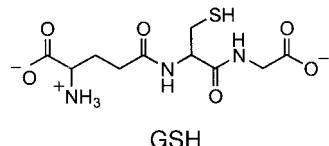


Ein neuartiges, zweikerniges Diaminoplatin(II)-Glutathion-Makrochelat**

Piedad del Socorro Murdoch, Nicole A. Kratochwil,
John A. Parkinson, Marina Patriarca und
Peter J. Sadler*

Wie erreichen platinhaltige Arzneimittel gegen Krebs trotz einer millimolaren Konzentration des Sulfanylgruppen-haltigen Tripeptids Glutathion^[1] (γ -L-Glu-L-Cys-Gly, GSH) eigentlich in der Zelle ihr Ziel, die DNA? Dies ist schon seit langem ein ungelöstes Rätsel.^[2] Man nimmt an, daß die platinhaltigen Arzneimittel bei der Reaktion mit GSH in der



Zelle^[3] desaktiviert werden. Gegen Cisplatin resistente Tumorzellen zeigen oft erhöhte GSH-Spiegel, und GS-X-Pumpen erleichtern den Transport von Pt aus der Zelle heraus.^[4] Gibt man jedoch Cisplatin zusammen mit GSH als Chemoprotektivum, scheint die Aktivität des Cisplatin nicht verringert zu werden.^[5] Man geht davon aus, daß die Hauptprodukte der Reaktion von Cysteinderivaten mit *cis*-Diam(m)inplatin(II)-Komplexen verbrückte Dimere des Typs $[(am)_2Pt(\mu_2-SR)_2Pt(am)_2]$ sind, wobei „am“ ein Am(m)inligand oder eine Hälfte eines Diaminliganden ist.^[6-8] Es ist unwahrscheinlich, daß diese verbrückten Komplexe mit DNA-Basen reagieren, obwohl die Amminkomplexe langsam Ammoniak freisetzen können. So besteht im Augenblick großes Interesse an anderen Addukten von GSH mit *cis*-Diaminkomplexen,^[6, 9] die vielleicht reaktiver sind.

Wir haben jetzt ein neues Produkt isoliert, das sich bei Reaktionen von GSH oder Glutathiondisulfid (GSSG) mit dem gegen Krebs wirksamen Komplex $[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2]$ **1** ($\text{en} =$ Ethylen diamin) unter physiologischen Bedingungen bildet, nämlich ein ungewöhnliches Glutathion-verbrücktes Diamminplatin(II)-Makrochelat. Es ist zwar stabil, aber potentiell reaktiv, und solche Spezies spielen möglicherweise eine wichtige Rolle beim Wirkungsmechanismus der gegen Krebs aktiven Platinkomplexe.

[*] Prof. Dr. P. J. Sadler, Dr. P. del Socorro Murdoch,
Dr. N. A. Kratochwil, Dr. J. A. Parkinson, Dr. M. Patriarca
Department of Chemistry, University of Edinburgh
West Mains Road, Edinburgh EH9 3JJ (Großbritannien)
Fax: (+44) 131-650-6452
E-mail: p.j.sadler@ed.ac.uk

[**] Wir danken der Europäischen Union (Marie Curie Research Training Grant, Förder-Nr. ERB4001GT963865, für N.A.K. sowie COST Action D8), dem BBSRC und dem EPSRC für ihre Unterstützung dieser Arbeit. Wir bedanken uns auch bei Dr. A. M. Gouldsworthy und M. Scott für Rat und Hilfe bei den ESI-MS-Messungen und Professor A. M. Sargeson von der Australian National University für die anregende Diskussion.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Zuerst untersuchten wir die Reaktion von **1** (100 μ M) mit GSSG und mit GSH (Molverhältnis 1:2, pH 7, 310 K) durch HPLC-Analyse. Repräsentative Chromatogramme für die Reaktion mit GSSG finden sich in den Hintergrundinformationen (Abbildung S1, UV-Detektion). Innerhalb der ersten Stunden treten fünf neue Peaks auf. Einer davon (C) entsprach einem Zwischenprodukt, und nach 24 h waren D und E die Hauptpeaks. Der zeitliche Verlauf dieser Reaktion wurde mit Online-HPLC-ICP-MS-Messungen der Pt-Konzentration verfolgt (Abbildung 1b). Die Chromatogramme für die Reaktion mit GSH sind ähnlich, wenngleich die Reaktion etwas schneller als die mit GSSG ist (Abbildung 1; $t_{1/2} = 0.9$ h für GSH und 1.3 h für GSSG) und das E:D-Verhältnis für die Reaktion mit GSSG höher ist.

