

Metalle in Biologie und Medizin, III^[1]**Bismutlactat: Darstellung und Strukturchemie eines Hydroxycarboxylat-Komplexes****Paul Kiprof, Wolfgang Scherer, Liba Pajdla, Eberhardt Herdtweck und Wolfgang A. Herrmann***Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München,
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching b. München

Eingegangen am 19. Juli 1991

Key Words: Helicobacter Pylori / Bismuth / (S)-Lactate**Metals in Biology and Medicine, III^[1]. – Bismuth Lactate: Synthesis and Structure of a Hydroxycarboxylate Complex**

As a compound of medical relevance, bismuth (S)-lactate was synthesized and structurally characterized (single-crystal X-ray diffraction). Exploiting the versatile coordination chemistry of carboxylate groups (chelating and bridging ligands),

the crystal structure is based upon a three-dimensional network, showing bismuth in a high coordination number environment.

Durch die Entdeckung des Magenbakteriums *Helicobacter Pylori* im Jahre 1983^[2] wurde die Hypothese gestützt, daß entzündliche Prozesse an der Entstehung von Magen-Darm-Erkrankungen verantwortlich sind. Die Eradikation dieses Keimes stellt nach heutigen Kenntnissen die Grundlage des Heilungsprozesses dar. Die bakterizide Wirkung von Bismut-Salzen war bereits im 19. Jahrhundert bekannt, die Therapieformen jedoch unspezifisch. Heute erfolgt die Verabreichung hochwirksamer, speziell abgestimmter Bismut-Präparate in Kombination mit Antibiotika. Über Primärwechselwirkungen Bismut-haltiger Pharmaka mit biologischem Gewebe bzw. dessen Stoffwechselprodukten ist nichts bekannt. Zur Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehung dieser Präparatengruppe sollen Untersuchungen beitragen, die die Isolierung und strukturchemische Charakterisierung der Bismut-Komplexe körpereigener Säuren einschließen^[3]. Die vorliegende Arbeit berichtet über die Isolierung und strukturchemische Charakterisierung von Bismut(III)-lactat.

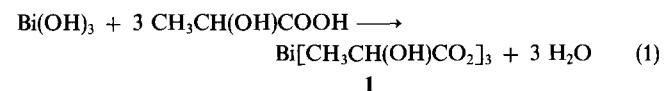
Darstellung

Wie aus Titrationen anderer Hydroxycarbonsäuren (z.B. Citronensäure) in Gegenwart unterschiedlicher Metall-Ionen bereits bekannt ist, muß die Deprotonierung der Carboxy-Gruppen bzw. der alkoholischen Gruppe nicht notwendig der pK_s -Reihe der freien Säure folgen. So lassen analytische Untersuchungen des Systems Citronensäure/ Fe^{3+} im Verhältnis 1:1 auf die Bildung eines ionischen Komplexes schließen, in dem die Dreibasigkeit des Liganden aus zwei deprotonierten Carboxy-Gruppen und aus einer deprotonierten Alkohol-Funktion folgt^[4].

Die von Telle^[5] angegebene Formel $\text{C}_6\text{H}_9\text{BiO}_6$ für Bismutlactat erfordert aus Ladungsgründen ebenfalls eine deprotonierte Alkohol-Funktion. Im ternären Komplex der Formel $[(\text{NH}_4)^+(\text{C}_6\text{H}_4\text{BiO}_7)^-] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ liegt vierbasiges Ci-

trat vor; ein kurzer Bi – O-Abstand von 213 pm spricht für eine Kovalenzbindung zum Hydroxy-Sauerstoff-Atom^[1,6].

Bismut(III)-lactat ist nach der Darstellungsmethode von Telle durch Auflösen von frisch gefälltem Bismut(III)-hydroxid in wäßriger Milchsäure-Lösung in der Wärme zugänglich^[5]. Nach Filtration unlöslicher Nebenprodukte und Kristallisation des Filtratinhalts bei Raumtemperatur fällt die Verbindung jedoch nicht wie beschrieben in rhombischen Täfelchen der Formel $\text{C}_6\text{H}_9\text{BiO}_6$ aus, sondern gemäß Gl. (1) in feinen, farblosen Nadeln der analytischen Zusammensetzung $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BiO}_9$ (**1**). Die mit Ethanol und Diethyl-ether gewaschenen Kristalle sind luftstabil und schmelzen unter Zersetzung bei 188 °C.

