

Polyoxometallate – Oxidbausteine für unsere Zukunft

Greta Patzke (Zürich)

Zusammenfassung

Polyoxometallate (POMs) sind eine vielseitige und stetig wachsende Substanzklasse, die eine faszinierende Strukturvielfalt bietet und bevorzugt Oxocluster von Molybdän und Wolfram sowie Vanadium, Niob und Tantal in hohen Oxidationsstufen umfasst. Zudem können POMs eine Vielzahl von Heteroatomen aus der gesamten Bandbreite des Periodensystems einlagern und zusätzlich mit organischen Seitenketten funktionalisiert werden. Entsprechend zahlreich sind die Eigenschaften von POMs, welche katalytische, magnetische, nanotechnologische, medizinische und viele weitere Anwendungsmöglichkeiten eröffnen. Der Artikel bietet eine kurze Zusammenfassung der Entdeckung und Entwicklung bioaktiver POMs, die sich durch antivirale, anticancerogene und antibakterielle Eigenschaften auszeichnen. Die Herausforderungen auf dem Weg zu neuen POM-basierten Wirkstoffen werden aufgezeigt, und neuere Forschungsstrategien zur Einkapselung von POMs in biomakromolekulare Drug Carrier werden skizziert. Mit dieser Technik werden POMs in Nanokapseln aus Chitosan-Derivaten auf ihrem Weg in Zellen beobachtet, um ihre weithin unbekanntenen Stoffwechselwege zu untersuchen. Parallel dazu verläuft eine intensive Suche nach POMs, die als Wasseroxidationskatalysatoren in künstlichen Photosyntheseprozessen einen Beitrag zur nachhaltigen Energieversorgung leisten können. Die Einbettung des biomimetischen Metall-Sauerstoff-Kerns der POMs in verschiedene Ligandenumgebungen ist hier ein nahezu unerschöpfliches Konstruktionsprinzip. Auch dabei steht das Verständnis ihrer komplexen Struktur-Eigenschafts-Beziehungen im Mittelpunkt internationaler Forschungsanstrengungen.

Polyoxometalates –

Oxide tools to shape our future

Polyoxometalates (POMs) are a continuously growing class of oxoclusters which excels through an infinite variety of structural motifs. POMs are mostly based on molybdenum and tungsten as well as vanadium, niob and tantal in high oxidation states. POMs can furthermore incorporate heteroatoms from all over the periodic table, and their functionalization with organic side chains opens up manifold options for tailoring hybrid materials. This leads to a wide range of POM properties with promising application potential in catalysis, magnetic materials, nanotechnology, bio-medicine and related areas. In the following, the discovery and development of bioactive POMs with versatile anticancer, antiviral and antibacterial properties is briefly outlined. Challenges on the way to POM-based drug prototypes are discussed, and new solution strategies with biomacromolecular drug carriers for POMs are illustrated. Encapsulation of POMs in chitosan-based drug carriers also permits their monitoring in cells through fluorescent labeling techniques. This is a key step towards elucidation of their widely unknown cellular pathways. Likewise, the search for bio-inspired POM-based water oxidation catalysts in artificial photosynthesis processes is a complex task that requires profound knowledge of their structure-activity relationships. Currently, the investigation of the catalytically active species involved in POM-assisted water oxidation attracts widespread research interest.

Schlagwörter: Polyoxometallat-Cluster – Medizinische Chemie – Drug Carrier – Künstliche Photosynthese – Wasseroxidation

Keywords: polyoxometalate clusters – medicinal chemistry – drug carriers – artificial photosynthesis – water oxidation

1 EINLEITUNG

Oxide haben die Technologie- und Kulturgeschichte der Menschheit stets in vielen Formen begleitet, angefangen von Farbpigmenten über die nützliche Passivierung oder die problematische Korrosion von Metallen bis hin zu den modernen Oxid-Hochtemperatur-Supraleitern und Datenspeichermaterialien. Bei der Entwicklung komplexer Oxide für Anwendungen in Energiespeicherung, Katalyse, Sensorik und anderen Sektoren standen traditionell meist Festkörper mit dreidimensionalen Strukturmotiven im Vordergrund, die nun mehr und mehr in Nanomaterialien überführt werden (PATZKE, ZHOU et al. 2011). In den letzten Jahrzehnten haben sich Polyoxometallate (POMs) als Bindeglieder zwischen der molekularen Welt und nanoskaligen Oxiden zu einem dynamischen, faszinierenden und international kompetitiven Forschungsfeld entwickelt (CRONIN & MÜLLER (Eds.) 2012). POMs sind der oxidische «Missing Link» zwischen Molekülen und Festkörpern mit ihrer unerschöpflichen Vielfalt struktureller Architekturen, die auf der flexiblen Verknüpfung von Metall-Sauerstoff Oktaedereinheiten beruhen (Abb. 1). Die besten Metall-

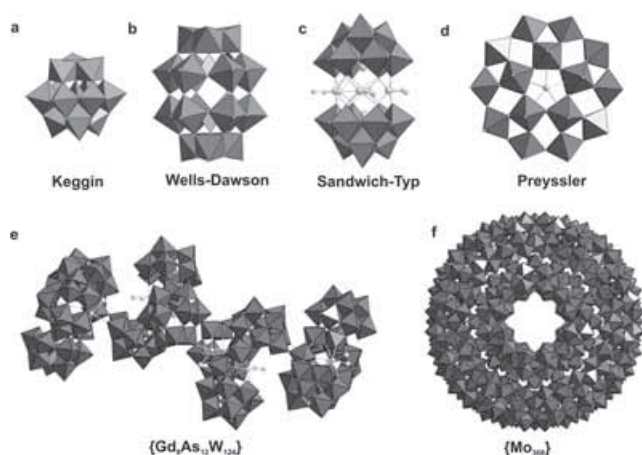


Abb. 1. Repräsentative Auswahl von POMs in verschiedenen Dimensionalitäten: (a) Keggin-Typ $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$, (b) Wells-Dawson-Typ $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$, (c) Sandwich-Typ $[\text{Cu}_3(\text{H}_2\text{O})_3(\text{AsW}_9\text{O}_{33})_2]^{12-}$ (KORTZ et al. 2001), (d) Preyssler-Typ $[\text{P}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{15-}$, (e) grosses Polyoxowolframat: $[\text{Gd}_8\text{As}_{12}\text{W}_{124}\text{O}_{432}(\text{H}_2\text{O})_{22}]^{60-}$ (HUSSAIN et al. 2009), (f) grösstes bisher bekanntes POM: $\{\text{Mo}_{368}\}$ «hedgehog» (MÜLLER et al. 2002).

Fig. 1. Representative selection of POMs with different dimensions: (a) Keggin-type $[\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$, (b) Wells-Dawson-type $[\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}]^{6-}$, (c) sandwich-type $[\text{Cu}_3(\text{H}_2\text{O})_3(\text{AsW}_9\text{O}_{33})_2]^{12-}$ (KORTZ et al. 2001), (d) Preyssler-type $[\text{P}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]^{15-}$, (e) large polyoxowolframat: $[\text{Gd}_8\text{As}_{12}\text{W}_{124}\text{O}_{432}(\text{H}_2\text{O})_{22}]^{60-}$ (HUSSAIN et al. 2009), (f) largest POM cluster to date: $\{\text{Mo}_{368}\}$ «hedgehog» (MÜLLER et al. 2002).

quellen für diese reichhaltige POM-Chemie sind Wolfram, Molybdän und Vanadium in ihren höchsten Oxidationsstufen, aber auch Niob und Tantal bilden POMs (POPE & MÜLLER 1991, HILL (Ed.) 1998).

Die chemische Flexibilität dieser POM-Käfigstrukturen beruht zum einen auf ihrer Bereitschaft, nahezu das gesamte Periodensystem in Form sogenannter Heteropolyoxometallate einzulagern: Dies wurde vor mehr als 180 Jahren erstmals zum Phosphatnachweis über das bekannte kanariengelbe Ammoniummolybdatophosphat genutzt. Zum anderen zeichnen sich Polyoxowolframate-, molybdate und -vanadate aber auch durch ein flexibles Redoxverhalten aus, und das intensiv gefärbte «Molybdänblau» wurde schon von den amerikanischen Ureinwohnern in den «Blue Waters» nahe Idaho Springs als rätselhaftes Phänomen bewundert. Im Jahre 1933 klärte J. F. Keggin den später nach ihm benannten Cluster als erstes POM strukturell auf (KEGGIN 1933), und es folgten in den kommenden Dekaden unzählige neue Verbindungen und POM-Derivate (GOUZERH & PROUST 1998), die sich bis heute um neue Vertreter vermehren. Bald erkannte man, dass dieser strukturelle Reichtum mit einem entsprechenden Spektrum an Eigenschaften einhergeht, welches POMs ein beträchtliches Anwendungspotential verleiht, das weiterhin von einer Vielzahl internationaler Forschungsteams untersucht wird (CRONIN 2007).

Schon seit Jahrzehnten wird auch das bio-medizinische Potential der POMs in Form ihrer antiviralen, antibakteriellen und anticancerogenen Wirkung intensiv erforscht (HASENKNOFF 2005, RHULE et al. 1998). Die beeindruckende Fülle empirischer Fortschritte auf diesem Gebiet steht jedoch in starkem Kontrast zu den bislang wenig aufgeklärten Wirkungsmechanismen bioaktiver POMs (YAMASE 2005). Seit einigen Jahren ziehen POMs auch als Wasseroxidations-Katalysatoren auf dem Wege zu einer nachhaltigen Wasserstofftechnologie grosse Aufmerksamkeit auf sich (SARTOREL et al. 2012), und auch hier wird die innovative Materialentwicklung von einer kontroversen Diskussion der zugrundeliegenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Reaktionsmechanismen begleitet.