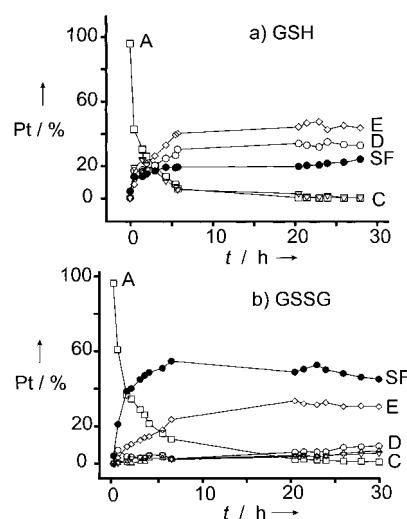
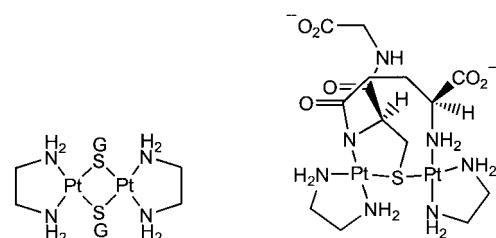


Abbildung 1. Zeitlicher Verlauf der Reaktion von $[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2]$ **1** mit a) GSH und mit b) GSSG. Die Pt-Konzentrationen wurden durch HPLC-ICP-MS bestimmt. Peakzuordnungen: A: **1**; C: unbekannt; D: **2**; E: **3**; SF = Lösungsmittelfront (enthält Pt-Verbindungen, die ohne Adsorption durch die Säule liefen; im Fall von GSSG enthält sie ein Pt-GSSG-Addukt). Siehe dazu auch Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen.

Den HPLC-ESI-MS-Messungen der Reaktionsmischungen nach 24 h zufolge waren die beiden Hauptprodukte (Fraktionen D und E) für die Reaktion mit GSSG und mit GSH identisch. Für beide erhielt man einen Ionencluster entsprechend der Isotopenverteilung von Pt und N, wobei der Hauptpeak $[M^+]$ für Fraktion D bei m/z 1121 lag, was $\text{Pt}_2\text{S}_2\text{C}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{H}_{48}$ entspricht (ber. 1122; Komplex 2); für Fraktion E ergab sich m/z 814 ($[M^++\text{H}]$), was $\text{Pt}_2\text{SC}_{14}\text{N}_7\text{O}_6\text{H}_{30}$ entspricht (ber. 814; Komplex 3). Bei der Reaktion mit GSSG nicht aber mit GSH konnte man einen



Peak aus der Lösungsmittelfront bei m/z 866 beobachten, was einer für $\text{PtS}_2\text{C}_{22}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{H}_{40}$ ($[\text{Pt}(\text{en})(\text{GSSG})]$) charakteristischen Isotopenverteilung entspricht.

Der zeitliche Verlauf der Reaktionen von **1** mit GSSG und GSH wurde außerdem durch 2D- $[\text{H}, {}^{15}\text{N}]$ -HSQC-NMR-Spektroskopie verfolgt unter Verwendung von $[{}^{15}\text{N}]$ -**1**. Nach 24 h ergaben beide Reaktionen den gleichen Satz von neun vorherrschenden Kreuzsignalen im 2D-NMR- $[\text{H}]$ - $[\text{N}]$ -Spektrum. Sie entsprechen der Summation der Signale, die man nach HPLC-Trennung der Fraktionen D und E erhält. Fraktion D zeigt ein einziges $[\text{H}]$ - $[\text{N}]$ -Kreuzsignal bei $\delta = 5.1/ - 10.0$, was charakteristisch ist für eine $\text{Pt}^{+2}\text{NH}_2$ -Einheit mit dem Aminliganden in *trans*-Stellung zu S.^[10] Zusammen mit den ESI-MS-Daten legt dies nahe, daß die Fraktion D dem symmetrischen, über S verbrückten Dimer $[\{\text{Pt}(\text{en})(\mu_2\text{-SG})\}_2]$ **2** entspricht.

