

## Neue Methode zur Synthese von Isocyanaten unter milden Bedingungen\*\*

Hans-Joachim Knöller\*, Tobias Braxmeier und Georg Schlechtingen

Isocyanate sind bedeutende kommerzielle Vorstufen für die Synthese von Polyurethanen und Polyharnstoffen; darüber hinaus dienen sie in der Wirkstoffsynthese häufig als Intermediate<sup>[1]</sup>. Die am häufigsten angewendete Synthesemethode, die Phosgenierung von Aminen, geht vom hochtoxischen Phosgen aus und ist daher mit Umwelt- und Sicherheitsproblemen verbunden. Alternative Verfahren, wie die Thermolyse von Carbamidsäureestern (Urethanen), erfordern oft recht drastische Reaktionsbedingungen<sup>[1]</sup>. Wir beschreiben hier ein Verfahren, bei dem Alkyl- und Arylamine durch Umsetzung mit aktivierten Carbonaten (wie z.B. Di-*tert*-butyldicarbonat) in Gegenwart katalytischer Mengen einer nucleophilen Stickstoffbase bei Raumtemperatur und auch darunter in hoher Ausbeute in die Isocyanate überführt werden<sup>[2]</sup>.

Di-*tert*-butyldicarbonat, (Boc)<sub>2</sub>O, ist als Schutzgruppenreagens aus der Peptidsynthese bestens bekannt<sup>[3]</sup>. Wir fanden nun, daß die Umsetzung von substituierten Anilinen mit (Boc)<sub>2</sub>O in Gegenwart stöchiometrischer Mengen von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)<sup>[4]</sup> in einem inerten Solvens (Acetonitril, Dichlormethan, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Toluol) bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min nahezu quantitativ zu Arylisocyanaten führt (Tabelle 1).

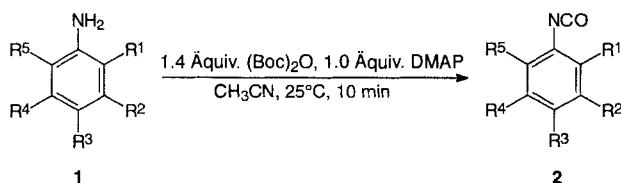


Tabelle 1. Synthese von Arylisocyanaten **2** aus Arylaminen **1** mit (Boc)<sub>2</sub>O und stöchiometrischen Mengen DMAP.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Methode [a]	<b>2</b> Ausb. [%]
a Me	H	Me	H	Me	A (B)	96 (93)
b Me	H	H	H	Me	A	94
c iPr	H	H	H	iPr	A	99
d OMe	H	OMe	H	OMe	A	97
e Me	H	H	H	H	A	44
f OMe	H	H	H	H	A	86
g OMe	H	Me	H	H	A	88
h Me	H	OMe	H	H	A	58
i OMe	H	OMe	H	H	A	76
j Me	Me	OMe	H	H	A	89
k -(CH=CH)-	OMe	H	H	A	42	
l H	H	OMe	H	H	B	41

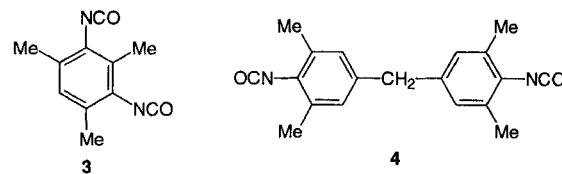
[a] Methode A: Schwefelsäure Aufarbeitung (Reaktion in CH<sub>3</sub>CN bei 25 °C, 10 min; Aufarbeitung durch Zugabe von 7.0 Äquiv. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in CH<sub>3</sub>CN [40%] und anschließende Extraktion mit Hexan). – Methode B: Tieftemperaturchromatographie-Aufarbeitung (Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 25 °C, 10 min; Reinigung durch Säulenchromatographie bei -30 bis -45 °C an Kieselgel).

