

Ein Calixaren mit vier Peptidschleifen: ein Antikörper-Mimeticum zur Erkennung von Proteinoberflächen**

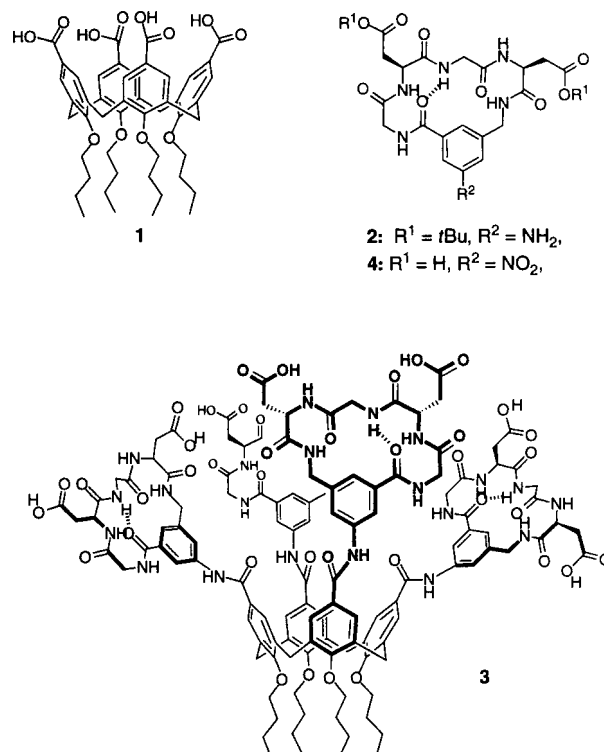
Yoshitomo Hamuro, Mercedes Crego Calama, Hyung Soon Park und Andrew D. Hamilton*

Der Entwurf synthetischer Moleküle, die Proteinoberflächen erkennen und biologisch wichtige Wechselwirkungen zwischen Proteinen unterbinden können, gehört zu den bedeutenden Problemen der Bioorganischen Chemie, die bislang nicht gelöst werden konnten.^[1] Das Immunsystem verfügt über unzählige Antikörper, die sowohl eine hohe Sequenz- als auch Strukturselektivität bei der Bindung an Proteinoberflächen aufweisen.^[2] Diese molekulare Erkennung durch Antikörper erscheint noch bemerkenswerter, wenn man bedenkt, daß die FAB-Bindungsstellen aller Antikörper durch das gleiche Strukturmotiv charakterisiert sind: durch sechs hypervariable Schleifen, die von den dicht gepackten konstanten und variablen Bereichen der leichten und schweren Ketten an ihren Plätzen gehalten werden. Vier dieser Schleifen (L2, L3, H2 und H3) nehmen in der Regel eine Haarnadel-Konformation ein.^[2] Wie Röntgenstrukturanalysen von Protein-Antikörper-Komplexen zeigen, wird die starke Bindung durch die Bildung einer großen und offenen Grenzfläche (> 600 Å) erreicht, die sich vorzugsweise aus Aminosäureresten zusammensetzt, die hydrophobe und elektrostatische Wechselwirkungen eingehen oder Wasserstoffbrückenbindungen bilden.^[3–5] Die Mehrzahl der Antigenbindungsstellen (complementary determining regions, CDRs) binden das Antigen mit vier bis sechs hypervariablen Schleifen.^[4]

In den letzten Jahren bemühte man sich um das Design neuartiger Erkennungsstellen, die denen der Antikörper ähneln.^[6] Verschiedene Wege wurden hierzu beschritten: die Randomisierung (willkürlicher Austausch von Aminosäuren in einer Peptidsequenz) bekannter CDR-Schleifen^[7] oder von zwei interhelicalen Schleifen in einem Protein mit einem Vier-Helix-Bündel;^[8] De-novo-Proteindesign von Schleifen auf einem Protein-Grundgerüst^[9] und das Design künstlicher Rezeptoren, die keine Proteine sind.^[10] Allerdings hat die Suche nach Antikörper-Mimetica bisher keine kompakten und robusten Moleküle erbracht, die die herausragenden Eigenschaften der CDRs haben.^[11] Wir verfolgen die Strategie, ein makrocyclisches Gerüst zu verwenden, an das sich mehrere Peptidschleifen in stabilen Haarnadel-Konformationen knüpfen lassen. Hier berichten wir über die Synthese eines Antikörper-Mimeticums: ein Calix[4]aren, an das vier konformativ eingeschränkte Peptidschleifen (Abb. 1) gebunden sind. Es bindet an die Oberfläche von Cytochrom c in einer Weise, wie es auch natürliche Proteine tun.

