

Zinkkomplexe von Peptiden mit N-terminalem Cystein

Hans Albrich und Heinrich Vahrenkamp*

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-79104 Freiburg, Germany

Eingegangen am 25. Februar 1994

Key Words: Cysteine derivatives / Zinc complexes / Constitution and structure

Zinc Complexes of Amino Acids and Peptides, 3^[1]. – Zinc Complexes of Peptides with N-terminal Cysteine

Conventional methods were used to prepare three dipeptides Cys-X-OR (X = Gly, Phe), nine dipeptides Cys-X-NH₂ (X = Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, Ser), three tripeptides Cys-X-OR (X = Gly-Gly, Phe-Phe, Met-Phe), and three tripeptides Cys-X-NH₂ (X = Gly-Gly, Gly-Ala, Gly-Leu). All these peptides have the unprotected amino acid cysteine at the N terminus. Their reactions with basic zinc carbonate resulted in the formation of mononuclear complexes ZnL₂, with

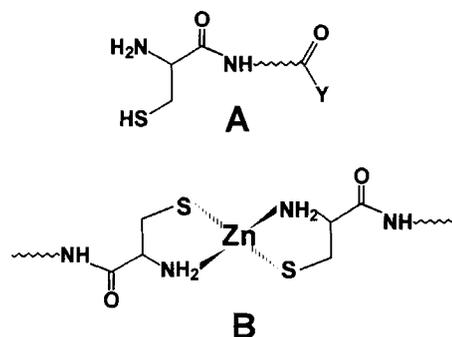
L being the peptide anion resulting from SH deprotonation. IR and NMR spectra indicate that in all these complexes the zinc ion is coordinated by the cysteine thiolate and amino functions of two peptide ligands. This tetrahedral ZnN₂S₂ coordination by two chelating peptides is confirmed by a crystal structure determination of the complex Zn(Cys-Gly-NH₂)₂.

In der vorausgehenden Arbeit^[1] haben wir dargelegt, nach welchen Gesichtspunkten wir eine Koordinationschemie des Zinks mit aminosäurehaltigen Liganden angehen. Unser Ziel ist dabei, die umfangreichen, aber bezüglich der Koordination wenig präzisen Untersuchungen an biologischem Material (Zink-Enzyme, Zinkfinger-Proteine) zu ergänzen durch Studien an wohldefinierten niedermolekularen Zinkkomplexen. An diesen sollen dann quantitative Aussagen zur Stabilität, Struktur, Dynamik und Reaktivität gewonnen werden. Die für das Zink verwendeten Liganden sollen sich an denen im biologischen Material^[2] orientieren, was bedeutet, daß wir bevorzugt Derivate der Aminosäuren Histidin und Cystein einsetzen.

Die vorliegende Arbeit beschreibt unsere ersten Versuche einer präparativen Chemie von Zinkkomplexen cysteinhaltiger Peptide. Hierzu^[3] und zu entsprechenden Strukturuntersuchungen in Lösung^[4] und im festen Zustand^[5] gibt es noch relativ wenig Literatur. Ausführlich untersucht ist in Lösung das Zink²⁺/Glutathion (Glu-Cys-Gly)-System^[6], und Kristallstrukturanalysen liegen von Na₂[ZnCys₂] und Zn(Cys-OEt)₂ vor^[7]. Als Stoffe beschrieben^[8] und bezüglich ihrer Stabilität in Lösung untersucht^[9] sind die Zinkkomplexe der zweizähligen Liganden, die durch *O*-, *N*- oder *S*-Blockierung der Aminosäure Cystein entstehen. Unseres Wissens wurden Zinkkomplexe cysteinhaltiger Peptide bisher noch nicht in reiner Form isoliert.

Das am besten beherrschbare Koordinationsverhalten sollten Peptide zeigen, die den Cystein-Baustein am N-Terminus tragen und die am O-Terminus durch Veresterung oder Amidbildung blockiert sind. Dieses durch Formel A ausgedrückte Bauprinzip lokalisiert die Ligandeneigenschaften des Peptids bevorzugt in der Amino- und Thiolatfunktion des Cysteins, die mit dem Metall-Ion den vorteil-

haften fünfgliedrigen Chelatring ausbilden. Wir stellten deshalb als erstes Di- und Tripeptide dieses Typs her, von denen erhofft wurde, daß sie mit dem Zink Neutralkomplexe des Typs B bilden würden.



Aminosäuren und Peptide

Die im folgenden beschriebenen Di- und Tripeptide konnten mit vertretbarem Aufwand in für eine präparative Komplexchemie ausreichenden Mengen hergestellt werden. Das Carboxyl-Ende der Peptide wurde bevorzugt durch Amidbildung blockiert, in einigen Fällen auch durch Veresterung. Bei den Dipeptiden kamen als Partner des Cysteins insgesamt neun Aminosäuren zum Einsatz, bei den Tripeptiden insgesamt fünf Aminosäuren in fünf verschiedenen Dipeptid-Zusammensetzungen. Die Auswahl der Partner-Aminosäuren beschränkte sich im wesentlichen auf diejenigen, die keine funktionellen Seitengruppen tragen. Die Ausnahme bildeten die in drei Peptiden eingesetzten Aminosäuren Methionin und Serin.

Zur Peptidsynthese benutzten wir durchwegs die Methode der gemischten Anhydride mit Hilfe von Chlorameisensäure-isobutylester und *N*-Methylmorpholin als Hilfsbase in organischen Lösungsmitteln^[10]. Als Schutzgruppe für die Aminofunktion wurde stets die *t*-Boc-Gruppe verwendet, zum Schutz der Thiofunktion die Anbindung einer Tritylgruppe am Schwefel. Dies hatte den Vorteil, daß sich von den fertigen Peptiden beide Schutzgruppen in einem Arbeitsgang abspalten ließen, was mit Trifluoressigsäure und Ethanthiol/Ethandithiol^[11] geschah. Zur Reinigung mußten die erhaltenen Peptid-Ester bzw. -Amide durch Hochdruckchromatographie von ihren Begleitkomponenten getrennt werden, wozu eine semipräparative reversed-phase (C_{18})-Trennsäule zum Einsatz kam. Dem Eluens wurde stets 0,1% Trifluoressigsäure beigemischt, was sicherstellte, daß die Peptid-Produkte als Trifluoracetate anfielen. In der unübersichtlichen Peptid-Literatur konnten wir für keines der hier beschriebenen 18 Peptid-Trifluoracetate eine konkrete Darstellungsvorschrift finden.

Die nachstehend gegebene Bezeichnung der Peptide und ihrer Zinkkomplexe orientiert sich an den Formelbildern **A** und **B**. Die Peptide, speziell die mit polaren Aminosäuren, sind sehr hygroskopisch und halten zum Teil auch hartnäckig Lösungsmittelreste fest. Ihre NMR-Spektren (Exp. Teil) belegen jedoch, daß sie keine weiteren Verunreinigungen enthalten. Allein das Peptid Cys-Pro-NH₂ (**9a**) und sein Zinkkomplex konnten nicht in befriedigender Reinheit erhalten werden, was sich besonders in den ¹³C-NMR-Spektren zeigte. In den IR-Spektren der Peptide fallen als Charakteristika die $\nu(\text{SH})$ -Banden bei 2545–2570 cm^{-1} , die z.T. sehr schwach sind, die starken Amid-Banden um 1650 cm^{-1} und intensive Banden um 1200 cm^{-1} auf, die dem Trifluoracetat zugeschrieben werden.

HCys-X-R		Zn(Cys-X-R) ₂	
1a–18a		1b–18b	
X-R		X-R	
1	Gly-OMe	10	Phe-NH ₂
2	Gly-OBz	11	Met-NH ₂
3	Phe-OBz	12	Ser-NH ₂
4	Gly-NH ₂	13	Gly-Gly-OBz
5	Ala-NH ₂	14	Phe-Phe-OBz
6	Val-NH ₂	15	Met-Phe-OBz
7	Leu-NH ₂	16	Gly-Gly-NH ₂
8	Ile-NH ₂	17	Gly-Ala-NH ₂
9	Pro-NH ₂	18	Gly-Leu-NH ₂

Zinkkomplexe

Um Komplexe mit ausschließlicher Peptidkoordination zu erhalten, kamen als Zinksalze nur solche mit schwach koordinierenden Anionen in Frage. Nach Vorversuchen mit Zn(ClO₄)₂ und Zn(CF₃CO₂)₂ verwendeten wir als Reagenz der Wahl schließlich basisches Zinkcarbonat [2 ZnCO₃ · 3 Zn(OH)₂]. Sein Vorteil besteht darin, sich nur in dem Maße aufzulösen, wie es durch Säure-Base-Reaktion mit dem Peptid verbraucht wird und so auch dafür zu sorgen, daß weder saure noch alkalische Reaktionslösungen entste-

hen. Letzteres würde die Stabilität der Peptide (zinkkatalysierte Hydrolyse) und der entstehenden Komplexe gefährden.

Bei den Umsetzungen wurden die schwach sauren Lösungen der Peptidyl-Trifluoracetate mit einem deutlichen Überschuß an basischem Zinkcarbonat versetzt. Wenn möglich, geschah dies in Wasser. Aus Löslichkeitsgründen wurden in einigen Fällen Dimethylformamid/Wasser-Gemische verwendet oder im Verlauf der Reaktion Acetonitril oder Alkohol zugesetzt. Überschüssiges ZnCO₃ oder Zn(OH)₂ konnte dann abfiltriert werden, während entstandenes Zn(CF₃CO₂)₂ in Lösung verblieb und auch beim Umkristallisieren nicht störte. Die meisten der gebildeten Komplexe wurden durch Kristallisation aus den Reaktionslösungen rein erhalten; in einigen Fällen war einmaliges Umfällen nötig.