**Ergebnisse und Diskussion**

In der Festkörperstruktur von Bismut(III)-lactat (**1**) lassen sich drei kristallographisch unabhängige, einbasige, an dreiwertiges Bismut gebundene (S)-Lactat-Ionen **(a)**, **(b)** und **(c)** feststellen (Abb. 1). Obwohl die röntgenographischen Daten keine Lokalisierung der Wasserstoff-Atome zulassen, kann aus chemischen, bindungstheoretischen und strukturchemischen Überlegungen^[7] auf eine intakte Hydroxy-Gruppe in allen drei (S)-Lactat-Liganden geschlossen werden. Die zweizähnige Chelatisierung des Lactat-Liganden über die Carboxy-Gruppe und über die Hydroxy-Gruppe führt wie in anderen bekannten Lactat-Komplexen^[8] zur Ausbildung von nahezu planaren Fünfringsystemen (hier: BiOCCO).

Ferner finden sich in der Koordinationssphäre des Metall-Ions zwei weitere symmetrieerzeugte (**(d)** und **(e)**) Lactat-Ionen, so daß die Koordinationszahl von sechs auf neun ansteigt und somit fünf Lactat-Gruppen im Koordinationsbereich des Metallzentrums liegen (Abb. 2).

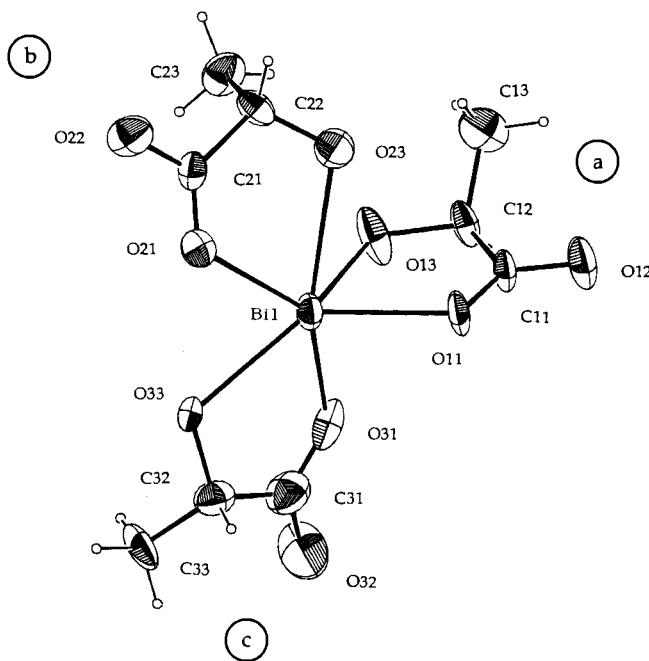


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Koordinationssphäre des Bismuts im Festkörper von **1** mit den drei kristallographisch unabhängigen Lactat-Liganden **(a)**, **(b)** und **(c)**; die thermischen Schwingungsellipsoide entsprechen 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit; ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°]: Bi(1)–O(31c) 220.5(7), Bi(1)–O(22b') 232.8(9), Bi(1)–O(11a) 236.4(8), Bi(1)–O(13a) 245.7(9), Bi(1)–O(33c) 247.4(8), Bi(1)–O(12a') 258.0(1), Bi(1)–O(21b) 262.8(9), Bi(1)–O(23b) 280.0(1), Bi(1)–O(21b') 310.4(9); O(11a)–Bi(1)–O(13a) 65.9(3), O(21b)–Bi(1)–O(23b) 60.1(3), O(31c)–Bi(1)–O(33c) 68.5(4), O(21b')–Bi(1)–O(22b') 45.9(3) (Lactat-Ligand **(a)** ist in Richtung der *b*-Achse translatorisch identisch mit Ligand **(a)**; Lactat-Ligand **(b)** wird durch die Symmetrieeoperation $1/2 - x, 1/2 + y, -z$ aus Ligand **(b)** erzeugt)