Der folgende Artikel bietet eine Einführung in diese Bereiche der biologisch und katalytisch aktiven POMs, erweitert sie um einen Einblick in unsere lokalen Forschungsaktivitäten an der Universität Zürich und endet mit einem Ausblick auf Herausforderungen und Faszination der Forschung an POMs.

2 POMs: SYNTHESE UND ANWENDUNGSSPEKTRUM

Die meisten POMs mit interessanten Eigenschaften sind Heteropolyoxowolframate und -molybdate, in denen einzelne Heteroatome, komplexe Ionen oder mehratomige Metallzentren von einer flexiblen «Schale» aus POM-Einheiten umgeben sind. Diese POM-Bausteine, die «lacunare POMs» genannt werden, enthalten mehrheitlich $\{W^VI O_6\}$ oder $\{Mo^VI O_6\}$ Oktaeder mit Wolfram oder Molybdän als Zentralatom, die über ihre Ecken via O-M-O Bindungen verknüpft sind (POPE 1983). Dieses Bauprinzip garantiert maximale räumliche Flexibilität und bringt eine bis heute wachsende POM-Serie hervor, die vom einfachen Keggin-Ion ($[XM_{12}O_{40}]^{n-}$; M= Wolfram (W), Molybdän (Mo); X meist Phosphor (P) oder Silicium (Si)) bis hin zum nanoskaligen und bislang grössten Polyoxomolybdat, dem $\{Mo_{368}\}$ «Igel» reicht (MÜLLER et al. 2002). Abb. 1 zeigt eine Auswahl solch grosser POMs im Vergleich mit POM-Grundtypen, die in der anwendungsorientierten Forschung immer wieder chemisch modifiziert und funktionalisiert werden.

Primär kann die Struktur bekannter POM-Typen durch den Einbau verschiedener Heteroatome modifiziert werden, und vollständig neue Architekturen können durch die geschickte Kombination lacunarer POMs konstruiert werden. Eine chemisch anspruchsvollere Funktionalisierungsstrategie ist die Kopplung von POMs mit organischen Verbindungen, die besonders im Rahmen der Forschung an bioaktiven POMs ausgebaut wurde (DOLBECQ et al. 2010, BAREYT et al. 2003).

Der grossen Vielfalt der POM-Motive steht als synthetische Herausforderung ein eher begrenzter reaktionsmechanistischer Einblick in die verschiedenen Herstellungsverfahren gegenüber. Traditionell werden POMs vielfach durch Kristallisation aus wässrigen Lösungen erzeugt und danach mit der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse und spektroskopischen Methoden sowie Elementaranalyse charakterisiert. Die Kenntnisse über die Bildungsmechanismen von POMs in Lösung wachsen zwar stets an (MIRAS et al. 2010), und das «Baukastenprinzip» der Konstruktion aus lacunaren POMs wurde stets konsequent ausgebaut (BÖSING et al. 1997) - dennoch ist noch keine generelle Voraussage der Ergebnisse neu konzipierter POM-Synthesen möglich. Dies verleiht der POM-Herstellung einerseits einen grossen Reiz durch viele unerwartete Entdeckungsmöglichkeiten, erschwert aber andererseits auch das Auf-

skalieren von Produktionsprozessen oder die gezielte Präparation eines gewünschten neuen Strukturmotifs.

Abb. 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Eigenschaften und Anwendungsoptionen der POMs, die mit ihrer wachsenden Fülle an Strukturen einhergehen. Sowohl in homogener wie auch in immobilisierter heterogener Form haben sich POMs als Oxidationskatalysatoren für wichtige organische Transformationen bewährt (HILL & POSSER-MCCARTHA 1995, KASAI et al. 2006). Ihre Neuentdeckung als Wasseroxidationskatalysatoren für die künstliche Photosynthese wird weiter unten in diesem Artikel diskutiert. Besonders die grösseren POM-Typen werden als neue Bausteine für Nanotechnologie und Kompositmaterialien untersucht, und in jüngster Zeit wurden ganze POM-Bibliotheken zum Aufbau ausgedehnter molekularer Strukturen auf die Nanoskala zusammengestellt (MIRAS et al. 2012). Der Einbau von Übergangsmetall- oder Lanthanoidionen verleiht darüber hinaus POMs magnetische Eigenschaften. Bei entsprechender Konstruktion des umgebenden POM-Gerüsts können diese Zentren in Wechselwirkung treten und «Single Molecule Magnets» (SMMs) bilden, die völlig neue Perspektiven zur molekularen Datenspeicherung eröffnen (ALDAMEN et al. 2008).

Während diese chemisch geprägten Einsatzgebiete von POMs gut über Struktur-Eigenschafts-Beziehungen angesteuert werden können und auch Gegenstand fortgeschrittener theoretischer Studien sind (LOPEZ et al. 2012), ist die Interaktion von POMs mit zellulären Systemen zwar mit vergleichbarer Intensität untersucht worden (STEPHAN et al. 2012) - die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen

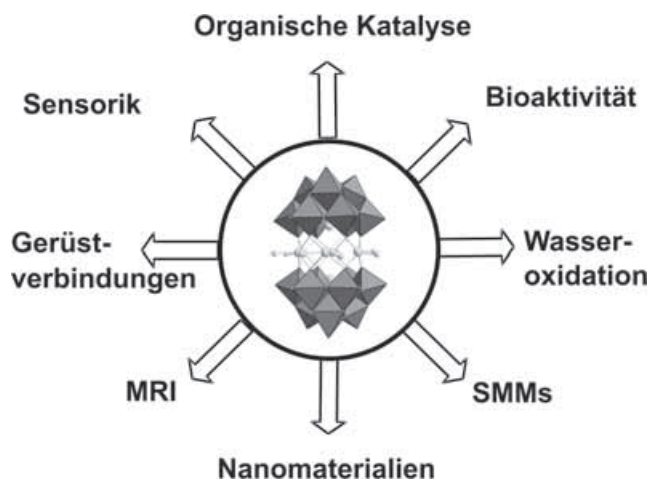


Abb. 2. Eigenschaften und Anwendungsbereiche von POMs.

Fig. 2. Properties and applications of POMs.

und Reaktionswege sind aber bisher weitgehend unbekannt geblieben.

Diese Suche nach den jeweiligen mechanistischen Prinzipien macht sowohl die Konstruktion bioaktiver POMs wie auch die Entwicklung von POM-Wasseroxidationskatalysatoren zu anspruchsvollen und bisweilen kontroversen Aufgaben, deren Bedeutung und Lösungsansätze im folgenden illustriert werden. Während für katalytische Tests an POMs ein grosses Repertoire klassischer Analysemethoden zur Verfügung steht, müssen methodologische Strategien für die Untersuchung der Wechselwirkung von POMs und Zellen zum Teil erst noch entwickelt werden.

3 POMS ALS NEUE WAFFEN GEGEN VIREN UND BAKTERIEN?

Seit über 40 Jahren konzentrieren sich weltweit Forschungsteams auf die Erforschung des medizinischen Potentials von POMs (HASENKNOFF 2005, RHULE et al. 1998). Ausgehend von Pionierarbeiten aus den USA, Frankreich und Japan erforschen sie die antiviralen, antibakteriellen und antitumoralen Wirkungen dieser Oxocluster (POPE & MÜLLER 1994). Eine grosse Motivation für diese Studien ist die Suche nach neuen robusten, strukturell flexiblen und nicht zuletzt kostengünstigen anorganischen Wirkstoffklassen, die ähnlich durchschlagend wirken wie das klassische Beispiel des Krebstherapeutikums Cisplatin. POMs zeichnen sich durch ökonomische Syntheseverfahren und grosse chemische Anpassbarkeit aus, und sie könnten - mit deutlich einfacheren Verfahren als mehrstufig synthetisierte organische Therapeutika - in grossen Mengen in einem Schritt aus einfachen Startmaterialien hergestellt werden. Der erste Durchbruch auf diesem Gebiet war die Entdeckung der antiviralen Aktivität des antimonhaltigen Silicowolframate HPA-23 ($(\text{NH}_4)_{19}[\text{Sb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}]$) im Jahre 1970 durch eine Pariser Forschungsgruppe (CHERMANN et al. 1970). Die darauf folgende Suche nach weiteren antiviralen POMs wurde im Zuge der aufkommenden AIDS Epidemie in den 1980er Jahren noch weiter intensiviert. Insbesondere kleinere Polyoxowolframate, wie zum Beispiel vom Keggin- oder Wells-Dawson-Typ (Abb. 2), zeichnen sich durch Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Virentypen aus, darunter die Erreger von Influenza, Masern, Polio und SARS (RHULE et al. 1998, SHIGETA et al. 2006). Die ausgesprochen effiziente Wirkung von HPA-23 gegen HIV-Erreger *in vitro* gab schon 1985 Anlass zu ersten klinischen Studien (ROZENBAUM et al. 1985). Leider konnten 1987 in weiteren Tests an HIV-Patienten diese

positiven Effekte nicht in die Praxis umgesetzt werden (MOSKOVITZ 1988), und die unerwartet starke Toxizität von HPA-23 *in vivo* stand seither weiteren klinischen Tests im Wege. Darüber aber ist die Forschung an antiviralen POMs nicht erlahmt, sondern sie wird weiterhin von der Suche nach weniger toxischen Strukturmotiven angetrieben. Des Weiteren konnten auch synergistische Effekte in Kombinationen von POMs mit organischen antiviralen Medikamenten festgestellt werden (SHIGETA et al. 1997). Es folgte eine Vielzahl empirischer Arbeiten an neuen POMs, die in entsprechenden Übersichtsartikeln zusammengefasst sind, jedoch meist auf *in vitro* Studien und Modellrechnungen basieren (z. B. SARAFIANOS et al. 1996) und nicht über das Tierversuchs-Stadium hinausgehen. Dies liegt an den fundamental ungeklärten Problemen um bioaktive POMs, die Forscher insbesondere vor folgende zentrale Fragen stellen:

- Wie genau interagieren POMs mit Zellen und ihren Bestandteilen?
- Wie kann man zuverlässig die Zytotoxizität von POMs reduzieren?
- Sind POMs tatsächlich die pharmakologisch aktiven Spezies?