Aus allen 18 Peptiden **a** bildeten sich so die Zinkkomplexe **b**. In deren IR-Spektren weist das Fehlen der $\nu(\text{SH})$ -Banden auf ihre Bildung hin. Charakteristisch sind ferner das Fehlen der starken Banden des Trifluoracetats bei 1200 cm^{-1} , eine deutlichere Ausprägung separater Schwingungsbanden im $\nu(\text{NH})$ -Bereich und geringfügige Verschiebungen der starken Amidbanden. In den ¹H-NMR-Spektren der Komplexe (Exp. Teil) finden sich als deutliche Indizien für die Zn-S-Koordination starke Hochfeldverschiebungen (im Vergleich zum freien Peptid) der Cystein-C_α-Protonensignale (durchschnittlich 0,9 ppm). Für die Cystein-C_β-Protonensignale beträgt diese Verschiebung ca. 0,4 ppm, was in gleicher Weise auf die Koordination der Cystein-NH₂-Gruppe hinweist. Die ¹H-NMR-Signale der an der Koordination unbeteiligten Peptid-Baugruppen verschieben sich dagegen bei der Komplexbildung vergleichsweise wenig. Sehr deutlich sind die Koordinationseffekte in den ¹³C-NMR-Spektren der Komplexe (Exp. Teil). Sie erfassen praktisch nur die α- und β-C-Atome des Cysteins. Für die Signale der α-C-Atome tritt durch Koordination eine Tiefeldverschiebung von durchschnittlich 3, für die β-C-Atome von durchschnittlich 6 ppm ein.

Für alle Komplexe ist durch die Spektren somit eine einheitliche Koordination der Peptidliganden abgesichert. Die Spektren legen zusammen mit der Strukturanalyse (s.u.) fest, daß diese Koordination gemäß Formel **B** in der chelatartigen Anbindung zweier Peptidliganden über die Amino- und Thiolatfunktionen des Cystein-Bausteins besteht. Dies scheint auch für die „funktionellen“ Peptide **11a**, **12a** und **15a** zu gelten, bei denen die Thioether-Funktion des Methionins und die Alkohol-Funktion des Serins nicht zur Bindung an das Zink verwendet werden. Eine wesentliche Beobachtung dieser Arbeit besteht deshalb darin, daß gegenüber Zink alle Peptide **1a–18a** als monofunktionell in dem Sinne eingestuft werden können, daß sie nur die Donoratome des terminalen Cysteins benutzen. Schon der Einbau von Tyrosin oder erst recht der eines Histidin- oder eines zweiten Cystein-Bausteins führen dagegen zu einem wesentlich komplizierteren Koordinationsverhalten derartiger Peptide^[12].

Wie schon erwähnt, ist bis jetzt anscheinend noch kein Zinkkomplex eines cysteinhaltigen Peptids in Reinsubstanz

beschrieben. Auch die Zahl derartiger Komplexe von anderen Übergangsmetallen ist sehr begrenzt^[13], im Unterschied zu der großen Zahl und Vielfalt von Metall-Thiolat-Komplexen^[14]. Aus den Lösungsstudien mit NMR- und potentiometrischen Methoden^[4] ergeben sich jedoch Indizien, die die eindeutige Bildung und Struktur unserer Komplexe verständlich machen. So sind von den Zinkkomplexen zwei-zähliger Cysteinliganden diejenigen mit der *N,S*-Koordinat ion (Cystein-Ester) um 5 bzw. 8 Zehnerpotenzen stabiler als diejenigen mit der *S,O* (*N*-Acetylcystein)- oder der *N,O* (*S*-Methylcystein)-Koordinat ion^[9]. Entsprechende Unterschiede ergaben sich auch für den Vergleich der Dipeptide Cys-Gly (*N,S*-Koordinat ion) und Gly-Cys (*S,O*-Koordinat ion)^[15]. Kennzeichnend ist auch die bei den Lösungsstudien^[12,16,17] gemachte Beobachtung, daß Peptide mit Cystein und Histidin in nichtterminaler Position zusammen mit Metall-Ionen im physiologischen pH-Bereich zur Ausfällung von polymeren Komplexverbindungen neigen. Hier fehlt die Möglichkeit zur Chelatbildung, und beim Cystein-

Baustein tritt die Befähigung der Thiolatgruppe zur Verbrückung zweier Metall-Ionen in den Vordergrund. In unserem Falle dominiert dagegen durch die Ausbildung der günstigen Fünfringchelate (Formel **B**) die Tendenz zur Bildung mononuklearer Komplexe mit ZnN_2S_2 -Koordinat ion.

Strukturanalyse

Die Strukturbestimmung von **4b** sichert die aus den Spektren und durch Analogieschluß abgeleitete Struktur aller hier beschriebenen Peptidkomplexe. Ihr Ergebnis ist in Abb. 1 wiedergegeben. Details finden sich im Exp. Teil.

In **4b** liegt die erwartete Anbindung der Peptidliganden als *N,S*-Chelate an das Zink vor. Die Chelatisierung ist für die starke Abweichung von der Tetraederkoordinat ion des Metalls verantwortlich. Die Intraligand-Winkel liegen, wie für Fünfringchelate üblich, nahe bei 90°. Zum Ausgleich dafür sind die Interligand-Winkel stark aufgeweitet, am meisten der S-Zn-S-Winkel. Die Blickrichtung in der Abbildung wurde so gewählt, daß auch die große Abweichung

Tab. 1. Details zu den Peptid-Kupplungen

	Komponente A ^{a)}					Komponente B ^{b)}	Lösungsm.			Reini- gung ^{c)}	Produkt ^{d)}			
	g	mmol	ml	ml	ml		g	mmol	ml		g	%		
Cys	4.64	10.0	2.20	1.30	50	Gly-OMe	1.26	10.0	THF	80	K	1a	4.87	91
Cys	4.64	10.0	2.20	1.30	50	Gly-OBz	3.15	10.0	THF	50	K	2a	5.31	87
Cys	4.64	10.0	2.20	1.30	60	Phe-OBz	4.28	10.0	THF	50	K	3a	6.24	89
Cys	1.86	4.0	0.88	0.52	40	Gly-NH ₂	0.44	4.0	DMF	40	V	4a	1.83	88
Cys	3.72	8.0	1.76	1.04	50	Ala-NH ₂	1.00	8.0	DMF	50	V	5a	4.18	98
Cys	3.06	6.6	1.45	0.86	60	Val-NH ₂	1.00	6.6	MeCN	50	V	6a	3.59	97
Cys	2.55	5.5	1.21	0.72	40	Leu-NH ₂	0.92	5.5	THF	40	V	7a	3.04	96
Cys	2.78	6.0	1.32	0.78	35	Ile-NH ₂	1.00	6.0	THF	35	V	8a	3.35	97
Cys	3.06	6.6	1.46	0.86	40	Pro-NH ₂	1.00	6.6	MeCN	50	V	9a	3.42	92
Cys	2.31	5.0	1.10	0.65	40	Phe-NH ₂	1.00	5.0	THF	35	V	10a	2.86	94
Cys	2.51	5.4	1.20	0.70	60	Met-NH ₂	1.00	5.4	DMF	20	V	11a	3.12	97
Cys	3.30	7.1	1.58	0.92	65	Ser-NH ₂	1.00	7.1	DMF	40	V	12a	3.85	98
Gly	1.75	10.0	2.20	1.30	40	Gly-OBz	3.38	10.0	THF	50	K	13a ^{e)}	3.08	95
Cys	2.30	4.9	1.06	0.63	40	13a ^{e)}	1.65	4.9	THF	40	K	13a	3.02	92
Phe	2.65	10.0	2.20	1.30	45	Phe-OBz	4.28	10.0	THF	45	K	14a ^{f)}	4.87	97
Cys	2.32	5.0	1.10	0.65	35	14a ^{f)}	2.20	5.0	THF	35	K	14a	3.91	92
Met	2.49	10.0	2.20	1.30	40	Phe-OBz	4.28	10.0	THF	35	V	15a ^{g)}	4.67	96
Cys	2.32	5.0	1.10	0.65	40	15a ^{g)}	2.12	5.0	THF	40	K	15a	3.58	86
Cys	2.77	6.0	1.32	0.78	40	GlyGlyNH ₂	1.00	6.0	DMF	50	V	16a	2.93	85
Cys	2.32	5.0	1.10	0.65	40	GlyAlaNH ₂	1.00	5.0	DMF	55	V	17a	2.86	97
Cys	2.08	4.5	0.99	0.58	45	GlyLeuNH ₂	1.00	4.5	THF	40	V	18a	2.71	96

^{a)} Als *t*-Boc- (und *S*-Trityl)-geschützte Komponente. — ^{b)} Als Hydrochlorid, nur Gly-OBz und Phe-OBz als Tosylate. — ^{c)} K: Kristallisation aus Essigester/Ether (1:1), V: Trocknung im Hochvakuum. — ^{d)} Als *t*-Boc- (und *S*-Trityl)-geschütztes Peptid. — ^{e)} **13a**' = *t*-Boc-Gly-Gly-OBz, **13a**' = Gly-Gly-OBz · HCl. — ^{f)} **14a**' = *t*-Boc-Phe-Phe-OBz, **14a**' = Phe-Phe-OBz · HCl. — ^{g)} **15a**' = *t*-Boc-Met-Phe-OBz, **15a**' = Met-Phe-OBz · HCl.

