zu formulieren wäre, liefert wie die analog koordinierte Partikel $\text{Cu}^+ \cdot \text{CH}_3\text{CN} \cdot \text{Im}$ [3] unter unseren Versuchsbedingungen keinen messbaren Beitrag zum Sauerstoffverbrauch. $\text{Cu}(\text{HiH})_2^{3+}$ (IIa) ist sterisch sicher ebenfalls ähnlich gebaut wie der entsprechende Imidazolkomplex $\text{Cu}(\text{Im})_2^+$. Wir finden jedoch keine Erhöhung der Autoxydationsgeschwindigkeit durch überschüssigen Liganden, wie dies mit Im der Fall ist [2] [3]. Elektronübertragung in einer Partikel der Zusammensetzung CuL_3O_2 (IV) ist deshalb für $\text{L} = \text{Hi}$ nicht signifikant. IIa autoxydiert sich mit $k_{2,\text{Cu}(\text{HiH})_2} = 1,15 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ etwa 80mal rascher als $\text{Cu}(\text{Im})_2^+$ ($k_{2,\text{Im}} = 14 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [3]. Vielleicht tritt die mit N-Methylimidazol (MeIm) beobachtete Erhöhung der Reaktivität durch Substitution am Imidazolkern ($k_{2,\text{MeIm}} = 105 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [3] bei

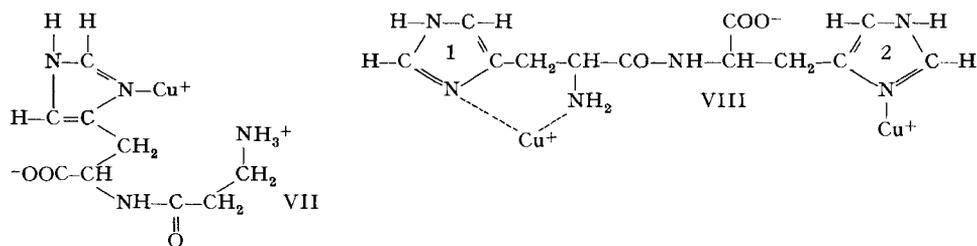
Histamin noch verstärkt in Erscheinung, oder $\text{Cu}(\text{HiH})_2^+$ bildet zunächst ein labiles O_2 -Addukt, worin die Elektronenverteilung um das Zentralatom gegenüber IIa so verändert ist, dass sie unter Deprotonierung einer Ammoniumgruppe und Chelatbildung zu V weiterreagiert. Cu^I ist in V ähnlich koordiniert wie im mit einzähnigen Liganden gebildeten Addukt CuL_3O_2^+ und sollte deshalb ausgeprägte Tendenz zu Elektronübertragung besitzen.



Um einen Faktor 25 rascher als $\text{Cu}(\text{HiH})_2^+$ reagiert der 1:1-Komplex CuHi^+ (III) mit O_2 . In III ist eine lineare Anordnung der Gruppe $\text{N}-\text{Cu}^+-\text{N}$ nicht möglich, der entsprechende Winkel kann höchstens $100-120^\circ$ betragen. Die hohe Reaktivität von CuHi^+ zeigt, dass die Autoxydationsgeschwindigkeit von Cu^I -Komplexen empfindlich von sterischen Faktoren abhängt. Die in TRIS-Puffer beobachtete Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit spricht dafür, dass das aus III abzuleitende Sauerstoffaddukt im Übergangszustand eine 4. Koordinationsstelle besetzt hat (VI).

Die Cu^I -Histidinkomplexe reagieren in jeder Hinsicht gleich wie diejenigen mit Histamin. Das steht in einem gewissen Widerspruch zur Feststellung, dass chelatbildende Carbonsäuren die Redoxreaktion ausserordentlich beschleunigen [1] und ist ein deutliches Anzeichen dafür, dass His ausschliesslich über den Imino- und Amino-stickstoff koordiniert.

Beim 1:1-Komplex VII mit Car ist eine III entsprechende Struktur unmöglich, da die Aminogruppe des Histidinrestes die Peptidbindung aufbaut. Auch eine Unterstützung des Elektronenabtausches in einem IIa analogen 1:2-Komplex ist ausge-



schlossen. Bestenfalls kann ein Zehnring-Chelatkomplex auftreten. In dieser Partikel erlaubt die Zahl der Ringglieder eine weitgehend lineare Anordnung der Ligandgruppen, was für eine rasche Reaktion ungünstig ist [2] [3]. 1 Histidylhistidin kann bis 2Cu^I in Lösung halten. Gleichgewichtsmessungen lassen bei höherem pH auf einen binuclearen Komplex VIII schliessen. Ein an den Imidazolkern 1 gebundenes Metallion sollte sich auf Grund der Ergebnisse mit Histamin sehr rasch ($k_2 > 10^4\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)

autoxydieren. Der gefundene Wert $k_2 \sim 10^{+2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ist nur verträglich mit der Koordination von Cu^{I} am Kern 2. Gleichgewichtsmessungen hätten hierüber naturgemäss keine Aussage erlaubt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Zuberbühler*, *Helv.* 53, 473 (1970).
- [2] *A. Zuberbühler*, *Helv.* 50, 466 (1967).
- [3] *A. Zuberbühler*, *Chimia* 23, 416 (1969).
- [4] *Th. Kaden & A. Zuberbühler*, *Helv.* 49, 2189 (1966).
- [5] *B. James & R. Williams*, *J. Chem. Soc.* 2007 (1961).
- [6] *R. Martin & J. Edsall*, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 1107 (1960).
- [7] *M. Doran*, *Diss. Clark Univ.* (1958), zitiert nach «Stability constants», S.671, The Chemical Society, London 1964.

Erratum

Helv. 52, 2278 (1969), Abh. Nr. 229 von *F. Brüscheweiler, K. Stöckel & T. Reichstein*, lies in Tabelle 1, Titel der Kolonne 4: [2c] anstatt [2d], desgleichen auf S. 2279, 5. Zeile von oben.

REDAKTIONSKOMITEE – COMITÉ DE RÉDACTION – COMITATO DI REDAZIONE

E. CHERBULIEZ, président
Fossard 48, 1211 *Conches* (GE).

K. BERNHARD, Physiol.-chem. Institut der Universität, 4051 *Basel*.

Ch. G. BOISSONNAS, Institut de Chimie de l'Université, 2000 *Neuchâtel*.

L. CHARDONNENS, Chemin Ritter 73,
1700 *Fribourg*.

A. S. DREIDING, Org.-Chem. Institut der Universität, 8001 *Zürich*.

Ed. GIOVANNINI, Institut de Chimie org. de l'Université, 1700 *Fribourg*.

G. SCHWARZENBACH, Vizepräsident
Laboratorium für anorg. Chemie, Eidg. Techn. Hochschule, 8006 *Zürich*.

C. A. GROB, Institut für Org. Chemie der Universität, 4000 *Basel*.

E. HEILBRONNER, Physik.-chem. Institut der Universität, 4056 *Basel*.

P. KARRER, Spyrsteig 30, 8044 *Zürich*.

L. RUZICKA, Freudenbergstrasse 101, 8044 *Zürich*.

A. von ZELEWSKY, Institut de Chimie inorg. et analyt. de l'Université, 1700 *Fribourg*.

Manuskriptsendungen sind an den Präsidenten des Redaktionskomitees erbeten.

Prière d'envoyer les manuscrits au président du Comité de rédaction.

Si prega di inviare i manoscritti al Presidente del Comitato di redazione.