Wir wählten das Calix[4]aren als Gerüst, weil es leicht zugänglich ist^[12,13] und sich durch die Alkylierung der Phenolgruppen in der cone-Konformation fixieren läßt. Dadurch zeigen die *para*-Substituenten auf dieselbe Seite des Rings und bilden so eine potentielle Bindungsstelle.^[14] Die benötigte Tetracarbonsäure **1** wurde durch die Alkylierung

von Calix[4]aren^[12c] (*n*-Butylbromid, NaH) sowie die anschließende Formylierung (Cl₂CHOCH₃, TiCl₄) und Oxidation (NaClO₂, H₂NSO₃H) hergestellt.^[15]



Die Peptidschleife basiert auf einem cyclischen Hexapeptid, bei dem zwei Aminosäurereste durch ein 3-Aminomethylbenzoyl(3 amb)-Dipeptid-Analogon^[16] ersetzt wurde, das einen 5-Amino-Substituenten zur leichten Anbindung an das Gerüst enthält. Wie kürzlich von Itzstein et al. und DeGrado et al. gezeigt haben, nehmen cyclische Peptide dieses Typs β -Turn-Konformationen ein, die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden.^[17] Zur Herstellung des 5-Nitro-substituierten Dipeptid-Analogons wurde zunächst Methyl-3-amidocarbonyl-5-nitrobenzoat mit BH₃ selektiv reduziert; anschließend wurde eine Esterspaltung (LiOH, THF) durchgeführt sowie nacheinander mit Fmoc-Asp(*t*Bu)-OH und H-Gly-Asp(*t*Bu)-Gly-OH (DCC, HOSu) zu Fmoc-Asp(*t*Bu)-5NO₂3 amb-Gly-Asp(*t*Bu)-Gly-OH umgesetzt. Die Cyclisierung (DMAP, TBTU) gelang mit 70% Ausbeute. Danach wurde zur NH₂-substituierten Peptidschleife **2** reduziert (H₂, Pd/C). Das Amin **2** wurde an das Säurechloridderivat von **1** gekuppelt [(COCl)₂, DMF], anschließend wurden die Schutzgruppen entfernt (TFA), so daß die Vier-Schleifen-Struktur **3** entstand. Die Molekülstruktur von **3** (Abb. 1) weist eine Ähnlichkeit zur Antigenbindungsstelle eines Antikörpers auf, beruht aber auf nur vier anstatt auf sechs Schleifen.^[3] Als Zielprotein wählten wir Cytochrom c aus, weil seine Struktur sehr gut erforscht ist und es aufgrund mehrerer Lysin- und Argininreste eine positiv geladene Oberfläche hat.^[18] **3** enthält in den Schleifen die negativ geladene Sequenz GlyAspGlyAsp.^[19] Die Synthesestrategie läßt jedoch beliebige andere Sequenzen zu, um Antikörper-Mimetica mit anderen Erkennungsmerkmalen zu erzeugen.

Die besondere Bindungsaffinität der Vier-Schleifen-Verbindung **3** zu Cytochrom c zeigte sich deutlich bei der

[*] Prof. A. D. Hamilton,^[+] Dr. Y. Hamuro, Dr. M. C. Calama, Dr. H. S. Park
Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)
Telefax: Int. + 412/624-1298

[+] Neue Adresse: Department of Chemistry, Yale University
New Haven, CT 06520 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt durch die National Institutes of Health (GM 53579) sowie durch Postdoktoranden-Stipendien der Korea Research Foundation (KRF) und der NATO für H. S. P. bzw. M. C. C.

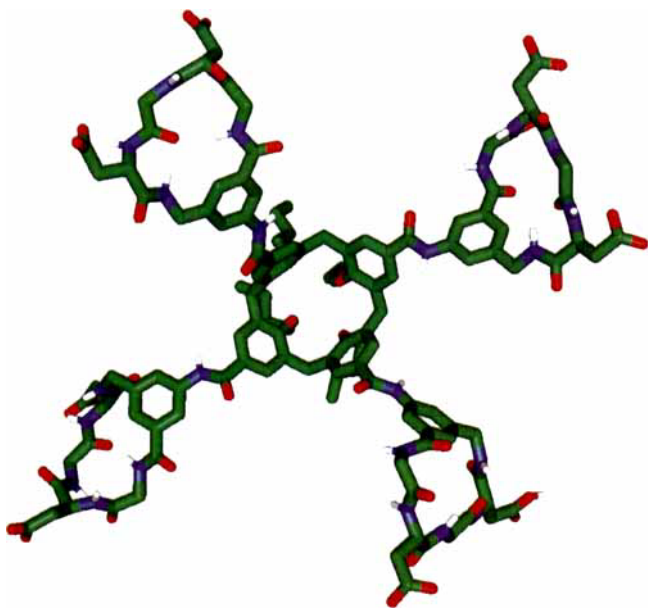


Abb 1. Darstellung der Molekülstruktur von **3** mit ihren vier Peptidschleifen [24].

