

Funktionelle Zinkkomplexe von Tris(imidazolylmethyl)amin-Liganden

Uwe Hartmann, Ralf Gregorzik und Heinrich Vahrenkamp*

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

Eingegangen am 24. Mai 1994

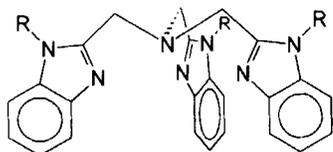
Key Words: Zinc complexes / Encapsulating ligands / Bioligands / Structure

Functional Zinc Complexes of Tris(imidazolylmethyl)amine Ligands

The three *N*-*R*-substituted tris(benzimidazolylmethyl)amine ligands **1a**: *R* = H, **1b**: *R* = Me, **1c**: *R* = Bz form zinc complexes with biologically active ligands on the fifth coordination site, starting from $L \cdot Zn(ClO_4)_2$, and the coligand. The *N*-protected amino acids glycine, histidine, and cysteine yield $[L \cdot Zn-OCO-CHR-NHAc](ClO_4)$ (**2a**, **3a**, **4a**). Aspirin, salicylic acid, and orotic acid are incorporated as $[L \cdot Zn-X](ClO_4)$ (**5a-c**: X = *O*-acetylsalicylate, **6a**: X = salicylate, **7a-c**: X = orotate). Similarly the sulfonamide furose-mide is bound by its carboxylate function in $[L \cdot$

$Zn-Fur](ClO_4)$ (**8a-c**). The aqua complex resulting from ligand **1a** and $Zn(ClO_4)_2$ forms hydrogen bonds to nitriles and aldehydes, which has allowed the isolation of $[L \cdot Zn-OH_2 \cdots RCN](ClO_4)_2$ (**9a**: RCN = MeCN, **10a**: RCN = PrCN) and of $[L \cdot Zn-OH_2 \cdots RCHO](ClO_4)_2$ (**11a**: RCHO = anisaldehyde, **12a**: RCHO = *p*-tolualdehyde). The structure determination of the salicylate complex **6a** has confirmed the monodentate *O*-coordination of the carboxylate substrates to zinc.

In der vorstehenden Arbeit^[1] haben wir dargestellt, daß Zinkkomplexe der Tris(imidazolylmethyl)amin-Liganden **1a-c** für die Aufgabe geeignet sind, bei weitgehender Inertheit der Komplexe $L \cdot Zn-X$ in Form der Einheit $Zn-X$ Funktionalität, sprich Substituierbarkeit, auf einer Ligandenposition zu lokalisieren. Eine wesentliche Bedingung zur Steuerbarkeit stöchiometrischer oder katalytischer Umsetzungen am Zink-Zentrum durch den Liganden *L* war damit erfüllt. Speziell der Wasser-Ligand in den Komplexen $[L \cdot Zn-OH_2]^{2+}$ ließ sich leicht durch sehr verschiedene harte und weiche anionische Liganden ersetzen.



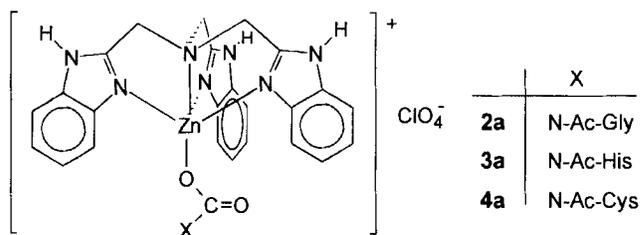
1a: *R* = H, **1b**: *R* = Me, **1c**: *R* = Bz

In der Biochemie des Zinks lassen sich die meisten seiner Funktionen ebenfalls durch den Komplextyp $L \cdot Zn-X$ als die reagierende Einheit beschreiben, wobei *L* für den Donor-Satz steht, den das Protein zur Verfügung stellt, und *X* für die wechselnden, katalytisch aktivierten Bindungspartner des Zinks^[2]. In Ergänzung zu den vorstehend beschriebenen einfachen $L \cdot Zn-X$ -Komplexen der Liganden **1a-c**^[1] waren wir daher bemüht, auch solche Derivate zu gewinnen, in denen *X* eine biologisch aktive Spezies ist.

Ausgangspunkt aller Synthesen waren die Aquakomplexe $[L \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ der drei Liganden **1**. Sie wurden in isolierter Form oder in situ mit den Reaktionspartnern umgesetzt, die in der Regel in anionischer Form über ihre Natriumsalze angeboten werden.

