

Synthese und Struktur des Zink(L-aspartat)chlorids, Zn(L-AspH)Cl

Hubert Schmidbaur^{a,*}, Ina Bach^a, Jürgen Riede^a, Gerhard Müller^a, Joachim Helbig^b und Günther Hopf^b

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München^a,
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Wissenschaftliche Abteilung der Verla-Pharm GmbH & Co KG^b,
D-8132 Tutzing

Eingegangen am 13. Januar 1987

Synthesis and Structure of Zinc L-Aspartate Chloride, Zn(L-AspH)Cl

The reaction of ZnO or ZnCO₃ with L-aspartic acid yields zinc di(L-aspartate), wherein aspartic acid (L-AspH₂) functions as a monobasic acid: Zn(L-AspH)₂. This precursor reacts with one equivalent of ZnCl₂ in aqueous solution at pH = 4.25 to give the title compound Zn(L-AspH)Cl, which contains no water of crystallisation (solubility: 12.8% [w/w] at 22°C). The X-ray structure analysis shows the zinc atoms to be tetrahedrally surrounded by a chloride ion and three oxygen atoms of carboxylate groups originating from three different L-AspH anions. This constitution is fundamentally different from that of the magnesium analogue, but also of the corresponding halide-free aspartates and glutamates of zinc and cadmium. The results may be of some significance for pharmacological cooperativity phenomena (chloride/aspartate) in metal complexation.

Die Metallkomplexe von Asparagin- und Glutaminsäure waren mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchungen, da sie einerseits Modelle für die Wechselwirkung zwischen Metall-Ionen und Peptiden darstellen und andererseits für die Chemotherapie von unmittelbarer Bedeutung sind¹⁾. Die beiden trifunktionellen Aminodicarbonsäuren treten an Metallen in mannigfaltigen Koordinationsformen auf, doch konnten die in Lösung oder im festen Zustand tatsächlich vorliegenden Konfigurationen nur selten mit Sicherheit geklärt werden^{2,3)}.

In stark alkalischer Lösung fungieren Aspartat- bzw. Glutamat-Dianionen im Extremfall als Tripod-Liganden, wofür erst kürzlich mit Magnesium als Zentralatom ein neues Beispiel gefunden wurde⁴⁾. Bei Zink und Cobalt war eine vergleichbare Struktur schon früher festgestellt worden, doch gibt es deutliche Unterschiede in der Verknüpfung der Oktaeder-Einheiten im festen Zustand^{2,5)}. Schon im entsprechenden Zink-glutamat tritt das OCOC-NH₂CH₂CH₂COO-Gegenion nur noch zweizählig gebunden auf⁶⁾, und diese Koordinationsform herrscht auch bei den Cadmium-Analogen vor⁷⁾.

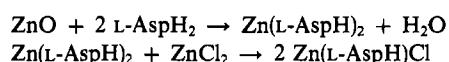
In neutraler oder schwach saurer/alkalischer Lösung, und damit in dem biochemisch bzw. für die Chemotherapie mit Metall-Chelaten relevanten Medium (Verdauungstrakt, Niere, Blut), liegen die Aspartat- und Glutamat-Liganden als Monoanionen vor und zeigen damit zwangsläufig völlig verändertes Koordinationsverhalten. Bei gleichzeitiger Präsenz von weiteren Gegenionen können zudem Mischkomplexe auftreten. Im Fall des *Magnesiums* wird beispielsweise ein therapeutisch besonders effizientes Chlorid-Aspartat Mg(AspH)Cl · 3 H₂O gebildet^{4,8)}.

Um auch beim Zink diese neue Klasse der Halogenid-Aspartate/Glutamate nicht unberücksichtigt zu lassen, wurde die Synthese eines definierten Zink-chlorid-aspartats Zn(AspH)Cl aus einem neutralen wässrigen Medium unternommen, in dem sowohl Cl⁻ als

auch AspH⁻ mit den Wassermolekülen um das Zentralatom konkurrieren. Die Koordinationszahl am Zn²⁺ ist bekanntlich besonders variablenfähig, und es muß neben der oktaedrischen Hexakoordination vor allem auch mit der tetraedrischen Vierfachkoordination gerechnet werden. Sogar stark irreguläre Penta-koordination wurde beobachtet⁹⁾.

Ergebnisse

Die Umsetzung von ZnO oder ZnCO₃ mit L-Asparaginsäure in heißem Wasser liefert eine Lösung von Zink-di(L-aspartat), in dem die Asparaginsäure (L-AspH₂) als einbasige Säure auftritt: Zn(L-AspH)₂. Auf Zusatz äquimolarer Mengen von ZnCl₂ bildet sich daraus die Titelverbindung Zn(L-AspH)Cl. Die Lösung soll einen pH-Wert von 4.25 aufweisen. Das Produkt hat unter diesen Bedingungen bei 22°C eine Löslichkeit von 12.8 Gew.-% in Wasser. Wird diese Grenzkonzentration überschritten, so tritt langsam Kristallisation ein. Durch Einengen der Mutterlauge kann die Ausbeute auf fast 100% gesteigert werden. Das sich in großen durchsichtigen Stäbchen abscheidende Material ist kristallwasserfrei und nur unter Zersetzung schmelzbar. Pulveriges Produkt wird durch vollständiges Eindampfen oder durch Sprühtrocknen erhalten.



