

Zinkkomplexe von Sulfonamiden

Zinc Complexes of Sulfonamides

Uwe Hartmann, Heinrich Vahrenkamp*

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

Herrn Prof. Dr. H. Schmidbaur zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **49b**, 1725–1730 (1994); eingegangen am 11. Mai 1994

Zinc Complexes, Sulfonamide Ligands, Structure

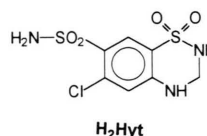
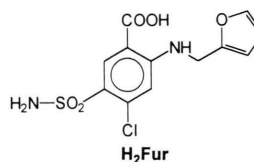
The diuretic sulfonamides furosemid (H_2Fur) and hydrochlorothiazid (H_2Hyt) were used as ligands in zinc complexes. Spectroscopic data indicate that in $[(HFur)Zn(H_2O)_2]ClO_4$ and $(HFur)_2Zn$ the furosemid ligand is bound to zinc *via* its carboxylate and amine functions while $(Fur)Zn(NH_3)_2$ is a coordination polymer with Zn-carboxylate and Zn-sulfonimide coordination. A structure determination shows $(Hyt)Zn(NH_3)_2$ to be a coordination polymer as well, with both deprotonated sulfonamide functions forming Zn–N bonds.

Die Sulfonamide stehen als Medikamente in Beziehung mit den zinkhaltigen Spezies im menschlichen Organismus. Sie bewirken eine erhöhte Zinkausschüttung mit dem Harn, und ihre diuretische Wirkung beruht u. a. auf der Inhibierung des Zinkenzym Carboanhydrase in den Nieren [1–3]. Das bestuntersuchte Beispiel hierfür ist das Acetazolamid, für welches die Struktur des Enzym-Inhibitor-Komplexes bestimmt wurde [4], die ebenso wie diejenige eines einfachen Zink-Acetazolamid-Komplexes [5] eine Zn–N(Sulfonamid)-Bindung aufweist.

Die meisten medizinisch verwendeten Sulfonamide besitzen weitere funktionelle Gruppen mit Donorcharakter im Molekül, und die Inhibierung der Carboanhydrase ist nicht die einzige Ursache diuretischer Effekte. Mit Bezug auf das Zink bedeutet dies, daß biologisch-medizinische Wirkungen der Sulfonamide durch verschiedene oder ganz ohne Zink-Sulfonamid-Wechselwirkungen zustande kommen können. Während letzteres außerhalb unseres Interessenbereichs liegt, wurde ersteres, speziell von Borrás *et al.*, schon an einigen Metall-Sulfonamid-Komplexen belegt [6–9].

Da die medizinisch erkennbaren Metall-Sulfonamid-Wechselwirkungen sich praktisch nur auf das Zink beschränken, waren wir bemüht, weiteres

Material über einfache Zink-Sulfonamid-Komplexe, wenn möglich in Form von Strukturdaten, beizusteuern. Für die vorliegende Studie wählten wir dazu die Medikamente Furosemid (H_2Fur) und Hydrochlorothiazid (H_2Hyt) aus, die jeweils mindestens drei potentielle Donorfunktionen anbieten. Die diuretische Wirkung des Furosemids beruht auf der Hemmung des Elektrolyttransports in der Henle'schen Schleife in der Niere [10]. Mit Bezug auf die Komplexeigenschaften des Furosemids sind dessen pK_a -Werte und einige Metallkomplex-Stabilitätskonstanten schon bestimmt worden [11, 12]. Das Hydrochlorothiazid, das als Langzeitdiuretikum eingesetzt wird [13], inhibiert wie das Acetazolamid die Carboanhydrase [2]. Die pK_a -Werte von Hydrochlorothiazid sind bekannt [14], die Komplexchemie dieses Sulfonamids ist aber noch unterentwickelt.



* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Vahrenkamp.

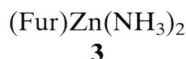
Umsetzungen

Als Zinkkomplex des Furosemids war von Tsangaris schon die Verbindung $(\text{HFur})_2\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2$ durch Umsetzung mit ZnCl_2 erhalten und spektroskopisch charakterisiert worden [15]. In der Hoffnung, kristallines Material zu erhalten, setzten wir Furosemid oder sein Natriumsalz mit weiteren Zinkverbindungen um. Keine der erhaltenen Verbindungen fiel jedoch in Form von röntgentauglichen Einkristallen an, so daß sie ebenfalls spektroskopisch identifiziert werden mußten.