Fraktion E ergibt acht $[\text{H}]$ - $[\text{N}]$ -NMR-Kreuzsignale (Tabelle 1), was mit der Gegenwart von zwei $[\text{Pt}(\text{en})]^{2+}$ -Einheiten in Einklang ist mit zwei nicht äquivalenten Protonen an jedem der vier nicht äquivalenten ${}^{15}\text{N}$ -Atome. Den ${}^{15}\text{N}$ -NMR-Verschiebungen zufolge ist anzunehmen, daß zwei ${}^{15}\text{N}$ -Atome *trans* zu S und zwei *trans* zu N/Cl stehen. Die ESI-MS-Daten für Fraktion E entsprechen einem di-Pt(en)-Komplex mit nur einem Glutathionliganden. Die Struktur des Komplexes **3** wurde aus einer Reihe von NMR-Experimenten abgeleitet, nämlich Einzelpuls-1D- $[\text{H}]$, $[\text{H}]$ - $[\text{N}]$ - und 1D-TOCSY-Messungen in Kombination mit den homonuklearen 2D-NMR-Messungen $[\text{H}]$ - $[\text{H}]$ -DQFCOSY, TOCSY, ROESY und NOESY und den heteronuklearen NMR-Messungen $[\text{H}]$ - $[\text{N}]$ -HSQC, HSQC-TOCSY (Abbildung 2) und HSQC-NOESY. Die wichtigsten Ergebnisse sind im folgenden und in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Für jede $[\text{Pt}(\text{en})]^{2+}$ -Gruppe in **3** wurden die $[\text{H}]$ - und ${}^{15}\text{N}$ -NMR-Signale zugeordnet. Die Resonanz von Gly-NH des koordinierten Glutathions koppelt mit dem Dublett eines Dubletts von Gly- $\text{H}\alpha^a$ bei $\delta = 4.18$ und Gly- $\text{H}\alpha^b$ bei $\delta = 3.61$. Das Cys- $\text{H}\alpha$ bei $\delta = 5.05$ koppelt zwar mit dem Cys- $\text{H}\beta^b$ -Proton bei $\delta = 2.76$ zu einem Dublett, aber nicht mit seinem geminalen Cys- $\text{H}\beta^a$ -Proton bei $\delta = 2.70$. Dem Cys-NH-Proton konnte kein Signal zugeordnet werden. Ein Spinsystem aus fünf Protonen im Bereich $\delta = 2.0 - 3.5$ wurde der $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe von γ -Glu zugeordnet und die verbreiterten Signale bei $\delta = 6.20$ und 5.13 dem γ -Glu-NH(1)- bzw. dem γ -Glu-NH(2)-Proton. Das erste hiervon ist ein Dublett, in Einklang damit, daß γ -Glu-NH(1) um ca. 90° gegen γ -Glu- $\text{H}\alpha$ verdreht ist. Das zweite Signal ist ein Triplet mit zwei großen Kopplungen, in Übereinstimmung damit, daß γ -Glu-NH(2)

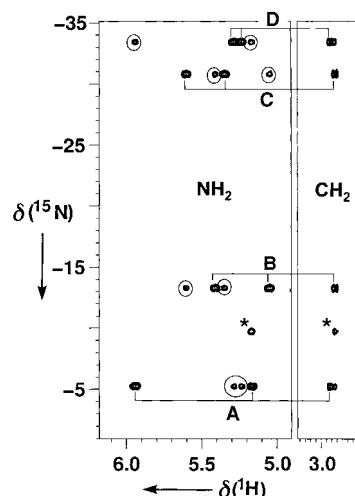


Abbildung 2. 2D- $[\text{H}, {}^{15}\text{N}]$ -HSQC-TOCSY-NMR-Spektrum (11.74 T, 54 ms Mischzeit) der Verbindung, die als Fraktion E HPL-chromatographisch isoliert wurde (Komplex **3**): vier H_2 - ${}^{15}\text{N}$ - CH_2 -Spinsysteme (A, B, C, D); die zum gleichen ${}^{15}\text{N}$ -en-Liganden gehörenden sind als eingekreiste Kreuzsignale (A/D, B/C) gekennzeichnet. Signale für die Fraktion D im Chromatogramm (Komplex **2**) sind mit * gekennzeichnet.