Auffallend ist das breite Spektrum der Bindungsabstände in der Koordinationssphäre: Während der kürzeste Abstand zwischen Bismut und O(31) mit 220.5(7) pm für eine Bin-

dung mit kovalentem Charakter spricht, liegt der längste Abstand zu O(21b') mit 310.4(9) pm im Bereich schwacher koordinativer Bindungen. Mit 280.0(1) pm ist der Abstand zu O(23b) etwas kürzer. Beide Sauerstoff-Bismut-Abstände sind aber kürzer als der van-der-Waals-Abstand (360 pm). Die Streuung der übrigen Abstände deckt mit 232.8(9)–262.8(9) pm den Bereich der erwarteten ionogenen Wechselwirkungen ab. Auch hier zeigt sich, daß die drei Lactat-Liganden nicht nur kristallographisch, sondern auch strukturell unterschiedliche Funktionen erfüllen, was sich deutlich in den verschiedenen O–Bi–O-Bindungswinkeln der beschriebenen Metallacyclen (Fünfringe) zeigt: 60.1(3)–68.5(4)°.

Lactat **(a)** ist über die Carboxy- und Hydroxy-Sauerstoff-Atome O(11a) und O(13a) als zweizähniger Chelatligand metallgebunden, Lactat **(a)** hingegen nur über die Carboxy-Funktion O(12a'). Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, wird durch diese Art der Koordination eine Polymerstruktur aufgebaut. Die Lactat-Liganden **(a)** bzw. **(a')** haben die Funktion von *Strangbildnern*, da sie die Strangbildung in Richtung der kristallographischen *b*-Achse durch Verbrückung zweier Bismut-Ionen gewährleisten. Die Lactat-Liganden **(b)** bzw. **(b')** haben hingegen die Funktion von *Strangverknüpfern*, da sie Bismut-Ionen aus zueinander parallelen Strängen gleichzeitig über die beiden Carboxy-Sauerstoff-Atome O(21b') und O(22b') und zusätzlich über eine Kombination aus Hydroxy- und Carboxy-Sauerstoff-Atomen O(21b) bzw. O(22b) koordinieren. Auf diese Weise wird ein Doppelstrang erzeugt. Das Sauerstoff-Atom der Carboxy-Gruppe O(21b) fungiert gleichzeitig als Chelat- und als Brückenligand und bindet an Bismut-Ionen paralleler Stränge. Die resultierenden Doppelstränge verlaufen parallel und ohne Windung in Richtung der *b*-Achse (Abb. 3). Den seitlichen Abschluß der Doppelstränge bilden jeweils die Lactat-Ionen vom Typ **(c)**, da das zweite Carboxy-Sauerstoff-Atom O(32c) nicht in die

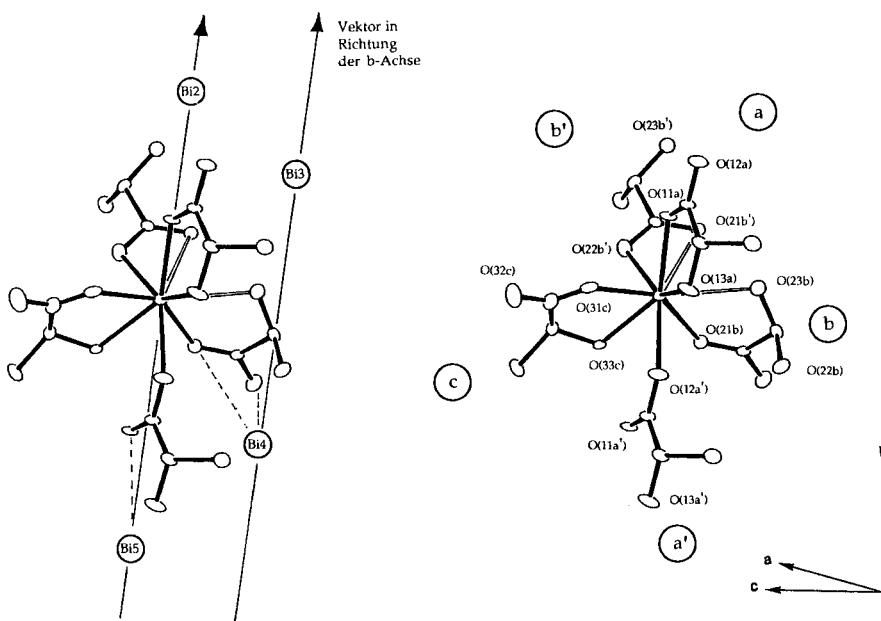


Abb. 2. Vollständige Koordinationssphäre des Zentralmetalls (ORTEP-Darstellung)

