

Darstellung und Kristallstruktur von (Penicillaminato-*O,S,N*)bismut(III)-chlorid

Wolfgang A. Herrmann*, Eberhardt Herdtweck* und Liba Pajdla

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München,
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching b. München

Eingegangen am 5. Oktober 1992

Key Words: Bismuth complex / Penicillamine / Crystal structure

Metal Complexes in Biology and Medicine, VI^[1]. – Synthesis and Structure of (Penicillaminato-*O,S,N*)bismuth(III) Chloride

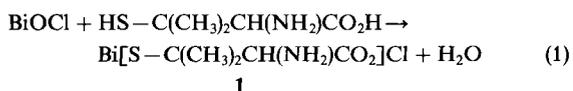
Bismuth(III) oxychloride reacts with D-(–)-penicillamine to form [D-(–)-penicillaminato-*O,S,N*]bismuth(III) chloride (**1**), the solid state structure of which has been determined by single-crystal X-ray diffraction. The tridentate chelation of the metal center by sulfur, nitrogen, and oxygen atoms leads to

the formation of five-membered rings. Due to interaction of bismuth with oxygen atoms of the carboxy groups, a polymeric two-dimensional structure results in the crystal lattice. Bismuth has a seven-fold inner coordination sphere.

Die Handelspräparate Metalcaptase[®] und Trolovol[®] enthalten den Wirkstoff D-(–)-Penicillamin und dienen sowohl als Antidote bei Metallvergiftungen (Zn, Hg, Cu, Pb, Co, Au) als auch zur Behandlung von Krankheiten, z.B. chronischer Polyarthritis^[2]. Für die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften dieses Medikaments werden mehrere Wirkungsmechanismen angegeben, beispielsweise die Bildung von Chelat-Komplexen (bei chronischer Polyarthritis mit endogenem Kupfer und Zink)^[13]. Als Bismut-Antidot wird Penicillamin bisher nicht eingesetzt. Stattdessen werden *S,S*-Liganden, z.B. Dimercaprol (Sulfactin[®]) und Dimaval[®], empfohlen^[2]. Die Charakterisierung eines Bismutkomplexes von Penicillamin war deshalb von Interesse. D-(–)-Penicillamin, dessen Grundkörper sich von der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein ableitet, ist auch in einigen Radiopharmazeutika als Ligand von Bedeutung. Aminosäuren eignen sich nämlich in besonderer Weise als Trägermoleküle radioaktiver Metalle. Für die Computertomographie von Leber und Niere hat sich ^{99m}Tc-markiertes Penicillamin bewährt^[4].

Darstellung

Zur Gewinnung der Komplexverbindung **1** wird Bismutylchlorid in eine warme, wäßrige Lösung von D-(–)-Penicillamin eingerührt. Aus der sattgelben Suspension kristallisiert nach Abtrennen von unlöslichen Verbindungen (im wesentlichen BiOCl) die Titelverbindung in gelblichen, nahezu farblosen Prismen. Aufgrund einer Totalanalyse besitzt sie die Zusammensetzung C₅H₉BiClNO₂S, die die Konstitutionsformel **1** (Gl. 1) nahelegt.



Die NMR-Daten (¹H-, ¹³C-NMR; D₂O) zeigen das Vorliegen eines metallkoordinierten Liganden an, in dem das Dianion von Penicillamin als *zweizähliger S,N*-Chelatligand fungiert. In Lösung entspricht das ¹³C-NMR-Resonanzsignal der Carboxylat-Gruppe der Lage der freien CO₂H-Gruppe, obwohl alle anderen ¹³C-NMR-Resonanzsignale dieses Liganden infolge Komplexbildung an das Metallzentrum tieffeldverschoben sind. Im IR-Spektrum (KBr) findet sich die Bande der Carboxylat-Gruppe bei kürzeren Wellenlängen im Vergleich zum freien Liganden [freier Ligand ν(C–O) = 1612, komplexgebundener Ligand 1560 cm⁻¹]. Diese *dreizählige* Koordinationsart ist bei Penicillamin-Komplexen anderer Metalle bekannt^[5–9]. Die IR-spektroskopisch festgestellte Metallkoordination der Carboxylat-Gruppe im Festkörper ist in Lösung nicht zu beobachten. Die in Abb. 1 formulierte Konstitution hat also mit Gewißheit nur für den Festkörper Gültigkeit. In Lösung hydrolysiert die Carboxylat-Gruppe vom Zentralmetall, obwohl die Bindung des Liganden an das Bismut-Atom über das Schwefel-Atom erhalten bleibt. Offensichtlich wird in wäßriger Lösung die Donorkapazität der Carboxylat-Sauerstoff-Atome von der Donorstärke der Wassermoleküle übertroffen.