um 180° gegen γ -Glu- $\text{H}\alpha$ verdreht ist. Die Verbreiterung an der Basis dieser Signale weist auf ${}^{195}\text{Pt}$ -Satelliten (${}^{195}\text{Pt}$, ${}^1\text{H}$ -Kopplung (2J) über zwei Bindungen) hin, die durch Relaxation aufgrund der Anisotropie der chemischen Verschiebung sehr breit sind. Spezifische rOEs ließen sich für folgende Gruppenpaare beobachten: Gly-NH/en-NH(A), Gly-NH/Cys- $\text{H}\alpha$, Gly-NH/beide Gly- $\text{H}\alpha$ -Protonen, γ -Glu-NH(1)/ γ -Glu- $\text{H}\alpha$, γ -Glu-NH(2)/ γ -Glu- $\text{H}\alpha$, γ -Glu-NH(1)/ γ -Glu- $\text{H}\gamma^a$, γ -Glu- $\text{H}\gamma^a$ /en-NH(A') und (besonders stark) Cys- $\text{H}\beta^b$ / γ -Glu- $\text{H}\alpha$.

Wurde eine Probe der HPLC-Fraktion E gefriergetrocknet und in D_2O wieder gelöst, fehlten im jetzt gemessenen Spektrum alle den NH-Protonen zugeordneten Signale mit Ausnahme des Signals für γ -Glu-NH(1). Dies war dann ein Singulett und verschwand nach und nach innerhalb von 24 h, was nahelegt, daß seine Umgebung relativ schwer zugänglich ist.^[11]

Abbildung 3 zeigt ein Modell für den Komplex **3**, das mit all diesen Daten in Einklang ist. Wegen des rOE Gly-NH/en-NH₂(A) wird Gly auf der einen Seite der Koordinationsebene des einen Pt^{II} -Zentrums angenommen, und wegen des rOE γ -Glu- $\text{H}\gamma^a$ /en-NH₂(A') sollte sich γ -Glu auf der anderen Seite dieser Pt^{II} -Koordinationsebene befinden. Der starke rOE γ -Glu- $\text{H}\alpha$ /Cys- $\text{H}\beta^b$ ist damit in Einklang, daß im Modell beide Atome sehr nahe beieinander liegen. Die Struktur besteht

Tabelle 1. Zuordnung der $[\text{H}]$ - und ${}^{15}\text{N}$ -NMR-Signale für den Komplex $[{}^{15}\text{N}]$ -**3** (Peak E im HPL-Chromatogramm).

| | ${}^{15}\text{NH}_2$ $\delta({}^{15}\text{N})$ (trans zu) | $\delta(\text{H})$ | CH_2 $\delta(\text{H})$ | ${}^{15}\text{NH}_2$ $\delta({}^{15}\text{N})$ (trans zu) | $\delta(\text{H})$ |
|--------------------------|--|--|-------------------------------------|--|----------------------------|
| $[\text{Pt}(\text{en})]$ | -5.50 (S) -13.37 (S) | 5.90 (A), 5.18 (A') 5.41 (B), 5.05 (B') | 2.84 2.75 | 2.70 2.74 | -33.00 (N) -30.50 (N) |
| $\text{H}_2\text{-SG}$ | $\delta(\text{NH})$ | $\delta(\text{H}\alpha)$ | $\delta(\text{H}\beta^a)$ | $\delta(\text{H}\beta^b)$ | $\delta(\text{H}\gamma^a)$ |
| Gly | 7.86 | 4.18, 3.61 | | | |
| Cys | - | 5.05 | 2.70 ^[a] | 2.76 ^[b] | |
| γ -Glu | 6.20 (NH1), ^[c] 5.13 (NH2) | 3.20 | 2.00 | 2.35 | 3.25 |
| | | | | | 2.55 |

[a] ${}^3J(\text{H}, \text{H}) = 0$ Hz, ${}^2J(\text{H}, \text{H}) = 14$ Hz. [b] ${}^3J(\text{H}, \text{H}) = 5.9$ Hz, ${}^2J(\text{H}, \text{H}) = 14$ Hz. [c] Dieses Proton tauscht mit ${}^2\text{H}$ nur langsam aus.