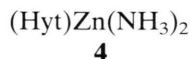
Das Salz NaHFur war das geeignete Reagenz, um Komplexe des einfach deprotonierten Furosemids zu gewinnen. Mit Zinkperchlorat bildete sich in polaren Lösungsmitteln der 1:1-Komplex **1**, der schon durch seine Zusammensetzung erkennen läßt, daß in ihm das Furosemid über mindestens zwei Donorfunktionen an das Zink gebunden ist. Gleiches gilt für den 2:1-Komplex **2**, der sich mit $\text{Zn}(\text{Pyridin})_2\text{Cl}_2$ in Aceton bildete.



Wurde Furosemid dagegen mit Zinkperchlorat in wäßriger Ammoniaklösung umgesetzt, so trat zweifache Deprotonierung ein. Aus der Lösung schied sich in mikrokristalliner Form der Komplex **3** ab, bei dem sich wieder aus der 1:1-Stöchiometrie ableiten läßt, daß im Furosemid zwei Donorfunktionen aktiv sind.

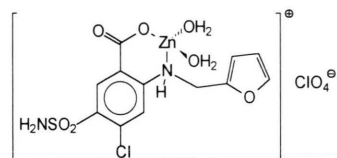


Auch bei den Umsetzungen des Hydrochlorothiazids war es vorteilhaft, Ammoniak zur Deprotonierung zu verwenden. So ließ sich das Zink als Ammoniakkomplex in Lösung halten und die Bildung uneinheitlicher Niederschläge vermeiden. Mit Zinkperchlorat entstand so der Komplex **4** in kristalliner Form. Die Gewinnung von Komplexen des einfach deprotonierten Hydrochlorothiazids analog zu **1** und **2** gelang nicht.



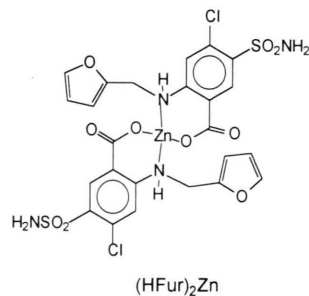
Konstitutionsermittlung

Aus den Spektren der Komplexe **1–3** (Details siehe exp. Teil) ließen sich Strukturvorschläge ableiten. So zeigen die IR-Daten von **1** die Perchloratbande bei 1108 cm^{-1} und weisen die zinkhaltige Spezies in **1** damit als Kation aus. Lage und Abstand der beiden Carboxylat-CO-Schwingungsbanden (1612 und 1383 cm^{-1}) weisen auf eine einzählige Koordination des Furosemid-Anions über die Carboxylat-Funktion hin [16]. Eine Anbindung der Sulfonamidfunktion an das Zinkion kann ausgeschlossen werden, weil die SO-Schwingungsbanden im Vergleich zu denen des Natrium-Furosemids [15] nicht verschoben sind. Gleiches gilt beim NMR-Vergleich für die Sulfonamid- ^1H -NMR-Signale. Das ^1H -NMR-Signal der sekundären Aminfunktion ist dagegen in **1** (9,10 ppm) um 0,5 ppm gegenüber dem von Natrium-Furosemid [15] zu tiefem Feld verschoben, woraus sich eindeutig [17] die Koordination dieser Funktion an das Zink ergibt. Die Daten sind so mit folgender Konstitution in Übereinstimmung:



$[(\text{HFur})\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{ClO}_4$

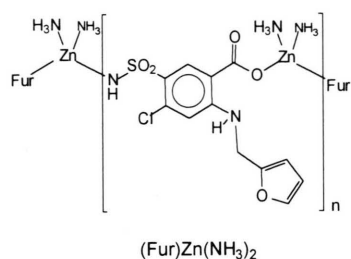
Die IR- und ^1H -NMR-Daten von **2** sind denen von **1** sehr ähnlich, bis auf das Fehlen der Wasser- und Perchlorat-Banden im IR-Spektrum. Der nachfolgende Konstitutionsvorschlag entspricht daher dem für **1**. Der in Gegenwart von Wasser von Tsangaris erhaltene Komplex $(\text{HFur})_2\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2$ [15] ist spektroskopisch ebenfalls eng mit **2** verwandt, so daß von einer vergleichbaren Anbindung des Furosemids als Sechsring-Chelatligand ausgegangen werden kann.