Tab. 2. Details zur Deblockierung der Peptide

Peptid ^{a)}	TFA		Thiol ^{b)}		Eluens		Ausbeute ^{c)}	
	g	mmol	ml	ml	% MeCN	g	%	
1a	2.35	4.4	12	E 12	0	0.85	85	
2a	3.40	5.6	17	E 17	5	1.31	75	
3a	3.50	5.0	10	D 10	45	1.89	79	
4a	1.80	3.5	5	D 5	0	0.48	48	
5a	3.74	7.0	10	E 10	0	1.58	74	
6a	2.81	5.0	11	E 11	10	1.02	61	
7a	2.76	4.8	9	D 9	10	1.15	69	
8a	2.88	5.0	10	E 10	10	1.01	58	
9a	3.00	5.4	9	E 9	10	0.88	49	
10a	2.74	4.5	10	E 10	20	1.02	59	
11a	2.97	5.0	10	E 10	7	1.13	62	
12a	3.30	6.0	12	D 10	10	1.08	56	
13a	1.79	2.7	5	E 5	20	0.95	80	
14a	3.80	4.5	8	E 8	50	1.99	72	
15a	3.33	4.0	10	E 10	45	1.64	68	
16a	2.88	5.0	15	D 12	5	0.65	37	
17a	2.72	4.6	15	E 15	5	1.31	78	
18a	2.53	4.0	13	E 13	15	0.89	55	

^{a)} Als *t*-Boc- und *S*-Trityl-geschützte Komponente. – ^{b)} E = Ethanthiol, D = Ethanthiol mit 2% 1,2-Ethandithiol. – ^{c)} Deblockiertes Peptid als Trifluoacetat.

der N–Zn–N- und S–Zn–S-Ebenen von der gegenseitigen Orthogonalität sichtbar wird. Insgesamt bildet der Komplex **4b** recht langgestreckte Moleküle, was sich auch an den Dimensionen der Elementarzelle zeigt.

Abgesehen davon, daß noch von keinem Zinkkomplex eines Cystein-Peptids eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt wurde, ist auch die Zahl von Zink-Peptid-Strukturanalysen insgesamt klein. Beschrieben wurden Zn(Gly-Gly)₂^[18], Zn(GlyGlyGly) · 1/2 SO₄^[19] und Zn(*cyclo*-Met-His)SO₄^[20], die wenig Vergleichbares mit der Struktur von **4b** besitzen. Somit verbleiben als einzige bioanorganische

Vergleichsverbindungen die Cystein-Komplexe Na₂ZnCys₂ und Zn(Cys-OEt)₂^[7]. Die Verwandtschaft von **4b** mit diesen beiden ist tatsächlich groß, sowohl was die Zn–N- und Zn–S-Abstände als auch was die Verzerrung der tetraedrischen Symmetrie um das Zink-Ion betrifft.

An Vergleichsmaterial in Form von Komplexen mit ZnN₂S₂-Koordination fehlt es nicht. Deren einfachste leiten sich von 2-Mercaptoethylamin ab und sind wie **4b** Chelatkomplexe^[21]. Eine zweite Gruppe stellen Addukte von Zink-Thiolaten mit heterocyclischen Stickstoffbasen dar^[22]. In allen Fällen werden vergleichbare Zn–N- (2.00–2.10 Å) und Zn–S-Abstände (2.25–2.35 Å) gefunden. Abweichungen von der Tetraedergeometrie des Zinks resultieren auch dort vornehmlich aus einer Chelatisierung.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß die hier beschriebenen Zink-Peptid-Komplexe bezüglich Struktur und Bindung keine Besonderheiten darstellen. Sie repräsentieren eine Bindungsart des Peptids an das Zink (terminale *N,S*-Koordination), die in natürlichen Proteinen nicht vorkommt. Dieser verdanken sie jedoch hier ihre Stabilität, die im Metalloenzym von der idealen Lokalisierung der Peptid-Donorgruppen im aktiven Zentrum herrührt. Aufbauend auf den hier und in der nachstehenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen zur terminalen Koordination cystein-haltiger Peptide sind wir deshalb bemüht, durch Verwendung größerer Peptide mit zwei Cystein- und/oder Histidin-Bausteinen die natürliche Koordination des Zinks in Proteinen besser zu erfassen.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Wir danken Herrn Dr. *W. Deck*, für apparative Hilfe. Besonderen Dank schulden wir Prof. *G. Jung* und seinen Mitarbeitern von der Universität Tübingen für Anfängerunterricht in der Peptidsynthese.

Experimenteller Teil

Die allgemeinen Arbeitstechniken waren wie beschrieben^[1]. In den Fällen, wo cystein-haltige Spezies mit freien SH-Gruppen auftraten, wurde unter Luftausschluß gearbeitet. Alle Aminosäurekomponenten, die *t*-Boc-geschützten Peptidbausteine Gly-Gly, Gly-Ala und Gly-Leu sowie das basische Zinkcarbonat [2 ZnCO₃ · 3 Zn(OH)₂] wurden im Handel erworben. Die eingesetzten organischen Lösungsmittel waren wasserfrei. HPLC-Trennungen wurden

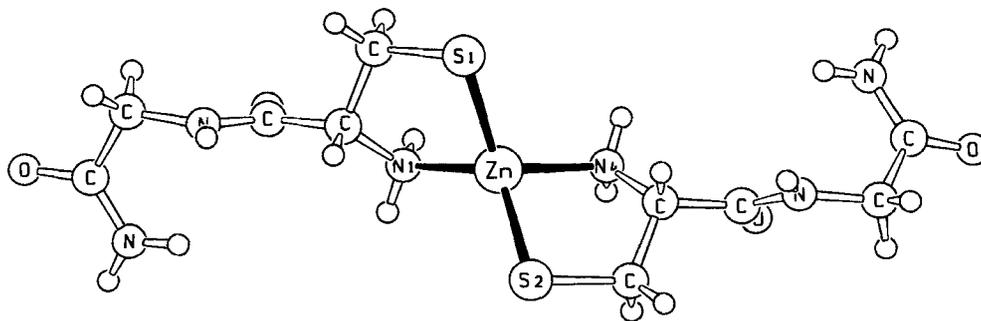


Abb. 1. Molekülstruktur des Komplexes **4b**. Ausgewählte Bindungsabstände: Zn–S1 2.327(2), Zn–S2 2.276(2), Zn–N1 2.021(5), Zn–N4 2.076(6), Å. – Bindungswinkel: S1–Zn–S2 127.9(1), S1–Zn–N1 90.3(2), S2–Zn–N1 119.5(2), S1–Zn–N4 113.0(2), S2–Zn–N4 90.9(2), N1–Zn–N4 117.6(2) Grad

Tab. 3. ¹H-NMR-Daten der Peptide (ohne Schutzgruppen, als Trifluoracetate, δ-Werte)