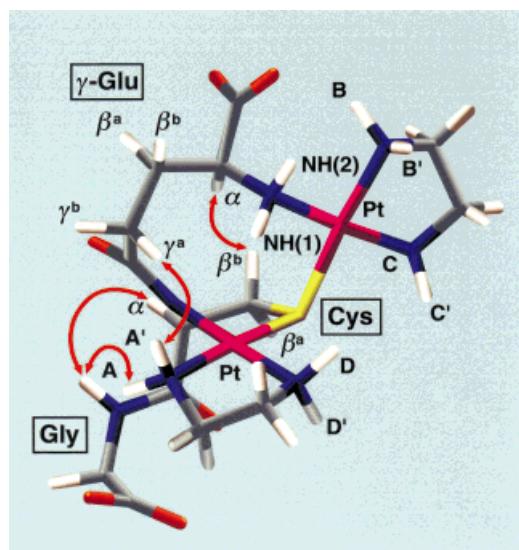


Abbildung 3. Struktur des Komplexes **3** (Peak E im HPLC-Chromatogramm), modelliert auf der Grundlage der beobachteten rOEs (rOEs zwischen verschiedenen Gruppen sind mit Pfeilen gekennzeichnet) und der Kopplungskonstanten. Die Zuordnung für die Peaks B/B', C/C' und D/D' können vertauscht werden.

also aus zwei quadratisch-planaren (en)Pt^{II}-Zentren, die über ein μ_2 -Thiolat-S-Atom miteinander verbrückt sind. Die eine (en)Pt^{II}-Gruppe bindet an das deprotonierte Amid-N-Atom von Cys und bildet einen Fünfring, die andere ist an die γ -Glu-NH₂-Gruppe koordiniert und bildet einen zehngliedrigen Makrochelatring.

Der Komplex **3** ist ein neuartiges Addukt mit einer bisher einmaligen Struktur. Interessanterweise bildet sich dieses Produkt bei der Reaktion mit GSH und mit GSSG. Eine durch Platin(II) induzierte Spaltung einer Disulfidbindung wurde zwar schon beschrieben, die untersuchten Reaktionen waren jedoch recht langsam.^[12–15]

Bei ersten von uns durchgeführten HPLC- und NMR-Messungen zeigte sich, daß **3** (jedoch nicht **2**) mit dem Nucleotid Guanosin-5'-monophosphat in mikromolaren Konzentrationen in wässriger Lösung bei neutralem pH-Wert reagiert. Verschiedene Pt-Komplexe mit chelatisierenden Diaminliganden befinden sich zur Zeit in klinischen Studien; die Entdeckung des Komplexes **3** könnte daher Bedeutung erlangen für das Verständnis ihrer Wirkungsmechanismen.

Experimentelles

[Pt(en)Cl₂] **1** und [¹⁵N]-**1** wurden nach bereits beschriebenen Verfahren synthetisiert.^[16] Reduziertes Glutathion (GSH) wurde von Acros erworben, oxidiertes Glutathion (GSSG) von Sigma.

Die NMR-Daten wurden mit einem Varian-UNITY-INOVA-600- und einem Bruker-DMX-500-NMR-Spektrometer aufgenommen, die mit Triplexresonanz-NMR-Probenköpfen mit einem Gradienten im z-Feld ausgerüstet waren und deren ¹H-Resonanzfrequenzen bei 599.841 bzw. 500.13 MHz lagen. Die Datenerfassung und -verarbeitung wurden bereits beschrieben.^[17]

Die analytischen Auf trennungen wurden an einer BioCAD-SPRINT-Workstation mit einer Nucleosil-100-5SA-Kationaustauschersäule (250 × 4.6 mm, 100 Å, 5 µm, Hichrom) mit Ammoniumacetatpuffer (2 mM) ausgeführt. Die Reaktion von **1** (100 µM, 2 mL) mit GSSG und mit GSH (20 mM, 20 µL) bei einem Molverhältnis von jeweils 1:2 erfolgte bei 310 K. Ihr zeitlicher Verlauf wurde chromatographisch verfolgt, dazu wurden in

verschiedenen Zeitintervallen nach dem Start der Reaktion durch Mischen der Reaktanten jeweils ein Aliquot der Reaktionsmischung auf die HPLC-Säule injiziert und das Eluat bei 223 nm verfolgt. Der pH-Wert der GSSG- und der GSH-Lösung wurde vor dem Mischen mit **1** auf 7 eingestellt.