Für POMs als hochgradig negativ geladene Oxocluster ist keine einfache Aufnahme durch Zellen zu erwarten, und entsprechend komplex gestalteten sich die Untersuchungen zu ihrer Interaktion mit Zellen über die vergangenen Jahrzehnte. Elektronenmikroskopische und spektroskopische Untersuchungen (CIBERT & JASMIN 1982) zeigten zwar klare Hinweise auf das Vorliegen von Wolframspezies in spezifischen Zellorganellen, aber ein eindeutiger Beweis für die Aufnahme intakter POMs wurde bis heute nicht erbracht. Auch bleiben die Hinweise auf den Aufnahme-mechanismus von POMs, wie z.B. Konkurrenz von LDL (low density lipoprotein) und POMs um Makrophagen-Rezeptoren, vereinzelt (Ni et al. 1996) - nicht zuletzt wegen der anspruchsvollen Analysemethoden, die für eine direkte Untersuchung von POMs in Zellen notwendig wären. Eine detaillierte Studie von C. L. Hill und Mitarbeitern aus dem Jahre 2001 zur Aktivität Niob-substituierter Polyoxowolframate gegen HIV-I Protease deutet auf einen alternativen Wechselwirkungsmechanismus der POMs im Vergleich mit organischen Protease-Inhibitoren hin (JUDD et al. 2001): Während die letzteren massgeschneidert für die Blockierung des aktiven Zentrums sind, inhibieren die POMs gemäss Modellrechnungen die äusseren «Gelenkregionen» der HIV-I Protease. Unter Voraussetzung selektiver Inhibition der HIV-I Protease durch POMs wäre dies ein sehr eleganter alternativer Wirkungsweg - und weitaus weniger

anfällig gegenüber Resistenzen als die auf exakte «Schlüssel-Schloss» Übereinstimmung angewiesenen organischen Therapeutika. Jedoch steht der experimentelle Beweis für diese Theorie noch aus, und seit über 10 Jahren wurden keine vergleichbaren Folgestudien zu diesem Thema vorgelegt.

Dieses offene und vielversprechende Forschungsfeld inspirierte uns nun dazu, stufenweise die biologischen Wege von POMs neu zu ergründen und das fundamentale Problem ihrer Zytotoxizität mit nachhaltigen Methoden anzugehen. Die aufeinanderfolgenden Stadien unserer Forschung (im Folgenden **STUFE 1–5**) zeigen deutlich die Komplexität dieser Aufgaben und geben einen ungewöhnlichen Einblick in das spannende Grenzgebiet zwischen biologischer und anorganischer Chemie.

STUFE 1: Zunächst bewegten uns die Arbeiten von C. L. Hill und Mitarbeitern (JUDD et al. 2001) zu einer Ausdehnung der Studien an HIV-Protease/POM Interaktionen auf neue POMs der «nächsten Generation», die mit organischen Liganden funktionalisiert wurden. Das gezielte Anheften eines breiten Spektrums organischer Gruppen an diverse POM Gerüste bleibt eine anspruchsvolle Synthesaufgabe, die für Wells-Dawson-POMs und Cluster vergleichbarer Grösse allerdings mit neuen Strategien befriedigend gelöst werden konnte (BAREYT et al. 2003). Man verspricht sich von dieser Funktionalisierungsoption insbesondere eine bessere Biokompatibilität der POMs

Abb. 3 zeigt ausgewählte funktionalisierte POMs vom Keggin- und Wells-Dawson-Typ, die mit anderen rein anor-

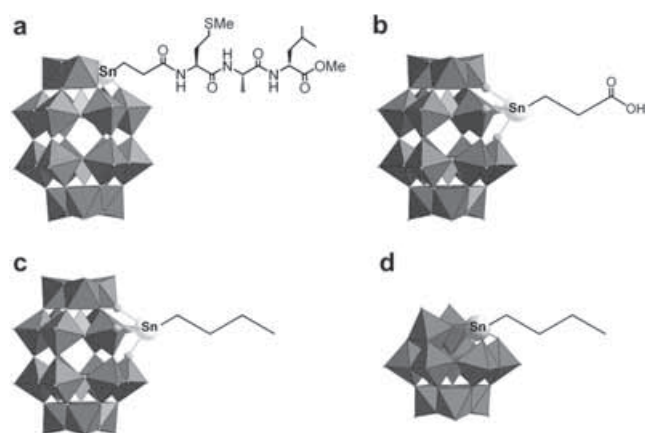


Abb. 3. Funktionalisierte Hybrid-POMs im Test gegen HIV-I Protease: (a-c) Wells-Dawson-Typ POMs, (d) Keggin-Typ mit organischer Seitenkette (FLÜTSCH et al. 2011).

Fig. 3. Functionalized hybrid POMs tested against HIV-I protease: (a-c) Wells-Dawson-type POMs, (d) Keggin-type POMs with organic side chains (FLÜTSCH et al. 2011).

ganischen POM-Typen verschiedener Grösse in ihrer Wirkung gegen HIV-I Protease verglichen wurden. Gesamthaft konnte die besonders effiziente Protease-Inhibition durch Wells-Dawson-POMs bestätigt werden (JUDD et al. 2001). Obwohl andere biochemische Studien zur Interaktion von POMs mit humanem und bovinem Serumalbumin einen signifikanten Einfluss der POM-Grösse auf ihre Bioaktivität zeigten (ZHANG et al. 2007), konnte in unseren Ergebnissen kein unmittelbarer positiver Effekt durch Vergrößerung des POM-Gerüsts festgestellt werden. Die organische Funktionalisierung ist jedoch durchaus förderlich für die HIV-Protease-Inhibition und führt in entsprechenden Medien zu ähnlich guten Ergebnissen wie Saquinavir als Referenzwirkstoff (FLÜTSCH et al. 2011). Zu beachten ist allerdings der signifikante Einfluss des Puffermediums auf die inhibierende POM-Wirkung, der in vorangegangenen Studien nicht in vergleichbarem Masse herausgearbeitet wurde. Interessanterweise steigt die beobachtete inhibitorische Effizienz der POMs nicht mit zunehmender Komplexität des organischen Liganden: Bereits nach einer einfachen aliphatischen Substitution an Keggin- und Wells-Dawson-POMs (Abb. 3 c, d) wurden die höchsten Aktivitäten gegen HIV-I Protease im Vergleich mit funktionalisierten POMs beobachtet, die komplexere Seitenketten tragen (FLÜTSCH et al. 2011). Zwar ist dieses Ergebnis günstig für die Synthese-Ökonomie, aber es wirft wiederum tiefgreifende Fragen nach den Struktur-Eigenschafts-Beziehungen auf.

Wir entschieden uns an dieser Stelle für eine genauere Untersuchung der grundlegenden Probleme bioaktiver POMs. Dazu entwickelten wir eine neue und vielseitige Taktik der Einkapselung von POMs, mit der wir die fundamentalen Fragestellungen zu ihrer Zytotoxizität und Aufnahme angehen.

STUFE 2: Polymerbasierte Drug Carrier-Systeme sind allgemein eine exzellente Technik, um auch instabile Wirkstoffe schnell, komplett und selektiv an ihr Ziel zu befördern, wie die rasch anwachsenden Beispiele aus dem Gebiet der pharmakologischen Chemie zeigen (RÖSLER et al. 2012). Für den Transport von POMs in Zellen wurden sie jedoch bislang weniger häufig angewendet, und ein entsprechender Drug Carrier für POMs sollte sich durch Kostengünstigkeit und chemische Robustheit sowie Flexibilität auszeichnen und Composite im nano- oder submikroskaligen Grössenbereich (bis ca. 600 nm) bilden. Unsere Wahl fiel daher auf funktionalisierte Chitosane, die sich als ungiftige, leicht abbaubare und vielseitig modifizierbare natürliche Makromoleküle für den Transport organischer

Pharmazutika bewährt haben (BERNKOP-SCHNÜRCH & DÜNNHAUPT 2012). Chitosan selber ist eines der häufigsten natürlichen Polysaccharide und aus Krustentieren in nahezu unbegrenzter Menge preisgünstig verfügbar. Erste Arbeiten zur Kombination von POMs mit Chitosan wiesen den Weg (MEISSNER et al. 2006), aber sie schöpften die für physiologische Anwendungen essentielle Wasserlöslichkeit derivatisierter Chitosane noch nicht aus. Daher überführten wir Chitosan in das ebenfalls nicht-toxische und als abbaubarer Drug Carrier bekannte Carboxymethylchitosan (CMC). Anschliessend setzten wir CMC in einem ionisch assistierten Gelierungsprozess mit dem repräsentativen antiviralen cobalthaltigen POM $[\text{Co}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{PW}_9\text{O}_{34})_2]^{10-}$ um (GEISBERGER et al. 2011). Abb. 4 fasst die Syntheseroute zusammen, welche im letzten Schritt zur quantitativen Einkapselung des POMs in sphärische, nanoskalige Komposite führt.