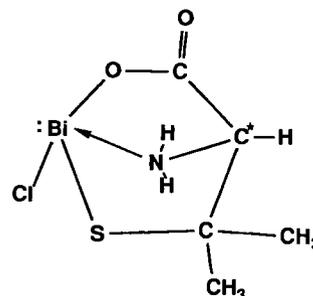


Abb. 1. Konstitutionsformel der Komplexverbindung **1** im Festkörper

Kristall- und Molekülstruktur

Um die Konstitution und die Konfiguration von **1** im festen Zustand kennenzulernen, wurde eine Röntgenstruk-

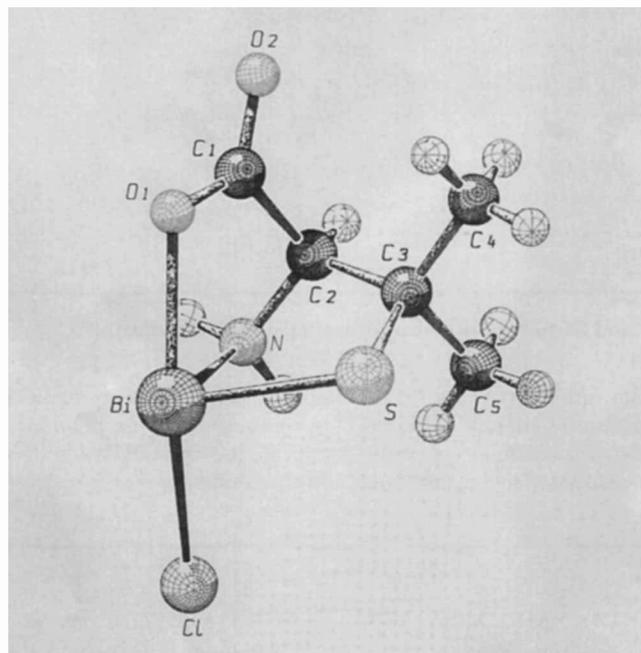


Abb. 2. SCHAKAL-Darstellung der asymmetrischen Einheit der Kristallstruktur von **1**. Ausgewählte Bindungsabstände [pm] und -winkel [grad]: Bi–N 234.5(6), Bi–O1 241.4(5), Bi–S 252.7(2), Bi–Cl 268.0(2); Cl–Bi–O1 144.6(1), Cl–Bi–O2 84.0(1), Cl–Bi–N 78.8(2), S–Bi–O1 83.1(2), S–Bi–O2 73.8(1), S–Bi–N 77.7(2), O1–Bi–O2 129.6(2), O1–Bi–N 67.0(2), O2–Bi–N 143.8(2)