Aminosäure-Derivate

Zum Einsatz kamen die *N*-acetylierten Derivate von Glycin, Histidin und Cystein. Bei der Umsetzung ihrer Natriumsalze mit $[(1a) \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ in Ethanol/Wasser entstanden die Carboxylatkomplexe **2a**, **3a** und **4a** als schwerlösliche Pulver. In deren IR-Spektren deutet das Auftreten einer Carboxylat- $\nu(CO)$ -Bande bei ca. 1610 cm^{-1} auf die einzählige Koordination der Aminosäuren über ihre Carboxylatfunktion hin^[3]. Dies wird unterstützt durch das Registrieren der SH-Funktion des Cysteins in **4a** sowohl im IR-Spektrum (2546 cm^{-1} , m) als auch im ¹H-NMR-Spektrum (s.u.). Dies ist insofern bemerkenswert, als in den vergleichbaren $L \cdot Zn-X$ -Komplexen von Tris(pyrazolyl)borat-Liganden die *S*-Koordination gegenüber der *O*-Koordination deutlich bevorzugt ist^[4,5].



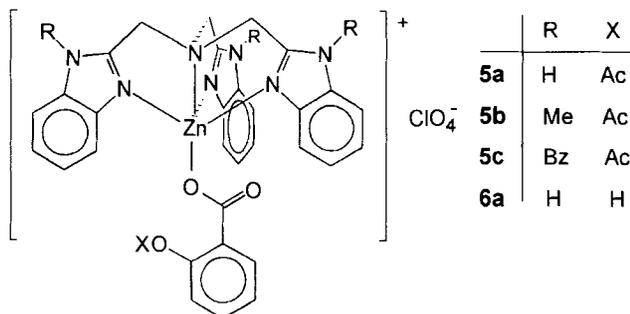
Derivate von Pharmaka

Dienten die Aminosäure-Derivate **2a-4a** der einfachen Nachbildung einer Carboxylat-Koordination des Zinkatoms im Peptidverband, so sollte mit einfachen Pharmaka die Wechselwirkung zwischen Zink und Medikamenten im Organismus nachempfunden werden. Als Allerwelts-Medikamente wurden Aspirin und Salicylsäure gewählt, mit direktem biochemischen Bezug Orotsäure (Substrat des Zink-

enzymis Dihydroorotat-Dehydrogenase^[6]), Furosemid (diuretisches Sulfonamid, das den Elektrolyttransport in der Henleschen Schleife hemmt^[7]) und Acetazolamid (Inhibitor des Zinkenzym Carboanhydrase^[8]). Bei den Umsetzungen in alkoholhaltigen Lösungsmitteln wurde nicht vom Komplex $[L \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$, sondern direkt von seinen Komponenten L (**1a–c**) und $Zn(ClO_4)_2$ ausgegangen, und das jeweilige Substrat wurde in anionischer Form als Natriumsalz eingesetzt.

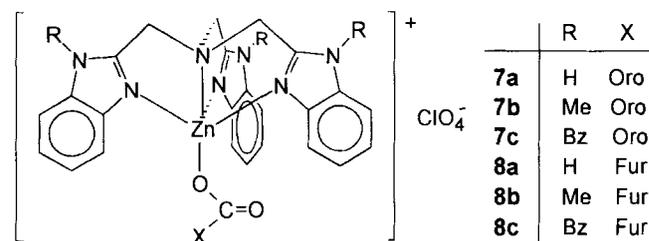
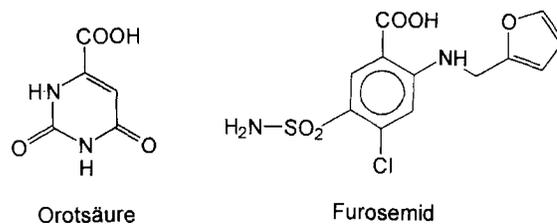
Mit dem Sulfonamid Acetazolamid, das einfache Zinkkomplexe der Zusammensetzung $L_2Zn(NH-SO_2R)_2$ bildet^[9], konnte kein ternärer Zinkkomplex zusammen mit **1a**, **b** oder **c** erhalten werden. Dies könnte damit zusammenhängen, daß Acetazolamid als einziger der hier verwendeten Liganden X keine Carboxylat-, sondern nur die Sulfonamid- oder andere Stickstofffunktionen als Donoren anbietet. Dies würde der bereits erwähnten Bevorzugung der harten O-Donoren als Coliganden in den Komplexen von **1a–c** entsprechen.

Mit Aspirin (*O*-Acetylsalicylsäure) und Salicylsäure verliefen die Umsetzungen unproblematisch, und aus den Reaktionslösungen wurden kristallin die Produkte **5a–c** und **6a** erhalten. Die Verwandtschaft aller vier Komplexe ergibt sich aus ihren ¹H-NMR-Spektren (s.u.). Die hochfrequenten IR-Banden für die Carboxylatgruppierung (ca. 1568 cm^{-1}) belegen wieder deren monodentate Natur, die durch die Strukturanalyse von **6a** (s.u.) bewiesen wurde.