1a	D ₂ O	3.11(d, J=5.5 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 3.77(s, OCH ₃ , 3H); 4.15(m, CH ₂ Gly, 2H); 4.30(t, J=5.5 Hz, C _α HCys, 1H).
2a	D ₂ O	3.04(d, J=5.5 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 4.14(m, CH ₂ Gly, 2H); 4.25(t, J=5.5 Hz, C _α HCys, 1H); 5.25(s, CH ₂ Bz1, 2H); 7.4-7.5(m, arom. , 5H).
3a	CD ₃ CN	2.85(dd, J ₁ =5.3 Hz, J ₂ =15.1 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.93(dd, J ₁ =5.5 Hz, J ₂ =15.1 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.01(dd, J ₁ =7.4 Hz, J ₂ =14.3 Hz, C _β H _a Phe, 1H); 3.10(dd, J ₁ =7.1 Hz, J ₂ =14.3 Hz, C _β H _b Phe, 1H); 4.03(dd, J ₁ =5.3 Hz, J ₂ =5.5 Hz, C _α HCys, 1H); 4.65(dd, J ₁ =7.1 Hz, J ₂ =7.4 Hz, C _α HPhe, 1H); 5.03(s, CH ₂ Bz1, 2H); 7.1-7.3(m, arom. , 10H).
4a	D ₂ O	3.03(d, J=5.8 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 3.93(s, CH ₂ Gly, 2H); 4.21(t, J=5.6 Hz, C _α HCys, 1H).
5a	D ₂ O	1.39(d, J=7.3 Hz, CH ₃ Ala, 3H); 3.07(d, J=5.6 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 4.25(t, J=5.6 Hz, C _α HCys, 1H); 4.30(q, J=7.3 Hz, C _α HA1a, 1H).
6a	D ₂ O	0.91(d, J=6.8 Hz, CH ₃ Val, 6H); 2.00(m _c , J=6.9 Hz, C _β HVal, 1H); 3.02(d, J=5.5 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 4.06(d, J=7.3 Hz, C _α HVal, 1H); 4.22(t, J=5.5 Hz, C _α HCys, 1H).
7a	D ₂ O	0.84(d, J=6.7 Hz, CH ₃ Leu, 3H); 0.87(d, J=6.7 Hz, CH ₃ Leu, 3H); 1.5-1.7(m, C _β H ₂ +C _γ HLeu, 3H); 3.01(dd, J ₁ =5.4 Hz, J ₂ =12.3 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 3.05(dd, J ₁ =5.6 Hz, J ₂ =12.3 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 4.19(dd, J ₁ =5.4 Hz, J ₂ =5.6 Hz, C _α HCys, 1H); 4.29(m _c [q, J=6.6 Hz] C _α HLeu, 1H).
8a	D ₂ O	0.89(d, J=6.9 Hz, CH ₃ Ile, 6H); 0.8-1.1(m, C _γ H ₂ Ile, 2H); 1.9-2.1(m, C _β H ₁ Ile, 1H); 2.95(dd, J ₁ =5.5 Hz, J ₂ =12.4 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 3.03(dd, J ₁ =5.6 Hz, J ₂ =12.4 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 4.12(dd, J ₁ =5.5 Hz, J ₂ =5.6 Hz, C _α HCys, 1H); 4.5(m _c [dd, J ₁ =5.7 Hz, J ₂ =6.1 Hz] C _α H ₁ Ile, 1H).
9a	D ₂ O	1.7-2.1(m, C _β H _a +C _γ H ₂ Pro, 3H); 2.2-2.3(m, C _β H _b Pro, 1H); 2.83(dd, J ₁ =3.8 Hz, J ₂ =14.6 Hz, m, C _β H _a Cys, 1H); 3.04(dd, J ₁ =3.5 Hz, J ₂ =14.6 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.4-3.6(m, C _δ H ₂ Pro, 2H); 4.46(m _c [dd, J ₁ =3.5 Hz, J ₂ =6.2 Hz] C _α HCys, 1H); 4.4-4.6(m, C _α HPro, 1H).
10a	D ₂ O	2.97(dd, J ₁ =9.1 Hz, J ₂ =14.5 Hz, C _β H _a Phe, 1H); 3.13(dd, J ₁ =4.8 Hz, J ₂ =9.0 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 3.20(dd, J ₁ =5.0 Hz, J ₂ =9.0 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.29(dd, J ₁ =5.5 Hz, J ₂ =14.5 Hz, C _β H _b Phe, 1H); 4.38(dd, J ₁ =4.9 Hz, J ₂ =5.1 Hz, C _α HCys, 1H); 4.66(m _c [ddd, J ₁ =4.8 Hz, J ₂ =7.6 Hz, J ₃ =9.1 Hz] C _α HPhe, 1H); 7.18(s, NH _a Amid, 1H); 7.2-7.4(m, arom. Phe, 5H); 7.74(s, NH _b Amid, 1H); 8.7(br. s, NH ₃ ⁺); 8.81(d, J=7.6 Hz, NHPhe, 1H).
11a	D ₂ O	1.9-2.1(m, C _γ H ₂ Met, 2H); 2.04(s, CH ₃ Met, 3H); 2.54(m _c , C _β H ₂ Met, 2H); 3.03(d, J=5.4 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 3.04(d, J=5.6 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 4.19(m _c [t, J=5.5 Hz] C _α HCys, 1H); 4.42(m _c [dd, J ₁ =5.9 Hz, J ₂ =8.4 Hz, C _α HMet, 1H).
12a	D ₂ O	2.99(dd, J ₁ =5.2 Hz, J ₂ =11.4 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 3.11(dd, J ₁ =4.4 Hz, J ₂ =11.4 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.82(d, J=5.2 Hz, C _β H ₂ Ser, 2H); 4.22(dd, J ₁ =4.4 Hz, J ₂ =5.2 Hz, C _α HCys, 1H); 4.42(t, J=5.2 Hz, C _α HSer, 1H).
13a	D ₂ O	3.08(d, J=5.8 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 4.07(d, J=3.7 Hz, CH ₂ Gly, 4H); 4.26(t, J=5.6 Hz, C _α HCys, 1H); 5.24(s, CH ₂ Bz1, 2H); 7.4-7.5(m, arom. , 5H).
14a	CD ₃ CN	2.8-3.1(m, C _β H ₂ Cys+Phe ₁₊₂ , 6H); 3.98(m _c [t, J=5.5 Hz,] C _α HCys, 1H); 4.5-4.6(m, C _α HPhe ₁₊₂ , 2H); 5.01(s, CH ₂ Bz1, 2H); 7.0-7.3(m, arom. , 15H).
15a	CD ₃ CN	1.7-1.9(m, C _β H ₂ Met, 2H); 1.95(s, CH ₃ Met, 3H); 2.38(m _c [dd, J ₁ =7.6 Hz, J ₂ =8.0 Hz] C _γ H ₂ Met, 2H); 2.83(dd, J ₁ =5.6 Hz, J ₂ =14.9 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.93(dd, J ₁ =5.6 Hz, J ₂ =14.9 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 2.96(dd, J ₁ =7.5 Hz, J ₂ =13.8 Hz, C _β H _a Phe, 1H); 3.06(dd, J ₁ =6.6 Hz, J ₂ =13.8 Hz, C _β H _b Phe, 1H); 4.05(m _c [t, J=5.6 Hz] C _α HCys, 1H); 4.36(m _c [q, J=6.2 Hz] C _α HMet, 1H); 4.61(dd, J ₁ =6.6 Hz, J ₂ =7.5 Hz, C _α HPhe, 1H); 5.03(s, CH ₂ Bz1, 2H); 7.1-7.3(m, arom. , 10H).
16a	D ₂ O	3.01(dd, J ₁ =4.5 Hz, J ₂ =15.1 Hz, C _β H _a Cys, 1H); 3.11(dd, J ₁ =5.4 Hz, J ₂ =15.1 Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.86(s, CH ₂ Gly ₁ , 2H); 3.99(s, CH ₂ Gly ₂ , 2H); 4.20(dd, J ₁ =4.5 Hz, J ₂ =5.4 Hz, C _α HCys, 1H).
17a	D ₂ O	1.42(d, J=7.3 Hz; CH ₃ Ala, 3H); 3.12(d, J=5.6 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 4.05(s, CH ₂ Gly, 2H); 4.31(t, J=5.6 Hz, C _α HCys, 1H); 4.32(q, J=7.3 Hz, C _α HA1a, 1H).
18a	D ₂ O	0.82(d, J=9.0 Hz, CH ₃ Leu, 3H); 0.85(d, J=9.0 Hz, CH ₃ Leu, 3H); 1.4-1.7(m, C _β H ₂ +C _γ HLeu, 3H); 3.03(d, J=5.6 Hz, C _β H ₂ Cys, 2H); 3.97(d, J=4.6 Hz, CH ₂ Gly, 2H); 4.22(t, J=5.6 Hz, C _α HCys, 1H); 4.24(dd, J ₁ =5.4 Hz, J ₂ =7.6 Hz, C _α HLeu, 1H).

Tab. 4. ^{13}C -NMR-Daten der Peptide (ohne Schutzgruppen, als Trifluoracetate, δ -Werte)^{a)}

1a	D ₂ O	25.32(C _β Cys); 42.12(CGly); 54.62(C _α Cys); 61.44(COMe); 168.20, 172.64(CAmid).
2a	CD ₃ CN	24.96(C _β Cys); 41.66(CGly); 54.88(C _α Cys); 67.96(CBz1); 119.26, 129.31, 129.72, 136.44, 138.04(CAromat.); 167.92, 171.88(CAmid).
3a	CD ₃ CN	25.94(C _β Cys); 37.59(C _β Phe); 54.87(C _α Cys); 55.38(C _α Phe); 68.21(CBz1); 119.22, 127.88, 129.35, 129.57, 130.15, 136.38, 137.27, 138.15(CAromat.); 167.87, 171.95(CAmid).
4a	D ₂ O	24.75(C _β Cys); 41.88(CGly); 54.35(C _α Cys); 168.51, 173.23(CAmid).
5a	D ₂ O	16.65(CH ₃ Ala); 24.76(C _β Cys); 49.41(C _α Ala); 54.31(C _α Cys); 168.51, 173.72(CAmid).
6a	D ₂ O	17.51(CH ₃ Val); 19.21(CH ₃ Val); 24.75(C _β Cys); 30.20(C _β Val); 54.31(C _α Cys); 57.81(C _α Val); 168.51, 173.47(CAmid).
7a	D ₂ O	20.45(CH ₃ Leu); 22.10(CH ₃ Leu); 24.25(C _γ Leu); 24.77(C _β Cys); 39.84(C _β Leu); 52.21(C _α Leu); 54.29(C _α Cys); 168.45, 172.75(CAmid).
8a	D ₂ O	17.86(CH ₃ Ile); 21.32(CH ₃ Ile); 24.80(C _β Cys); 28.75(C _γ Ile); 32.43(C _β Ile); 52.21(C _α Ile); 54.28(C _α Cys); 168.54, 173.16(CAmid).
10a	DMF-d ₇	25.78(C _β Cys); 37.54(C _β Phe); 54.83(C _α Cys); 54.98(C _α Phe); 126.88, 128.10, 129.25, 138.15(CAromat.); 167.87, 172.45(CAmid).
11a	D ₂ O	14.02(C _δ Met); 24.92(C _β Cys); 29.19(C _γ Met); 30.19(C _β Met); 52.77(C _α Met); 54.03(C _α Cys); 168.02, 175.51(CAmid).
12a	D ₂ O	24.84(C _β Cys); 54.17(C _α Cys); 55.67(C _α Ser); 62.02(C _β Ser); 168.23, 172.51(CAmid).
13a	CD ₃ CN	24.66(C _β Cys); 41.48(CGly ₁); 42.54(CGly ₂); 54.24(C _α Cys); 67.82(CBz1); 119.44, 127.62, 128.28, 136.02, 137.39(CAromat.); 167.91, 170.77, 172.41(CAmid).
14a	CD ₃ CN	25.97(C _β Cys); 38.03(C _β Phe ₁); 38.22(C _β Phe ₂); 54.91(C _α Cys); 55.00(C _α Phe ₁); 55.70(C _α Phe ₂); 67.97(CBz1); 119.12, 127.87, 127.90, 129.25, 129.35, 129.45, 129.50, 130.21, 136.40, 137.26, 137.33(CAromat.); 167.78, 171.98, 172.15(CAmid).
15a	CD ₃ CN	15.10(C _δ Met); 25.92(C _β Cys); 30.11(C _γ Met); 31.96(C _β Met); 37.73(C _β Phe); 53.62(C _α Met); 54.98(C _α Cys); 55.02(C _α Phe); 68.06(CBz1); 119.39, 127.97, 129.24, 129.41, 129.53, 130.17, 136.27, 137.19(CAromat.); 168.14, 170.71, 172.52(CAmid).
16a	D ₂ O	24.74(C _β Cys); 41.91(CGly ₁); 42.29(CGly ₂); 54.50(C _α Cys); 168.62, 170.48, 173.98(CAmid).
17a	D ₂ O	16.66(CH ₃ Ala); 24.77(C _β Cys); 42.12(CGly); 49.41(C _α Ala); 54.29(C _α Cys); 168.51, 170.47, 177.72(CAmid).
18a	D ₂ O	20.46(CH ₃ Leu); 22.09(CH ₃ Leu); 24.26(C _γ Leu); 24.78(C _β Cys); 39.84(C _β Leu); 42.11(CGly); 52.21(C _α Leu); 54.29(C _α Cys); 168.45, 170.72, 177.49(CAmid).