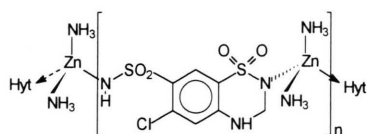
$(\text{HFur})_2\text{Zn}$

Für die Verbindung **3** ergibt sich aus den Carboxylat-IR-Banden (1611 und 1373 cm^{-1}) wieder die

einähnliche Koordination der Carboxylat-Funktion. Im Vergleich zu **1**, **2** und Natrium-Furosemid sind in **3** auch die SO-Valenzschwingungsbanden (1299 und 1147 cm^{-1}) zu kleineren Wellenzahlen verschoben. Dies zusammen mit der extremen Verschiebung des Sulfonamid-NH- ^1H -NMR-Signals auf $3,86\text{ ppm}$ wird so gedeutet, daß in **3** auch die deprotonierte Sulfonamid-Funktion an das Zink koordiniert ist. Die Tieffeldverschiebung des ^1H -NMR-Signals der sekundären Aminfunktion ist geringer als in **1** und **2** und nicht mehr sicher mit einer Zinkkoordination dieser Funktion zu interpretieren. Die Schwerlöslichkeit von **3** und die für eine Chelatisierung ungeeignete Stellung der Sulfonamid- und Carboxylat-Funktionen zueinander veranlassen uns deshalb zu dem nachstehenden Konstitutionsvorschlag für **3** als ein Koordinationspolymer. Eine alternative Formulierung mit freier anionischer Sulfonamidfunktion und einer Anbindung des Furosemids als Chelatligand wie in **1** und **2** ist aber nicht ganz auszuschließen.



Auch bei **4** ließ die Schwerlöslichkeit auf das Vorliegen eines Koordinationspolymeren schließen, was sich durch die Strukturanalyse (s. u.) bestätigte. Mit der Struktur in Einklang sind die IR-Effekte (Verschiebung der SO- und NH-Valenzschwingungsbanden zu kleineren Wellenzahlen im Vergleich zu denen von Hydrochlorothiazid [18]). Im ^1H -NMR-Spektrum von **4** ist, wie zu erwarten, das Signal der nichtkoordinierenden sekundären NH-Funktion unverschoben, während die Sulfon-



amid-NH-Signale durch H/D-Austausch verschwunden sind.

Strukturanalyse von (Hyt)Zn(NH₃)₂ (**4**)

Im Kristall von **4** (Details siehe exp. Teil) bilden die Zn(NH₃)₂-Baueinheiten und die sie verknüpfenden Hydrochlorothiazid-Dianionen gestreckte Ketten. Abb. 1 zeigt einen Ausschnitt aus diesen Ketten. Tab. I nennt die wichtigsten Bindungslängen und -winkel.

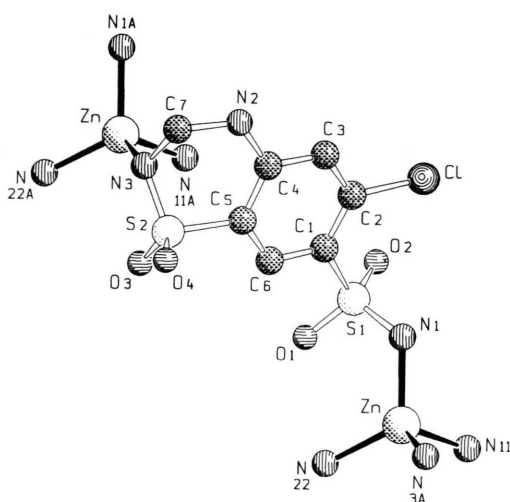


Abb. 1. Ausschnitt aus der Polymerstruktur von **4**.

Die Koordination des Zinks und der Sulfonamid-Schwefelatome in **4** ist in guter Näherung tetraedrisch (vgl. Valenzwinkel). Auch Abstände und Winkel im organischen Ligandmolekül weisen keine Besonderheiten auf. Vergleichsmaterial in Form einer Struktur des Liganden oder eines Komplexes davon fehlt bis jetzt.