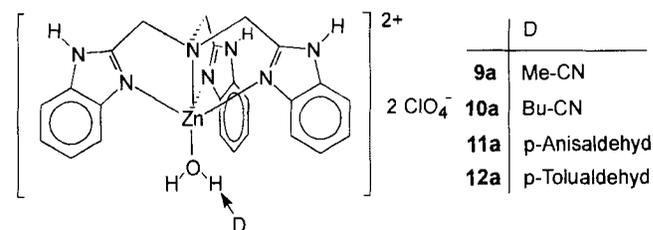
Orotsäure und Furosemid sind polyfunktionelle Carbonsäurederivate, die harte (Carboxylat, Carbonyl), mittlere (Amid, Sulfonamid) und weiche (Amin) Donorfunktionen anbieten. Von Orotsäure ist bekannt, daß sie in einfachen Zinkkomplexen chelatartig über Carboxylat-O und Amid-N bindet^[10]. Furosemid benutzt in einfachen Zinkkomplexen stets eines seiner Stickstoffatome neben der Carboxylatfunktion als Donor^[11,12]. In Kombination mit den Liganden **1** scheint es aber so zu sein, daß wieder nur die Carboxylatfunktion einzähnig genutzt wird. Natriumorotat lieferte die Komplexe **7a–c**, Natriumfurosemid die Komplexe **8a–c**. Indiz für die Konstitutionszuordnung sind im wesentlichen wieder die IR-Daten. Sie ordnen **8a–c** mit $\nu(\text{Carboxylat}) = 1610–1616 \text{ cm}^{-1}$ den Komplexen **5** und **6** der Salicylsäure zu, die ebenfalls eine aromatische Carbonsäure ist. Bei **7a–c** ist die Zuordnung weniger eindeutig, da im kritischen IR-Bereich eine breite Bande um 1660 cm^{-1} auftritt, die für **7a** Maxima bei 1716, 1660, 1643 und 1626 cm^{-1} aufweist. Sie resultiert aus einer Überlagerung der Va-

lenschwingungen für die insgesamt 4 CO-Funktionen in Orotsäure. Die ¹H-NMR-Verwandtschaft zu den anderen Komplexen (s.u.) stützt jedoch die Konstitutionszuordnung.



Wasserstoffbrücken-Addukte

Die hier und in der vorstehenden Arbeit^[1] beschriebene Tatsache, daß neben den Liganden **1** am Zinkatom harte oder anionische Liganden bevorzugt sind, fand sich auch darin bestätigt, daß weiche Neutralliganden (z.B. Amine) oder stärkere Basen (z.B. Phosphate) zur Zerstörung des Komplexes $[(1a) \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ führten. Dies gab Anlaß, bei den Neutralliganden auch schwächere Donoren einzusetzen. Isolierbare Verbindungen entstanden dabei mit Nitrilen und Aldehyden. Gab man zu Lösungen des Aquakomplexes in heißem Ethanol in großem Überschuß Acetonitril oder Butyronitril, so ließen sich die Nitril-Addukte **9a** und **10a** auskristallisieren. Analog bildeten sich mit Anisaldehyd und *p*-Tolualdehyd die Addukte **11a** und **12a**.



In Ermangelung einer Kristallstrukturanalyse kann zwar die getroffene Formulierung für **9a–12a** nicht als gesichert gelten, aber die spektroskopischen Indizien sprechen für die angegebene Struktur. So sind die NMR-Daten des Liganden **1a** in **9a–12a** praktisch identisch mit denen von $[(1a) \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ ^[1]. Die $\nu(OH)$ -Banden des Wassermoleküls sind in **9a** (3259), **10a** (3276), **11a** (3302) und **12a** (3287 cm^{-1}) gegenüber der im Ausgangs-Aquakomplex (3355 cm^{-1}) um bis zu 100 cm^{-1} verschoben. Die C–N-Valenzschwingungsbanden in **9a** (2246) und **10a** (2242 cm^{-1}) sowie die Aldehyd-C–O-Valenzschwingungsbanden in **11a** (1664) und **12a** (1658 cm^{-1}) sind gegenüber denen der freien Nitrile bzw. Aldehyde jeweils um ca. 10 cm^{-1} nieder-

frequent verschoben. Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale für Nitril und Aldehyd in DMSO-Lösung gleichen für die Komplexe denen der freien Nitrile bzw. Aldehyde. Wir interpretieren diese Befunde so, daß in den kristallinen Verbindungen Nitril bzw. Aldehyd über Wasserstoffbrücken an das Wassermolekül geknüpft sind, daß im polaren Medium DMSO aber Zerfall in den freien Aquakomplex und die freien Nitrile bzw. Aldehyde eintritt. Eine direkte Koordination anstelle des Wassermoleküls oder eine Acetalisierung der Aldehyde scheinen aufgrund der spektroskopischen Daten ausgeschlossen.

Als gemeinsame Beobachtung aus allen hier beschriebenen Umsetzungen verbleibt damit, daß alle eingesetzten Liganden, die das Wassermolekül vom Zink-Ion verdrängen konnten, über eine Carboxylatfunktion angebunden sind. Im Zusammenhang mit den Aldehyd-Addukten **11a** und **12a** ist noch erwähnenswert, daß auch bei den Untersuchungen des Zinkenzym Alkohol-Dehydrogenase sich keine Indizien für eine Koordination des Reaktionsprodukts Acetaldehyd am Zinkatom finden ließen^[2].