^{a)} Das Peptid **9a** fiel nicht in ausreichender Reinheit an.

an einer Reversed-Phase-Säule (Merck LiChrosorb RP-18, 7 μm) vorgenommen.

Die Peptide wurden nach einheitlichen Vorschriften synthetisiert, die im folgenden zusammenfassend wiedergegeben und in Tabellen detailliert sind.

Peptid-Kupplungsreaktion (Details in Tab. 1): Die Lösung einer definierten Menge der Kupplungskomponente A (Säurekomponente) in möglichst wenig THF wurde im Kältebad (Eis/Kochsalz-

Mischung) auf -12°C gekühlt und unter Rühren mit einem 1proz. molaren Überschuß an *N*-Methylmorpholin (NMM) versetzt. Nach 15 min wurde der Mischung ein 1proz. molarer Überschuß an Chlorameisensäure-isobutylester (CAIBE) vorsichtig zugegeben. Dabei bildete sich ein weißer Niederschlag von *N*-Methylmorpholin-hydrochlorid. Währenddessen wurde eine auf -10°C gekühlte Suspension oder Lösung einer äquimolaren Menge der Kupplungskomponente B (Aminokomponente; in Form des entsprechenden Hydrochlorids) und von *N*-Methylmorpholin in THF,

Tab. 5. Details zur Darstellung der Zinkkomplexe (Lsm. = Lösungsmittel)

	Peptid		Zn-Salz		Vari- ante	Lsgm. ml	Produkt		
	mg	mmol	mg	mmol			mg	%	
1a	65	0.31	45	0.41	A	20	1b	27	38
2a	190	0.68	82	0.75	A	20	2b	78	38
3a	400	0.85	90	0.82	A	120	3b	310	84
4a	200	0.69	100	0.91	A	100	4b	125	87
5a	400	1.31	120	1.09	B	60	5b	196	67
6a	400	1.19	110	1.00	A	150	6b	254	84
7a	400	1.15	100	0.91	A	250	7b	298	91
8a	400	1.15	100	0.91	A	250	8b	231	76
9a	200	0.60	80	0.73	A	120	9b	56	37
10a	400	1.05	100	0.91	A	200	10b	310	96
11a	500	1.37	120	1.10	A	300	11b	326	81
12a	250	0.78	100	0.91	A	250	12b	140	75
13a	300	0.67	100	0.91	A	20	13b	102	37
14a	500	0.81	110	1.00	B	35	14b	342	77
15a	500	0.83	110	1.00	B	40	15b	351	81
16a	200	0.57	100	0.91	A	250	16b	78	51
17a	200	0.55	100	0.91	B	60	17b	85	55
18a	200	0.49	80	0.73	B	55	18b	179	76

Acetonitril oder DMF vorbereitet. Nach weiteren 10 min wurde diese vorsichtig und möglichst quantitativ in das die Kupplungskomponente A enthaltende Reaktionsgefäß übergeföhrt und die Reaktionsmischung zunächst in der Kälte (bei ca. -10°C) 4 h kräftig geröhrt. Nach Entfernen des Kältebades wurde i. Vak. auf ca. 2/3 des ursprünglichen Volumens eingeeengt. Danach wurde bei Raumtemp. weitere 10–12 h geröhrt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene Produktgemisch aufgearbeitet. Hierzu wurde der Destillationsrückstand in ca. 100 ml Essigester aufgenommen und das nicht gelöste *N*-Methylmorpholin-hydrochlorid abfiltriert. Das klare Filtrat wurde nun in einen Schütteltrichter übergeföhrt und fünfmal mit je 15 ml 5proz. Citronensäure, fünfmal mit je 15 ml H_2O , fünfmal mit je 15 ml 5proz. NaHCO_3 -Lösung und siebenmal mit je 10–15 ml H_2O gewaschen. Nach Zugabe von etwas Ether wurde die organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet, über eine 1–2 cm hohe Schicht von Kieselgel (in G3-Fritte) filtriert und dann i. Vak. bis zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde nun entweder im Hochvakuum bei ca. 10^{-5} bar von Lösungsmittelrückständen befreit oder umkristallisiert.

Abspaltung der t-Boc-Schutzgruppe von den Dipeptid-Zwischenstufen: Das Dipeptid wurde in der Kälte (Eisbad) in einem 50–100-fach molaren Überschuß an Trifluoressigsäure (TFA) gelöst, wobei spontane Gelbfärbung eintrat. Beim Entfernen des Eisbades kam es zu leichter Gasentwicklung. Anschließend wurde im schwachen Vakuum (ca. 650 mbar) bei Raumtemp. 2–3 h gelinde geröhrt. Danach wurde i. Vak. bis zur Trockne eingeeengt und mehrere Stunden getrocknet, bis die anfängliche Gelbfärbung vollständig ver-

schwunden war und ein farbloser Feststoff zurückblieb. Das so erhaltene TFA-Salz des Peptids wurde in 30 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 20 ml einer gesättigten Lösung von HCl in Ether versetzt. Nach Filtrieren wurde das Hydrochlorid des Dipeptids durch erneutes Auflösen in Methanol und Zugabe von Ether umgeföhlt, abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Aus 2.9 g (9.0 mmol) der geschützten Komponente *t*-Boc-Gly-Gly-OBz wurden so 2.3 g (76%) Gly-Gly-OBz · HCl erhalten; aus 4.5 g (9.0 mmol) *t*-Boc-Phe-Phe-OBz 3.4 g (86%) Phe-Phe-OBz · HCl; aus 4.5 g (9.2 mmol) *t*-Boc-Met-Phe-OBz 3.1 g (80%) Met-Phe-OBz · HCl.

Abspaltung der t-Boc- und der Trityl-Schutzgruppen von den Di- und Tripeptiden: Das zu deblockierende Peptid wurde unter Kühlung im Eisbad mit der 50–100-fachen molaren Menge an Trifluoressigsäure versetzt und so lange geröhrt, bis es sich vollständig gelöst hatte. Dabei verfärbte sich die Lösung intensiv gelb bis rot. Dann wurde das gleiche Volumen an Ethanthiol oder einer 2proz. 1,2-Ethandithiol-Lösung in Ethanthiol zügig dazupipettiert, das Reaktionsgefäß dicht verschlossen und der Reaktionsansatz bei Unterdruck (ca. 700 mbar) geröhrt. Nachdem in der Kälte 15–20 min geröhrt worden war, wurde das Eisbad entfernt und die Lösung ohne Röhren bei Raumtemp. stehengelassen. Schon nach kurzer Zeit bildeten sich in der Lösung dünne, farblose Nadeln. Nach 5–6 h wurde i. Vak. sämtliches Lösungsmittel entfernt. Der zurückbleibende Kristallbrei wurde nun dreimal mit je 30–50 ml entgastem Wasser digeriert. Die wäßrigen Phasen wurden in einen mit Argon gefüllten Schütteltrichter übergeföhrt. Der feste Rückstand wurde in 80–100 ml Ether aufgenommen und noch dreimal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden anschließend viermal mit je 20 ml Ether gewaschen, i. Vak. auf ca. 50 ml eingeeengt und dann gefriergetrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde vor der weiteren Umsetzung zur Reinigung und Charakterisierung an der HPLC-Anlage chromatographiert. Als Eluens dienten Mischungen aus Wasser, 0.1% Trifluoressigsäure und 0–50% Acetonitril. Details hierzu gibt Tab. 2. Die NMR-Daten der freien Peptide sind in Tab. 3 und 4 aufgeföhrt. Sie wiesen auf eine hohe Reinheit der Produkte hin, die Elementaranalysen waren jedoch meistens unbefriedigend.

Darstellung der Zinkkomplexe: Folgende zwei Darstellungsvarianten, zu denen Tab. 5 die Details gibt, kamen zum Einsatz:

Variante A: Das umzusetzende Peptid (als Trifluoressigsäure) wurde bei Raumtemp. in Wasser gelöst. Die saure Lösung hatte einen pH von 3–3.5. Anschließend wurde portionsweise festes basisches Zinkcarbonat [$3 \text{ Zn}(\text{OH}) \cdot 2 \text{ ZnCO}_3$] zugegeben, welches jeweils durch ein- bis zweimin. Behandeln im Ultraschallbad suspendiert wurde. Die milchig trübe Suspension wurde nun bei Raumtemp. geröhrt, während sich das basische Zinkcarbonat allmählich löste. Schon nach wenigen min blieb eine klare Lösung zurück. Es wurde so lange festes basisches Zinkcarbonat zugegeben, bis sich dieses auch nach 1stdg. Röhren nicht mehr löste und ein deutlicher Bodensatz zurückblieb (pH 6.5–6.8). Dabei fiel der gebildete Zink-Komplex oft (je nach Polarität der Seitenketten des Liganden) bereits in Form eines voluminösen, flockigen Niederschlages aus. Nun wurde noch 30–60 min i. Vak. bei ca. 65°C geröhrt. Danach wurde der Komplex, falls noch nicht gelöst, durch Zugabe von Acetonitril oder Ethanol in Lösung gebracht und die noch heiße Lösung mittels Filtration durch ein Membranfilter von überschüssigem $\text{Zn}(\text{OH})_2$ abgetrennt. Die klare Reaktionslösung wurde nun bei 70°C i. Vak. auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeeengt und bei Raumtemp. stehengelassen. Dabei fiel oder kristallisierte der gebildete Peptidyl-Zink-Komplex aus. Er wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Ethanol und Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Variante B: Eine Lösung des umzusetzenden Peptids (als Trifluoressigsäure) in DMF wurde bei Raumtemp. mit einem deutlichen