\* Prof. Dr. H.-J. Knöller, Dipl.-Chem. T. Braxmeier, Dipl.-Chem. G. Schlechtingen  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Richard-Willstätter-Allee, D-76131 Karlsruhe  
Telefax: Int. + 7 21/6 98-5 29  
E-mail: knoe@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

\*\* Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG, Ludwigshafen, durch Chemikalienspenden gefördert. Wir danken Herrn Dr. Werner Hoffmann und seinen Mitarbeitern vom Ammoniaklaboratorium der BASF AG, Ludwigshafen, für hilfreiche und stimulierende Diskussionen.

Mit dieser Methode lassen sich 2,6-disubstituierte Arylamine nahezu quantitativ in Arylisocyanate überführen (siehe Synthese von **2a–d**). Präparativ besonders bequem ist die Durchführung dieser Reaktion in Acetonitril bei Raumtemperatur und anschließende schwefelsaure Aufarbeitung (siehe Tabelle 1 und *Experimentelles*). Bei 2-substituierten sowie 2,4-di- und 2,3,4-trisubstituierten Arylaminen liegen die Ausbeuten der Arylisocyanate in einem Bereich von 40–90% (**2e–k**). Um 2,6-unsubstituierte Arylisocyanate, wie **21**, in moderaten Ausbeuten zu erhalten, müssen die Produkte durch Säulenchromatographie an Kieselgel bei -30 bis -45 °C isoliert werden. Die geringere Ausbeute bei den sterisch weniger gehinderten Arylaminen beruht auf der Folgereaktion des Arylisocyanats mit dem gleichzeitig gebildeten *tert*-Butylalkohol zum N-Boc-Derivat (Urethan) sowie auf Verlusten bei der Aufarbeitung.

Setzt man die Arendiamine 2,4,6-Trimethylbenzol-1,3-diamin und 2,2',6,6'-Tetramethyl-4,4'-methylendiphenylamin unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit 1.4 Äquiv. (Boc)<sub>2</sub>O und 1.0 Äquiv. DMAP pro Aminogruppe in Acetonitril bei Raumtemperatur um (Methode A, schwefelsaure Aufarbeitung), so erhält man in glatter Reaktion die Diisocyanate 2,4,6-Trimethylbenzol-1,3-diylidisocyanat **3**, 84% Ausbeute, bzw. 2,2',6,6'-Tetramethyl-4,4'-methylendiphenylisocyanat **4**, 93% Ausbeute. Arendiyldiisocyanate spielen in technischen Prozessen als Monomere bei der Synthese von Polyurethanen und Polyharnstoffen eine große Rolle<sup>[5]</sup>.