Spektren

Die erhaltenen Verbindungen sind Ionenkomplexe mit Perchlorat-Gegenionen, die sich jeweils durch ihre IR-Bande bei ca. 1110 cm^{-1} zu erkennen geben. Während die für die einzählige Koordination der Carboxylate typischen $\nu_{\text{as}}(\text{CO})$ -Banden über ca. 100 cm^{-1} streuen (s.o.) liegen die $\nu_{\text{s}}(\text{CO})$ -Banden für alle Komplexe konstant bei $1370\text{--}1390\text{ cm}^{-1}$.

Die wesentlichen $^1\text{H-NMR}$ -Daten sind in Tab. 1 wiedergegeben. Alle Komplexe zeigen für den Liganden **1** praktisch das gleiche Signalmuster wie der entsprechende Komplex $[(\mathbf{1} \cdot \text{Zn-OH}_2)]^{2+}$ ^[1]. Die drei Resonanzen der Benzimidazol-Einheit liegen stets bei $\delta = 8.10, 7.60$ und 7.30 ± 0.10 . Sie sind in keinem Falle aufgespalten, was die symmetrische dreizählige Anbindung des Liganden belegt, auch wenn die dreizählige Symmetrie des Gesamtkomplexes durch die Coliganden X gebrochen wird.

Jeder der Coliganden X gibt eine typische Singulett-Resonanz im NMR-Spektrum, an Hand derer Identität und Reinheit der Substanzen überprüft werden konnten. Die geringe Signalauflösung im Lösungsmittel DMSO verhinderte eine Aufschlüsselung aller Multiplettstrukturen, und im Aromatenbereich traten regelmäßig Signalüberlagerungen ein. Die Lagen aller NMR-Signale der Coliganden X entsprechen grob denen der entsprechenden Natriumsalze von X oder denen einfacher Zn-X -Komplexe, vgl. Lit.^[10–15]. Zusammen mit den IR- und Strukturdaten ergibt sich so ein eindeutiges und einheitliches Bild der Konstitution der Komplexe.

Strukturbestimmung

Komplex **6a** fiel in röntgentauglichen Kristallen an und lieferte die repräsentative Molekülstruktur, deren Details mit Abb. 1 gegeben werden.

In der asymmetrischen Einheit liegen zwei unabhängige Einheiten von **6a** vor, deren Kationen durch ein Perchlorat-

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Signale für die Coliganden X in den neuen Komplexen (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, int. TMS)

Nr.	X	δ /J(Hz)
2a	N-AcGly	8.38/7.8(t,NH), 4.06/7.8(d,CH ₂), 1.97(s,CH ₃)
3a	N-AcHis	8.19/7.7(d,NH), 8.33/1.0(d,Im), 7.77/1.0(d,Im), 4.91(m,CH), 4.55(m,CH ₂), 1.92(s,CH ₃)
4a	N-AcCys	8.14/7.9(d,NH), 4.82(m,CH), 3.13(m,CH ₂), 2.36/8.4(t,SH), 1.93(s,CH ₃)
5a	Ac-Sal	8.15(m,Ph), 7.59(m,Ph), 7.26(m,Ph), 2.03(s,CH ₃)
5b	Ac-Sal	8.16(m,Ph), 7.67(m,Ph), 7.35(m,Ph), 2.01(s,CH ₃)
5c	Ac-Sal	8.20(m,Ph), 7.62(m,Ph), 7.32(m,Ph), 2.01(s,CH ₃)
6a	Sal	8.16(m,Ph), 7.58(m,Ph), 7.25(m,Ph)
7a	Oro	6.22(s,br,CH)
7b	Oro	a)
7c	Oro	6.23(s,CH)
8a	Fur	9.14(s,br,NH), 7.26(m,Ph), 7.10(s,NH ₂), 6.37(m,Furan), 6.24(m,Furan), 4.55(s,CH ₂)
8b	Fur	9.38(s,NH), 7.34(m,Ph), 7.10(s,NH ₂), 6.36(m,Furan), 6.22(m,Furan), 4.54(s,CH ₂)
8c	Fur	9.15(s,NH), 7.29(m,Ph), 7.10(s,NH ₂), 6.34(m,Furan), 6.21(m,Furan), 4.53(s,CH ₂)
9a	H ₂ O·MeCN	3.86(s,H ₂ O), 2.07(s,CH ₃)
10a	H ₂ O·PrCN	3.83(s,H ₂ O), 2.46/7.0(t,CH ₂), 1.57(m,CH ₂), 0.96/7.3(t,CH ₃)
11a	H ₂ O·p-MeOC ₆ H ₄ CHO	9.92(s,CHO), 7.91/8.8(d,Ph), 7.08/8.8(d,Ph), 3.92(s,CH ₃), 3.87(s,H ₂ O)
12a	H ₂ O·p-MeC ₆ H ₄ CHO	9.95(s,CHO), 7.79/8.0(d,Ph), 7.40/7.9(d,Ph), 3.85(s,H ₂ O), 2.39(s,CH ₃)

a) Unlöslich in DMSO.