Tab. 6. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Zinkkomplexe **1b**–**10b** (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, δ -Werte)

1b	2.39(dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=12.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.65(dd, $J_1=6.8\text{Hz}$, $J_2=12.0\text{Hz}$, ($\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.17(m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.45(s, OCH_3 , 3H); 3.62(d, $J=6.1\text{Hz}$, CH_2Gly , 2H); 4.12(d, $J=7.5\text{Hz}$, NHCys , 2H); 7.96(t, $J=6.1\text{Hz}$, NHGly , 1H).
2b	2.35(dd, $J_1=9.8\text{Hz}$, $J_2=12.6\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.62(dd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=11.5\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 2.98(m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.62(d, $J=6.8\text{Hz}$, NHCys , 2H); 3.84(d, $J=6.4\text{Hz}$, CH_2Gly , 2H); 4.89(s, CH_2Bzl , 2H); 7.1–7.4(m, arom. H, 10H); 8.04(t, $J=6.4\text{Hz}$, NHGly , 1H).
3b	2.33(dd, $J_1=10.7\text{Hz}$, $J_2=13.2\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.64(dd, $J_1=8.2\text{Hz}$, $J_2=11.5\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.03(m_c , $\text{C}_\beta\text{H}_2\text{Phe}$, 2H); 3.07(m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.68(d, $J=5.6\text{Hz}$, NHCys , 2H); 4.59(m_c , $\text{C}_\alpha\text{HPhe}$, 1H); 5.04(s, CH_2Bzl , 2H); 7.1–7.4(m, arom. H, 10H); 8.32(d, $J=7.8\text{Hz}$, NHPhe , 1H).
4b	2.45(dd, $J_1=9.7\text{Hz}$, $J_2=12.5\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.66(dd, $J_1=3.6\text{Hz}$, $J_2=12.5\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.25(ddd, $J_1=3.6\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, $J_3=9.7\text{Hz}$, $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.62(d, $J=5.9\text{Hz}$, CH_2Gly , 2H); 3.85(d, $J=6.9\text{Hz}$, NHCys , 2H); 7.05(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.25(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H); 8.34(t, $J=5.9\text{Hz}$, NHGly , 1H).
5b	1.32(d, $J=7.2\text{Hz}$, CH_3Ala); 2.44(dd, $J_1=9.4\text{Hz}$, $J_2=13.0\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.67(dd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=13.0\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.29(ddd, $J_1=5.1\text{Hz}$, $J_2=7.1\text{Hz}$, $J_3=9.4\text{Hz}$, $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.86(d, $J=7.1\text{Hz}$, NHCys , 2H); 4.20(m_c ; $J=\text{ca. } 7\text{Hz}$, $\text{C}_\alpha\text{HAla}$, 1H); 7.04(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.28(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H); 7.97(d, $J=6.2\text{Hz}$, NHAla , 1H).
6b	0.84(d, $J=6.7\text{Hz}$, CH_3Val , 3H); 0.86(d, $J=6.7\text{Hz}$, CH_3Val , 3H); 1.97(m_c , [dq , $J_d=6.3\text{Hz}$, $J_q=6.7\text{Hz}$] $\text{C}_\beta\text{HVal}$, 1H); 2.34(dd, $J_1=11.1\text{Hz}$, $J_2=11.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.67(dd, $J_1=2.8\text{Hz}$, $J_2=11.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.23(br. m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.89(d, $J=6.8\text{Hz}$, NHCys , 2H); 4.10(dd, $J_1=6.3\text{Hz}$, $J_2=8.7\text{Hz}$, $\text{C}_\alpha\text{HVal}$, 1H); 6.97(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.30(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H); 7.98(d, $J=8.7\text{Hz}$, NHVal , 1H).
7b	0.82(d, $J=7.1\text{Hz}$, CH_3Leu , 3H); 0.86(d, $J=7.1\text{Hz}$, CH_3Leu , 3H); 1.46(m_c , $\text{C}_\beta\text{H}_2\text{Leu}$, 2H); 1.60(m_c , $\text{C}_\gamma\text{HLeu}$, 1H); 2.42(dd, $J_1=9.6\text{Hz}$, $J_2=12.3\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.67(dd, $J_1=3.1\text{Hz}$, $J_2=12.3\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.25(br. m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.30(s, H_2O , 4H); 3.84(d, $J=\text{ca. } 7\text{Hz}$, NHCys , 2H); 4.18(m_c [q , $J=6.9\text{Hz}$] $\text{C}_\alpha\text{HLeu}$, 1H); 6.92(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.28(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H); 8.09(d, $J=7.1\text{Hz}$, NHLeu , 1H).
8b	0.89(m_c ; $J=6.9\text{Hz}$, CH_3Ile , 6H); 0.8–1.1(m, $J=7.1\text{Hz}$, $\text{C}_\gamma\text{H}_2\text{Ile}$, 2H); 1.9–2.1(m, $\text{C}_\beta\text{HIle}$, 1H); 2.45(dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=11.8\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.66(dd, $J_1=4.0\text{Hz}$, $J_2=11.8\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.22(br. m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.82(d, $J=6.9\text{Hz}$, NHCys , 2H); 4.24(m_c , $J=\text{ca. } 7\text{Hz}$, $\text{C}_\alpha\text{HIle}$, 1H); 7.02(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.33(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H); 8.16(d, $J=6.9\text{Hz}$, NHIle , 1H).
9b	1.7–2.0(m, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha+\text{C}_\gamma\text{H}_2\text{Pro}$, 3H); 2.1–2.4(m, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Pro}$, 1H); 2.41(dd, $J_1=9.4\text{Hz}$, $J_2=11.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.61(dd, $J_1=3.5\text{Hz}$, $J_2=11.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 3.1–3.6(m, $\text{C}_\alpha\text{H}_\alpha\text{Cys}+\text{C}_\delta\text{H}_2\text{Pro}$, 3H); 3.73(d, $J=6.4\text{Hz}$, NHCys , 1H); 4.37(m_c , $\text{C}_\alpha\text{HPro}$, 1H); 6.99(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.28(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H).
10b	2.38(dd, $J_1=9.5\text{Hz}$, $J_2=12.3\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Cys}$, 1H); 2.62(dd, $J_1=3.4\text{Hz}$, $J_2=12.3\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Cys}$, 1H); 2.77(dd, $J_1=9.8\text{Hz}$, $J_2=13.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\alpha\text{Phe}$, 1H); 3.04(dd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=13.9\text{Hz}$, $\text{C}_\beta\text{H}_\beta\text{Phe}$, 1H); 3.11(br. m_c , $\text{C}_\alpha\text{HCys}$, 1H); 3.71(d, $J=6.1\text{Hz}$, NHCys , 2H); 4.37(ddd, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=8.3\text{Hz}$, $J_3=9.8\text{Hz}$, $\text{C}_\alpha\text{HPhe}$, 1H); 7.04(s, $\text{NH}_\alpha\text{Amid}$, 1H); 7.1–7.3(m, Phe , 5H); 7.37(s, $\text{NH}_\beta\text{Amid}$, 1H); 8.23(d, $J=8.3\text{Hz}$, NHPhe , 1H).

Überschuß an festem basischem Zinkcarbonat $[3 \text{ Zn}(\text{OH}) \cdot 2 \text{ ZnCO}_3]$ versetzt und 1–2 min im Ultraschallbad behandelt. Danach wurden zu der milchig trüben Suspension einige ml H_2O (ca. 10 Vol.-%) pipettiert, und es wurde 2–3 h gerührt. Dabei ging der größte Teil des basischen Zinkcarbonats in Lösung. Anschließend

wurde die Reaktionsmischung auf ca. 60°C erwärmt, gegebenenfalls noch etwas basisches Zinkcarbonat zugegeben und weitere 30 min gerührt. Nun wurde noch heiß durch ein Membranfilter filtriert und der Filtrerrückstand (überschüssiges basisches Zinkcarbonat) zweimal mit wenig warmem DMF gewaschen. Die klare

Tab. 7. ¹H-NMR-Daten der Zinkkomplexe **11b**–**18b** (in [D₆]DMSO, δ-Werte)