Entsprechend der Koordination des Zinks durch drei verschiedene Donoratomtypen findet man drei Gruppen von Zn–N-Bindungslängen. Die Zn–N(NH₃)-Abstände liegen im oberen Bereich für tetraedrische Zinkkomplexe, die charakteristisch kürzeren Zn–N(Sulfonamid)-Abstände sind normal lang [19]. Vergleichswerte für letztere finden sich in (Acetazolamid)Zn(NH₃)₂ [5] und (Sulfathiazol)₂Zn·H₂O [6] (jeweils *ca.* 198 pm). Die Tatsache, daß die Sulfonamid-Funktion an N3 ein Alkylamin darstellt, bewirkt, daß die N–Zn- und N–S-Abstände an N3 etwas größer sind als an N1. Die am aromatischen Ring meta-ständigen

Tab. I. Wichtigste Bindungsparameter von **4**.

Abstände [pm]		Winkel [°]	
Zn–N1	196,8(5)	N1–Zn–N3	111,0(2)
Zn–N3	199,6(5)	N1–Zn–N22	115,3(2)
Zn–N11	205,3(6)	N1–Zn–N11	104,5(2)
Zn–N22	202,2(6)	N3–Zn–N11	107,1(2)
N1–S1	155,8(5)	N3–Zn–N22	111,0(2)
S1–O1	145,1(5)	N11–Zn–N22	107,3(2)
S1–O2	145,9(5)	Zn–N1–S1	123,7(3)
S1–C1	178,4(6)	Zn–N3–S2	115,1(3)
C1–C2	140,4(8)	Zn–N3–C7	121,7(4)
C1–C6	138,7(8)	N1–S1–O1	108,3(3)
C2–C3	136,3(9)	N1–S1–O2	113,4(3)
C2–Cl	173,8(6)	N1–S1–C1	109,3(3)
C3–C4	140,8(9)	O1–S1–O2	114,9(3)
C6–C5	137,8(8)	O1–S1–C1	105,1(3)
C4–C5	139,9(8)	O2–S1–C1	105,4(3)
C4–N2	137,0(8)	N3–S2–O3	108,2(3)
C7–N2	147,0(8)	N3–S2–O4	113,9(3)
C7–N3	146,4(8)	N3–S2–C5	101,6(3)
C5–S2	176,6(6)	O3–S2–O4	115,5(3)
N3–S2	158,5(5)	O3–S2–C5	107,9(3)
S2–O3	145,3(5)	O4–S2–C5	108,6(3)
S2–O4	144,6(5)		

Sulfonylgruppen sind bezüglich ihrer sonstigen Bindungsparameter aber praktisch gleich.

Diskussion

Die hier gemachten Beobachtungen bestätigen die eingangs gemachte Feststellung, daß die verschiedenen Donorfunktionen der medizinisch genutzten Sulfonamide mit der Sulfonamidfunktion um die Koordination an das Zink konkurrieren. Eine ausschließliche Sulfonamid-Koordination ist nur bei völliger Abwesenheit anderer Donoren gewährleistet. Selbst das Acetazolamid, welches im Enzym [4] oder im einfachen Zink-Modellkomplex nur Zn–N(Sulfonamid)-Bindungen ausbildet, wird in anderen Zusammenhängen (andere Metalle [7], Pyrazolylborat-Zinkkomplexe [20]) zu einem Chelatliganden. Für die Wechselwirkungen zwischen Sulfonamid-Medikamenten und zinkhaltigen Spezies im Körper bedeutet dies, daß die Struktur-Wirkungs-Verhältnisse sich nicht auf die Zn–N(Sulfonamid)-Beziehungen reduzieren lassen.

Für das Furosemid ist die primäre Koordination über die Carboxylatgruppe naheliegend, da die Carbonsäurefunktion als erste deprotoniert und ihr Anion damit zum basischen Zentrum wird. Die einigermaßen günstige Chelatisierung über die se-

kundäre Aminfunktion erzeugt dann die Koordinationsverhältnisse, die wir für **1** und **2** vorschlagen. Im Komplex **3** ist auch die Sulfonamidfunktion deprotoniert, wodurch sie als Donorfunktion aktiv sein sollte.