Affinitätschromatographie. Eine Mischung von **3** und der Ein-Schleifen-Dicarbonsäure **4** in Tris-Puffer wurde auf eine Säule aufgetragen, die an Agarose gebundenes Cytochrom c enthält. Anschließend wurde mit Tris-Puffer und steigender NaCl-Konzentration eluiert.^[20] **4** ließ sich ohne NaCl eluieren, wohingegen der Rezeptor **3** eine NaCl-Konzentration von 2 M erforderte, um die Säule zu verlassen. Die Affinität ist höher als die der Cytochrom-Oxidase, zu deren Elution von einer ähnlichen Säule eine NaCl-Konzentration von 100 mM notwendig war.^[21] Einen weiteren Hinweis auf die starke und spezifische Wechselwirkung ergab die Gelpermeationschromatographie an einer Sephadex-G-50-Säule mit 5 mM Phosphatpuffer bei pH 7.4. Eine 2:1-Mischung von **3** und Cytochrome c ergab eine scharfe Bande mit einer kürzeren Retentionszeit (entsprechend einem größeren Molekül) als diejenige von reinem Cytochrom c (Abb. 2). Eine 1:2-Mi-

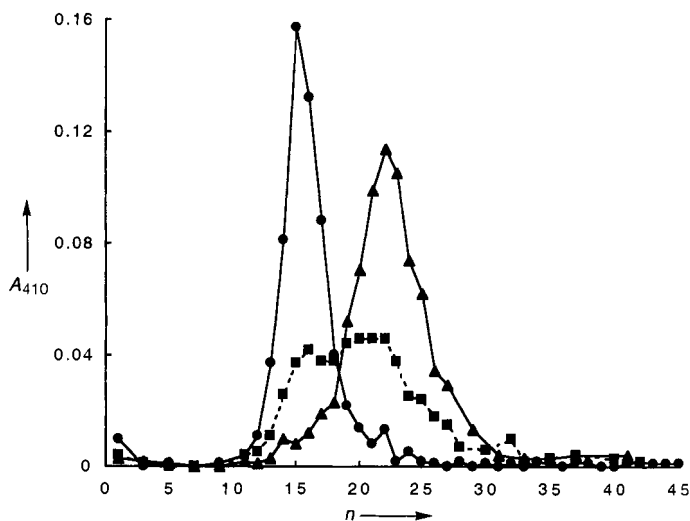


Abb. 2. Gelpermeationschromatographie an einer Sephadex-G-40-Säule mit Phosphatpuffer (5 mM, pH = 7.4) von Cytochrom c (▲), 1:2-Cytochrom c: **3** (●) und 2:1-Cytochrom c: **3** (■). A_{410} ist die Absorbanz bei 410 nm, n ist die Fraktionszahl.

schung ergab beide Banden im Chromatogramm, was für die Anwesenheit von komplexiertem und freiem Cytochrom c in der Lösung spricht.

Wo exakt **3** auf der Oberfläche des Cytochroms bindet, ließ sich bisher nicht feststellen. Möglicherweise handelt es sich um einen Bereich nahe der Kante des Häms, die von einer Gruppe positiv geladener Reste (Lys-17, -18, -21, -77 und -88)^[22] umgeben ist; in diesem Bereich findet auch die Wechselwirkung mit Elektronentransferproteinen wie der Cytochrom-c-Peroxidase und der Cytochrom-Oxidase statt.^[23] Die Ergebnisse von ¹H-NMR-Titrationsexperimenten stützen diese Vorstellung: In diesen Untersuchungen wurde die Position der hyperfein verschobenen Häm-CH₃-Resonanzen in Abhängigkeit von der Konzentration an **3** verfolgt.^[25] Die Häm-8-CH₃- und -3-CH₃-Resonanzen verschoben sich zu höherem ($\Delta\delta = -0.27$) bzw. tieferem Feld ($\Delta\delta = +0.25$), verbreiterten sich und erreichten die Sättigung, nachdem ungefähr ein Äquivalent **3** zugegeben worden war. Die Richtung und das Ausmaß der Signalverschiebungen gleichen denen, die bei der ¹H-NMR-Titration von Cytochrom c mit Cytochrom-c-Peroxidase beobachtet wurden.^[26] Dockt man eine berechnete Struktur von **3** an diese Region der Struktur von Cytochrom c^[18] an (Abb. 3), dann läßt sich erkennen, daß die vier Peptidschleifen vier der fünf Lysinreste kontaktieren und eine große Fläche der Proteinoberfläche abdecken können.^[24]