Die Strukturbestimmung (Tab. 1, 2) an Einkristallen bestätigte die analytische Zusammensetzung Zn(L-AspH)Cl, zeigte aber, daß die Verbindung im Kristall nicht in Form isolierter Komplex-Einheiten, sondern als Koordinationspolymeres vorliegt (Abb. 1). Die L-Aspartat-Anionen (AspH⁻) sind über drei ihrer vier Sauerstoffatome an drei verschiedene Zinkatome koordiniert. Das verbleibende saure Wasserstoffatom ist am Stickstoffatom gebunden, so daß L-AspH⁻ als [-OCOC*H(N⁺H₃)CH₂COO⁻] vorliegt. Hierin zeigt sich ein grundlegender Unterschied zur Funktionalität in dem aus basischem Medium erhaltenen Zn(L-Asp)(H₂O)₂ · H₂O, bei dem auch die hier nicht protonierte Aminofunktion an das Metall koordiniert ist⁵⁾.

Zusätzlich zum Rahmen des Koordinationspolymeren aus Zn-O-Donor-Bindungen werden schwache intermolekulare H-Brücken ausgebildet, an denen sämtliche Ammonium-Wasserstoffatome teilnehmen. Als H-Brücken-Partner fungieren erwartungsgemäß Cl-Atome sowie die koordinierten Carboxylat-Sauerstoffatome O₂ und O₃. Interessanterweise nimmt jedoch das nichtkomplexierte O₁ auch nicht an diesem intermolekularen H-Brücken-Netzwerk teil. Chlorid-Ammonium-Kontakte werden auch für das bisher strukturanalytisch nicht aufgeklärte Mg(L-AspH)Cl · 3 H₂O postuliert^{4,8)}.

Überraschendstes Ergebnis der Strukturbestimmung von Zn(L-AspH)Cl ist jedoch die niedrige Koordinationszahl von 4 am Zinkatom, die bisher mit Aminosäure-Liganden nicht beobachtet worden ist. Das Zn²⁺-Ion ist, wie erwähnt, an drei Sauerstoffatome (von drei verschiedenen Aspartat-Resten) gebunden und besitzt als

weiteren Liganden lediglich das Chlorid-Ion. Die Geometrie der ersten Koordinationssphäre ist deutlich verzerrt tetraedrisch. Erwartungsgemäß sind die Zn—O-Abstände geringfügig kürzer als bei den Aminosäure-Zink-Komplexen mit höheren Koordinations-

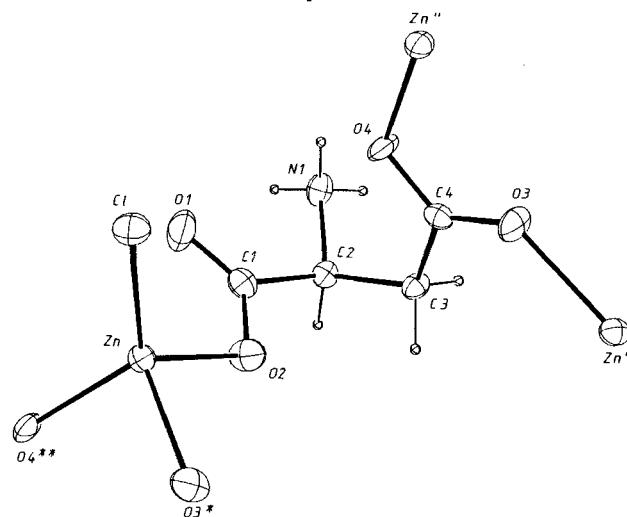


Abb. 1. Ausschnitt aus der Kristallstruktur von $\text{Zn}(\text{AspH})\text{Cl}$ (ORTEP, Schwingungsellipsoide 50%, H-Atome mit willkürlichen Radien). Jedes Zn-Atom verknüpft drei Aminosäuren, von zweien ist jeweils nur das koordinierende O-Atom gezeichnet

Tab. 1. Fraktionelle Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren von $\text{Zn}(\text{AspH})\text{Cl}$ ($U_{\text{eq}} = (U_1 U_2 U_3)^{1/3}$, wobei U_i = die Eigenwerte der U_{ij} -Matrix sind)