Die Positiv-Ionen-Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS) wurde auf einem Platform-II-Massenspektrometer (Micromass, Manchester) ausgeführt. Die (API)-ESI-Ionenquelle für die Ionisierung bei Atmosphärendruck wurde über ein Interface mit einem LC-Waters-2690-HPLC-System verbunden. Dabei wurde mit der gleichen Säule und nach der gleichen Prozedur wie oben beschrieben vorgegangen bei einem Splitverhältnis von 1:5. Die Temperatur der Ionenquelle betrug 413 K, die Strömungsgeschwindigkeit des Trockengasstromes 450 L h⁻¹. Am Probenkopf wurde eine Spannung von 2.8 kV angelegt, und eine Konus-Spannung von 50–90 V wurde über den Bereich von 300–2000 Da angewandt. Der Quadrupol wurde mit 100 amus⁻¹ abgetastet. Die Massengenauigkeit lag innerhalb 0.1 *m/z*-Einheiten.

Für die Pt-Bestimmungen wurde ein induktiv gekoppeltes Plasmamassenpektrometer (ICP-MS) verwendet (Plasma Quad 3 von VG Elemental, Winsford, Großbritannien). Das ICP-MS wurde mit einer Gilson-305-Pumpe, einem Gilson-Manometermodul und einer Rheodyne-Probeneinspritzvorrichtung mittels PEEK-Kapillaren direkt an den konzentrischen Meinhardt-Vernebler gekoppelt. Die Daten wurden bei der Masse 195 aufgenommen, dazu wurde die VG-Software für die zeitauf lösende Analyse verwendet, die Verweildauer betrug 300 ms. Chromatographische Trennungen wurden wie oben beschrieben und bei einem Fluß von 0.8 mL min⁻¹ mit einer 20-µL-Probenschleife ausgeführt. Die Proben wurden vor der Injektion 1:1000 verdünnt, so daß man Konzentrationen von ungefähr 100 nM Pt vorliegen hatte.

Die pH-Messungen wurden mit einem Corning-240-pH-Meter durchgeführt, das mit einer Mikrokombinationselektrode von Aldrich ausgerüstet und mit Eichpuffern bei pH 4, 7 und 10 geeicht war.

Eingegangen am 18. Mai 1999 [Z 13435]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 2949–2951

Stichwörter: Bioanorganische Chemie • Cytostatika • Glutathion • NMR-Spektroskopie • Platin

- [1] A. Meister in *Glutathione. Chemical, biochemical, and medical aspects* (Hrsg.: D. Dolphin, O. Avramovic, R. Poulson), Wiley, New York, **1989**, S. 1–48.
- [2] J. Reedijk, J. M. Teuben in *Cisplatin – chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug* (Hrsg.: B. Lippert), WILEY-VCH, Weinheim, **1999**, S. 339–362. Siehe auch Abschnitt 3 des Aufsatzes Z. Guo, P. J. Sadler, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1610–1630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1512–1531.
- [3] S. J. Berners-Price, P. W. Kuchel, *J. Inorg. Biochem.* **1990**, *38*, 327–345.
- [4] a) T. Ishikawa, C. D. Wright, H. Ishizuka, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 29085–29093; b) T. Ishikawa, J.-J. Bao, Y. Yamane, K. Akimaru, K. Frindrich, C. D. Wright, M. T. Kuo, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 14981–14988.
- [5] D. T. Dorr in *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy 2* (Hrsg.: H. M. Pinedo, J. H. Schornagel), Plenum Press, New York, **1996**, S. 131–154.
- [6] T. G. Appleton, J. W. Connor, J. R. Hall, P. D. Prenzler, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2030–2037.
- [7] T. G. Appleton, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 313–359.
- [8] K. C. Streveler, C. M. Jensen, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2608–2609.
- [9] A. Bernareggi, L. Torti, R. M. Facino, M. Carini, G. Depta, B. Casetta, N. Farrell, S. Spadacini, R. Ceserani, S. Tognella, *J. Chromatogr.* **1995**, *669*, 247–263.
- [10] S. J. Berners-Price, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *151*, 1–40.
- [11] Die Signale waren bei einer pH-Titration von **3** auch noch bis zu pH 11.5 zu beobachten, als alle anderen NH-Signale aufgrund eines schnellen Austauschs mit dem Lösungsmittel verschwanden waren.
- [12] A. K. Fazlur-Rahman, J. G. Verkade, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2064–2069.
- [13] E. L. M. Lempers, K. Inagaki, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1988**, *152*, 201–207.