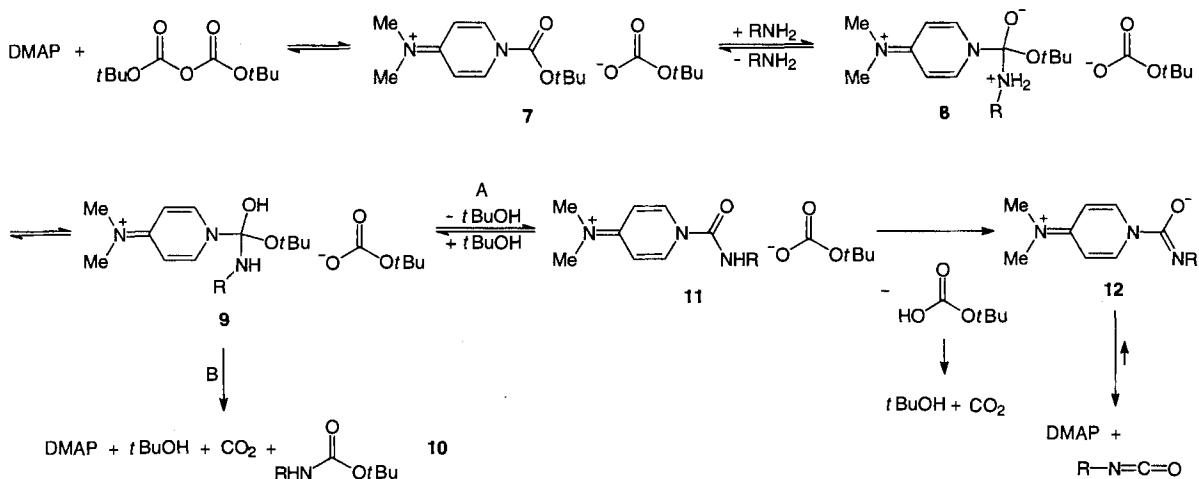


Die Reaktion sterisch gehinderter Alkylamine, z.B. *tert*-Butylamin und 1,1,3,3-Tetramethylbutylamin, führt unter den gleichen Bedingungen in Dichlormethan als Solvens (Methode B, Tieftemperaturchromatographie) zu den Alkylisocyanaten *tert*-Butylisocyanat **5**, 49% Ausbeute, bzw. 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanat **6**, 97% Ausbeute. Isopropylamin läßt sich nach



dieser Methode ebenfalls in das Isocyanat überführen. Wie *tert*-Butylisocyanat muß auch Isopropylisocyanat vom gebildeten *tert*-Butylalkohol abgetrennt werden, was die Ausbeute vermindert. Höhere, verzweigte Alkylisocyanate, wie **6**, lassen sich dagegen quantitativ isolieren.

Steglich et al. erkannten bereits früh die hervorragenden Eigenschaften von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als effizienten Acylierungskatalysator<sup>[4]</sup>. Als reaktive Intermediate der Acyltransfer-Reaktion fungieren dabei die *N*-Acylpyridinium-Ionen. So konnte bei der Umsetzung von Acetanhydrid mit DMAP im Gleichgewicht die unverzügliche Bildung von 1-Acetyl-4-dimethylaminopyridiniumacetat nachgewiesen werden<sup>[4]</sup>. Aufgrund spektroskopischer Studien und ergänzender Experimente postulieren wir für die neue Isocyanat-Synthese den in Schema 1 gezeigten Reaktionsmechanismus. Im Reagensgemisch stellt sich ein Gleichgewicht von DMAP und (Boc)<sub>2</sub>O mit 1-*tert*-Butoxy-



Schema 1.

carbonyl-4-dimethylaminopyridinium-*tert*-butylcarbonat 7 ein. Der nucleophile Angriff des Amins auf die *tert*-Butoxycarbonylgruppe des Pyridinium-Systems 7 führt vermutlich zum tetraedrischen Intermediat 8, das durch Umprotonierung in 9 übergeht. Die Regenerierung der Carbonylgruppe könnte prinzipiell auch unter Abspaltung der Pyridinium-Spezies erfolgen (Weg B), wobei *tert*-Butylalkohol, Kohlendioxid, DMAP und das Urethan 10 (*N*-Boc-Derivat des Amins) gebildet würden. Die von uns gefundenen Produkte deuten hingegen darauf hin, daß das Intermediat 9 in *tert*-Butylalkohol und 11 zerfällt (Weg A). Die Deprotonierung von 11 durch *tert*-Butylcarbonat führt zum Intermediat 12. Die Decarboxylierung des resultierenden Kohlensäuremono-*tert*-butylesters unter Bildung von *tert*-Butylalkohol verschiebt als schnelle irreversible Folgereaktion das Gleichgewicht zugunsten von 12. Die Abspaltung der Pyridinium-Fluchtgruppe in 12 unter Regenerierung von DMAP liefert das Isocyanat.