Der Strukturvorschlag für **3** orientiert sich auch an der ermittelten Struktur von **4**, wo beide Sulfonamidfunktionen deprotoniert und an das Zinkatom koordiniert sind. In **4** sind die anderen Donoratome nicht in einer zur Chelatisierung günstigen Position, weshalb die gefundene Struktur auch die einzige leicht vorhersagbare ist. Dies gilt nicht für **3**. Für **3** kommen deshalb, wie für die meisten anderen Sulfonamide, alternative Anbindungen an das Zink in Frage.

Experimentelles

Die allgemeinen experimentellen Techniken waren wie beschrieben [21]. Furosemid wurde käuflich erworben. Sein Natriumsalz NaHFur [15] sowie der Ligand Hydrochlorothiazid [18] wurden nach Literaturvorschriften dargestellt. Für IR-Messungen wurden KBr-Preßlinge verwendet. ¹H-NMR-Spektren wurden in DMSO·d₆ mit int. TMS aufgenommen. Bei den Elementaranalysen bereiteten die C-Werte gelegentlich Schwierigkeiten.

Darstellung von 1: Zu einer Lösung von 100 mg (0,028 mmol) NaHFur in 10 ml Wasser wurde unter kräftigem Rühren eine Lösung 53 mg (0,14 mmol) Zn(ClO₄)₂·6H₂O in 10 ml Wasser zuge tropft. Nach 3 h wurde die Lösung solange i. Vak. eingeeengt, bis der Zinkkomplex auszukristallisieren begann. Um die Kristallisation zu vervollständigen, wurde die Lösung bei –25 °C belassen. Der kristalline Niederschlag wurde mit Hilfe einer Spritzenadel (Nadeltechnik) von der Mutterlauge befreit, mit Methanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es verblieben 69 mg (92%) farbloses **1** vom Schmp. 93 °C (Zers.).

IR: 3467 br.s, 3357 br.s, 3327 br.s, 1612 s (COO asym.), 1383 m (COO sym.), 1324 s (SO₂ asym.), 1267 m (COC-Furan), 1161 s (SO₂ sym.), 1108 s (ClO₄). ¹H-NMR: 9,10 (t, ³J = 5,6 Hz, 1H, NH), 8,49 (s, 1H, arom. H), 7,58 (m, 1H, CH), 7,22 (s, 2H, NH₂), 6,94 (s, 1H, arom. H), 6,39 (m, 1H, CH), 6,34 (m, 1H, CH), 4,51 (d, ³J = 5,6 Hz, 2H, CH₂).

C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₁₁SZn (530,6)

Ber. C 27,16 H 2,66 N 5,28 Zn 12,32%,

Gef. C 30,73 H 2,40 N 5,55 Zn 11,95%.

Darstellung von 2: Wie **1** aus 100 mg (0,28 mmol) NaHFur in 10 ml Aceton und 20 mg (0,14

mmol) $\text{Zn}(\text{Pyridin})_2\text{Cl}_2$ in 10 ml Aceton in 0,5 h. Ausbeute 86 mg (84%) farbloses **2** vom Schmp. 104 °C (Zers.).

IR: 3443 br.s, 3331 br.s, 3254 br.s, 1607 br.s (COO asym.), 1381 s (COO sym.), 1331 s (SO_2 asym.), 1265 m (COC-Furan), 1163 (SO_2 sym.), $^1\text{H-NMR}$: 9,37 (t, $^3J = 5,6$ Hz, 1H, NH), 8,47 (s, 1H, arom. H), 7,58 (m, 1H, CH), 7,17 (s, 2H, NH_2), 6,89 (s, 1H, arom. H), 6,39 (m, 1H, CH), 6,33 (m, 1H, CH), 4,47 (d, $^3J = 5,6$ Hz, 2H, CH_2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Zn}$ (724,9)

Ber. C 39,77 H 2,78 N 7,73 Zn 9,02%,
Gef. C 38,42 H 2,88 N 8,10 Zn 9,15%.