turanalyse durchgeführt. Tab. 1 und 2 im Exp. Teil enthalten die Ortskoordinaten und kristallographischen Daten. Komplex **1** kristallisiert in der azentrischen monoklinen Raumgruppe $P2_1$. Die Zuordnung der absoluten D-Konfiguration ist eindeutig. Neben einem Chlorid-Atom sind ein Sauerstoff-Atom O1 der Carboxylat-Gruppe sowie die Stickstoff- und Schwefel-Atome eines Penicillamin-Liganden in der ersten Koordinationssphäre an das Bismut-Atom gebunden. Weist man dem freien Elektronenpaar des Bi^{3+} -Ions eine eigene „Ligandenposition“ zu, dann resultiert eine trigonal-bipyramidale Geometrie mit den elektronegativeren Ligand-Atomen O1 und Cl in den apikalen Positionen (Abb. 2). Mit 252.7 pm entspricht der Bismut-Schwefel-Abstand der Summe der Kovalenzradien, hat also überwiegend Kovalenzcharakter. Vergleichbare faciale Koordinationsgeometrien des „Tripod-Liganden“ D(-)-Penicillamin finden sich in Festkörperstrukturen häufiger^[10], so mit den Metallen Blei^[9], Cobalt^[7,8] und Technetium^[5]. Erwartungsgemäß weichen die Elemente der ersten und zweiten Nebengruppe (Zn, Cu, Cd, Hg) von diesem Bindungsmuster ab. Vorherrschend ist die Koordinationszahlen 6 für Hg^[11] und Cd^[12], wobei die „Tripod“-Funktion verlorengeht.

Zusätzlich führen die Carboxylat-Sauerstoff-Atome O2' und O2'' zweier benachbarter Moleküleinheiten in der Bismutkoordination zu einer Erhöhung der Koordinationszahl auf 6 + E. Mit 269.9 und 277.9 pm liegen die Bi–O-Abstände noch im Bereich ionischer Wechselwirkungen. Strukturchemisch relevant, führen diese zur Verknüpfung der einzelnen trigonal-bipyramidalen Bauelemente zu einer Schichtstruktur im Festkörper (Abb. 3).

Die Carboxylat-Gruppe bildet als verbrückender Ligand zwischen Bismut-Atomen das wesentliche Strukturelement

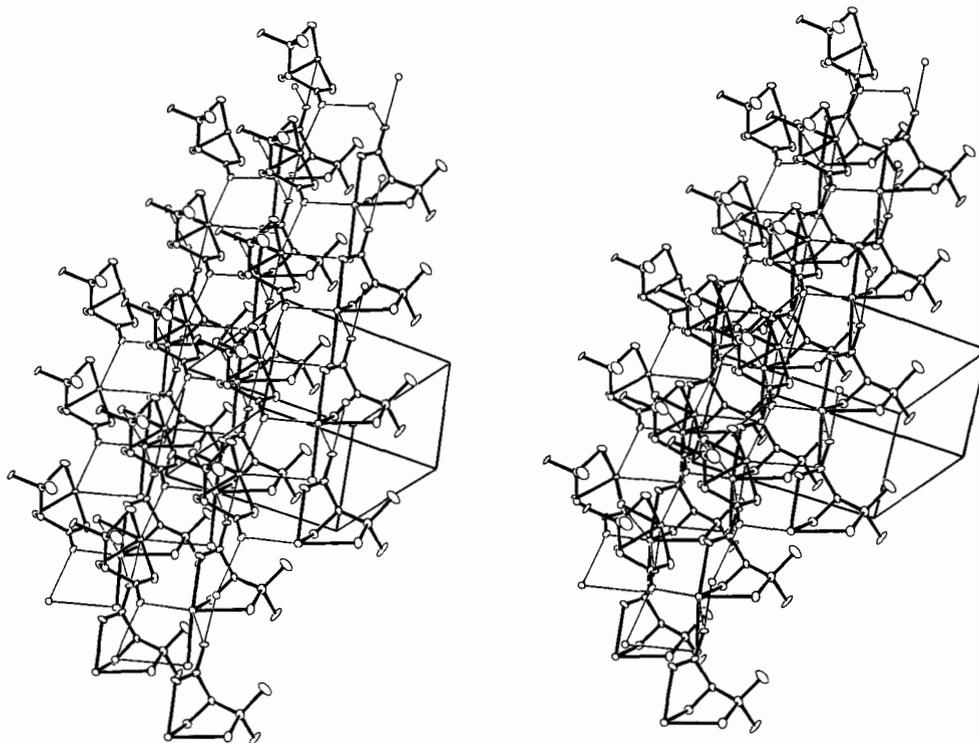


Abb. 3. Ausschnitt aus der polymeren Schichtstruktur von **1** (Stereobild)