Alle spektroskopischen Befunde und experimentellen Resultate stützen den in Schema 1 postulierten Mechanismus. 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-dimethylaminopyridinium-*tert*-butylcarbonat 7 ist das zentrale Reagens der neuen Isocyanat-Synthese. Wakselman et al. beschrieben bereits das entsprechende Chlorid<sup>[6]</sup> und das Tetrafluoroborat<sup>[7]</sup> als Reagentien zur Übertragung von Boc-Gruppen im wäßrigen Medium. Durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des nach Wakselman erhaltenen Tetrafluoroborats und von Kalium-*tert*-butylcarbonat<sup>[8]</sup> mit den Spektren der Gleichgewichtsmischung von (Boc)<sub>2</sub>O und DMAP (1:1:1) in [D<sub>3</sub>]Acetonitril konnte das Intermediat 7 zweifelsfrei in der Lösung nachgewiesen werden. Weiterhin konnten wir durch die <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen, daß in dieser Mischung bei Raumtemperatur DMAP und 7 im Verhältnis 1:1.4 vorliegen. In Übereinstimmung mit Ragnarsson et al.<sup>[9]</sup> fanden wir keinerlei Hinweis auf die Bildung des von Kemp und Curran<sup>[10]</sup> postulierten [Boc-OCO-DMAP]<sup>+</sup>-Adduktes. Entgegen anderslautenden Berichten in der Literatur<sup>[10]</sup> ist das Reagensgemisch in wasserfreiem Acetonitril über 1 h lang stabil, und es zersetzt sich nur langsam zu *tert*-Butylalkohol, Isobutylene, Kohlendioxid und Di-*tert*-butylcarbonat.

Durch unsere mechanistischen Studien wird auch deutlich, daß Intermediate des Typs 7 bei der kürzlich beschriebenen DMAP-katalysierten Reaktion von Dialkyldicarbonaten und Carbonsäuren zu Estern eine Schlüsselrolle spielen<sup>[11]</sup>. Kontrollversuche zeigen, daß die Umsetzung des oben genannten Tetrafluoroborats mit Mesitylamin 1a in Acetonitril kein Isocyanat 2a liefert. Hierdurch wird die Notwendigkeit eines zur

Deprotonierung befähigten Gegenions bestätigt. Zugabe von Kalium-*tert*-butylcarbonat zu dieser Lösung führt zur sofortigen Bildung von *tert*-Butylalkohol, Kohlendioxid, DMAP und Mesitylisocyanat 2a, das anschließend in über 90 % Ausbeute isoliert werden kann. Bei der DMAP-vermittelten Isocyanatierung von Aminen konnte die Bildung von 2 Moläquivalenten *tert*-Butylalkohol (Nachweis und quantitative Bestimmung durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie) und von 1 Moläquivalent Kohlendioxid (Gasphasen-IR-Spektroskopie, quantitative Bestimmung durch Gasvolumetrie) nachgewiesen werden. Die Umsetzung von Arylamin mit (Boc)<sub>2</sub>O in Abwesenheit einer nucleophilen Stickstoffbase führt, wie dies auch aus der Schutzgruppenchemie gut bekannt ist, ausschließlich zum *N*-Boc-Derivat (Urethan). Dieses Urethan wiederum ist kein Intermediat der hier beschriebenen Isocyanatsynthese, da es weder mit (Boc)<sub>2</sub>O noch mit DMAP allein reagiert. Die Umsetzung des Urethans mit (Boc)<sub>2</sub>O in Gegenwart von DMAP führt hingegen durch nucleophile Reaktion mit 7 zum *N,N*-Bis-Boc-Derivat<sup>[12]</sup>. Auch die Synthese von *N,N*-Bis-Boc-Derivaten läßt sich mit der in Schema 1 gezeigten Aktivierung von (Boc)<sub>2</sub>O durch DMAP zum Kation [Boc-DMAP]<sup>+</sup> zwanglos erklären.