Ion über Wasserstoffbrücken (jeweils zu einem Imidazol-NH) zusammengehalten werden. Bindungslängen und -winkel belegen, daß beide Komplex-Kationen sehr ähnlich gebaut sind. Charakteristische Abweichungen von der dreizähligen Symmetrie, am sichtbarsten in den Zn-N-Abständen, können auf die Gegenwart des Coliganden Salicylat und auf das Wasserstoffbrücken-Netzwerk zurückgeführt werden.

Die Koordinationsgeometrie am Zink-Ion ist sehr ähnlich derjenigen in den vorstehend beschriebenen Komplex-Kationen $[(\mathbf{1b}) \cdot \text{Zn-Cl}]^+$ und $[(\mathbf{1c}) \cdot \text{Zn-ONO}_2]^+$ ^[1]. Unter Vernachlässigung der schwachen Zn-N1-Wechselwirkung kann sie fast als tetraedrisch beschrieben werden. Die Zn-O-Abstände und die Linearität der O1-Zn-N1-Einheit belegen die einzählige Koordination des Salicylat-Liganden. Der Zn-O1-Abstand von $196\text{--}197\text{ pm}$ ist etwas kürzer als im einfachen Komplex $(\text{Sal})_2\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2$ (203 pm)^[16] und deutlich länger als in Tris(pyrazolyl)borat-Zink-Carboxylat-Komplexen (185 pm)^[17]. Er entspricht aber dem in $[\text{Tris}(2\text{-pyridylmethyl)amin} \cdot \text{Zn}]_3\text{CO}_3^{4+}$ (197 pm)^[18]. Dies macht klar, daß die Zn-O(Carboxylat)-Bindung deutlich auf die Koordinationsverhältnisse am Zink-

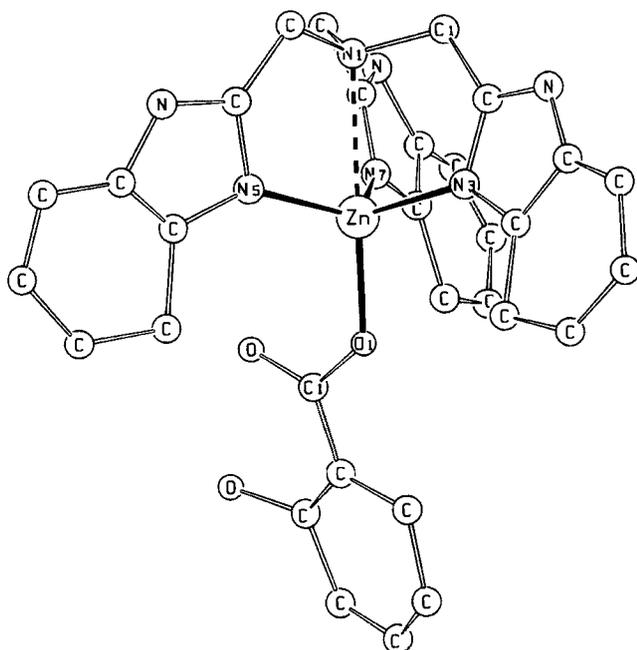


Abb. 1. Struktur des Komplex-Kations von **6a**. Ausgewählte Bindungslängen: Zn–O1 196.1(8)/196.7(10), Zn–O2 310.6(9)/308.3(9), Zn–N1 251.5(8)/250.7(14), Zn–N3 208.2(11)/211.7(12), Zn–N5 204.9(9)/201.9(9), Zn–N7 199.9(9)/191.7(14) pm. – Bindungswinkel: O1–Zn–N1 175.8(3)/175.2(4), O1–Zn–N3 105.3(4)/109.7(4), O1–Zn–N5 107.5(4)/109.1(4), O1–Zn–N7 103.0(4)/103.5(4)°

atom anspricht, mit Übereinstimmung bei gleichem Koordinationstyp (hier Zn(N–C–C)₃N).

Abb. 1 macht deutlich, daß im Komplex **6a** das „Substrat“ (hier Salicylat) nur sehr unzureichend in der dreizähligen hydrophoben Tasche des „aktiven Zentrums“ (hier der Ligand **1a**) versteckt ist. Zur Erhöhung der Inertheit ähnlicher Komplexe und zur sichtbarer Isolierung der „Substrate“ vom Reaktionsmedium ist es also erforderlich, unten an den Benzimidazolgruppen weitere Substituenten anzubringen. Die vorteilhafte Verwirklichung eines solchen Konzepts haben wir für die Tris(pyrazolyl)borat-Liganden schon vollzogen^[19]. Die sich hier andeutende Eignung auch der Tris(imidazolylmethyl)amin-Liganden für Substratumwandlungen am Zink-Zentrum gibt Anlaß, die Synthese derartig substituierter Liganden in Angriff zu nehmen.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und vom *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt. Frau D. Schoch half bei den präparativen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Die allgemeinen Arbeitstechniken^[15] und die Synthese der Liganden **1**^[1] waren wie beschrieben. Alle Coliganden X waren käuflich. Die analytische Charakterisierung aller farblosen neuen Komplexe enthält Tab. 2. Die Gegenwart von ClO₄⁻ in allen Verbindungen scheint nachteilig für die Qualität des C-Werts bei den Elementaranalysen zu sein.