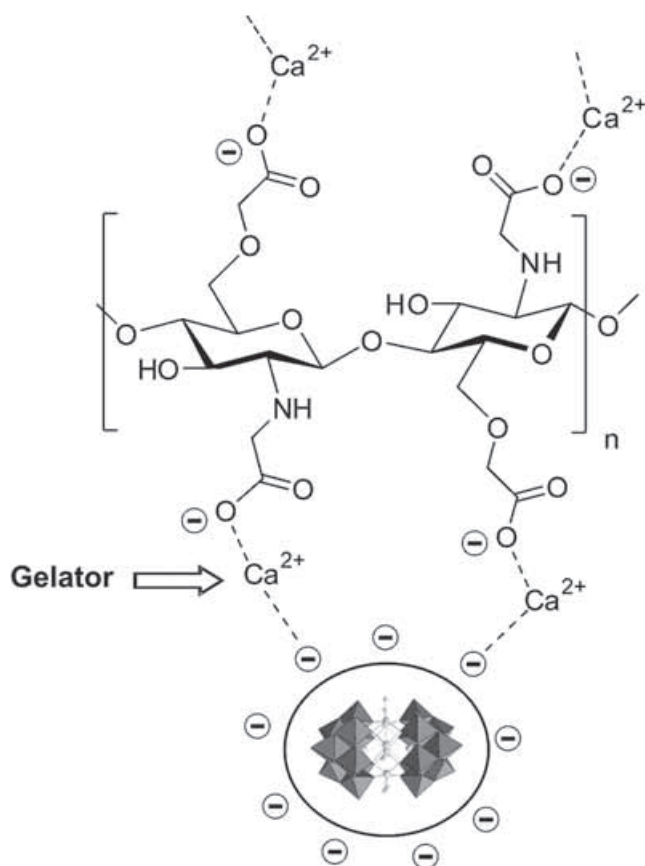


Abb. 4. Einkapselung von POMs in die makromolekulare CMC-Matrix mit CaCl_2 als Gelator (Adaptiert mit Genehmigung aus: GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2013).

Fig. 4. Encapsulation of POMs into the macromolecular CMC matrix with CaCl_2 as gelator (adapted with permission from: GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2013).

Die POM-CMC Nanokapseln wurden mit einer Vielzahl analytischer Methoden charakterisiert. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (Abb. 5) zeigen darunter in besonders direkter Weise, dass die Komposite eine homogene Größenverteilung mit Durchmessern im physiologisch interessanten Bereich um 60 - 150 nm aufweisen.

Die Partikelgrösse lässt sich zudem in gewissem Umfange über die Syntheseparameter ansteuern. Die entscheidende Frage, ob Einkapselung der POMs in eine CMC-Matrix tatsächlich zu reduzierter Zytotoxizität führt, konnte klar durch zwei Assay-Typen an HeLa Zellen in Gegenüberstellung mit reinen Cobalt-POMs (Co-POMs) beantwortet werden. HeLa Zellen sind menschliche Epithelzellen eines Zervixkarzinoms, die im Jahre 1951 erstmals isoliert wurden und sich in Zellkultur besonders gut kultivieren liessen. Seither wird diese Zelllinie weltweit in vielen Laboratorien für Forschungszwecke benutzt und gilt unter anderem als Standard für zelluläre Aufnahmetests. Zwei einander ergänzende Assay-Methoden (MTT- und Proliferations-Assay) zeigen, dass HeLa Zellen auch in Gegenwart relativ hoher POM-CMC Kompositkonzentrationen intakt bleiben (Abb 6., GEISBERGER et al. 2011).

Der erste Schritt zur Einbettung von POMs in einen sicheren «Shuttle» war somit gemeistert, doch die nächsten Fragen stellen sich umgehend. Zunächst auf der biologischen Ebene: Werden die Nanokomposite tatsächlich aufgenommen - und wenn ja, wo sind sie in den Zellen bevorzugt lokalisiert? Vom chemischen Standpunkt aus: sind diese Resultate auf CMC begrenzt, oder kann man die grosse Vielfalt der Chitosanderivate als POM-Carriers nut-

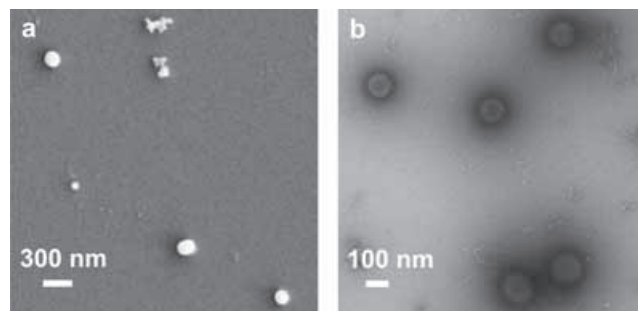


Abb. 5. (a) Raster- (REM) und (b) transmissionselektronenmikroskopische (TEM) Aufnahmen der POM-CMC Nanokomposite. Abdruck mit Genehmigung aus GEISBERGER et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Fig. 5. (a) Scanning (SEM) and (b) transmission electron microscopy (TEM) images of POM-CMC nanocomposites. Reproduced with permission from GEISBERGER et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

zen? Zuerst nahmen wir uns der biologischen Ebene an und zeigten in unserer Folgestudie, dass die POM-CMC Nanokapseln tatsächlich von HeLa Zellen inkorporiert werden.

STUFE 3: Die entscheidende Idee war dabei, die CMC-Kapseln mit einem fluoreszenten Marker zu versehen, der leicht detektierbar ist, aber biologische Prozesse weitgehend unbeeinflusst lässt. Die Wahl fiel dabei auf das biochemisch bewährte Fluorescein-Isothiocyant (FITC), und die Einkapselung antiviraler POMs in FITC-CMC verlief mit gleicher Effizienz wie die Einkapselung in die unmarkierte makromolekulare Matrix. Auch blieb die Zytotoxizität der FITC-CMC/POM-Komposite weiterhin niedrig. Somit waren alle Voraussetzungen für die erste direkte Beobachtung der Interaktion von POM-Kompositen mit Zellen durch mikroskopische Techniken gegeben (GEISBERGER, PAULUS et al. 2011). In der Tat nahmen HeLa Zellen die Komposite schon nach einer Stunde Inkubationszeit auf, und Untersuchungen mit konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie als Methode der Wahl (CLSM, Abb. 7) zeigen deutlich, dass nach 5 h bereits beträchtliche Mengen an POMs in den Zellen vorliegen.

Zellen mit Nanokompositen weisen im Vergleich zu unbehandelten Referenzzellen keine signifikante Formänderung auf und behalten ihre Vitalität bei. Interessanterweise zeigen die Nanokomposite eine sehr starke Präferenz für die perinukleare Region, d.h. nach einigen Stunden sind sie fast ausnahmslos in der Nähe der Zellkerne (Abb. 7) zu finden (GEISBERGER, PAULUS et al. 2011). Da neueste Arbeiten zu fluoreszent markierten Biokompositen einen Einfluss des Labels auf die Bioaktivität nicht mehr generell ausschliessen lassen (PUCKETT & BARTON 2009), verifizierten wir die Aufnahme der Komposite in gesunde Zellen zusätzlich mit Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM) an unmarkierten POM-CMC Kompositen. Diese Technik erlaubt die unmittelbare Erkennung der eingebauten Übergangsmetalle im Zellinneren durch ihren stärkeren Kontrast (Abb. 8).

Auch hier wandern die Komposite nach wenigen Stunden klar in Richtung Zellkern und verursachen keine nennenswerte morphologische Veränderung der Zellen (GEISBERGER, PAULUS et al. 2011). Somit war nach langen Jahrzehnten mehr oder weniger indirekter Untersuchungen zur POM-Aufnahme durch Zellen ein erster methodologischer Durchbruch auf diesem Gebiet gelungen. Da die Bioabbaubarkeit von CMC vielfach beschrieben wurde, ist davon auszugehen, dass die POMs auch wieder aus den Nanokapseln freigesetzt werden. Ihre anschließende Verfolgung im Zellinneren aber gestaltet sich entsprechend

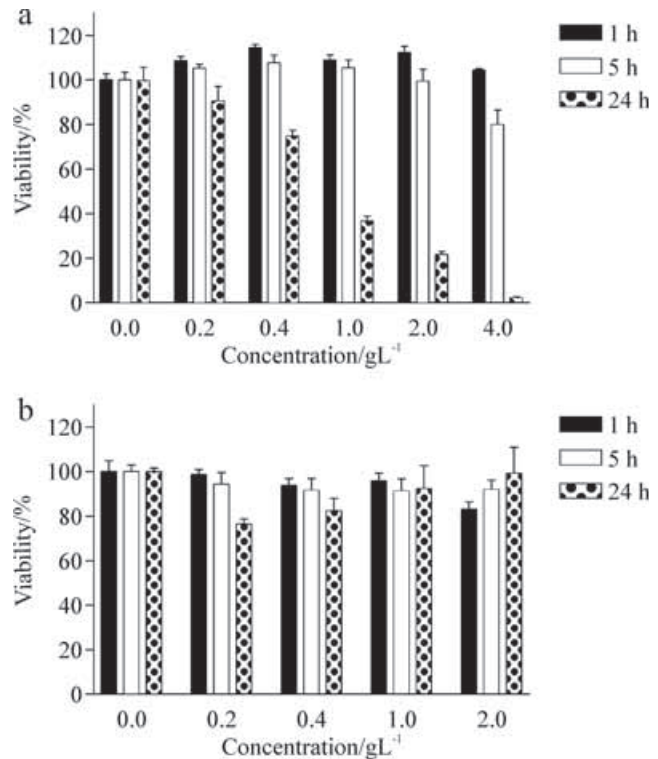


Abb. 6. Proliferationsassays zur Untersuchung der Zytotoxizität von (a) reinem $[\text{Co}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{PW}_9\text{O}_{34})_2]^{10-}$ und (b) $[\text{Co}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{PW}_9\text{O}_{34})_2]^{10-}$ -CMC-Nanokompositen. Abdruck mit Genehmigung aus GEISBERGER et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Fig. 6. Proliferation assays comparing cytotoxicity of (a) pristine $[\text{Co}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{PW}_9\text{O}_{34})_2]^{10-}$ and (b) $[\text{Co}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{PW}_9\text{O}_{34})_2]^{10-}$ -CMC-nanocomposites. Reproduced with permission from: GEISBERGER et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