Der in Schema 1 postulierte Mechanismus, der eine Regenerierung von DMAP vorsieht, legt einen katalytischen Einsatz dieser Komponente nahe. Dies haben wir für den Fall der Synthese von Mesitylisocyanat 2a eingehend untersucht (Tabelle 2). Es zeigt sich, daß bei geringeren Konzentrationen an DMAP der *N,N'*-Dimesitylharnstoff 14 (siehe Tabelle 2), der aus der Reaktion von Isocyanat mit noch nicht umgesetzten Mesitylamin resultiert, in zunehmendem Maße als Nebenprodukt auftritt<sup>[13]</sup>. Trotzdem erhält man mit 1 Mol-% DMAP als Katalysator noch eine Ausbeute von 92 % Isocyanat. Bei 0.1 Mol-% ist die Reaktion aufgrund der geringen Katalysator-Konzentration nach 10 min noch nicht vollständig abgeschlossen; eine Verlängerung der Reaktionszeit führt wieder zu einer höheren Ausbeute. Das bereits von Steglich et al.<sup>[4]</sup> als Acylierungskatalysator beschriebene 4-Pyrrolidinopyridin (PPY) konnte bei der hier gefundenen Isocyanatierung ebenfalls als effizienter Katalysator eingesetzt werden. Im Gegensatz zur Acylierung erweist sich PPY hier aber nicht als überlegen. Schwächer nucleophile Pyridinbasen, wie 4-Methoxypyridin (4-MeOPy), Pyridin (Py) selbst oder Triethylamin, liefern neben dem Harnstoff 14, der ein Folgeprodukt des Isocyanats 2a ist, auch noch das Urethan 10, das wahrscheinlich überwiegend aus der direkten, unkatalysierten Reaktion von Mesitylamin mit (Boc)<sub>2</sub>O hervorgeht.

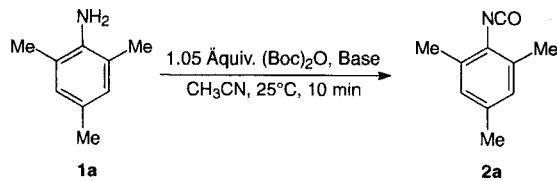
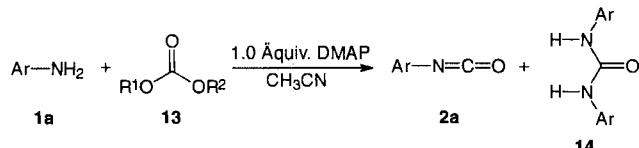


Tabelle 2. Synthese von Mesitylisocyanat **2a** aus Mesitylamin **1a** mit  $(\text{Boc})_2\text{O}$  unter Variation von Art und Konzentration der Base (Durchführung und Aufarbeitung nach Methode A).

Base [a]	Äquiv.	<b>2a</b> , Ausb. [%]
DMAP	1.0	96
DMAP	0.1	97 [b]
DMAP	0.01	92 [b, c]
DMAP	0.001	32 [b, c]
PPY	1.0	94 [b]
PPY	0.1	91 [b]
PPY	0.01	92 [b]
PPY	0.001	14 [b, c]
4-MeOPy	1.0	51 [b, d]
Py	1.0	43 [b, d]
Et <sub>3</sub> N	1.0	17 [b, d]

[a] Abkürzungen: DMAP: 4-Dimethylaminopyridin, PPY: 4-Pyrrolidinopyridin, 4-MeOPy: 4-Methoxypyridin, Py: Pyridin. [b] Bildung von *N,N'*-Dimesitylharnstoff **14** als Nebenprodukt (siehe Tabelle 3). [c] Unvollständige Reaktion. [d] Bildung von *tert*-Butyl-*N*-mesitylcaramat **10** (*R* = Mesityl) als Nebenprodukt.

Aus ökologischen Aspekten erschien es uns besonders wichtig, die DMAP-katalysierte Isocyanatierung von Aminen auch mit solchen C<sub>1</sub>-Bausteinen zu realisieren, deren Synthese, im Gegensatz zu der von  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , phosgenfrei durchgeführt werden kann. Tatsächlich gelingt die Isocyanatierung von Aminen in Gegenwart von DMAP auch mit anderen „aktivierten Carbonaten“ **13** (Tabelle 3);  $(\text{Boc})_2\text{O}$  **13a** liefert allerdings aufgrund



Ar = Mesityl

Tabelle 3. DMAP-vermittelte Synthese von Mesitylisocyanat **2a** aus Mesitylamin **1a** mit aktivierten Carbonaten **13** als C<sub>1</sub>-Bausteine; **13a** =  $(\text{Boc})_2\text{O}$ .