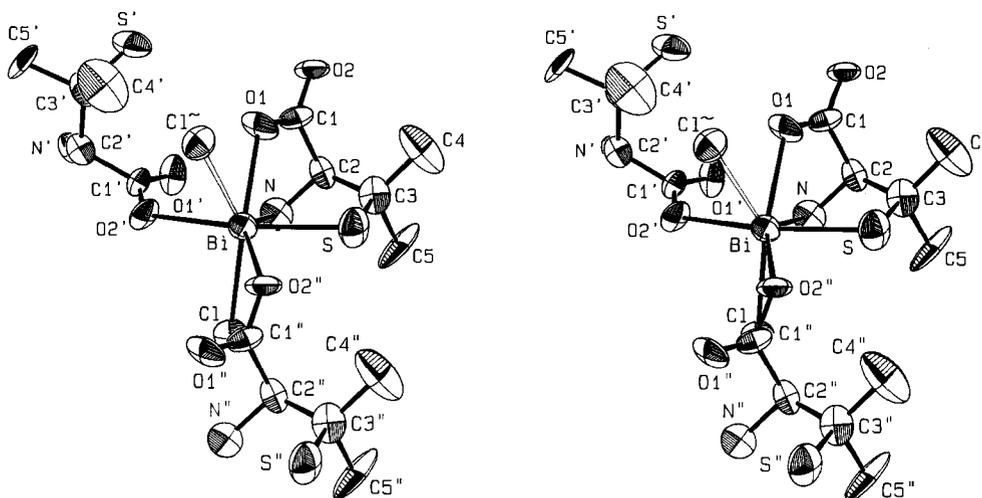


Abb. 4. Vollständige Koordinationssphäre des Bismuts im D-(–)-Penicillamin-Komplex **1** als ORTEP-Stereobild. Die Schwingungsellipsoide entsprechen 75% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Der Übersichtlichkeit halber sind die Wasserstoffatome nicht dargestellt. Ausgehend vom Basissatz A werden die Atome A' durch die Symmetrieoperation $(-x, 0.5 + y, -z)$, A'' durch $(1 + x, y, z)$ und A~ durch $(1 - x, -0.5 + y, -z)$ erzeugt. Ausgewählte Bindungsabstände [pm] und -winkel [grad]: Bi–O2' 277.9(5), Bi–O2'' 269.8(5), Bi···Cl~ 318.2; Cl–Bi–S 98.83(7)

für die Ausbildung einer polymeren Struktur dieser Verbindungsklasse. Ein weiterer Strukturaspekt ist die Bildung zusätzlicher Bi···Cl-Kontakte, die zwar noch unterhalb der Summe der van-der-Waals-Radien liegen, mit 318.2 pm aber eher als schwache Wechselwirkungen anzusehen sind. Schwache Wasserstoffbrücken stabilisieren zusätzlich den kristallinen Gitteraufbau.

Schlussfolgerung

Bismut bindet das Dianion von Penicillamin in einem stabilen O,S,N-Chelatkomplex, dessen Carboxylat-Gruppe im Kristall zusätzlich als Brückenligand auftritt. Die Wasserlöslichkeit ist auf die in Lösung freien Carboxylat-Gruppen zurückzuführen. Die stabile S,N-Komplexierung spricht für die in der medizinischen Literatur mehrfach geäußerte Annahme, daß Bismutpräparate auf Ulcus-Oberflächen nicht nur physikalisch gebunden („Schutzfilmbildung“), sondern auch komplexchemisch verankert sind^[13a–c]. Außerdem bieten sich Penicillamine und dessen Derivate als Bismut-Antidote an.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Experimenteller Teil

[D-(–)-Penicillaminato-O,S,N]bismut(III)-chlorid: In eine auf 40°C gehaltene Lösung von 1.00 g (6.70 mmol) D-(–)-Penicillamin in ca. 5 ml Wasser werden 5.22 g (20.1 mmol) Bismutylchlorid eingerührt. Die sattgelbe Suspension wird noch 15 min bei ca. 40°C gerührt und anschließend filtriert. Aus dem gelben Filtrat kristallisieren durch Stehenlassen bei Raumtemp. nahezu farblose Prismen, die mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet werden. Ausb. 2.52 g (96%). – ¹H-NMR (400 MHz, D₂O, 20°C): δ = 1.28 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.56 (s, 1H); NH nicht beobachtet (H/D-Aus-

tausch). – ¹³C{¹H}-NMR (400 MHz, D₂O, 20°C): δ = 22.30 und 26.39 (CH₃C), 49.62 (CH₂C), 61.40 (C–N), 170.09 (C–O).