Bismut-Koordinationssphäre eingreift. Aus diesem Grund kommt es nur zur Ausbildung eindimensionaler Doppelstränge und nicht, wie im Falle des Bismutcitrats^[6], zur Ausbildung dreidimensionaler Netzwerke. Wasserstoff-Brückenbindungen spielen beim Aufbau der dreidimensionalen Festkörperstruktur eine untergeordnete Rolle. Allerdings führen die beobachteten O—O-Abstände um 285 pm zwischen Lactat \textcircled{a} und \textcircled{b} zu Wechselwirkungen zwischen den Doppelsträngen, die ihrerseits über H-Brücken zwischen O(32) und O(13) eine hexagonal dichteste Stabpackung aufbauen, so daß eine dreidimensionale Gesamtstruktur im Kristall resultiert.

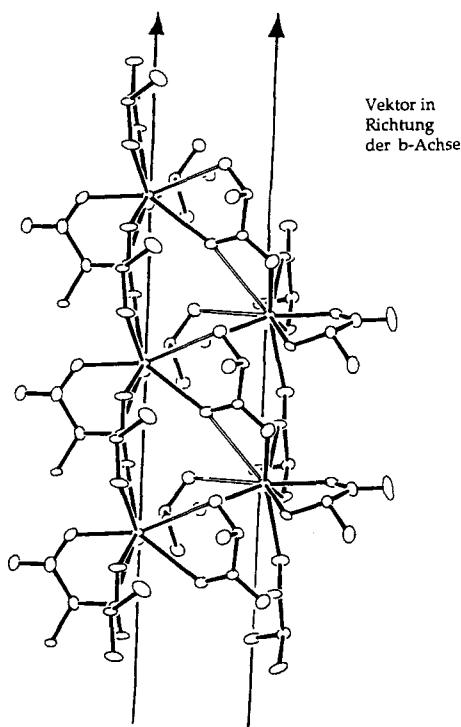


Abb. 3. Ausschnitt aus einem Doppelstrang entlang der kristallographischen b -Achse

Experimenteller Teil

Alle Arbeiten wurden in destilliertem Wasser ausgeführt; die Reagentien hatten p.a.-Qualität. — Schmp.: Schmelzpunktapparatur der Fa. Büchi (Typ S). — NMR: Gerät der Fa. JEOL JNM-GX 400 (^1H) mit D_2O ($\delta = 4.63$). — Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts.

Bismut(III)-lactat (1): 3.9 g (15.0 mmol) frisch hergestelltes Bismut(III)-hydroxid werden in 20 ml Wasser suspendiert und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 4.0 g (44.4 mmol) (S)-Milchsäure-Lösung versetzt. Nach gelindem Erwärmen auf 40°C läßt man noch 1 h röhren und filtriert die Reaktionslösung von unlöslichen Bestandteilen. Der klare Filtratrückstand wird auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengt. Nach ca. 3 Monaten fallen die Kristalle der analytischen Zusammensetzung $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BiO}_9$ als farblose Nadeln aus. — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 20°C): $\delta = 1.21$ (d, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 6.72$ Hz, 3H, CH_3), 4.51 (q, $^3J_{(\text{H},\text{H})} = 5.5$ Hz, 1H, CH).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BiO}_9$ (473.2) Ber. C 22.70 H 3.17 Bi 43.89 O 30.42
Gef. C 22.50 H 3.18 Bi 43.95 O 30.18

Röntgenstrukturanalysen

Pulvertechniken: Das bei dem Herstellungsprozeß anfallende mikrokristalline Pulver erweist sich als röntgenographisch einphasig und läßt sich mit den aus der Einkristallmessung gewonnenen Gitterkonstanten widerspruchsfrei interpretieren. Die Aufnahmen erfolgten mit einem Guinier-Diffraktometer 642 der Fa. Huber mit Ge-Monochromator ($\lambda = 154.056$ pm) im Winkelbereich $\Theta = 5-50^\circ$ in Transmission (Flachpräparat mit Si als internem Standard).