13 R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T [°C]	t	<b>2a</b> Ausb. [%]	<b>14</b> Ausb. [%]
a tBuOCO	tBu	25	10 min	96	0
b tBuCO	tBu	25	4 h	17	64
c C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82	15 d	0	29
d 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	18 h	19	64
d 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	18 h	9	86

seiner hohen Reaktivität in einer sehr schnellen Reaktion die beste Ausbeute. Als Alternative zu  $(\text{Boc})_2\text{O}$  synthetisierten wir zunächst *tert*-Butoxycarbonylpivalat **13b**, das durch sukzessive Umsetzung von *tert*-Butylalkohol mit Kalium, Kohlendioxid und abschließende *in-situ*-Acyclierung mit Pivaloylchlorid einfach erhältlich ist. Die anschließende Reaktion von **13b** mit Mesitylamin **1a** in Gegenwart von DMAP lieferte das Isocyanat **2a** in 17% Ausbeute neben 64% Harnstoff **14**. Es ist in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung, daß der Harnstoff unter den hier angewandten Reaktionsbedingungen ausschließ-

lich aus dem Isocyanat und nicht aus dem Urethan entsteht. Die Reaktion des Mesitylamin-*N*-Boc-Derivates **10** (*R* = Mesityl) in Gegenwart einer äquimolaren Menge Mesitylamin und DMAP in Acetonitril bei 82 °C ergab selbst nach 14 Tagen den *N,N'*-Dimesitylharnstoff **14** in lediglich 0.9% Ausbeute. Das durch direkte Umsetzung von  $(\text{Boc})_2\text{O}$  mit Mesitylamin **1a** entstehende Urethan ermöglicht also keinen isocyanatfreien Weg zum Harnstoff **14**. Die Isolierung größerer Anteile Harnstoff belegt folglich zwangsläufig die intermediäre Bildung von Isocyanat über den oben postulierten Weg. Während mit Dimethylcarbonat, Di-*tert*-butylcarbonat und Ethylencarbonat keinerlei Reaktion festgestellt werden konnte, lieferte die Umsetzung von Diphenylcarbonat **13c** mit Mesitylamin und DMAP in Acetonitril unter Rückfluß in 15 Tagen den Harnstoff **14** in immerhin 29% Ausbeute. Unter diesen Bedingungen war die vollständige Reaktion des Isocyanats zum Harnstoffderivat zu erwarten. Mit Bis(4-nitrophenyl)carbonat **13d** kann aufgrund der mildernden Reaktionsbedingungen neben dem Folgeprodukt **14** auch das Isocyanat **2a** isoliert werden. Die Gesamtausbeute von bis zu 95% (bei 82 °C) belegt, daß hier fast ausschließlich der DMAP-katalysierte Reaktionsweg über das Isocyanat beschritten wird.

Die DMAP-katalysierte Reaktion mit aktivierten Carbonaten als C<sub>1</sub>-Bausteinen ist somit eine bequeme Labormethode zur phosgenfreien Isocyanatierung von Aminen. Weitere Anwendungen, z.B. zur Synthese symmetrischer und unsymmetrischer Harnstoffe sowie zur Synthese von Heterocyclen, werden zur Zeit von uns untersucht.