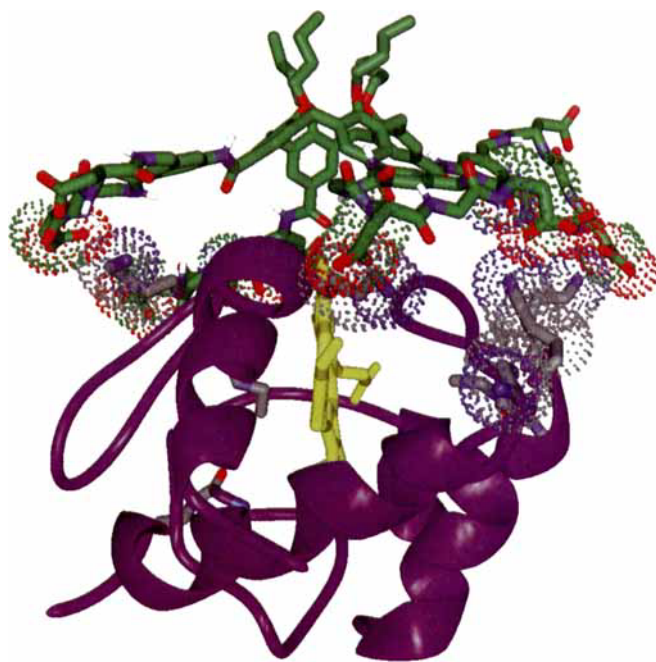


Abb. 3. Strukturvorschlag für den Komplex von Cytochrom c und **3** [24].

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war es, mit einem Antikörper-Mimeticum die normale Funktion eines Proteins zu stören. Wir haben untersucht, welche Auswirkung die Komplexierung von **3** auf die Wechselwirkung von Fe^{III}-Cytochrom c mit reduzierenden Agentien hat.^[27,28] In Phosphatpuffer wird Fe^{III}-Cytochrom c (1.57×10^{-5} M) rasch von Ascorbat (2.0×10^{-3} M) in einer Reaktion pseudo-erster Ordnung mit einer Geschwindigkeitskonstanten von 0.109 ± 0.0001 s⁻¹ reduziert (Abb. 4). In Gegenwart von **3** (1.91×10^{-5} M) vermindert sich die Geschwindigkeit der Cyto-

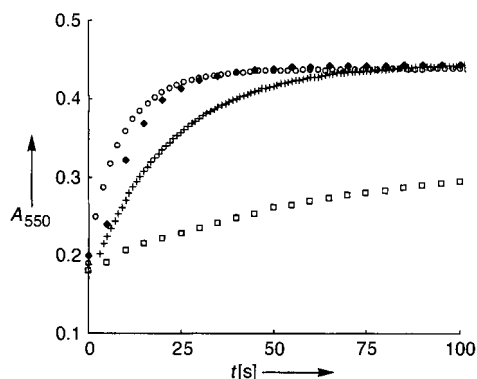


Abb. 4. Kinetik der Reduktion von Fe^{III} -Cytochrom c ($1.57 \times 10^{-5} \text{ M}$) durch Ascorbat in der Gegenwart von keinem Rezeptor (○), **3** ($1.91 \times 10^{-5} \text{ M}$) (□), **4** ($5.36 \times 10^{-4} \text{ M}$) (●) und Inosinhexaphosphat ($2.55 \times 10^{-4} \text{ M}$) (+). A_{550} ist die Absorbanz bei 550 nm.