- [14] N. Ohta, K. Inagaki, H. Muta, T. Yotsuyanagi, T. Matsuo, *Int. J. Pharmaceut.* **1998**, *161*, 15–21.
- [15] N. Ohta, D. Chen, S. Ito, T. Futo, T. Yotsuyanagi, K. Ikeda, *Int. J. Pharmaceut.* **1995**, *118*, 85–93.
- [16] a) E. Zang, P. J. Sadler, *Synthesis* **1997**, 410–414; b) L. T. Ellis, H. M. Er, T. W. Hambley, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 793–806.
- [17] S. J. Berners-Price, U. Frey, J. D. Ranford, P. J. Sadler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8649–8659.

Ein anorganisches Reifenprofil-Gitter: Hydrothermalsynthese des Schichtvanadats $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]_5\text{V}_{18}\text{O}_{46}$ mit Überstruktur**

Bryan E. Koene, Nicholas J. Taylor und Linda F. Nazar*

Wegen der guten Aussichten, neuartige Vanadiumoxide als Anoden in sekundären Lithiumbatterien und als elektrochrome Materialien verwenden zu können, gab es in neuerer Zeit großes Interesse an der Herstellung dieser Verbindungen.^[1–3] Die Katalyseeigenschaften von Vanadiumoxiden machen diese auch zu potentiell geeigneten Heterogenkatalysatoren. Eine von den herkömmlichen Hochtemperatursynthesen abweichende, sich anbietende Synthesemethode ist die Hydrothermalsynthese, die bei recht niedrigen Temperaturen (120–250 °C) und Drücken sowie in Gegenwart organischer Kationen als Templaten durchgeführt wird. Neuere Entwicklungen auf diesem Gebiet haben ergeben, daß die Methode zur Herstellung vieler neuartiger zweidimensionaler Materialien, besonders aber zur Synthese von Vanadiumoxiden geeignet ist. Bis heute sind nur fünf wirklich verschiedene anorganische Wirtgitter hergestellt worden, obwohl jedes dieser Gitter in den meisten Fällen mit einem von mehreren organischen Kationen erhältlich ist. Einige der Gitter (in eckigen Klammern) und der verwendeten Templaten sind: $[\text{V}_4\text{O}_{19}]^2-$ und Tetramethylammonium(TMA)-Ionen,^[4] $[\text{V}_4\text{O}_{10}]^{2-}$ und Ethyldiamin (en), Piperazin (pip)^[5] oder Diaminopropan^[6] sowie $[\text{V}_6\text{O}_{14}]^{2-}$ und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (dabco).^[7] Andere Gerüste wie $(\text{TMA})_2\text{[V}_6\text{O}_{14}]^{2-}$ und $[\text{Zn}(\text{en})_2]^{2+}\text{[V}_6\text{O}_{14}]^{2-}$ ^[9] die dem $[\text{V}_6\text{O}_{14}]^{2-}$ -Gerüst sehr ähnlich sind, wurden ebenfalls vor kurzem beschrieben. Derzeit wird intensiv der bisher noch unverstandene Mechanismus untersucht, nach dem sich diese anorganischen und organischen Komponenten unter Hydrothermalbedingungen zusammenlagern. In einigen Fällen gab es Hinweise für eine kooperativ verlaufende Anordnung von organischen und anorganischen Phasen. Das organische Kation wirkt bei Synthesen mit Übergangsmetalloxiden zudem als Reduk-

tionsmittel, was das Verständnis der Lösungs- und Keimbildungsvorgänge erschwert.

Wir berichten hier über das ungewöhnliche Schichtvanadat $(\text{TMA})_5\text{V}_{18}\text{O}_{46}$, dessen Struktur sich von denen anderer Metallocide stark unterscheidet; eine Verbindung mit analoger Struktur ist nicht bekannt. Das Gitter ist aus zwei verschiedenen $[\text{V}_9\text{O}_{23}]$ -Baueinheiten aufgebaut, die eine „Superelementarzelle“ bilden; keine dieser beiden Baueinheiten bildet allein ein Gitter. Eine Baueinheit ist neutral, die andere enthält lokalisierte Elektronen und ist negativ geladen. Die organischen Kationen befinden sich zwischen den Schichten. Hinter der Bildung dieser ungewöhnlichen Gitteranordnung scheint eine thermodynamische Triebkraft zu stehen, die die Spannung in den „gemischten“, alternierenden Gittern minimiert.