### Experimentelles

Alle Reaktionen wurden in wasserfreien Solventien durchgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Alkyl- und Arylisocyanaten mit stöchiometrischen Mengen DMAP: Eine Lösung von Di-*tert*-butylcarbonat (1.4 Äquiv.) in Acetonitril wird nacheinander mit einer Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (1.0 Äquiv.) in Acetonitril und einer Lösung von Arylamin (1.0 Äquiv.) in Acetonitril versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt (bei Aufarbeitung nach Methode B wird Dichlormethan als Solvens verwendet). – Aufarbeitung, Methode A: Das Reaktionsgemisch wird mit 7 Äquiv. konz. Schwefelsäure als 40proz. Lösung in Acetonitril ( $\rho = 1.03 \text{ g cm}^{-3}$ ) versetzt und 2 min gerührt. Anschließend wird dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten Hexan-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. – Aufarbeitung, Methode B: Das Lösungsmittel (Dichlormethan) wird möglichst vollständig ab kondensiert, und der Rückstand wird mehrfach mit wenig Eluens (z.B. Hexan/Essigsäureethylester, 4:1) extrahiert. Die resultierende Suspension wird bei –30 bis –45 °C an Kieselgel chromatographiert.

Synthese von Mesitylisocyanat **2a** mit katalytischen Mengen DMAP: Eine Lösung von Di-*tert*-butylcarbonat (619 mg, 2.84 mmol) in Acetonitril (2 mL) wird nacheinander mit einer Lösung von 4-Dimethylaminopyridin (33 mg, 0.27 mmol) in Acetonitril (2 mL) und einer Lösung von **1a** (365 mg, 2.7 mmol) in Acetonitril (2 mL) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach Zugabe von konz. Schwefelsäure in Acetonitril (40proz. Lösung,  $\rho = 1.03 \text{ g cm}^{-3}$ , 0.47 mL) wird 5 min gerührt, dann Wasser (0.47 mL) zugegeben und weitere 5 min gerührt. Anschließend wird die Mischung in das gleiche Volumen Wasser gegossen und dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten Hexan-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Solvens im Vakuum liefert **2a** (420 mg, 97%) als farblose Kristalle, Schmp. 42 °C; IR (KBr):  $\nu = 2281 (\text{NCO}), 1592, 1509 \text{ cm}^{-1}$ ; <sup>13</sup>C-NMR und DEPT (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 135.06 (\text{C}), 132.68 (2 \text{ C}), 128.73 (2 \text{ CH}), 128.54 (\text{C}), 124.24 (\text{NCO}), 20.79 (\text{CH}_3), 18.62 (2 \text{ CH}_3)$ ; Analyse für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO: ber. C 74.51, H 6.88, N 8.69; gef. C 74.38, H 6.79, N 8.71.

Eingegangen am 19. Juli, 1995 [Z 8229]

**Stichworte:** Arendiyliisocyanate · Di-*tert*-butylcarbonat · 4-Dimethylaminopyridin · Isocyanate

- [1] S. Ozaki, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 457; K. Findeisen, K. König, R. Sundermann in *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4. Aufl. 1952-, Band E4, **1983**, S. 738.
- [2] H.-J. Knölker, T. Braxmeier, G. Schlechtingen, Deutsche Patentanmeldung P 19526081.3, **1995**.
- [3] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1991**, Kap. 7, S. 309; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**, Kap. 6, S. 185.

- [4] W. Steglich, G. Höfle, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.  
[5] H. G. Schmelzer, R. M. Mafot, J. Sanders, W. E. Slack, *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 483.  
[6] E. Guibé-Jampel, M. Waksman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 267.  
[7] E. Guibé-Jampel, M. Waksman, *Synthesis* **1977**, 772.  
[8] Kalium-*tert*-butylcarbonat wurde wie das analoge Kaliummethylcarbonat und -ethylcarbonat synthetisiert: W. Behrendt, G. Gattow, M. Dräger, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *397*, 237.  
[9] A. Könnecke, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2697.  
[10] D. S. Kemp, T. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5729.  
[11] K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayagai, Y. Harigaya, *Synthesis* **1994**, 1063.  
[12] L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 510.  
[13] C. S. Dean, D. S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1180.