chrom-c-Reduktion auf ein Zehntel ($k_{\text{obs}} = 0.010 \pm 0.001 \text{ s}^{-1}$). Dies steht in Übereinstimmung mit der Bindung des Calixaren-Derivats **3** an die Proteinoberfläche und den dadurch erschwerten Zugang des Ascorbats zur Häm-Kante (Abb. 3). Eine ganz ähnliche Inhibierung wird mit dem Cytochrom-c-Cytochrom-c-Peroxidase-Komplex beobachtet,^[27] was ebenfalls nahelegt, daß **3** an die gleiche Region des Cytochroms c bindet wie dessen natürliche Proteinpartner. Trägt man k_{obs} gegen **[3]** auf, so ergibt sich eine Sättigungskurve, die sich sehr gut mit einem 1:1-Bindungsverhältnis vereinbaren läßt und aus der eine Assoziationskonstante von $3.05 \pm 0.20 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ berechnet wurde. Die Bedeutung der vier Schleifen in **3** läßt sich aus der minimalen Wirkung erkennen, die selbst große Konzentrationen von **4** ($5.36 \times 10^{-4} \text{ M}$) auf die Ascorbat-Reduktion ausüben. Die Wechselwirkung zwischen **3** und Cytochrom c ist kein einfacher Polyanionen-Effekt, denn Inosinhexaphosphat im Überschuß (Abb. 4) und Polyglutamat (mit [Glutamat] = $2.60 \times 10^{-3} \text{ M}$) geben nur eine geringe Auswirkung auf die Geschwindigkeit der Ascorbat-Reduktion.^[28]

Die neuartige Verbindung **3** imitiert also die Bindungsstelle eines Antikörpers dadurch, daß sie mehrere Peptidschleifen enthält, die um eine zentrale Bindungsregion angeordnet sind. Die große Oberfläche des Moleküls ermöglicht eine starke Bindung an eine komplementäre Oberfläche von Cytochrom c und verhindert – auf ähnliche Weise wie die Cytochrom-c-Peroxidase – die Annäherung von reduzierenden Agentien an das aktive Zentrum des Proteins. Wir stellen derzeit Bibliotheken von Antikörper-Mimetica mit verschiedenen Sequenzen in den Peptidschleifen her und untersuchen ihre Protein-Bindungseigenschaften.

Experimentelles

3: Zu einer Lösung von **1** [14, 15] (86 mg, 0.10 mmol) und Oxalsäuredichlorid (254 mg, 2.0 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) wurde DMF (0.025 mL) durch ein Silicagel-Filter gegeben und die Mischung 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft, um das Säurechlorid zu gewinnen (102 mg). Eine Lösung von **2** [17] (266 mg, 0.44 mmol) und DIEA (80 mg, 0.60 mmol) in trockenem CH_2Cl_2 (10 mL) wurde zum Rückstand gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 14 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit präparativer Dünnschichtchromatographie (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, erst 1:9, dann 1:4) gereinigt, um das Octa-*tert*-butylester-Derivat von **3** als gelbes Pulver zu erhalten (281 mg, 89%); Schmp. > 350 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.10$ (brs, 4H), 8.95 (br, 4H), 8.49 (br, 4H), 8.25 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 4H), 8.09 (br, 4H), 7.99 (m, 8H), 7.67 (s, 4H), 7.60 (s, 8H), 7.37 (s, 4H), 4.81 (m, 8H), 4.51 (m, 8H), 3.99 (m, 20H), 3.63 (m, 8H), 3.46 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.31 (m, 8H), 1.97 (m, 8H), 1.47 (m, 8H), 1.35 (m,

72H), 1.02 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 120.1$, 117.8, 80.0 (2C), 75.0, 49.1, 48.8, 44.2, 42.3, 41.4, 37.5, 36.9, 31.9, 30.5, 27.6 (2C), 18.9, 14.0. – Der Octaester (298 mg, 0.093 mmol) wurde zu TFA (3 mL) und trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde über ein Anionenaustauscherharz (Amberlite IRA-400 (OH), Wasser) und ein Kationenaustauscherharz (Amberlite IR 120 (plus), Wasser) geschickt, um Ionen zu entfernen. Mit Wasser wurde zu **3** lyophilisiert (229 mg, 90%); Schmp. > 350 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.02$ (s, 4H), 8.81 (s, 4H), 8.48 (s, 4H), 8.31 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 4H), 7.97 (m, 12H), 7.64 (s, 4H), 7.55 (s, 8H), 7.30 (s, 4H), 4.76 (m, 8H), 4.52 (m, 8H), 4.0–3.4 (m, 32H), 2.8–2.6 (m, 8H), 2.5–2.3 (m, 8H), 1.97 (m, 8H), 1.50 (m, 8H), 1.01 (t, 8H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 172.2$, 171.7, 170.9, 170.4, 169.3, 168.5 (2C), 165.1, 159.0, 140.2, 138.8, 134.4, 134.2, 128.7, 128.3, 121.4, 119.9, 117.7, 75.0, 49.1 (2C), 44.3, 42.2, 41.3, 36.1 (2C), 31.9, 30.5, 18.9, 14.0; hochaufgelöstes Fast-Atom-Bombardment-Massenspektrum (Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol): m/z berechnet für $\text{C}_{128}\text{H}_{145}\text{N}_{24}\text{O}_{44} (M + \text{H}^+)$: 2721.9767, gefunden: 2721.985.