C₅H₉BiClNO₂S (391.6)

Ber. C 15.37 H 2.06 Bi 53.50 Cl 9.08 N 3.59 O 8.19 S 8.21

Gef. C 15.68 H 2.35 Bi 52.65 Cl 8.69 N 3.60 O 8.53 S 8.06

Tab. 1. Atomkoordinaten und B_{eq}-Werte des Bismut-Komplexes **1**. B_{eq} = 4/3 · [a² · β(11) + b² · β(22) + c² · β(33) + ac · cos β · β(13)]

Atom	x	y	z	B _{eq}
Bi	0.40225(4)	0.5	0.06117(3)	1.939(5)
Cl	0.6574(4)	0.7554(4)	0.2036(3)	2.68(5)
S	0.4371(5)	0.2595(4)	0.2434(3)	3.14(6)
O1	0.0439(9)	0.391(1)	-0.0046(6)	2.7(1)
O2	-0.235(1)	0.320(1)	0.0696(6)	2.4(2)
N	0.190(1)	0.619(1)	0.1951(8)	2.4(2)
C1	-0.051(2)	0.385(2)	0.0825(8)	2.2(2)
C2	0.068(1)	0.467(1)	0.2244(8)	2.1(2)
C3	0.210(2)	0.323(2)	0.3121(9)	2.6(2)
C4	0.093(2)	0.143(2)	0.329(1)	5.4(3)
C5	0.306(2)	0.414(2)	0.452(1)	4.8(3)

Röntgenstrukturanalyse: Die Gitterkonstanten sind auf der Basis von 25 hochindizierten Reflexlagen verfeinert. Die Sammlung der Intensitäten erfolgte bei Raumtemperatur auf einem automatisierten Vierkreisdiffraktometer (CAD4 Enraf-Nonius; Graphitmonochromator) bei variabler Scan-Breite. Die Strukturlösung gelang mit Patterson-Synthese und Differenz-Fourier-Technik. Die Wasserstofflagen an den Kohlenstoff-Atomen sind in idealer Geometrie berechnet (d_{C-H} : 95 pm; pro Kohlenstoff-Atom ein kollektiv isotroper Auslenkungsfaktor; $B_H = 1.3 \cdot B_C$) und in die Strukturfaktorberechnung einbezogen, aber nicht verfeinert. Die anomale Dispersion ist berücksichtigt^[14a,b]. Eine Verfeinerung in der enantiomorphen Aufstellung führt zu deutlich schlechteren Übereinstimmungsfaktoren. Die röntgenographisch ermittelte absolute Konfiguration stimmt mit der des Liganden [D-(–)-Form] überein. Alle Rechnungen erfolgten im Programmsystem STRUX-IV^[15] mit den Programmen ORTEP II^[16], SCHAKAL^[17] sowie SDP^[18] (Rechner Micro-VAX 3100)^[19].