ATOM	X/A	Y/B	Z/C	$U(\text{eq})$
ZN	0.8215(1)	0.1498(1)	0.9408(1)	0.017
CL	0.7202(1)	0.2588(1)	0.7548(1)	0.023
O1	0.5958(3)	-0.0992(3)	0.9293(4)	0.030
O2	0.8348(3)	-0.0763(3)	0.9368(3)	0.024
O3	0.9499(3)	-0.2944(3)	0.5589(3)	0.022
O4	0.7136(3)	-0.2309(4)	0.6257(3)	0.018
N1	0.5996(4)	-0.3991(4)	0.8555(4)	0.020
C1	0.7251(4)	-0.1527(5)	0.9217(4)	0.018
C2	0.7521(5)	-0.3283(5)	0.8951(4)	0.016
C3	0.8783(4)	-0.3586(6)	0.7885(4)	0.016
C4	0.8473(4)	-0.2899(4)	0.6494(4)	0.016

Tab. 2. Ausgewählte Abstände (Å) und Winkel (°) in der Struktur von $\text{Zn}(\text{AspH})\text{Cl}$

Zn—Cl	2.225(1)	C1—C2	1.544(6)
Zn—O2	1.957(3)	C2—N1	1.490(5)
Zn—O3*	2.013(3)	C2—C3	1.525(5)
Zn—O4**	1.965(3)	C3—C4	1.508(5)
C1—O1	1.200(5)	C4—O3	1.249(4)
C1—O2	1.296(4)	C4—O4	1.273(4)
O2—Zn—Cl	117.1(1)	O3*—Zn—O4**	93.6(2)
O2—Zn—O3*	95.4(2)	Zn—O2—C1	112.2(2)
O2—Zn—O4**	113.0(2)	Zn—O3*—C4*	133.6(2)
Cl—Zn—O3*	106.3(1)	Zn—O4**—C4*	116.5(2)
Cl—Zn—O4**	123.3(1)		
O3*:2 \ x, 0.5 + y, 1.5 \ z.			
O4**:1.5 \ x, \ y, 0.5 + z.			

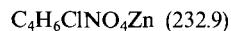
zahlen, z.B. in $\text{Zn}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})_2^6$ (Pentakoordination) und $\text{Zn}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}^5$ (Hexakoordination). Bemerkenswerterweise wird eine mit kürzer werdenden Zn—O-Bindungslängen einhergehende zunehmende Aufweitung der entsprechenden C—O-Abstände beobachtet (Tab. 2), während das unkomplexierte O-Atom O1 dementsprechend den kürzesten C—O-Abstand aufweist.

Diese Strukturmerkmale zeigen, daß das Chlorid-Ion mit den Wassermolekülen erfolgreich um eine Koordinationsstelle am Zinkatom zu konkurrieren vermag. Durch die Koordination des Cl^- wird offenbar auch die Tendenz zur Anlagerung von Hydratwasser so weit verringert, daß eine Ausweitung der Koordinationssphäre unterbleibt. In den Cl-freien Verbindungen $\text{Zn}(\text{Asp})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{Zn}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})_2$ dagegen besitzt das Zinkatom die Koordinationszahlen 6 bzw. 5^{3,6}.

Dieser Befund ist insofern bedeutungsvoll, als er darauf hinweist, daß das Koordinationsverhalten des Zinks durch die Gegenwart von Chlorid-Ionen einschneidend verändert wird. Dieser Gesichtspunkt ist möglicherweise auch für die Wechselwirkung eines Metalls mit Peptiden in biochemischen Systemen von Interesse, da er Kooperationseffekte $\text{Zn}^{2+}/\text{AspH}^-$, Cl^- nahelegt, was in Anbetracht der Allgegenwart von Halogenid-Ionen in Körperflüssigkeiten erhebliche Konsequenzen haben kann.

Experimenteller Teil

Darstellung von $\text{Zn}(\text{L-AspH})\text{Cl}$: Zu einer auf 60°C erwärmten Suspension von 46.4 g L-Asparaginsäure (0.349 mol) in 100 ml Wasser werden 14.2 g Zinkoxid (0.174 mol) portionsweise unter Rühren zugesetzt. Die schwach exotherme Reaktion liefert eine trübe Mischung, die beim anschließenden Erhitzen auf 90°C zu einer klaren Lösung wird. Nach Verdünnen auf 150 ml wird bei 40–50°C die Lösung von 23.8 g ZnCl_2 (0.175 mol) in 45 ml Wasser zugegeben. Die erhaltene Lösung wird im Bedarfsfall (falls Trübungen auftreten) rasch filtriert und dann bei 10°C stehengelassen. Nach wenigen Tagen bilden sich, bevorzugt an angerauhten Glasflächen oder nach Zusatz von Impfkristallen, große Kristalle des Produkts. Die Löslichkeit in Wasser wurde zu 12.8 Gew-% (0.55 mol l⁻¹) bei 22°C und pH = 4.25 bestimmt. Nach Filtration liefert weiteres Einengen des Filtrats eine fast quantitative Ausbeute (80.0 g, 98.4%).