Eingegangen am 12. Juni 1997 [Z10543]

Stichwörter: Calixarene • Cytochrom c • Molekulare Erkennung • Peptidmimetica • Proteine

- [1] Eine allgemeine Diskussion über Protein-Protein-Erkennungsstellen findet sich bei: J. Janin, C. Chothia, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16027–16030.
- [2] C. Branden, J. Tooze, *Introduction to Protein Structure*, Garland, New York, **1991**, S. 187.
- [3] I. A. Wilson, R. L. Stanfield, J. M. Rini, J. H. Arevalo, U. Schulze-Gahmen, D. H. Fremont, E. A. Stura, *Ciba Found. Symp.* **1991**, *159*, 13–39.
- [4] D. R. Davies, S. Chacko, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 421–427.
- [5] a) C. Chothia, A. M. Lesk, A. Tramontano, M. Levitt, S. J. Smith-Gill, G. Air, S. Sheriff, E. A. Padlan, D. Davies, W. R. Tulip, P. M. Colman, S. Spinelle, P. M. Alzari, R. J. Pojak, *Nature* **1989**, *342*, 877–883; b) C. Chothia, A. M. Lesk, *J. Mol. Biol.* **1987**, *196*, 901–917.
- [6] Siehe P. Hollinger, H. R. Hoogenboom, *Trends Biotech.* **1995**, *13*, 7–9.
- [7] C. F. Barbas, J. D. Bain, D. M. Hoekstra, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 4457–4461.
- [8] J. Ku, P. G. Schultz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6552.
- [9] M. Mutter, P. Dumy, P. Garrouste, C. Lehmann, M. Mathieu, C. Peggion, S. Peluso, A. Razaname, G. Tucherer, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1588–1591; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1482–1485.
- [10] J. O. Magrans, A. R. Ortiz, M. Antonia Molins, P. H. P. Lebouille, J. Sanchez-Quesada, P. Prados, M. Pons, F. Gago, J. de Mendoza, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1816–1819; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1712–1715.
- [11] L. C. Hsieh-Wilson, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 164–170.
- [12] a) C. D. Gutsche, M. Iqbal, D. Stewart, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 742–745; b) C. D. Gutsche, L.-G. Lin, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1633–1640; c) M. Conner, V. Janout, S. L. Regen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3744–3746.
- [13] Calix[5]arene und Calix[6]arene sind ebenfalls zugänglich und bieten die Möglichkeit, Analoga mit fünf und sechs Schleifen zu synthetisieren.
- [14] Ein verwandtes Beispiel geben: A. Casnati, M. Fabbri, N. Pelizzi, A. Pochini, F. Sansone, R. Ungaro, E. Modugno, G. Tarzia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2699–2704; A. Marra, A. Dondoni, F. Sansone, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5155–5158.
- [15] Die Synthese analoger Verbindungen wurde beschrieben: R. H. Vreekamp, Dissertation, Universität Twente, Niederlande, **1995**.
- [16] M. Nigam, C. M. Seong, Y. Qian, M. A. Blaskovich, A. D. Hamilton, S. M. Sebt, *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 20695–20698.
- [17] a) M. L. Smythe, M. von Itzstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2725–2733; b) A. C. Bach, C. J. Eyerman, J. D. Gross, M. J. Bower, R. L. Harlow, P. C. Weber, W. F. DeGrado, *ibid.* **1994**, *116*, 3207–3219.
- [18] G. W. Bushnell, G. V. Lourie, G. D. Brayer, *J. Mol. Biol.* **1990**, *214*, 585–595.
- [19] Eine NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, daß **2** eine durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierte Konformation einnimmt, die derjenigen der *cyclo*-(Ala-Arg-Gly-Asp-Mamb)-Schleife [17b] ähnelt.
- [20] An Agarose gebundenes Cytochrom c wurde von Sigma bezogen und in eine $5 \times 125 \text{ mm}$ -Säule gepackt. Eine Mischung aus 1.2 mmol **3** und 2.5 mmol **4** in Tris-Puffer (10 mM, pH = 7.4) wurde aufgetragen; eluiert wurde mit derselben Pufferlösung, deren NaCl-Konzentration (0 mM, 0.5 mM, 2 mM, jeweils 20 mL) schrittweise erhöht wurde.
- [21] T. Ozawa, M. Tanaka, T. Wakabayashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 7175–7179.
- [22] G. McLendon in *Control of Biological Electron Transport via Molecular Recognition and Binding: The „Velcro“ Model* (Hrsg.: M. J. Clark, J. B. Goodenough, J. A. Ibers, C. K. Jorgensen, D. M. P. Mingos, J. B. Neilands,