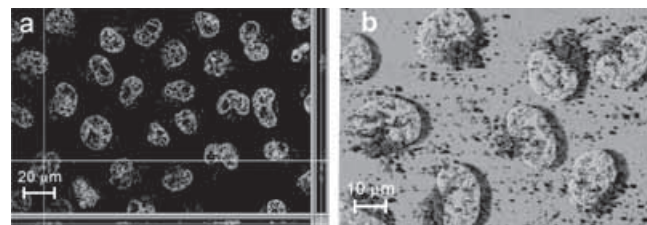


Abb. 7. CLSM Aufnahme von markierten POM/CMC-Nanokompositen (erkennbar als kleine Partikel neben den grösseren Nuclei) in HeLa Zellen nach 5 h Inkubationszeit. Abdruck mit Genehmigung aus GEISBERGER, PAULUS et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Fig. 7. CLSM images of labeled POM/CMC-nanocomposites (smaller particles located in the vicinity of large nuclei) in HeLa cells after 5 h treatment. Reproduced with permission from: GEISBERGER, PAULUS et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

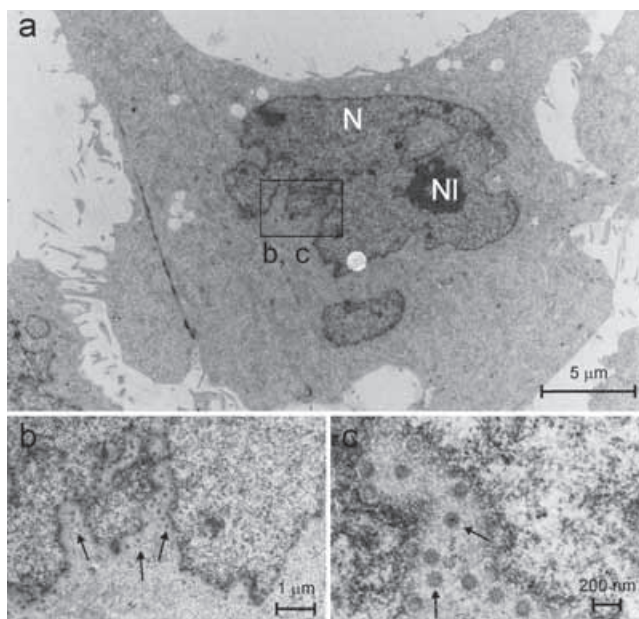


Abb. 8. TEM-Aufnahmen von unmarkierten POM-CMC Nanokompositen (gekennzeichnet mit schwarzen Pfeilen) in HeLa Zellen nach 5 h Inkubationszeit: (a) Übersichtsbild einer behandelten Zelle mit hervorgehobenem Nucleus (N) und Nucleolus (NI), (b) Nanokomposite auf dem Weg zum Nucleus, (c) höhere Vergrößerungen zeigen die Formbeständigkeit der sphärischen POM-Nanokomposite in der Zelle. Abdruck mit Genehmigung aus GEISBERGER, PAULUS et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Fig. 8. TEM images of unlabeled POM-CMC nanocomposites (cf. black arrows) in HeLa cells after 5 h of treatment: (a) overview image of a treated cell with nucleus (N) and nucleolus (NI) highlighted (inset refers to higher magnification below); (b) nanoparticles approaching the nucleus; (c) section (b) at higher magnification illustrates the contrast and spherical shape of the particles. Reproduced with permission from: GEISBERGER, PAULUS et al. 2011. Copyright 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

schwierig, und ein weiterer neuer Lösungsansatz dazu wird am Ende dieses Abschnittes vorgestellt. Zuerst wandten wir uns der Frage zu, ob die grosse Bandbreite der Chitosan-Derivate ebenfalls für die Einschleusung von POMs in Zellen genutzt werden könnte. In der nächsten Stufe unserer Arbeiten galt es auch, weitere Hinweise auf den Aufnahmeweg der POM-Komposite in die Zellen zu ermitteln.

STUFE 4: Unter den vielen bioaktiven funktionalisierten Chitosanen zeichnet sich Trimethyl-Chitosan (TMC) durch eine signifikante positive Ladung aus, die diesem Makromolekül vorteilhafte Drug Carrier Eigenschaften verleiht (MOURYA & INAMDAR 2009). Chemisch interessant ist zudem die Möglichkeit zur direkten elektrostatischen Einkapselung der negativ geladenen POMs in die

positiv geladene Polymermatrix unter Bildung von Kompositen. Anders als im Falle von CMC (Abb. 4) kann TMC ohne einen ionischen Mediator zu POM-TMC Nanokompositen mit ähnlichen Dimensionen im Nano- bis Submikrometerbereich umgesetzt werden (Abb. 9).

Trotz der begünstigten chemischen Reaktion von TMC mit POMs sind die resultierenden Nanopartikel von unregelmässiger Form, aber nach wie vor im physiologisch relevanten Grössenbereich von 50 - 90 nm (GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2013). Zudem weisen sie im Gegensatz zu den POM-CMC Kompositen eine positive Oberflächenladung auf. Auch FITC-TMC/POM Nanokomposite lassen sich problemlos mit CLSM Techniken beobachten, und wir stellten einen deutlichen Einfluss der makromolekularen Matrix auf die Interaktion mit Zellen fest. Der Wechsel von CMC auf TMC Carriern erleichtert die zelluläre Aufnahme deutlich, die nun schneller, intensiver und bei niedrigen Kompositkonzentrationen stattfindet. *Ex situ* Untersuchungen zeigen auch, dass die POMs prinzipiell von den Kompositen nach deren enzymatischem Abbau wieder freigegeben werden können. Erste Einsichten in den Aufnahmemechanismus brachten Experimente, in denen wir die Clathrin-vermittelte Endocytose gezielt mit Chlorpromazin hemmten. Während die reinen Biomakromoleküle TMC und CMC offenbar über diesem Wege in die Zelle gelangen und in Gegenwart von Chlorpromazin weniger stark aufgenommen werden, förderte dieser Inhibitor im Gegensatz dazu die Aufnahme der POM-Komposite. Dies deutet auf einen anderen Aufnahmeweg der Nanokapseln hin, der möglicherweise unter Beteiligung von Macropinocytose-Mechanismen verläuft (GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2013). Insgesamt wurde also das chemische Spektrum der chitosanbasierten Drug Carriern erweitert, und sie erfüllen eine dreifache Funktion als «Shuttles» und Stabilisatoren für die POMs sowie als Schutzschilde gegen deren Zytotoxizität. Ungelöst bleibt allerdings die Frage nach dem Verhalten freier POMs in Zellen, was wir in unseren laufenden Arbeiten untersuchen.

STUFE 5: Wie eingangs erwähnt, ist die kovalente Funktionalisierung von POMs deutlich anspruchsvoller als ihre elektrostatische Einkapselung in Matrizen. Also stellen wir uns der nächsten Aufgabe, POMs direkt zu markieren, um ihre zelluläre Aufnahme zu beobachten. Zuerst implementierten wir eine Syntheseroute zur Kopplung von Fluorescein als Marker an die antiviralen und vielseitig bioaktiven Wells-Dawson-POMs. Anschliessend untersuchten wir die Wechselwirkung dieser fluoreszenz markierten POMs mit HeLa Zellen durch CLSM Aufnahmen.

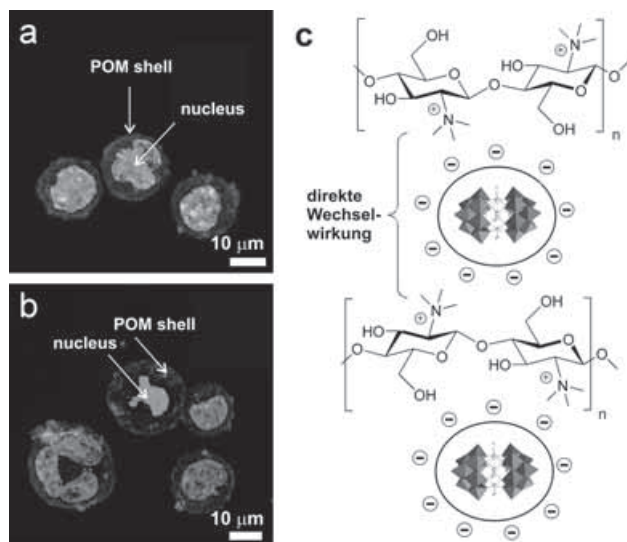


Abb. 9. CLSM Aufnahmen von POM-TMC Nanokompositen in HeLa Zellen (Massstab = 10 µm: 25 µg/L nach (a) 2 h und (b) 0.5 h Inkubationszeit; (c) direkte Interaktion der TMC-Matrix mit POMs. (Adaptiert mit Genehmigung aus: GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2013).

Fig. 9. CLSM images of POM-TMC nanocomposites in HeLa cells (scale bar = 10 µm: 25 µg/L after (a) 2 h and (b) 0.5 h of treatment; (c) direct interaction of TMC matrix with POMs. (Adapted with permission from: GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2013).

Die Bedeutung dieser Resultate wird gerade genauer evaluiert, um neue Aufschlüsse über biochemische Wege von POMs zu Zellen zu erhalten.

Zusammenfassend haben sich Chitosan-Derivate als vielseitige und anpassbare Drug Carriers erwiesen, die eine vielversprechende Lösungsstrategie für die Zytotoxizität von POMs, welche bislang neuen klinischen Tests im Wege stand, bieten. Spektroskopische Tests an den entsprechenden POM-Nanokompositen deuten zudem darauf hin, dass Chitosan-Derivate eine weitere Hürde auf dem Weg zur Entwicklung POM-basierter Medikamente erleichtern, indem sie POMs nach der Einkapselung stabilisieren (GEISBERGER, BESIC GYENGE et al. 2012). Das «Schicksal» der aus den Kompositen allfällig freigesetzten POMs unter physiologischen Bedingungen hingegen bleibt weiterhin aufzuklären. Auch erhebt sich die nach wie vor schwierig zu beantwortende Frage nach den effektiv pharmakologisch aktiven Spezies, die für die an POMs beobachteten antiviralen, antibakteriellen und anticancerogenen Wirkungen verantwortlich sind. Die Antwort könnte den Schlüssel zu einer Reihe neuer kostengünstiger und robuster Therapeutika liefern, die weltweit problemlos produziert und zu geringen Preisen vertrieben werden könnten: Denn eine

attraktive Vision der Forschung an bioaktiven POMs bleibt die antivirale «Spitzenmedizin für alle».