Einkristallmessung: Farblose Nadel ($0.26 \times 0.06 \times 0.01$ mm). — Die systematischen Auslöschungen und der Einsatz von entantiotomerenreinem (S)-Lactat bei der Synthese sprechen unter Ausschluß von Racemisierung für die Raumgruppe C_2 , die durch den Verfeinerungsprozeß bestätigt wird. Für das (R)-Enantiomer wurde ein um 1.42% schlechterer R -Wert berechnet^[9]. Die Gitterkonstanten wurden durch least-squares-Verfeinerungen aus 25 Reflexlagen bei hohen Beugungswinkeln ($61.1^\circ < 2\Theta < 82.02^\circ$) ermittelt: $a = 2222.5(3)$, $b = 608.74(2)$, $c = 1116.8(1)$ pm; $\beta = 119.13(<1)^\circ$; $V = 1320 \cdot 10^6$ pm 3 ; $Z = 4$; $F(000) = 896$; $\rho(\text{ber.}) = 2.38$ g·cm $^{-3}$. — Datensammlung: Enraf-Nonius CAD-4; Cu- K_α -Strahlung ($\lambda = 154.184$ pm); Graphit-Monochromator; $T = 21 \pm 1^\circ\text{C}$; Meßbereich: $1.0^\circ < \Theta < 65.0^\circ$; $\omega/2\Theta$ -Scan; Scan-Breite ($1.00 + 0.30 \cdot \tan\Theta$) $\pm 25\%$ vor und nach jedem Reflex zur Untergrundbestimmung; $t(\text{max}) = 200$ s; Orientierungskontrolle durch je 3 Kontrollreflexe alle 200 Reflexe. — Strukturlösung und Verfeinerung: 5172 gemessene Reflexe h (-26/26), k (-7/7), l (-13/13); 2156 unabhängige Reflexe mit $I > 0.1$ und 164 Parameter full-matrix-least-squares-verfeinert; Reflex/Parameter-Verhältnis 12.04; alle 19 Schweratome mit anisotropen Temperaturfaktoren; Patterson-Methode und Differenzfourier-Technik; anisotrope Zersetzungskorrektur (7.8% über 79 h); empirische Absorptionskorrektur ($\mu = 266$ cm $^{-1}$); Larsons^[10] Extinktions-Parameter: 4.564. Nur die Lagen der an Kohlenstoff-Atome gebundenen Wasserstoff-Atome sind in idealer Geometrie berechnet und in die Strukturfaktorberechnung ohne Verfeinerung einbezogen. Anomale Dispersion ist berücksichtigt^[11]. Shift/error < 0.002 im letzten Verfeinerungszyklus; Restelektronendichten $+3.94$ e/ \AA^3 (118 pm neben Bi) und -2.96 e/ \AA^3 ; $R = \Sigma \|F_o\| - |F_c\|| / \Sigma |F_o\| = 3.92\%$; $R_w = [\sum w(F_o^2 - |F_c|^2)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2} = 4.34\%$; Tukey-und-Prince-Gewichtungsschema^[12] mit 3 verfeinerten Parametern. Die Restelektronendichte weist auf eine vermutlich unzureichende Absorptionskorrektur hin (eine numerische Absorptionskorrektur führt zu keinem besseren Ergebnis). Alle Rechnungen erfolgten mit dem CRYSTALS-Programmpaket^[13]. Atomkoordinaten und U_{eq} -Werte finden sich in Tab. 1.