Darstellung von 3: Zu einer Lösung aus 1,0 g (3,0 mmol) H_2Fur in 10 ml 25% NH_3 wurde eine Lösung aus 0,56 g (1,5 mmol) $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 40 ml 25% NH_3 unter leichtem Rühren zugetropft. Aus der filtrierten Lösung ließ man über einen Hahn kontrolliert das Ammoniak entweichen. Nach etwa 6 Tagen waren kleine farblose Kristallquader ausgefallen. Diese wurden mit Hilfe einer Spritzenadel (Nadeltechnik) von der Mutterlauge befreit, mit kaltem Aceton gewaschen und i. Vak. getrocknet. Es verblieben 0,21 g (16%) **3** vom Zersp.: 218 °C.

IR: 3499 br.s, 3342 br.s, 3270 br.s, 3172 br.s, 1611 br.s (COO asym.), 1373 m (COO sym.), 1299 s (SO_2 asym.), 1268 m (COC-Furan), 1147 s (SO_2 sym.), $^1\text{H-NMR}$: 9,02 (t, $^3J = 4,9$ Hz, 1H, NH), 8,35 (s, 1H, arom. H), 7,60 (s, 1H, CH), 6,61 (s, 1H, arom. H), 6,41 (m, 1H, CH), 6,31 (m, 1H, CH), 4,31 (d, $^3J = 4,9$ Hz, 2H, CH_2), 3,86 (s, 1H, NH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{SZn}$ (428,2)

Ber. C 33,66 H 3,53 N 13,09 Zn 15,27%,
Gef. C 32,11 H 3,61 N 12,60 Zn 15,12%.

Darstellung von 4: Zu einer Lösung von 100 mg (0,339 mmol) H_2Hyt in 20 ml 25% Ammoniaklösung wurde unter kräftigem Rühren eine Lösung von 126 mg (0,339 mmol) $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 30 ml 25% Ammoniaklösung zugetropft. Aus der filtrierten Lösung ließ man über einen Hahn kontrolliert das Ammoniak entweichen. Nach 2 Wochen wurde der kristalline Niederschlag über eine Glasfritte abfiltriert, mit Methanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhielt so 64 mg (48%) **4** als farblose Kristalle vom Schmp.: 236 °C (Zers.).

IR: 3380 s (NH-Sulfonamid), 3350 s (NH_3), 3317 m (NH-Sulfonamid), 3267 m (NH-Ring), 1263 s (SO_2 asym.), 1231 s (SO_2 asym.), 1149 s (SO_2 sym.), 1130 s (SO_2 sym.), $^1\text{H-NMR}$: 7,96 (br.s, 1H, arom. H), 6,89 (br.s, 1H, arom. H), 4,68 (s, 2H, CH_2).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2\text{Zn}$ (395,2)

Ber. C 21,27 H 3,06 N 17,73 Zn 16,55%,
Gef. C 20,84 H 3,00 N 16,22 Zn 16,21%.

Strukturanalyse [22]: Kristalle von **4** (0,3×0,2×0,2 mm) wurden aus der Reaktionslösung erhalten: Raumgruppe Pbca , $Z = 4$, $a = 919,5(2)$, $b = 1192,0(5)$, $c = 2466,5(4)$ pm, $V = 2703,4(14) \text{ \AA}^3$, $d_{\text{ber.}} = 1,94$, $d_{\text{gef.}} = 1,94 \text{ gcm}^{-3}$, $\mu = 23,4 \text{ cm}^{-1}$, hkl -Bereich $+h, -k, +l$, 2θ -Bereich $4\text{--}52^\circ$, 3140 gemessene Reflexe, davon 1567 unabhängige mit $I \geq 2\sigma(I)$, 176 Variable, R (ungewichtet) = 0,045, Restelektronendichtemaxima $+0,6$ und $-0,5 \text{ e/\AA}^3$.

Der Datensatz wurde mit einem Nonius-CAD4-Diffraktometer mit $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung durch ω - 2θ -Scans erhalten. Die Absorptionskorrektur erfolgte über Psi-Scans. Die Struktur wurde mit direkten Methoden gelöst und anisotrop verfeinert. H-Atome wurden mit $\text{C-H} = \text{N-H} = 96 \text{ pm}$ und gemeinsamem isotropen Temperaturfaktor mit-einbezogen. Es wurden die Programme von Keller [22] und Sheldrick [23] verwendet.

Tab. II gibt die Atomparameter wieder.

Dank

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

Tab. II. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **4**.