Ber. C 20.63 H 2.60 Cl 15.22 N 6.01 Zn 28.07

Gef. C 20.66 H 2.62 Cl 14.72 N 6.13 Zn 27.46

Röntgenstrukturanalyse: Enraf-Nonius-CAD4-Diffraktometer, Mo- K_α -Strahlung, $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$, Graphit-Monochromator, 22°C. Kristalldaten: $\text{C}_4\text{H}_6\text{ClNO}_4\text{Zn}$, $M_r = 232.9$, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 8.556(1)$, $b = 8.566(1)$, $c = 9.804(1) \text{ \AA}$, $d_{\text{ber}} = 2.153 \text{ g cm}^{-3}$ für $Z = 4$, $\mu = 38.4 \text{ cm}^{-1}$, $F(000) = 464$. Von 1453 gemessenen Reflexen verblieben nach Lp-Korrektur und Mitteln äquivalenter Daten ($R_{\text{int}} = 0.01$) 1272 unabhängige Strukturfaktoren, von denen 1244 mit $F_o \geq 4.0 \sigma(F_o)$ als signifikant eingestuft und für alle weiteren Rechnungen verwendet wurden (Θ - Θ -scan, $\Delta\omega = 0.9 + 0.35 \tan\Theta$, $(\sin\Theta/\lambda)_{\text{max}} = 0.593$, hkl -Bereich: +10, +10, +11 und Friedel-Reflexe). Die Daten wurden empirisch für Absorptionseffekte und linear-isotrop für eine Abnahme von 1.1% der Intensität dreier periodisch gemessener Standardreflexe korrigiert. Die Struktur wurde durch automatische Patterson-Methoden gelöst, die die Lagen der Schweratome sowie einiger O-Atome ergaben (SHELXS-86¹⁰). Die Verfeinerung von 119 Parametern konvergierte bei $R = 0.021$, $R_w = 0.026$, $w = 1/\sigma^2(F_o)$ (anisotrop, H2 isotrop und Ortskoordinaten der restlichen H-Atome, SHELX-76¹¹). Restelektronendichte: +0.63/-0.84 e/ \AA^3 . Enantiopol-Verfeinerung nach Flack¹²: $x = 0.01(2)$. Vollständige Parameter- und Strukturfaktorenlisten wurden hinterlegt¹³.

CAS-Registry-Nummern

Zn(L-AspH)Cl: 92416-18-7

- ¹⁾ C. A. Evans, R. Guerremont, D. L. Rabenstein, in *Metal Ions in Biological Systems* (H. Sigel, Hrsg.), Vol. 9, S. 41 ff., Marcel Dekker Inc., New York 1979.
- ²⁾ T. Doyne, *Adv. Protein Chem.* **22** (1966) 600.
- ³⁾ H. C. Freeman, in *Inorganic Biochemistry* (J. Eichhorn, Hrsg.), Vol. 1, S. 129 ff., Elsevier, Amsterdam 1973.
- ⁴⁾ H. Schmidbaur, G. Müller, J. Riede, J. Helbig, M. Manninger, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1014; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1013.
- ⁵⁾ T. Doyne, R. Pepinsky, T. Watanabe, *Acta Crystallogr.* **10** (1957) 438.
- ⁶⁾ C. Gramaccioli, *Acta Crystallogr.* **21** (1966) 600.
- ⁷⁾ R. J. Flook, H. C. Freeman, C. J. Moove, M. L. Scudden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 753; H. Soylu, D. Ülkü, J. C. Morrow, *Z. Kristallogr., Kristallgeom., Kristallphys., Kristall-* *chem.* **140** (1974) 281; R. J. Flook, H. C. Freeman, M. L. Scudden, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **33** (1977) 801.
- ⁸⁾ Verla-Pharm GmbH & Co KG (F. Fischer, J. Helbig, E. Jaeger, E. Wünsch, Erf.) D.B.P. 2228101 (9. Nov. 1978) [Chem. Abstr. **80** (1974) 96355 v].
- ⁹⁾ B. L. Vallee, in *Transition Metal Chemistry* (A. Müller, E. Diemann, Hrsg.), S. 173 ff., Verlag Chemie, Weinheim 1981.
- ¹⁰⁾ G. M. Sheldrick, in *Crystallographic Computing*, 3 (G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard, Hrsg.), S. 175 ff., Oxford Univ. Press 1985.
- ¹¹⁾ G. M. Sheldrick, *SHELX-76. Program for Crystal Structure Determination*, Univ. of Cambridge, England, 1976.
- ¹²⁾ H. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **39** (1983) 876.
- ¹³⁾ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerforschung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52323, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[7/87]