Tab. 1. Atomkoordinaten und U_{eq} -Werte von 1;
 $U_{\text{eq}} = 1/3 \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$

Atom	x	y	z	U_{eq}
Bi(1)	0.35411(2)	0.5000	0.21439(3)	0.0281
O(11)	0.3774(4)	0.879(1)	0.256(1)	0.0317
O(12)	0.4389(5)	1.175(2)	0.278(1)	0.0435
O(13)	0.4735(5)	0.602(2)	0.283(1)	0.0384
O(21)	0.2701(5)	0.278(1)	-0.006(1)	0.0406
O(22)	0.2437(5)	0.142(2)	-0.212(1)	0.0469
O(23)	0.3433(5)	0.609(2)	-0.039(1)	0.0410
O(31)	0.3936(4)	0.497(3)	0.4379(7)	0.0411
O(32)	0.396(1)	0.400(2)	0.623(1)	0.0727
O(33)	0.3023(4)	0.199(1)	0.2826(8)	0.0314
C(11)	0.4322(5)	0.970(2)	0.277(1)	0.0272
C(12)	0.4937(6)	0.833(2)	0.299(1)	0.0282
C(13)	0.5194(8)	0.885(2)	0.200(2)	0.0485
C(21)	0.2776(6)	0.274(2)	-0.109(1)	0.0289
C(22)	0.3312(6)	0.418(2)	-0.119(1)	0.0296
C(23)	0.3998(7)	0.295(2)	-0.068(2)	0.0478
C(31)	0.3707(8)	0.391(3)	0.502(1)	0.0526
C(32)	0.3092(7)	0.240(2)	0.415(1)	0.0366
C(33)	0.3136(7)	0.028(3)	0.491(1)	0.0355

Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55682, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

CAS-Registry-Nummer

1: 136892-02-9

- [¹] II. Mitteilung: W. A. Herrmann, E. Herdtweck, L. Pajdla, *Z. Kristallogr.* **1992**, *198*, 257.
- [²] J. R. Warren, B. J. Marshall, *Lancet*, **1983**, *1*, 1273; *ibid.* **1984**, *1*, 1311.
- [³] [^{3a}] H. J. O'Connor, J. L. Wyatt, M. F. Dixon, A. T. R. Ayon, *J. Clin. Pathol.* **1986**, *35*, 531. — [^{3b}] M. L. Langenberg, G. N. J. Tygat, M. E. I. Schipper, P. J. G. M. Rietra, H. C. Zanen, *Lancet*, **1984**, *1*, 1348. — [^{3c}] J. Berkowicz, A. Lee, *Lancet*, **1987**, *2*, 680.
- [⁴] [^{4a}] A. I. Shnarevich, *Russ. J. Inorg. Chem.* **1963**, *8*, 1083. — [^{4b}] J. Strouse, S. W. Layten, *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 562. — [^{4c}] J. Strouse, *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 572.

P. Kiprof, W. Scherer, L. Pajdla, E. Herdtweck, W. A. Herrmann

- [⁵] H. Telle, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1908**, *246*, 484.
- [⁶] W. A. Herrmann, E. Herdtweck, L. Pajdla, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2579.
- [⁷] L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, 3. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, **1973**, S. 228ff.
- [⁸] [^{8a}] K. D. Singh, S. C. Jain, T. D. Sakore, A. B. Biswas, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1975**, *31*, 990. — [^{8b}] T. Lis, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1982**, *38*, 937. — [^{8c}] M. Ahlgren, U. Turpeinen, R. Hamalainen, *Acta Chem. Scand., Ser. A* **1982**, *36*, 841. — [^{8d}] M. Ahlgren, U. Turpeinen, R. Hamalainen, *Acta Chem. Scand., Ser. A* **1984**, *38*, 169.
- [⁹] H. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 876.
- [¹⁰] Gl. (22) in A. C. Larson, *Crystallographic Computing*, Verlag Munksgaard, Copenhagen, **1969**.
- [¹¹] D. T. Cromer, *International Tables of Crystallography*, Kynoch Press, Birmingham, **1974**, Bd. IV, Tab. 2.3.1.; D. T. Cromer, J. T. Waber, *ibid.*, Bd. IV, Tab. 2.2.B., Kynoch Press, Birmingham, **1974**.
- [¹²] E. Prince, *Mathematical Technical Techniques in Crystallography*, Springer Verlag, Berlin, **1982**.
- [¹³] D. J. Watkin, P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, *CRYSTALS. User Manual*, Oxford University Computing Laboratory, Oxford, **1986**.

[281/91]