Im Schlussteil dieses Aufsatzes werden methodologische Parallelen zur aktuellen Erforschung von POMs als Wasseroxidationskatalysatoren gezogen, die derzeit von einer kontroversen und spannenden Suche nach dem wirklich aktiven Katalysator angetrieben wird.

4 POMS ALS WASSEROXIDATIONSKATALYSATOREN AUF DEM WEG ZUR KÜNSTLICHEN PHOTOSYNTHESE

Eine ähnliche Rolle als Hoffnungsträger wie in der medizinischen Chemie nehmen POMs seit kurzem in der Erforschung der künstlichen Photosynthese als elegante und vielversprechende Strategie zur nachhaltigen Energieversorgung der Menschheit ein (SARTOREL et al. 2012, LV et al. 2012). Die Spaltung von Wasser in seine Komponenten, Wasserstoff und Sauerstoff, mit Hilfe von sichtbarem Licht wäre die direkteste Methode, um eine saubere wasserstoffbasierte Technologie nach dem bald zu erwartenden Versiegen der fossilen Ressourcen bereitzustellen. Die Natur beherrscht die Umwandlung von Licht in chemische Energie perfekt und teilt die zugrundeliegenden Redoxprozesse der Photosynthese auf die beiden Photosysteme I und II auf. Photosystem II (PS II) regelt die Wasseroxidation und besitzt als aktives Zentrum einen Calcium/Mangan-Sauerstoffkomplex mit würfelförmiger Geometrie (Mn₄O_xCa), der aufgrund seiner chemischen Flexibilität die anspruchsvolle Transferreaktion von vier Elektronen bei der Bildung von O₂ aus H₂O meistert (GRUNDMEIER & DAU 2012). Forschungsteams aus aller Welt sind derzeit damit beschäftigt, diese Prozesse chemisch nachzubilden (NOCERA 2012) und ihre Prinzipien aus der komplexen biochemischen Umgebung auf robuste chemische Katalysatoren zu übertragen (SWIEGERS et al. 2012, DU & EISENBERG 2012). Bedeutende Fortschritte sind bereits bei den beiden Halbreaktionen erzielt worden, doch steht ihre effiziente Kopplung in ein molekulares, homogenes System zur Wasserspaltung noch aus.

POMs sind seit kurzem in den Focus dieser Aktivitäten gerückt, da ihre übergangsmetallhaltigen Zentren als chemische Modelle des PS II-Zentrums in einer stabilen Umgebung aus lacunaren Polyanionen aufgefasst werden können. Die Möglichkeit, eine Vielzahl von Metall-Sauerstoff-Clustern in die unerschöpfliche Geometrie der POM-Architekturen einzubetten, lässt diese Systeme als ideale Kandidaten für stabile und rein anorganische PS II-Mime-

tika erscheinen (SARTOREL et al. 2012). Die Untersuchung chemischer POM-Wasseroxidationskatalysatoren (water oxidation catalysts, im Folgenden: WOCs) auf Sauerstoffentwicklung findet meist durch Einstrahlung von Licht mit Wellenlängen im sichtbaren Bereich auf eine gepufferte Lösung von POMs in Gegenwart eines Photosensitizers statt, der als «Antenne» die Lichtenergie einfängt. Die vier bei der Bildung von O_2 aus H_2O freiwerdenden Elektronen werden für die katalytische Testreaktion auf einen Elektronenakzeptor übertragen, der im Laufe der Reaktion langsam verbraucht wird (Abb. 10). Idealerweise sollte in Zukunft der molekulare Wasserreduktionsprozess an die Stelle des künstlichen Elektronenakzeptors treten (GUTTEN-TAG et al. 2013).

In der Tat wurden in jüngster Zeit viele bahnbrechende Arbeiten zur Wasseroxidation mit POMs publiziert, und viele dieser katalytisch aktiven POMs enthalten Ruthenium- oder Cobalt-Zentren (YIN et al. 2010, SARTOREL et al. 2008). Diese werden in Anlehnung an den Mn_4O_xCa -Kern des PS II und an Strukturelemente aus Metalloxid-basierten Wasseroxidationskatalysatoren weiterentwickelt, um strukturelle Analogien zu nutzen (SWIEGERS et al. 2012). Inspiriert von diesen Entwicklungen haben wir in unseren neueren Studien die Reaktionswege und die Stabilität von Ruthenium- und Cobalt-haltigen POM-WOCs genauer untersucht und dabei die Frage aufgeworfen, ob geschlossene POM-Geometrien vom Sandwich-Typ oder offene POM-Katalysatoren mit nur einer lacunaren Halbschale vorteilhafter für die katalytische Leistung seien (Abb. 11).

Wir stellten weiterhin eine systematische Strategie für Stabilitätstests und ihre Anwendung auf ausgewählte POM-WOCs vor, wobei wir die Familien der Ruthenium- und Cobalt-POM WOCs durch gezielte Veränderung der umgebenden Architektur aus lacunaren POMs erweiterten (CAR et al. 2012). Die Einflüsse solchen chemischen Struktur-

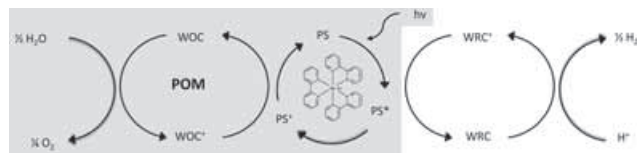


Abb. 10. Lichtinduzierte Wasseroxidation durch POM-WOCs (PS = $[Ru(bipy)_2]^{2+}$ Photosensitizer; bipy = Bipyridyl-Ligand) und die geplante Kopplung mit homogenen Wasserreduktionskatalysatoren (WRCs).

Fig. 10. Visible-light-driven water oxidation with POM WOCs (PS = $[Ru(bipy)_2]^{2+}$ photosensitizer; bipy = bipyridyl ligand) and targeted coupling with homogeneous water reduction catalysts (WRCs).

designs sind allerdings ausserordentlich systemabhängig und ihre Wirkung auf die katalytischen Eigenschaften ist – ähnlich wie im Falle der bioaktiven POMs – bislang noch schwierig vorherzusagen. Eine weitere Analogie der beiden POM-Einsatzgebiete in Medizin und Katalyse ist unübersehbar: 2011/12 wurde mit den komplementären Arbeiten der Forschungsgruppen um C. L. Hill (YIN et al. 2010) und R. Finke (STRACKE & FINKE 2011) die fundamentale Frage nach der katalytisch aktiven Spezies für Cobalt-haltige POM WOCs neu gestellt. Bis heute sind diese dynamischen Untersuchungen im Gange, und sie kreisen insbesondere um die Stabilität der POMs unter den jeweiligen katalytischen Bedingungen in den Multikomponenten-Systemen zur Wasseroxidation. Zudem ist das klassische Problem jeder homogenen, molekularen Katalyse in Lösung (CRABTREE 2012) besonders für POMs zu beachten: Die Möglichkeit, dass aus den molekularen Spezies Nanopartikel gebildet werden, die effektiv für die katalytische Aktivität verantwortlich sind, ist nicht immer einfach auszuschliessen. Elektrochemische Studien an Co-POM WOCs gaben vor kurzem starke Hinweise darauf, dass der Cobalt-Kern der POMs in katalytischen Medien Cobalt-Ionen verlieren könnte, die tatsächlich zu Cobaltoxid-verbundenen Nanoteilchen weiterreagieren, welche dann anstelle der POMs den Wasseroxidations-Schritt katalysieren (STRACKE & FINKE 2011). Ganz wie im Falle der biochemischen Funktionswege ist auch hier die Analytik *in situ*, d.h. im Zuge der katalytischen Reaktion, nicht mit Standardmethoden zu bewältigen. Eine Partikelanalyse nach Abschluss der Reaktion lässt nicht ausschliessen, dass lediglich sogenannte Artefakte, die sich aus dem Katalysator nach oder durch

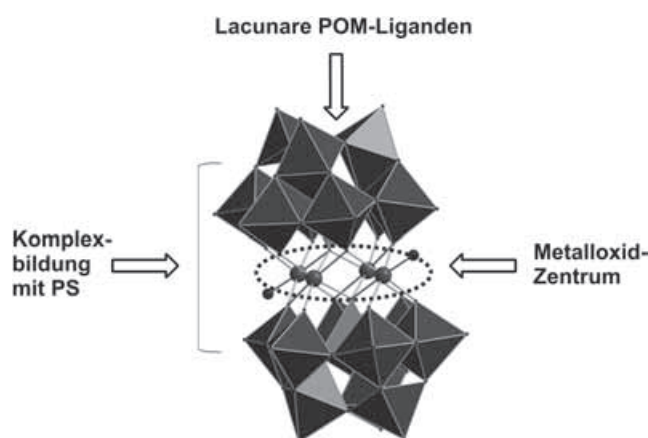


Abb. 11. Strategisch wichtige Punkte für POM-WOCs vom Sandwich-Typ.

Fig. 11. Strategic construction of sandwich-type POM WOCs.