- G. A. Palmer, D. Reinen, P. J. Sadler, R. Weiss, R. J. P. Williams), Springer, Heidelberg, 1991, S. 165.
- [23] Eine Kristallstrukturanalyse des Komplexes zwischen Cytochrom c und Cytochrom-c-Peroxidase ist beschrieben: H. Pelletier, J. Kraut, *Science* **1992**, 258, 1748–1755.
- [24] Berechnet mit dem Programm MacroModel von W. C. Still, Columbia University, New York.
- [25] Bedingungen der ^1H -NMR-Titration [Cytochrome c] = 3.0 mM in 12 mM KNO_3 , pD = 9.3, [3] = 0–9 mM.
- [26] Die NMR-Titration von Cytochrom c mit Cytochrom-c-Peroxidase ist beschrieben: J. D. Satterlee, S. J. Moench, J. E. Erman, *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, 912, 87–97.
- [27] E. Mochan, P. Nicholls, *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, 267, 309–319.
- [28] L. C. Petersen, R. P. Cox, *Biochem. J.* **1980**, 192, 687–693.

BaSn₃, ein Supraleiter im Grenzbereich zwischen Zintl-Phasen und intermetallischen Verbindungen: Realraumanalyse von Bandstrukturen**

Thomas F. Fässler* und Christian Kronseder

In memoriam Jeremy Burdett

Von den supraleitenden intermetallischen Verbindungen, die als Hauptkomponente ein Hauptgruppenelement enthalten, sind Legierungen, die im Cu_3Au -Typ kristallisieren, eingehend untersucht worden. Bei ihnen wurde eine interessante Abhängigkeit der Sprungtemperatur T_c von der Valenzelektronenzahl festgestellt.^[1] Im Rahmen unserer Untersuchungen von germanium-, zinn- und bleireichen Phasen fanden wir unter den beiden letzten Phasen mit supraleitenden Eigenschaften. Hier berichten wir über die Synthese, das magnetische Verhalten und die Elektronenstruktur von BaSn_3 , das im Ni_3Sn -Typ kristallisiert, der hexagonalen Variante des Cu_3Au -Typs. Der Anlaß zur Durchführung von magnetischen Untersuchungen waren Bandstrukturechnungen, die für BaSn_3 anisotrope Leitfähigkeit und ein an der Fermi-Kante E_F sehr flach verlaufendes Band vorhersagten. Das Auftreten von quasimolekularen Niveaus (Lokalisierung) und der damit verbundenen erhöhten Zustandsdichte bei E_F neben steil verlaufenden und das Fermi-Niveau kreuzenden Bändern (Delokalisierung) gilt als „Fingerabdruck“ bei der Suche nach neuen Supraleitern.^[2] Die Hypothese, nach der das Phänomen der Supraleitung in der Tendenz zur paarweisen Lokalisierung von Leitungselektronen besteht,^[3] wurde bisher an mehreren Modellsystemen, z. B. $(\text{SE})_2\text{X}_2\text{C}_2$ (SE = Seltenerdmetall, X = Halogen) oder $\text{La}_2\text{Br}_5(\text{CBC})_3$, erfolgreich geprüft.^[2,4] Hinweise, daß das Maximum der Sprungtemperatur mit einer hohen Zustandsdichte bei E_F (van-Hove-Singularität) korrespondiert, gibt es auch bei supraleitenden Cupraten.^[5]

BaSn_3 ist eine supraleitende Modellverbindung, die erstmals im Grenzbereich zwischen Zintl-Phasen und intermetallischen Verbindungen die genannten Charakteristika vereinigt. Zur Beschreibung der elektronischen Eigenschaften wird in dieser Arbeit neben Bandstrukturechnungen und der

Elektronenlokalisierungsfunktion (ELF)^[6] auch eine Realraumanalyse der Bandstruktur durch die Darstellung partieller Elektronendichten (PEDs) vorgestellt.^[7] Die Darstellung von Kristallorbitaldichten ermöglicht gegenüber anderen Methoden^[11] eine Analyse der Bandstruktur im Raum der Atome und liefert Bilder, wie sie von Molekülorbitalbetrachtungen bekannt sind, auch für Festkörper.