$(\text{TMA})_5\text{V}_{18}\text{O}_{46}$ wurde folgendermaßen hergestellt: V_2O_5 (182 mg, 1.0 mmol), V_2O_3 (50 mg, 0.33 mmol), $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]\text{Cl}$ (110 mg, 1.0 mmol) und $[\text{N}(\text{CH}_3)_4]\text{OH}$ (5.0 mmol) wurden gemischt, der pH-Wert der Mischung wurde durch tropfenweise Zugabe von HNO_3 auf 5.0 eingestellt und die Mischung dann in einem mit Teflon ausgekleideten Autoklaven bei 170 °C zwei Tage unter autogenem Druck erhitzt. Das Produkt war eine Mischung aus schwarzen, kristallinen Phasen, wobei der Anteil der Titelverbindung etwa 10% betrug. Wegen der charakteristischen Morphologie der Kristalle, die lang und hexagonal verzerrt waren, war es leicht möglich, die Verbindung von den anderen abzutrennen. Ein weiteres Schichtvanadat $(\text{TMA})\text{V}_4\text{O}_{19}$, 40% sowie der bekannte Polyoxovanadatcluster $(\text{TMA})_6\text{V}_{15}\text{O}_{36} \cdot \text{Cl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (40%) sowie eine vierte, unbekannte Phase (10%) wurden isoliert. Die schwarzen, oktagonalen Kristalle weisen eine in einer Richtung sehr lange Elementarzelle auf (69.5 Å) und sind senkrecht zu den Schichten beträchtlich fehlgeordnet. Es scheint sich bei dieser Elementarzelle um eine größere, Fehlordnung aufweisende Superzelle der Titelverbindung zu handeln, allerdings müssen noch einige Details der Struktur weiter verfeinert werden.

In Abbildung 1 a ist die asymmetrische Elementarzelle von $(\text{TMA})_5\text{V}_{18}\text{O}_{46}$ ohne die TMA-Kationen gezeigt. Mehrere ungewöhnliche Strukturmerkmale weisen darauf hin, daß die Struktur ein Intermediat zweier verschiedener Phasen ist. Die 18 verschiedenen Vanadiumatome sind in den Schichten in Form eines „Blocks“ angeordnet, ganz im Unterschied zu den regulär angeordneten Polyedern in den Strukturen aller anderen strukturell charakterisierten Metallocide, die bislang durch Feststoff- oder Hydrothermalsynthesen hergestellt wurden. Am besten sieht man die Struktur als aus zwei periodisch miteinander verwachsenen Segmenten aufgebaut an, die Ähnlichkeiten mit den Strukturen anderer Vanadate aufweisen. Die beiden Segmente, die innerhalb der Schichten Streifen bilden, sind deutlicher in Abbildung 1 b zu erkennen, die die Segmente senkrecht zu den Schichten in Polyederdarstellung zeigt. In Abbildung 2 sind zum Vergleich auch einige Baueinheiten anderer bekannter Phasen aufgeführt: Die Abbildung zeigt Ausschnitte aus der $(\text{TMA})_5\text{V}_{18}\text{O}_{46}$ -Struktur (Abbildung 2 b) entlang der drei Raumrichtungen sowie die Elementarzellen von $\alpha\text{-V}_2\text{O}_5$ und $(\text{TMA})\text{V}_4\text{O}_{10}$. Der Abschnitt zwischen V3 und V10 (Block A) ähnelt $\alpha\text{-V}_2\text{O}_5$. Allerdings weisen die quadratischen Pyramiden gemeinsame

[*] Prof. L. F. Nazar, B. E. Koene, N. J. Taylor
Department of Chemistry
University of Waterloo
Waterloo, ON, N2L 3G1 (Kanada)
Fax: (+1) 519-746-0435
E-mail: lfnazar@uwaterloo.ca

[**] Diese Arbeit wurde vom kanadischen Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) unterstützt. Wir danken G. F. Goward und J. Britten für eine unabhängige Strukturbestimmung.