Unterbruch der Reaktion gebildet haben, vorliegen. POM-WOCs eröffnen somit ein neues Grenzgebiet zwischen homogener und heterogener Katalyse, bei dem Cobalt-basierte Katalysatoren derzeit eine Schlüsselposition einnehmen, da sie auch zu den leistungsfähigsten und robustesten heterogenen und nanoskaligen WOCs gehören. Viele Anforderungen für künftige technische Grossprozesse zur Wasserspaltung erfüllen zum Beispiel die in 2008 entdeckten selbstregulativen Cobaltposphat-WOCs, die u.a. für den Gebrauch in Meerwasser entwickelt wurden (KANAN & NOCERA 2008). Nanostrukturierte Cobaltoxide, besonders vom Spinell-Typ, sind ebenfalls vielversprechende Kandidaten für technische WOCs. Interessanterweise haben alle genannten Katalysator-Typen verwandte CoO_x -Struktur motive, die wiederum dem oxidischen Kern des natürlichen PS II geometrisch verwandt sind.

Da unser Forschungsteam nicht nur POMs, sondern auch nanoskalige Oxide für umwelttechnisch relevante Anwendungen entwickelt (ZHOU et al. 2010), sind wir derzeit damit beschäftigt, diesen Parallelen und Anknüpfungspunkten zwischen molekularer, homogener und nanopartikulärer Wasseroxidationskatalyse nachzugehen. In unseren dazu laufenden Arbeiten an Cobalt-Spinelloxiden untersuchen wir u.a. deren oberflächenaktive Spezies und vergleichen sie mit möglichen Reaktionswegen von Co-POMs unter analogen katalytischen Bedingungen. POMs sind zum Beispiel auch in kolloidaler Form weiterhin als Katalysatoren aktiv, da sie mit dem Ruthenium-haltigen Photosensitizer Komplexe bilden, die in neuen katalytischen Zyklen eingesetzt werden können (CAR et al. 2012). Cobaltspinelle wiederum haben eine sehr aktive Oberflächenchemie, die durchaus alternative Spezies zur Katalyse bieten könnte. Es deutet sich insgesamt eine grosse Chance an, die traditionellen Grenzen zwischen homogener und heterogener Katalyse zugunsten neuer integrierter Betrachtungsmodelle durchlässiger zu gestalten. Somit schliesst sich ein Kreis zwischen klassischen Oxiden und ihren vielfältigen molekularen Versionen, den POMs.

5 FAZIT

POMs werden auch in Zukunft ein Bindeglied zwischen vielen Disziplinen sein, und sie werden die zahlreichen Anwendungen und Eigenschaften der Oxide in benachbarte Gebiete wie Materialwissenschaften, Informationstechnologie, Energieforschung und medizinische Chemie weitertragen. Die hier ausgewählten Schwerpunkte, bioaktive POMs und der Einsatz von POM-Wasseroxidationskataly-

satoren in der künstlichen Photosynthese, repräsentieren nur einen Teil dieser Perspektiven. Sie illustrieren exemplarische Herausforderungen auf dem Weg zum universellen Einsatz von POMs als flexible Oxidbausteine: Zum einen kann der Preis für die hohe molekulare Flexibilität der POMs ein Verlust an Stabilität unter bestimmten Bedingungen sein, zum anderen gestaltet sich die *in situ* Verfolgung der Reaktions- und Wirkungsmechanismen von POMs anspruchsvoll und fordert neue chemische und analytische Kreativität.

In unseren Arbeiten zu bioaktiven POMs sind wir der Herausforderung ihrer Biokompatibilität und -stabilität mit der Entwicklung neuer chitosanbasierter Drug Carriers einen Schritt näher gekommen. Darüber hinaus lieferte diese Strategie die bislang direkteste Beobachtung eingekapselter POMs auf ihrem Weg in Zellen. Weitere Anstrengungen sind nun im Gange, um das seit Jahrzehnten bestehende vielversprechende Ziel - kostengünstige POMs als neue und universelle antivirale Therapeutika - bald auch technologisch umzusetzen. Ein weiteres entscheidendes Problem der Zukunft unserer hochentwickelten Gesellschaft wäre gelöst, wenn POMs oder verwandte nanoskalige Oxide als robuste und überall einsetzbare Wasseroxidations-Katalysatoren optimiert werden könnten, die unter beliebigen technischen Bedingungen die künstliche Photosynthese mit sichtbarem Licht antreiben. An der Universität Zürich wird seit Anfang 2013 ein Universitärer Forschungsschwerpunkt (UFSP) zur Umwandlung von Sonnenlicht in allgemein zugängliche chemische Energieformen gefördert (UFSP Solar Light to Chemical Energy Conversion: Light-ChEC). Die Synthese und mechanistische Untersuchung von POM-WOCs wird ein Teil dieser UFSP-Aktivitäten sein. Weiterhin wächst die Zahl der neuen POMs beinahe täglich, und diese Zusammenschau sollte den Appetit auf weitere Arbeiten weltweiter Forschungsteams geweckt haben.

6 DANK

Diese Arbeiten wurden vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF Förderungsprofessur PP00P2_133483/1 und Sinergia Projekt CRSII2_136205/1) und durch die Universität Zürich in grosszügiger Weise finanziell unterstützt. Mein besonderer Dank gilt meiner Arbeitsgruppe, insbesondere Georg Geisberger für seine Arbeiten an bioaktiven POMs, sowie Prof. Dr. Caroline Maake und ihren Mitarbeitern. Laufende Projekte zur Wasseroxidation mit POMs

werden gefördert durch den UFSP LightChEC der Universität Zürich unter der Leitung von Prof. Dr. Roger Alberto.

7 LITERATUR

- ALDAMEN, M.A., J.M. CLEMENTE-JUAN, E. CORONADO, C. MARTÍ-GASTALDO & A. GAITA-ARIÑO. 2008. Mononuclear Lanthanide single-molecule magnets based on Polyoxometalates. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 8874–8875.
- BAREYT, S., S. PILIGKOS, B. HASENKNOFF, P. GOUZERH, E. LACÔTE, S. THORIMBERT & M. MALACRIA. 2003. Highly efficient peptide bond formation to functionalized Wells-Dawson-Type Polyoxotungstates. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 3404–3406.
- BERNKOP-SCHNÜRCH, A. & S. DÜNNHAUPT. 2012. Chitosan-based drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 81, 436–469.
- BÖSING, M., I. LOOSE, H. POHLMANN & B. KREBS. 1997. New strategies for the generation of large heteropolymetalate clusters: The beta-B-SbW₉ fragment as a multifunctional unit. *Chem.-Eur. J.*, 3, 1232–1237.
- CAR, P.-E., M. GUTTENTAG, K.K. BALDRIDGE, R. ALBERTO & G.R. PATZKE. 2011. Synthesis and characterization of open and sandwich-type polyoxometalates reveals visible-light-driven water oxidation via POM-photosensitizer complexes. *Green Chem.*, 14, 1680–1688.
- CHERMANN, J.C., M. RAYNAUD, C. JASMIN & G. MATHE. 1970. Powerful new inhibitor of murine leukaemia and sarcoma viruses. *Nature*, 227, 173–174.
- CIBERT, C. & C. JASMIN. 1982. Determination of the intracellular localization of a polyoxotungstate (HPA-23) by Raman laser and X-ray fluorescence spectroscopies. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 108/4, 1424–1433.
- CRABTREE, R. H. 2012. Resolving heterogeneity problems and impurity artifacts in operationally homogeneous transition metal catalysts. *Chem. Rev.*, 112, 1536–1554.
- CRONIN, L., D.-L. LONG & E. BURKHOLDER. 2007. Polyoxometalate clusters, nanostructures and materials: From self assembly to designer materials and devices. *Chem. Soc. Rev.*, 36, 105–121.
- CRONIN, L. & A. MÜLLER (Eds.). 2012. Polyoxometalates. *Chem. Soc. Rev.*, 22, 7325–7648.
- DOLBECQ, A., E. DUMAS, C.R. MAYER & P. MIALANE. 2010. Hybrid organic – inorganic Polyoxometalate compounds: From structural diversity to applications. *Chem. Rev.*, 110, 6009–6048.
- DU, P. & R.R. EISENBERG. 2012. Catalysts made of earth-abundant elements (Co, Ni, Fe) for water splitting: Recent progress and future challenges. *Energy Environ. Sci.*, 5, 6012–6021.
- FLÜTSCH, A., T. SCHROEDER, M.G. GRÜTTER & G.R. PATZKE. 2011. HIV-1 protease inhibition potential of functionalized polyoxometalates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 1162–1166.
- GEISBERGER, G., S. PAULUS, M. CARRARO, M. BONCHIO & G.R. PATZKE. 2011. Synthesis, characterisation and cytotoxicity of Polyoxometalate/Carboxymethyl Chitosan nanocomposites. *Chem.-Eur. J.*, 17, 4619–4625.
- GEISBERGER, G., S. PAULUS, E. BESIC GYENGE, C. MAAKE & G.R. PATZKE. 2011. Targeted delivery of Polyoxometalate nanocomposites. *Small*, 7/19, 2808–2814.
- GEISBERGER, G., E. BESIC GYENGE, C. MAAKE & G.R. PATZKE. 2013. Trimethyl and carboxymethyl chitosan carriers for bio-active polymer–inorganic nanocomposites. *Carbohydr. Polym.*, 91, 58–67.
- GOUZERH, P. & A. PROUST. 1998. Main-group element, organic and organometallic derivatives of Polyoxometalates. *Chem. Rev.*, 98/1, 77–111.
- GRUNDMEIER, A. & H. DAU. 2012. Structural models of the manganese complex of photosystem II and mechanistic implications. *Biochim. Biophys. Acta*, 1817, 88–105.
- GUTTENTAG, M., A. RODENBERG, C. BACHMANN, A. SENN, P. HAMM & R. ALBERTO. 2012. A highly stable polypyridyl-based cobalt catalyst for homo- and heterogeneous photocatalytic water reduction. *Dalton Trans.*, 42, 334–337.
- HASENKNOFF, B. 2005. Polyoxometalates: Introduction to a class of inorganic compounds and their biomedical applications. *Front. Biosci.*, 10, 275–287.
- HILL, C.L. & M. PROSSER-MCCARTHA. 1995. Homogeneous catalysis by transition metal oxygen anion clusters. *Coord. Chem. Rev.*, 143, 407–455.
- HILL, C.L. (Ed.). 1998. Introduction: Polyoxometalates - multi-component molecular vehicles to probe fundamental issues and practical problems. *Chem. Rev.*, 98/1.
- HUSSAIN, F., F. CONRAD & G.R. PATZKE. 2009. A Gadolinium-bridged Polytungstoarsenate(III) Nanocluster: [Gd₈As₁₂W₁₂₄O₄₃₂(H₂O)₂₂]⁶⁰⁻. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 9088–9091.
- JUDD, D.A., J.H. NETTLES, N. NEVINS, J.P. SNYDER, D.C. LIOTTA, J. TANG, J. ERMOLIEFF, R.F. SCHINAZI & C.L. HILL. 2001. Polyoxometalate HIV-1 protease inhibitors. A new mode of protease inhibition. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 886–897.
- KANAN, M.W. & D.G. NOCERA. 2008. In situ formation of an oxygen-evolving catalyst in neutral water containing Phosphate and CO²⁺. *Science*, 321, 1072–1075.
- KASAI, J., Y. NAKAGAWA, S. UCHIDA, K. YAMAGUCHI & N. MIZUNO. 2006. [γ -1,2-H₂SiV₂W₁₀O₄₀] Immobilized on surface-mo-