Die Synthese von phasenreinem BaSn_3 gelingt mit einem stöchiometrischen Ansatz aus den Elementen.^[14–16] BaSn_3 kristallisiert im hexagonal primitiven Strukturtyp von Ni_3Sn (Raumgruppe $P6_3/mmc$, $a = b = 7.253(2)$, $c = 5.496(2)$ Å), wobei sich die Zinnatome auf den Nickelpositionen befinden.^[16] Dieser bei intermetallischen Phasen häufige Strukturtyp leitet sich durch eine 1:3-Verteilung der Sn- und Ba-Atome in den hexagonalen Schichten (kleine und große Kreise in Abb. 1 a) und ABAB-Stapelfolge dieser Schichten

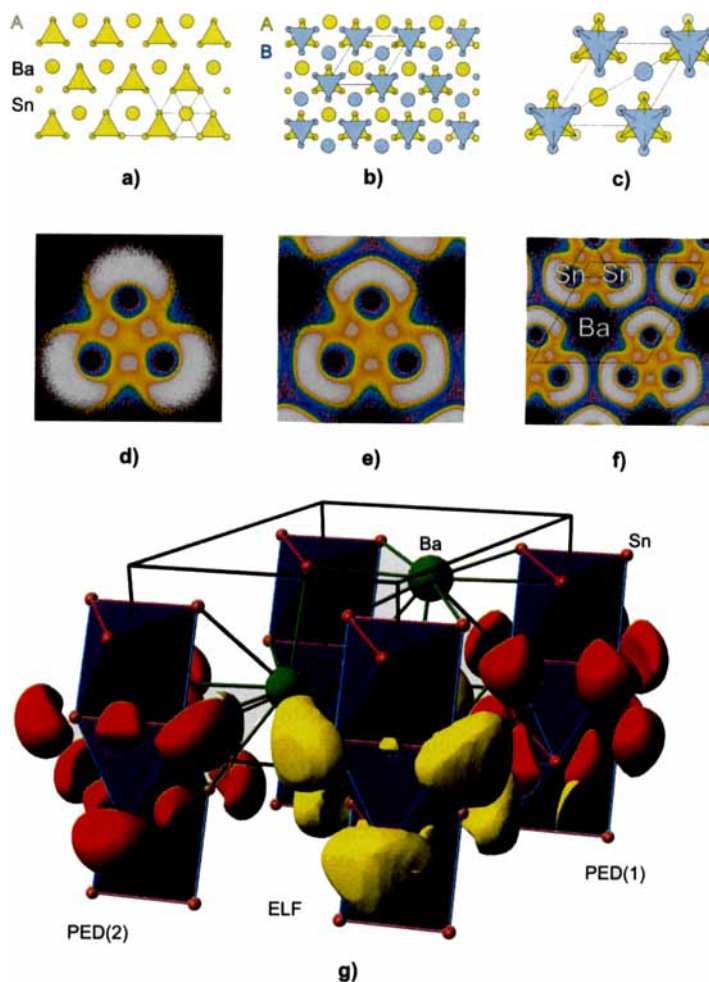


Abb. 1. Struktur und graphische Analyse der Elektronenstruktur von BaSn_3 . a) Eine hexagonale Schicht mit einer 1:3-Verteilung der Atome, b) AB-Stapelfolge von zwei solchen Schichten ($z = 1/4$ und $3/4$), c) Verzerrung gegenüber einer idealen hexagonal dichten Anordnung, d) Die ELF in einer Ebene durch die Atome einer isolierten eindimensionalen Oktaederkette, $[\text{Sn}_6^{4-}]$, e) die ELF in BaSn_3 , Ebene wie in (d), f) ein größerer Ausschnitt aus BaSn_3 , g) 3D-Darstellung der flächenverknüpften Zinnoktaeder; zusätzlich sind die Isoflächen mit $\text{ELF} = 0.80$ (gelb) und der PED (rot) der Bandausschnitte 1 und 2 (rechts bzw. links) abgebildet. Die PED wurde von dem unterlegten Teil der flach verlaufenden Bänder an der Fermi-Kante in Abb. 3 zwischen M und Γ berechnet.

ab (Abb. 1b). Die Versetzung der Sn-Lagen gegenüber denen des Aristotyps (Wyckoff-Lage: $(6h)x, 2x, 1/4; x = 0.8333$) in der Schicht in Richtung des Ursprungs ($x =$

[*] Dr. T. F. Fässler, C. Kronseder
Laboratorium für Anorganische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule
Universitätstrasse 6, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. + 1/632-1149
E-mail: faessler@inorg.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich gefördert. Wir danken D. von Arx und M. Spahr für Suszeptibilitätsmessungen sowie Prof. R. Nesper für seine freundliche Unterstützung.