2a: 124 mg (0.18 mmol) [**1a** · Zn–OH₂](ClO₄)₂ wurden in einer Mischung aus 20 ml Ethanol und 1 ml H₂O unter Rühren in der Siedehitze gelöst. Anschließend gab man eine Lösung von 24 mg (0.17 mmol) Natrium-*N*-acetylglycinat in 10 ml Ethanol zu. Hierbei fiel sofort ein farbloser Niederschlag aus. Nach Abkühlen auf

Raumtemp. wurde dieser mit wenig Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man isolierte 66 mg (55%) **2a** vom Schmp. 292°C (Zers.).

3a: Analog zur Synthese von **2a** aus 207 mg (0.30 mmol) [**1a** · Zn–OH₂](ClO₄)₂ und 62 mg (0.30 mmol) Natrium-*N*-acetylhistidinat. Man erhielt 106 mg (46%) **3a** vom Schmp. 274°C (Zers.).

4a: Analog zur Synthese von **2a** aus 145 mg (0.21 mmol) [**1a** · Zn–OH₂](ClO₄)₂ und 34 mg (0.20 mmol) Natrium-*N*-acetylcysteinat. Man erhielt 62 mg (43%) **4a** vom Schmp. 263°C (Zers.).

5a: Zu 500 mg (1.22 mmol) **1a** in 70 ml Ethanol wurden unter Rühren 248 mg (1.22 mmol) Natrium-*O*-acetylsalicylat^[20] in 70 ml Ethanol und 455 mg (1.22 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in 70 ml Ethanol gegeben. Es wurde 4 d gerührt, dann die Lösung i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und 5 d bei –25°C belassen. Die Mutterlauge wurde mit einer Spritze (Nadeltechnik) entfernt, und die Kristalle wurden mit wenig kaltem Methanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es verblieben 101 mg (11%) **5a** vom Schmp. 263°C.

5b: Wie **5a** aus 100 mg (0.22 mmol) **1b**, 44 mg (0.22 mmol) Natrium-*O*-acetylsalicylat und 83 mg (0.22 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 20 ml Ethanol. Ausb. 90 mg (51%) **5b** vom Schmp. 248°C.

5c: Wie **5a** aus 100 mg (0.22 mmol) **1c**, 29 mg (0.14 mmol) Natrium-*O*-acetylsalicylat und 54 mg (0.14 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 20 ml Ethanol. Ausb. 110 mg (72%) **5c** vom Schmp. 268°C.

6a: Wie **5a** aus 500 mg (1.22 mmol) **1a**, 196 mg (1.22 mmol) Natrium-salicylat und 455 mg (1.22 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 70 ml Methanol. Ausb. 107 mg (13%) **6a** vom Schmp. 248°C.

Natrium-orotat: Eine Suspension von 500 mg (2.87 mmol) Orotsäure in 5 ml H₂O wurde mit 235 mg (2.87 mmol) NaHCO₃ kräftig gerührt. Das Unlösliche wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der amorphe Rückstand wurde aus 100 ml Aceton umkristallisiert, wobei 501 mg (98%) NaOro vom Schmp. >300°C verblieben.

7a: Wie **5a** aus 100 mg (0.24 mmol) **1a**, 48 mg (0.24 mmol) NaOro und 91 mg (0.24 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 70 ml Dichlormethan/Methanol/Wasser (10:8:3) (CMW). Ausb. 43 mg (19%) **7a** vom Schmp. 278°C (Zers.).

7b: Wie **5a** aus 100 mg (0.22 mmol) **1b**, 40 mg (0.22 mmol) NaOro und 83 mg (0.22 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 20 ml CMW. Ausb. 39 mg (23%) **7b** vom Schmp. 258°C.

7c: Wie **5a** aus 100 mg (0.15 mmol) **1c**, 28 mg (0.14 mmol) NaOro und 54 mg (0.14 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O. Ausb. 43 mg (27%) **7c** vom Schmp. 276°C (Zers.).

Natrium-furosemid: Zu einer Lösung von 500 mg (1.51 mmol) Furosemid in 15 ml heißem Ethanol wurde unter kräftigem Rühren eine heiße Lösung von 60 mg (1.5 mmol) NaOH in 15 ml heißem Ethanol getropft. Die farblose Lösung wurde 10 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingengt. Nach Umkristallisieren aus Essigsäure-ethylester verblieben 410 mg (76%) NaFur vom Schmp. 208°C.