Tab. 2. Kristallographische Daten und Meßparameter für 1

Empirische Formel $C_5H_9BiClNO_2S$, Formelgewicht 391.63 a.m.u., fahlgelbe Prismen, Temperatur 293 ± 1 K, Raumgruppe $P2_1$ (Int. Tab. Nr. 4), $a = 655.6(1)$, $b = 730.1(1)$, $c = 1020.9(2)$ pm, $\alpha, \gamma = 90^\circ$, $\beta = 104.35(1)^\circ$, $Z = 2$, $V = 473.4$ pm³ · 10⁶, $d_{\text{calc}} = 2.747$ g cm⁻³, Meßmodus ω -Scan, Scanbreite $(0.90 + 0.25 \tan \Theta)^\circ$, Meßzeit max. 120 s, Meßbereich $1^\circ < \Theta < 25^\circ$, λ 0.71073 pm; Mo- K_2 -Strahlung, gemessene Reflexe 3432, unabhängige Reflexe (NO) 1657, Reflexe in Verfeinerung 1657 ($I > 0$), Parameter (NV) 99, Absorptionskorrektur empirisch, $\mu = 190.2$ cm⁻¹, $R/R_w^{[a]}$ = 0.034/0.031, $R/R_w^{[a]}$ (Enantiomere) 0.063/0.063, GOF, $p = 2.179/0.00$, Gewichtungsschema $w = 1/\sigma^2(F_o)$, shift/error < 0.001, $\Delta + 3.34 e_0 \text{ \AA}^{-3}$, -2.86 neben Bismut.

$$^{[a]} R = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma(|F_o|);$$

$$R_w = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma w |F_o|^2]^{1/2};$$

$$\text{GOF} = [\Sigma w(|F_o| - |F_c|)^2 / (NO - NV)]^{1/2}.$$

^[1] V. Mitteilung: W. A. Herrmann, E. Herdtweck, W. Scherer, P. Kiprof, L. Pajdla, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 51–56.

^[2] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1991**, 6. Aufl., S. 193 und 697–701.

^[3] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioorganische Chemie*, Teubner-Verlag, Stuttgart, **1991**.

^[4] A. Davison, A. Jones, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 875–881.

^[5] K. J. Franklin, H. E. Howard-Lock, C. J. L. Lock, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1941–1946.

^[6] D. L. Johnson, A. R. Fritzberg, B. L. Hawkins, S. Kasina, D. Eshima, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4204–4207.

^[7] H. M. Helis, P. de Meester, D. J. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3309–3312.

^[8] ^[8a] P. De Meester, D. J. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 101–104. — ^[8b] P. De Meester, D. J. Hodgson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 280–281.

^[9] H. C. Freeman, G. N. Stevens, I. F. Taylor jun., *Chem. Commun.* **1974**, 366–367.

^[10] Eine Strukturrecherche in der Datenbank des Cambridge Crystal Data Centre (Stand Juli 1991; ca. 90 500 Einträge) erbringt nur 25 Metallkomplexe mit Penicillamin als Liganden.

^[11] A. J. Carty, N. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 214–216.

^[12] H. C. Feeman, F. Huq, G. N. Stevens, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 90–91.

^[13] ^[13a] S. B. Coghill, D. Hopwood, S. Mc Pherson, S. Hislop, *J. Pathol.* **1983**, *139*, 105–114. — ^[13b] J. Koo, S. K. Lam, J. Ho, J. Wong, C. B. Ong, *Gastroenterol.* **1982**, *82*, 864–870. — ^[13c] L. S. Goodman, A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, The Macmillan Company, New York, 4th ed., **1971**, S. 945–948.

^[14] ^[14a] D. T. Cromer, *International Tables of Crystallography*, Bd. IV, Tab. 2.3.1., Kynoch Press, Birmingham, **1974**. — ^[14b] D. T. Cromer, J. T. Waber, *Lit.* ^[14] Bd. IV, Tab. 2.2.B.

^[15] W. Scherer, P. Kiprof, E. Herdtweck, R. E. Schmidt, M. Birkhahn, W. Massa, *STRUX-IV, Programmsystem zur Verarbeitung von Röntgendaten*, TU München und Universität Marburg, **1985/87**.

^[16] C. K. Johnson, *ORTEP II, Report ORNL-5138*, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee USA, **1976**.

^[17] E. Keller, *SCHAKAL, Programm für die graphische Darstellung von Molekülmodellen*, Kristallographisches Institut, Universität Freiburg, **1986/88**.

^[18] B. A. Frenz, Enraf-Nonius, *SDP-Plus*, Structure Determination Package, Version 4.0, Enraf-Nonius, Delft, Holland, **1988**.

^[19] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56728, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[378/92]