11b	1.7–2.0(m, C _β H ₂ Met, 2H); 2.03(s, CH ₃ Met, 3H); 2.3–2.6(m, C _γ H ₂ Met, 2H); 2.44(dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =12.7Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.68(dd, J ₁ =3.7Hz, J ₂ =12.7Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.28(br.m _c , C _α HCys, 1H); 3.32(s, H ₂ O, 2H); 3.87(br.m _c , NHCys, 2H); 4.26(m _c , J=ca.4Hz, C _α HMet, 1H); 7.02(s, NH _a Amid, 1H); 7.31(s, NH _b Amid, 1H); 8.18(d, J=8.0Hz, NHMet, 1H).
12b	2.50(dd, J ₁ =10.2Hz, J ₂ =12.1Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.70(dd, J ₁ =3.7Hz, J ₂ =12.1Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.32(br.m _c , C _α HCys, 1H); 3.59(dd, J ₁ =5.6Hz, J ₂ =5.4Hz, C _β H ₂ Ser, 2H); 3.83(d, J=5.6Hz, NHCys, 2H); 4.20(dd, J ₁ =5.5Hz, J ₂ =7.9Hz, C _α HSer, 1H); 4.79(m _c [t, J=5.5Hz]OHSer, 1H); 7.04(s, NH _a Amid, 1H); 7.27(s, NH _b Amid, 1H); 8.08(d, J=8.0Hz, NHSer, 1H).
13b	2.39(dd, J ₁ =10.6Hz, J ₂ =12.7Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.66(J ₁ =4.5Hz, J ₂ =12.0Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.18(m _c , C _α HCys, 1H); 3.6–3.8(m, CH ₂ Gly, 4H); 3.94(d, J=5.7Hz, NH ₂ Cys, 2H); 4.88(s, CH ₂ Bzl, 2H); 7.1–7.4(m, arom.H, 5H); 7.88(t, J=5.5Hz, NHGly ₂ , 1H); 8.48(t, J=5.9Hz, NHGly ₁ , 1H).
14b	2.30(dd, J ₁ =11.2Hz, J ₂ =12.9Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.67(m _c , C _β H _b Cys+C _β H _a Phe ₁ , 2H); 2.94(m _c , C _β H _b Phe ₁ , 1H); 3.02(m _c , C _β H ₂ Phe ₂ , 2H); 3.05(m _c , C _α HCys, 1H); 3.71(d, J=5.7Hz, NHCys, 2H); 4.52(m _c , C _α HPhe ₁ +Phe ₁ , 2H); 5.02(s, CH ₂ Bzl, 2H); 7.1–7.4(m, arom.H, 15H); 8.28(d, J=8.2Hz, NHPhe ₁ , 1H); 8.47(d, J=7.5Hz, NHPhe ₂ , 1H).
15b	1.75(br.m _c , C _β H ₂ Met, 2H); 1.96(s, CH ₃ Met, 3H); 2.37(m _c , C _γ H ₂ Met, 2H); 2.39(dd, J ₁ =8.8Hz, J ₂ =13.4Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.63(dd, J ₁ =3.6Hz, J ₂ =13.4Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.02(m _c , C _β H ₂ Phe, 2H); 3.23(ddd, J ₁ =3.6Hz, J ₂ =6.0Hz, J ₃ =8.8Hz, C _α HCys, 1H); 3.86(d, J=6.0Hz, NHCys, 2H); 4.34(m _c [ddd, J ₁ =4.4Hz, J ₂ =8.3Hz, J ₃ =8.6Hz]C _α HMet, 1H); 4.51(m _c [ddd, J ₁ =6.4Hz, J ₂ =7.5Hz, J ₃ =8.0Hz]C _α HPhe, 1H); 5.04(s, CH ₂ Bzl, 2H); 7.1–7.4(m, arom.H, 10H); 8.21(d, J=8.3Hz, NHMet, 1H); 8.37(d, J=7.5Hz, NHPhe, 1H).
16b	2.47(dd, J ₁ =9.6Hz, J ₂ =12.5Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.65(dd, J ₁ =3.5Hz, J ₂ =12.5Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.26(m _c , C _α HCys, 1H); 3.6–3.8(m, CH ₂ Gly, 4H); 3.87(d, J=5.5Hz, NH ₂ Cys, 2H); 7.04(s, NH _a Amid, 1H); 7.27(s, NH _b Amid, 1H); 7.96(t, J=5.8Hz, NHGly ₂ , 1H); 8.35(m _c [t, J=5.7Hz]NHGly ₁ , 1H).
17b	1.19(d, J=6.8Hz, CH ₃ Ala, 3H); 2.49(dd, J ₁ =9.2Hz, J ₂ =12.1Hz, C _β H _a Cys, 1H); 2.66(dd, J ₁ =3.5Hz, J ₂ =12.1Hz, C _β H _b Cys, 1H); 3.28(m _c , C _α HCys, 1H); 3.63(dd, J ₁ =5.7Hz, J ₂ =14.2Hz, CH ₂ Gly, 1H); 3.73(dd, J ₁ =5.7Hz, J ₂ =14.2Hz, CH _b Gly, 1H); 3.90(d, J=5.6Hz, NH ₂ Cys, 2H); 4.20(m _c , J=6.8Hz, C _α HAla, 1H); 7.03(s, NH _a Amid, 1H); 7.35(s, NH _b Amid, 1H); 7.98(d, J=7.0Hz, NHAAla, 1H); 8.39(m _c [t, J=5.7Hz]NHGly, 1H).
18b	0.81(d, J=6.7Hz, CH ₃ Leu, 3H); 0.86(d, J=6.7Hz, CH ₃ Leu, 3H); 1.2–1.6(m, C _γ H+C _β H ₂ Leu, 4H); 2.60(m _c [d, J=5.8Hz]C _β H ₂ Cys, 2H); 3.34(t, J=5.8Hz, C _α HCys, 1H); 3.62(dd, J ₁ =5.8Hz, J ₂ =14.2Hz, CH _a Gly, 1H); 3.76(dd, J ₁ =5.5Hz, J ₂ =14.2Hz, CH _b Gly, 1H); 3.91(d, J=5.8Hz, NH ₂ Cys, 2H); 4.22(br.m _c , J=ca.6Hz, C _α HLeu, 1H); 7.05(s, NH _a Amid, 1H); 7.45(s, NH _b Amid, 1H); 7.39(d, J=7.1Hz, NHLeu, 1H); 8.40(m _c [t, J=5.6Hz]NHGly, 1H).

DMF-Lösung wurde i. Vak. bei einer Wasserbadtemp. von ca. 70°C auf die Hälfte eingengt, mit 10–15 Vol.-% H₂O versetzt und bei Raumtemp. stehengelassen. Beim Abkühlen fiel oder kristallisierte der gebildete Peptid-Zink-Komplex aus. Er wurde abfiltriert, mit wenig kaltem Ethanol und Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Auf diese Weise fielen die Komplexe **1b**, **2b**, **4b**, **5b**, **13b**, **14b**, **15b**, **16b** und **18b** analysenrein an. Die Komplexe **3b**, **6b**, **7b**, **8b**, **10b**,

11b, **12b** und **17b** wurden zur weiteren Reinigung aus warmem Dimethylacetamid durch vorsichtige Zugabe von Wasser umgefällt und erneut mit kaltem Ethanol und Ether gewaschen. Der Komplex **9b** war sehr gut löslich und hygroskopisch, weshalb er nicht analysenrein erhalten werden konnte. Alle Zinkkomplexe schmelzen zwischen 180 und 220°C, z. T. unter Zersetzung. Ihre NMR-Daten sind in Tab. 6–8 aufgeführt, ihre analytische Charakterisierung in Tab. 9.

Tab. 8. ^{13}C -NMR-Daten der Zinkkomplexe (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, δ -Werte).

1b	30.88(C_βCys); 42.36(CGly); 56.88($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 61.81(COMe); 170.16, 172.72(CAmid).
2b	31.10(C_βCys); 41.85(CGly); 57.10($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 68.12(CBz1); 125.42, 128.11, 129.39, 135.51, 137.55(CAromat.); 171.96, 172.73(CAmid).
3b	31.46(C_βCys); 36.54(C_βPhe); 53.70($\text{C}_\alpha\text{Phe}$); 57.75($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 66.04(CBz1); 126.48, 127.84, 128.22, 128.32, 129.04, 135.57, 136.90(CAromat.); 171.21, 172.29($\text{CAmid} + \text{CEster}$).
4b	31.21(C_βCys); 42.02(CGly); 57.69($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 170.86, 172.63(CAmid).
5b	18.18(CH_3Ala); 31.21(C_βCys); 47.86($\text{C}_\alpha\text{Ala}$); 57.58($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 168.32, 172.65(CAmid).
6b	17.86(CH_3Val); 19.27(CH_3Val); 30.18(C_βVal); 31.58(C_βCys); 57.59($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 57.98 ($\text{C}_\alpha\text{Val}$); 172.57, 172.78(CAmid).
7b	21.39(CH_3Leu); 23.07(CH_3Leu); 24.11(C_χLeu); 31.27(C_βCys); 40.53(C_βLeu); 50.97 ($\text{C}_\alpha\text{Leu}$); 57.59($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 172.14, 174.01(CAmid).
8b	18.31(CH_3Ile); 21.27(CH_3Ile); 28.65(C_χIle); 31.25(C_βCys); 32.51(C_βIle); 52.04 ($\text{C}_\alpha\text{Ile}$); 57.61($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 172.22, 174.01(CAmid).
10b	31.25(C_βCys); 37.06(C_βPhe); 54.16($\text{C}_\alpha\text{Phe}$); 57.61($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 126.14, 128.02, 129.05, 138.22(CAromat.); 172.12, 172.85(CAmid).
11b	14.55(CH_3Met); 29.67($\text{C}_\gamma\text{Met}$); 31.17(C_βCys); 31.47(C_βMet); 51.78($\text{C}_\alpha\text{Met}$); 57.60 ($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 172.26, 173.06(CAmid).
12b	31.15(C_βCys); 55.33($\text{C}_\alpha\text{Ser}$); 57.50($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 61.47(C_βSer); 171.83, 172.27(CAmid).
13b	31.28(C_βCys); 42.12(CGly_1); 42.34(CGly_2); 56.94($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 66.83(CBz1); 122.68, 127.42, 127.99, 135.35, 137.24(CAromat.); 170.71, 172.27, 173.36(CAmid).
14b	31.44(C_βCys); 36.61($\text{C}_\beta\text{Phe}_2$); 37.19($\text{C}_\beta\text{Phe}_1$); 53.73($\text{C}_\alpha\text{Phe}_2$); 53.89($\text{C}_\alpha\text{Phe}_1$); 57.73($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 66.02(CBz1); 126.16, 126.52, 127.87, 128.24, 128.30, 129.04, 135.59, 136.86, 137.83(CAromat.); 171.16, 171.19, 172.29($\text{CAmid} + \text{CEster}$).
15b	14.48(CH_3Met); 29.38($\text{C}_\gamma\text{Met}$); 31.42(C_βCys); 31.79(C_βMet); 36.43(C_βPhe); 51.64 ($\text{C}_\alpha\text{Met}$); 53.66($\text{C}_\alpha\text{Phe}$); 57.84($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 66.07(CBz1); 126.51, 127.83, 128.20, 128.33, 129.04, 135.55, 136.89(CAromat.); 171.14, 171.30, 172.48($\text{CAmid} + \text{CEster}$).
16b	31.17(C_βCys); 42.07(CGly_1); 42.19(CGly_2); 57.54($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 168.48, 170.76, 173.95 (CAmid).
17b	18.18(CH_3Ala); 31.09(C_βCys); 42.23(CGly); 47.91($\text{C}_\alpha\text{Ala}$); 57.37($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 168.23, 172.66, 174.41(CAmid).
18b	21.34(CH_3Leu); 23.02(CH_3Leu); 24.13(C_χLeu); 30.85(C_βCys); 40.46(C_βLeu); 42.32 (CGly); 50.87($\text{C}_\alpha\text{Leu}$); 57.19($\text{C}_\alpha\text{Cys}$); 168.52, 172.60, 174.67(CAmid).