8a: Wie **5a** aus 100 mg (0.24 mmol) **1a**, 86 mg (0.24 mmol) NaFur und 91 mg (0.24 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 70 ml CMW. Ausb. 86 mg (33%) **8a** vom Schmp. 212°C (Zers.).

8b: Wie **5a** aus 100 mg (0.22 mmol) **1b**, 78 mg (0.22 mmol) NaFur und 83 mg (0.22 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 30 ml CMW. Ausb. 126 mg (53%) **8b** vom Schmp. 208°C (Zers.).

8c: Wie **5a** aus 100 mg (0.15 mmol) **1c**, 51 mg (0.14 mmol) NaFur und 54 mg (0.14 mmol) Zn(ClO₄)₂ · 6 H₂O in jeweils 20 ml CMW. Ausb. 38 mg (20%) **8c** vom Schmp. 258°C (Zers.).

9a: 173 mg (0.25 mmol) [**1a** · Zn–OH₂](ClO₄)₂ wurden in einer Mischung aus 20 ml Ethanol und 1 ml H₂O unter Rühren in der

Siedehitze gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Acetonitril ließ man noch 30 min bei 60°C rühren. Nach Abkühlen fiel ein farbloser Niederschlag aus, der mit wenig kaltem Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet wurde. Man erhielt 147 mg (81%) **9a** vom Schmp. 291°C (Zers.).

10a: Analog zu **9a** aus 180 mg (0.26 mmol) $[1a \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ und 5 ml Butyronitril. Ausb. 189 mg (83%) **10a** vom Schmp. 292°C (Zers.).

11a: 207 mg (0.30 mmol) $[1a \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ wurden in einer Mischung aus 20 ml Ethanol und 1 ml H₂O unter Rühren in der Siedehitze gelöst. Nach Zugabe von 408 mg (3.00 mmol) *p*-Anisaldehyd ließ man die Reaktionsmischung noch 1 h bei 60°C rühren. Nach Erkalten fiel ein farbloser Niederschlag aus, der mit wenig kaltem Ethanol gewaschen und durch Überleiten von gasförmigem Stickstoff getrocknet wurde. Man erhielt 190 mg (78%) **11a** vom Schmp. 292°C (Zers.).

Tab. 2. Charakterisierung der neuen Komplexe

Nr.	Summenformel (Molmasse)	C	H	N	Zn
2a	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₈ O ₇ Zn (688.4)	Ber.: 48.85 Gef.: 47.69	3.95 4.11	16.28 15.66	9.50 9.17
3a	C ₃₂ H ₃₁ ClN ₁₀ O ₇ Zn (768.5)	Ber.: 50.01 Gef.: 48.67	4.07 3.85	18.23 18.15	8.51 8.09
4a	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₈ O ₇ SZn (720.5)	Ber.: 46.68 Gef.: 45.89	3.78 3.71	15.55 14.96	9.07 8.78
5a	C ₃₃ H ₂₈ ClN ₇ O ₈ Zn (751.5)	Ber.: 52.74 Gef.: 51.12	3.76 3.75	13.05 13.83	8.70 8.79
5b	C ₃₆ H ₃₄ ClN ₇ O ₈ Zn (793.6)	Ber.: 54.49 Gef.: 49.31	4.32 3.95	12.36 12.27	8.24 7.91
5c	C ₅₄ H ₄₆ ClN ₇ O ₈ Zn (1021.9)	Ber.: 63.47 Gef.: 62.45	4.54 4.37	9.60 9.92	6.40 6.38
6a	C ₃₁ H ₂₆ ClN ₇ O ₇ Zn (709.4)	Ber.: 52.49 Gef.: 49.59	3.69 3.58	13.82 12.64	9.22 8.99
7a	C ₂₉ H ₂₄ Cl ₂ N ₉ O ₈ Zn·2CH ₂ Cl ₂ (727.5+169.8)	Ber.: 41.50 Gef.: 40.12	3.15 3.15	14.05 13.55	7.29 7.19
7b	C ₃₂ H ₃₀ Cl ₂ N ₉ O ₈ Zn·H ₂ O (751.5+18.0)	Ber.: 48.81 Gef.: 48.75	4.10 4.07	16.01 16.99	8.50 8.47
7c	C ₅₀ H ₄₂ Cl ₂ N ₉ O ₈ Zn·2CH ₃ OH (997.8+64.1)	Ber.: 58.82 Gef.: 58.23	4.75 4.98	11.87 12.01	6.16 6.04
8a	C ₃₆ H ₃₁ Cl ₂ N ₉ O ₉ SZn·2CH ₂ Cl ₂ (902.1+169.8)	Ber.: 42.58 Gef.: 41.16	3.29 3.15	11.76 11.59	6.10 6.19
8b	C ₃₉ H ₃₇ Cl ₂ N ₉ O ₉ SZn·CH ₂ Cl ₂ (1029.0+84.9)	Ber.: 44.20 Gef.: 44.19	3.71 3.51	11.32 11.86	5.87 5.61
8c	C ₅₅ H ₄₁ Cl ₂ N ₉ O ₉ SZn·2CH ₃ OH (1108.4+64.1)	Ber.: 58.39 Gef.: 57.17	4.21 4.17	10.75 10.52	5.58 5.63
9a	C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ N ₈ O ₉ Zn (730.8)	Ber.: 42.73 Gef.: 42.36	3.59 3.74	15.33 15.11	8.95 8.68
10a	C ₂₈ H ₃₀ Cl ₂ N ₈ O ₉ Zn (758.9)	Ber.: 44.31 Gef.: 44.15	3.98 3.67	14.77 14.49	8.62 8.43
11a	C ₃₂ H ₃₁ Cl ₂ N ₇ O ₁₁ Zn (825.9)	Ber.: 46.54 Gef.: 46.68	3.78 3.61	11.87 11.27	7.92 8.23
12a	C ₃₂ H ₃₁ Cl ₂ N ₇ O ₁₀ Zn (809.9)	Ber.: 47.46 Gef.: 48.21	3.86 3.72	12.11 12.52	8.07 7.78