- dified SiO₂ as a heterogeneous catalyst for liquid-phase oxidation with H₂O₂. *Chem.-Eur. J.*, 12, 4176–4184.
- KEGGIN, J.F. 1933. Structure of the crystals of 12-phosphotungstic acid. *Nature*, 132, 351.
- KORTZ, U., N.K. AL-KASSEM, M.G. SAVELIEFF, N.A. AL KADI & M. SADAKANE. 2001. Synthesis and characterization of copper-, zinc-, manganese-, and cobalt-substituted dimeric heteropolyanions, [(α -XW₉O₃₃)₂M₃(H₂O)₃]ⁿ⁻ (n = 12, X = As^{III}, Sb^{III}, M = Cu²⁺, Zn²⁺; n = 10, X = Se^{IV}, Te^{IV}, M = Cu²⁺) and [(α -AsW₉O₃₃)₂WO(H₂O)M₂(H₂O)₂]¹⁰⁻ (M = Zn²⁺, Mn²⁺, Co²⁺). *Inorg. Chem.*, 40, 4742–4749.
- LÓPEZ, X., J.J. CARBÓ, C. BO & J.M. POBLET. 2012. Structure, properties and reactivity of Polyoxometalates: A theoretical perspective. *Chem. Soc. Rev.*, 41, 7537–7571.
- LV, H., Y.V. GELETII, C. ZHAO, J.W. VICKERS, G. ZHU, Z. LUO, J. SONG, T. LIAN, D.G. MUSAEV & C.L. HILL. 2012. Polyoxometalate water oxidation catalysts and the production of green fuel. *Chem. Soc. Rev.*, 41, 7572–7589.
- MEISSNER, T., R. BERGMANN, J. OSWALD, K. RODE & H. STEPHAN. 2006. Chitosan-encapsulated Keggin anion [Ti₂W₁₀PO₄₀]⁷⁻. Synthesis, characterization and cellular uptake studies. *Transit. Metal Chem.*, 31, 603–610.
- MIRAS, H.N., G.J.T. COOPER, D.-L. LONG, H. BÖGGE, A. MÜLLER, C. STREB & L. CRONIN. 2010. Unveiling the transient template in the self-assembly of a molecular oxide nanowheel. *Science*, 327, 72–74.
- MIRAS, H.N., J. YAN, D.-L. LONG & L. CRONIN. 2012. Engineering Polyoxometalates with emergent properties. *Chem. Soc. Rev.*, 41, 7403–7430.
- MOSKOVITZ, B.L. 1988. Clinical trial of tolerance of HPA-23 in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32/9, 1300–1303.
- MOURYA, V.K. & N.N. INAMDAR. 2009. Trimethyl chitosan and its applications in drug delivery. *J. Mat. Sci.: Mat. Med.*, 20, 1057–1079.
- MÜLLER, A., E. BECKMANN, H. BÖGGE, M. SCHMIDTMANN & A. DRESS. 2002. Inorganic chemistry goes protein size: A Mo₃₆₈ nano-hedgehog initiating nanochemistry by symmetry breaking. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 1162–1167.
- NI, L., P. GREENSPAN, R. GUTMAN, C. KELLOES, M.A. FARMER & F.D. BOUDINOT. 1996. Cellular localization of antiviral polyoxometalates in J774 macrophages. *Antiviral Research*, 32, 141–148.
- NOCERA, D.G. 2012. The artificial leaf. *Accounts Chem. Res.*, 45/5, 767–776.
- PATZKE, G.R., Y. ZHOU, R. KONTIC & F. CONRAD. 2011. Oxide Nanomaterials: Synthetic developments, mechanistic studies, and technological innovations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 826–859.
- POPE, M.T. 1983. *Heteropoly and Isopoly Oxometalates*. Springer Verlag: New York.
- POPE, M.T. & A. MÜLLER. 1991. Polyoxometalate chemistry: An old field with new dimensions in several disciplines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 30, 34–48.
- POPE, M.T. & A. MÜLLER. 1994. *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity*. Springer Verlag: New York.
- PUCKETT, C.A. & J.K. BARTON. 2009. Fluorescein redirects a Ruthenium-Octaarginine conjugate to the nucleus. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 8738–8739.
- RHULE, J.T., C.L. HILL & D.A. JUDD. 1998. Polyoxometalates in medicine. *Chem. Rev.*, 98/1, 327–357.
- RÖSLER, A., G.W.M. VANDERMEULEN & H.-A. KLOK. 2012. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 64, 270–279.
- ROZENBAUM, W., D. DORMONT, B. SPIRE, E. VILMER, M. GENTILINI, C. GRISCELLI, L. MONTAGNIER, F. BARRE-SINOUSI & J.C. CHERMANN. 1985. Antimoniotungstate (HPA 23) treatment of three patients with AIDS and one with prodrome. *The Lancet*, 23. Feb., 450–451.
- SARAFIANOS, S.G., U. KORTZ, M.T. POPE & M.J. MODAK. 1996. Mechanism of Polyoxometalate-mediated inactivation of DNA polymerases: an analysis with HIV-1 reverse transcriptase indicates specificity for the DNA-binding cleft. *Biochem. J.*, 319, 619–626.
- SARTOREL, A., M. CARRARO, G. SCORRANO, R. DE ZORZI, S. GEREMIA, N.D. MCDANIEL, S. BERNHARD & M. BONCHIO. 2008. Polyoxometalate embedding of a Tetra Ruthenium(IV)-oxocore by template-directed metalation of [γ-SiW₁₀O₃₆]⁸⁻: A totally inorganic oxygen-evolving catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 5006–5007.
- SARTOREL, A., M. CARRARO, F.M. TOMA, M. PRATO & M. BONCHIO. 2012. Shaping the beating heart of artificial photosynthesis: oxygenic metal oxide nano-clusters. *Energy Environ. Sci.*, 5, 5592–5603.
- SHIGETA, S., S. MORI, J. WATANABE, S. SOEDA, K. TAKAHASHI & T. YAMASE. 1997. Synergistic anti-influenza virus A (H1N1) activities of PM-523 (Polyoxometalate) and Ribavirin in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41/7, 1423–1427.
- SHIGETA, S., S. MORI, T. YAMASE, N. YAMAMOTO & N. YAMAMOTO. 2006. Anti-RNA virus activity of Polyoxometalates. *Bio-med. Pharmacother.*, 60, 211–219.
- STRACKE J.J. & R.G. FINKE. 2011. Electrocatalytic water oxidation beginning with the cobalt Polyoxometalate [Co₄(H₂O)₂(PW₉O₃₄)₂]¹⁰⁻: Identification of heterogeneous CoO_x as the dominant catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 14872–14875.

- STEPHAN, H., M. KUBEIL, F. EMMERLING & C.F. MÜLLER. 2012. Polyoxometalates as versatile enzyme inhibitors. *Eur. J. Inorg. Chem.*, doi: 10.1002/ejic.201201224.
- SWIEGERS, G.F., D.R. MACFARLANE, D.L. OFFICER, A. BALLANTYNE, D. BOSKOVIC, J. CHEN, G.C. DISMUKES, G.P. GARDNER, R.K. HOCKING, P.F. SMITH, L. SPICCIA, P. WAGNER, G.G. WALLACE, B. WINTHER-JENSEN & O. WINTHER-JENSEN. 2012. Towards hydrogen energy: Progress on catalysts for water splitting. *Aust. J. Chem.*, 65, 577–582.
- YAMASE, T., 2005. Antitumor, -viral, and -bacterial activities of Polyoxometalates for realizing an inorganic drug. *J. Mater. Chem.*, 15, 4773–4782.
- YIN, Q., J.M. TAN, C. BESSON, Y.V. GELETII, D.G. MUSAEV, A.E. KUZNETSOV, Z. LUO, K.I. HARDCASTLE & C.L. HILL. 2010. A fast soluble carbon-free molecular water oxidation catalyst based on abundant metals. *Science*, 328, 342–345.
- ZHANG, G., B. KEITA, C.T. CRAESCU, S. MIRON, P. DE OLIVEIRA & L. NADJO. 2007. Polyoxometalate binding to human serum albumin: A thermodynamic and spectroscopic approach. *J. Phys. Chem. B*, 111, 11253–11259.
- ZHOU, Y., F. KRUMEICH, A. HEEL & G.R. PATZKE. 2010. One-step hydrothermal coating approach to photocatalytically active oxide composites. *Dalton Trans.*, 39, 6043–6048.

Prof. Dr. Greta R. Patzke, Anorganisch-chemisches Institut, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich, E-Mail: greta.patzke@aci.uzh.ch