^{a)} Der Komplex **9b** fiel nicht in ausreichender Reinheit an.

Strukturanalyse^[23]: Farblose Kristalle von **4b** wurden durch sehr langsames Abkühlen einer wäßrigen Lösung von 80 auf 30°C erhalten: Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$, Molmasse 417.9, Kristallgröße $0.2 \times 0.3 \times 0.9$ mm, Raumgruppe $P2_1$, $Z = 2$, $a = 4.684(1)$, $b = 18.465(4)$, $c = 9.922(2)$ Å, $\beta = 95.82(3)^\circ$, $V =$

$853.7(3)$ Å³, $d_{\text{ber.}} = 1.63$, $d_{\text{gef.}} = 1.63$ g/cm³, $\mu = 17.3$ cm⁻¹. Mit einem Nonius-CAD4-Diffraktometer wurden mit Mo-K_α -Strahlung im 2 θ -Bereich von 2-50° und für die Oktanten $\pm h$, $+k$, $\pm l$ 2751 Reflexe vermessen, von denen 1352 unabhängige mit $I \geq 4\sigma(I)$ für die Rechnungen^[24] verwendet wurden, nachdem sie einer empiri-

Tab. 9. Charakterisierung der Zinkkomplexe

	Summenformel (Molmasse)		Analysen			
			C	H	N	Zn
1b	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₆ S ₂ Zn (447.9)	Ber.	32.18	4.95	12.15	14.6
		Gef.	31.10	4.52	11.68	14.1
2b	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₆ S ₂ Zn (600.1)	Ber.	48.04	5.04	9.34	10.9
		Gef.	46.68	4.66	8.99	11.3
3b	C ₃₈ H ₄₂ N ₄ O ₆ S ₂ Zn (780.3)	Ber.	58.49	5.43	7.18	8.4
		Gef.	56.87	5.32	6.85	8.4
4b	C ₁₀ H ₂₀ N ₆ O ₄ S ₂ Zn (417.9)	Ber.	28.74	4.82	20.12	15.7
		Gef.	29.02	4.76	19.77	15.5
5b	C ₁₂ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₂ Zn (445.9)	Ber.	32.32	5.43	18.85	14.7
		Gef.	32.71	5.23	18.05	14.8
6b	C ₁₆ H ₃₂ N ₆ O ₄ S ₂ Zn (502.0)	Ber.	38.28	6.43	16.74	13.0
		Gef.	38.82	6.49	16.82	12.8
7b·2H ₂ O	C ₁₈ H ₄₀ N ₆ O ₆ S ₂ Zn (566.0)	Ber.	38.19	7.12	14.85	11.6
		Gef.	38.26	6.48	14.54	12.0
8b	C ₁₈ H ₃₈ N ₆ O ₄ S ₂ Zn (530.0)	Ber.	40.79	6.85	15.86	12.3
		Gef.	40.91	6.71	15.52	12.2
10b·H ₂ O	C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O ₅ S ₂ Zn (616.1)	Ber.	46.79	5.56	13.64	10.6
		Gef.	46.11	5.12	13.23	10.7
11b·H ₂ O	C ₁₆ H ₃₄ N ₆ O ₅ S ₄ Zn (584.2)	Ber.	32.90	5.87	14.39	11.2
		Gef.	32.20	5.39	13.54	11.1
12b	C ₁₂ H ₂₄ N ₆ O ₆ S ₂ Zn (477.9)	Ber.	30.16	5.06	17.59	13.7
		Gef.	29.96	4.97	17.15	13.5
13b·TFA	C ₃₀ H ₃₇ F ₃ N ₆ O ₁₀ S ₂ Zn (828.2)	Ber.	43.51	4.50	10.15	7.9
		Gef.	42.96	4.58	10.60	8.5
14b·H ₂ O	C ₅₆ H ₆₂ N ₆ O ₉ S ₂ Zn (1094.7)	Ber.	61.56	5.72	7.69	6.0
		Gef.	61.05	5.56	7.42	5.9
15b	C ₄₈ H ₆₀ N ₆ O ₈ S ₄ Zn (1042.7)	Ber.	55.29	5.80	8.06	6.3
		Gef.	54.90	5.69	7.77	6.5
16b	C ₁₄ H ₂₆ N ₈ O ₆ S ₂ Zn (532.0)	Ber.	31.61	4.93	21.07	12.3
		Gef.	30.87	5.02	20.79	12.4
17b	C ₁₂ H ₃₀ N ₈ O ₆ S ₂ Zn (560.0)	Ber.	34.32	5.40	17.14	11.7
		Gef.	32.98	5.52	16.83	12.1
18b	C ₂₂ H ₄₂ N ₈ O ₆ S ₂ Zn (644.2)	Ber.	41.02	6.57	17.40	10.2
		Gef.	40.51	6.47	16.95	10.2

schen Absorptionskorrektur^[25] unterworfen worden waren. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und unter Verwendung anisotroper Temperaturfaktoren für die an den Chelatringen

beteiligten Atome verfeinert. Alle H-Atome wurden mit fixem C–H- und N–H-Abstand von 0.96 Å und gemeinsamem isotropen Temperaturfaktor in die Berechnungen mit einbezogen. Für die beiden Cystein-Bausteine wurde die L-Konfiguration angesetzt. Mit 147 Variablen resultierte ein ungewichteter R-Wert von 0.034. Die Extrema in der abschließenden Differenz-Fourier-Synthese betragen +0.8 und –0.4 e/Å³. Die Abbildung wurde mit dem Programm SCHAKAL^[26] erstellt.

- [1] 2. Mitteilung: M. Förster, R. Burth, A. K. Powell, T. Eiche, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2643–2648.
- [2] *Zinc Enzymes* (Hrsg.: I. Bertini, C. Luchinat, W. Maret, M. Zeppezauer), Birkhäuser, Boston, **1986**.
- [3] R. H. Prince in *Comprehensive Coordination Chemistry* (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon Press, Oxford, **1987**, Bd. 5, S. 925–1045.
- [4] *Biocoordination Chemistry: Coordination Equilibria in Biologically Active Systems* (Hrsg.: K. Burger), Ellis Horwood, New York, **1990**.
- [5] H. C. Freeman in *Inorganic Biochemistry* (Hrsg.: G. L. Eichhorn), Elsevier, Amsterdam, **1973**, Bd. 1, S. 121–166.
- [6] D. L. Rabenstein, R. Guevremont, C. A. Evans in *Amino Acids and Derivatives as Ambivalent Ligands* (Hrsg.: H. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1979**, S. 103–141.
- [7] P. Bell, W. S. Sheldrick, *Z. Naturforsch., Teil B*, **1984**, *39*, 1732–1737.
- [8] H. Shindo, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1904–1909.
- [9] P. Gockel, H. Vahrenkamp, A. Zuberbühler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 511–520, sowie darin zitierte Literatur.
- [10] M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer, Heidelberg, **1984**.
- [11] W. König, K. Kernbeck, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 227–247.
- [12] H. Albrich, A. Meißner, H. Vahrenkamp, unveröffentlicht.
- [13] S. H. Laurie in *Comprehensive Coordination Chemistry* (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon Press, Oxford, **1987**, Bd. 2, S. 739–776.
- [14] P. J. Blower, J. R. Dilworth, *Coord. Chem. Rev.* **1987**, *76*, 121–185.
- [15] I. Sóvágó, T. Kiss, K. Várnagy, B. Decock-Le Révérend, *Polyhedron* **1988**, *7*, 1089–1093.
- [16] K. Cherifi, B. Decock-Le Révérend, K. Várnagy, I. Sóvágó, C. Loucheux, H. Koslowski, *J. Inorg. Biochem.* **1990**, *38*, 69.
- [17] I. Sóvágó in Lit.^[4], S. 135–184.
- [18] C. Sandmark, I. Lindqvist, zitiert bei H. C. Freeman, *Adv. Protein Chem.* **1967**, *22*, 257–424.
- [19] D. Van der Helm, H. B. Nicholas, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1970**, *26*, 1858–1866.
- [20] Y. Kojima, N. Ishio, T. Yamashita, K. Hirotsu, *Chem. Lett.* **1983**, 1365–1366.
- [21] I. Casals, P. Gonzales-Duarte, C. Lopez, X. Solans, *Polyhedron* **1990**, *9*, 763–768, und zitierte Literatur.
- [22] D. T. Corwin, S. A. Koch, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 493–496, und zitierte Literatur.
- [23] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-380009, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [24] G. M. Sheldrick, *SHELX*, Universität Göttingen, **1986–1992**.
- [25] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **1983**, *39*, 158–166.
- [26] E. Keller, *SCHAKAL*, Universität Freiburg, **1993**.

[74/93]