12a: Wie **11a** aus 207 mg (0.30 mmol) $[1a \cdot Zn-OH_2](ClO_4)_2$ und 320 mg (3.0 mmol) *p*-Tolualdehyd. Ausb. 182 mg (76%) **12a** vom Schmp. 292°C (Zers.).

Strukturbestimmung^[21]: Kristalle von **6a** wurden aus Methanol erhalten: C₃₁H₂₆ClN₇O₇Zn, Molmasse 709.4, Kristallgröße 0.3 × 0.3 × 0.1 mm, Raumgruppe *P* $\bar{1}$, *Z* = 2, *a* = 999.5(1), *b* = 1240.5(4), *c* = 1394.4(4) pm, α = 99.70(3), β = 99.00(1), γ = 111.01(2)°, *V* = 1546.1(7) Å³, *d*_{ber.} = 1.52, *d*_{gef.} = 1.53 g cm⁻³, μ = 9.6 cm⁻¹, 2 θ -Bereich 2–44°, *hkl*-Bereich $\pm h, \pm k, \pm l$, 5160 unabhängige Reflexe mit *I* ≥ 3 σ (*I*), 437 Variable, *R* = 0.067, Restelektronendichte-Maxima + 1.2 und –1.3 e/Å³. Die Datensätze wurden mit einem Nonius CAD4-Diffraktometer mit Mo-*K*_α-Strahlung und der $\omega/2\theta$ -Technik erhalten. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und nach empirischer Absorptionskorrektur^[22] teilweise anisotrop (Zn, Cl, O) verfeinert. Wasserstoffatome wurden mit fixem C–H-Abstand von 96 pm und gemeinsamem isotropen Temperaturfaktor einbezogen. Zu den Berechnungen diente das SHELX-Programmsystem^[23], die Abbildungen wurden mit SCHAKAL^[24] erstellt.

[1] R. Gregorzik, U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2117–2122, voranstehend.

[2] *Zinc Enzymes* (Hrsg.: I. Bertini, C. Luchinat, W. Maret, M. Zeppezaner), Birkhäuser, Boston, **1986**.

[3] G. B. Deacon, R. J. Phillips, *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *33*, 227–250.

[4] R. Alsfasser, A. K. Powell, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 685–695.

[5] M. Ruf, H. Vahrenkamp, unveröffentlicht.

[6] J. J. Chen, M. E. Jones, *Arch. Biochem. Biophys.* **1976**, *176*, 82–90.

[7] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 5. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim, **1987**.

[8] J. E. Coleman, *Ann. Rev. Pharmacol.* **1975**, *15*, 221–242.

[9] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4676–4677.

[10] I. Mutikainen, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *136*, 155–158; J. Bach, O. Kumberger, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2267–2271.

[11] V. Hondrellis, T. Kabanos, S. P. Perlepes, J. M. Tsangaris, *Molnash. Chem.* **1988**, *119*, 1091–1101.

[12] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Z. Naturforsch.*, im Druck.

[13] A. Meißner, P. Gockel, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1235–1241.

[14] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Bull. Polish Acad. Sci.*, im Druck.

[15] M. Förster, R. Burth, A. K. Powell, T. Eiche, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2643–2648.

[16] H. P. Klug, L. E. Alexander, G. G. Sumner, *Acta Crystallogr.* **1958**, *11*, 41–46.

[17] R. Alsfasser, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 703–710; U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *ibid* in Vorbereitung; R. Han, I. B. Gorell, A. Looney, G. Parkin *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 717–719.

[18] K. D. Karlin, N. N. Murthy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1236–1238.

[19] M. Ruf, K. Weis, H. Vahrenkamp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 135–136.

[20] O. Gerngroß, *Liebigs Ann. Chem.* **1878**, *142*, 240–241.

[21] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-380050, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[22] N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **1983**, *39*, 158–166.

[23] *SHELXS* und *SHELXL*, G. M. Sheldrick, Universität Göttingen.

[24] *SCHAKAL*, E. Keller, Universität Freiburg.