Atom	x	y	z	U(eq)
Zn	−5841(1)	6506(1)	893(1)	30(1)
N(11)	−7449(7)	5500(5)	581(2)	37(1)
N(22)	−5233(7)	7582(5)	302(2)	44(2)
N(1)	−4327(6)	5451(5)	1135(2)	35(1)
S(1)	−2859(2)	5274(1)	831(1)	27(1)
O(1)	−2711(5)	6150(4)	427(2)	34(1)
O(2)	−2665(6)	4135(4)	627(2)	42(1)
C(1)	−1391(6)	5496(5)	1291(2)	24(1)
C(2)	−914(7)	4704(5)	1674(3)	27(1)
C(3)	301(7)	4867(5)	1980(3)	30(2)
C(4)	1137(7)	5847(5)	1915(2)	25(1)
C(5)	611(6)	6663(5)	1557(2)	24(1)
C(6)	−626(6)	6496(5)	1252(2)	24(1)
Cl	−1890(2)	3473(2)	1777(1)	46(1)
N(2)	2438(7)	5948(5)	2181(2)	34(1)
C(7)	3419(7)	6897(5)	2077(3)	34(2)
N(3)	3303(5)	7327(4)	1522(2)	28(1)
S(2)	1731(2)	7833(1)	1421(1)	28(1)
O(3)	1599(5)	8097(4)	848(2)	36(1)
O(4)	1344(5)	8728(4)	1789(2)	39(1)

- [1] Carbonic Anhydrase (Hrsg.: R. Botré, G. Gros und B. T. Storey), VCH, Weinheim (1991).
- [2] R. L. Meyerson, D. Nesta, *Biochem. Pharmacol.* **41**, 995 (1991).
- [3] B. Beermann, M. Groschinsky-Grind, *Clin. Pharmacokinet.* **5**, 221 (1980).
- [4] A. E. Eriksson, P. M. Kylsten, T. A. Jones, A. Liljas, *Proteins* **4**, 283 (1988).
- [5] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Inorg. Chem.* **30**, 4676 (1991).
- [6] J. Casanova, G. Alzuet, S. Ferrer, J. Borras, S. Garcia-Granda, E. Perez-Carreno, *J. Inorg. Biochem.* **51**, 689 (1993).
- [7] S. Ferrer, J. Borras, C. Miratvilles, A. Fuertes, *Inorg. Chem.* **29**, 206 (1990).
- [8] S. Ferrer, J. Borras, C. Miratvilles, A. Fuertes, *Inorg. Chem.* **28**, 161 (1989).
- [9] C. T. Supuran, G. Manole, M. Andruh, *J. Inorg. Biochem.* **49**, 97 (1993).
- [10] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 5. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim (1987).
- [11] F. Malecki, R. Staroscik, *Pharmacie* **38**, 174 (1983).
- [12] Y. Orita, A. Ando, S. Urakabe, H. Abe, *Arzneim. Forsch.* **26**, 11 (1976).
- [13] A. Laut, *Drugs* **29**, 57 (1985).
- [14] J. A. Mollica, C. R. Rehm, J. B. Smith, H. K. Govan, *J. Pharm. Sci.* **60**, 1380 (1971).
- [15] V. Hondrellis, T. Kabanos, S. P. Perlepes, J. M. Tsangaris, *Monatsh. Chem.* **119**, 1091 (1988).
- [16] G. B. Deacon, R. J. Philips, *Coord. Chem. Rev.* **39**, 227 (1980).
- [17] R. Gregorzik, J. Wirbser, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **125**, 1575 (1992).
- [18] L. H. Werner, A. Halamandris, S. Ricca, L. Dorfman, G. DeStevens, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1161 (1969).
- [19] R. H. Prince in „Comprehensive Coordination Chemistry“ (Hrsg.: G. Wilkinson, R. D. Gillard und J. A. McCleverty), Bd. 5, S. 925–1045, Pergamon, Oxford (1980).
- [20] U. Hartmann, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [21] M. Förster, R. Burth, A. K. Powell, T. Eiche, H. Vahrenkamp, *Chem. Ber.* **126**, 2643 (1993).
- [22] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 380045, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [23] CADFOR, CADSEX, SCHAKAL: E. Keller, Universität Freiburg, 1986–1993.
- [24] SHELXS-86 und SHELXL-93: G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, 1986–1993.