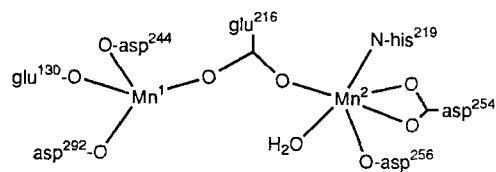
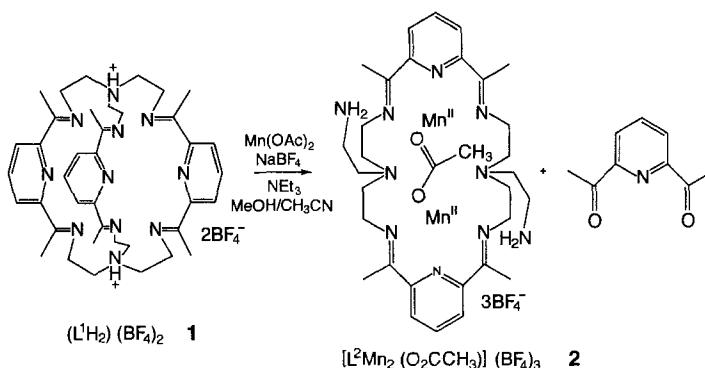


Abb. 1. Das manganhaltige aktive Zentrum der d-Xylose-Isomerase aus *Arthrobacter* Stamm B3728.

nelt dem in Abbildung 1 gezeigten sehr<sup>[3e]</sup>. Das zweikernige aktive Zentrum in der d-Xylose-Isomerase aus *Streptomyces rubiginosus* weist ebenfalls eine einzige Glutamatobrücke auf, die hier zwei Manganatome im Abstand von 4.9 Å miteinander verbindet<sup>[3f]</sup>. Die Manganatome sind beide sechsfach koordiniert: Mn<sup>1</sup> bindet an Glu-217, Glu-181, Asp-245, Asp-282 und zwei Wassermoleküle, Mn<sup>2</sup> an Glu-217, Asp-255, Asp-257, His-220 (zweimal) und ein Wassermolekül. Ein gemeinsames Merkmal dieser aktiven Zentren ist die einzelne Glutamatobrücke; soweit wir wissen, ist eine solche einfache Carboxylatoverbrückung bisher nicht in Modellverbindungen simuliert worden. Wir berichten nun über die Isolierung und Charakterisierung eines zweikernigen Mangan(II)-Komplexes, der nur eine einzelne Carboxylatobrücke enthält. Dieser Komplex kann mit seinen strukturellen und physikochemischen Merkmalen als Modell für das aktive Zentrum in d-Xylose-Isomerasen betrachtet werden.

Aus dem zweifach protonierten Schiff-Base-Kryptat ( $L^1H_2(BF_4)_2$ ) **1**<sup>[4]</sup> und Mangan(II)-acetat in Methanol/Acetonitril (1/1) entsteht unter Zusatz von Natriumtetrafluoroborat und Triethylamin der Komplex **2** in 20% Ausbeute<sup>[5]</sup>. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril/Ethanol erhält man  $2 \cdot CH_3CN \cdot 0.5CH_3CH_2OH$  in Form orangefarbener Kristalle.



Die Röntgenstrukturanalyse bestätigt, daß eine Ringöffnung des Schiff-Base-Kryptanden eingetreten ist, die zu einem carbonylatoüberbrückten, zweikernigen Mangan(II)-Komplex des zweiarmigen Tetraimin-Schiff-Base-Makrocyclus  $L^2$  geführt hat (Abb. 2)<sup>[6]</sup>. Das makrocyclische Trikation enthält zwei Mangan(II)-Zentren, die beide durch jeweils fünf Stickstoffatome koordiniert sind – die drei einer der Pyridindicarbin-Einheiten, eines der tertiären Amino- und eines der Aminoethan-Stickstoffatome. Die beiden Manganatome sind auf diese Weise an den entgegengesetzten Enden des 24gliedrigen Makrocyclus lokalisiert, der eine halboffene, Ziehharmoika-ähnliche Konformation einnimmt. Der Metall-Metall-Abstand von 4.82 Å in **2** ist mit dem Abstand von 4.9 Å vergleichbar, der bei der d-Xylose-Isomerase aus *Streptomyces rubiginosus* ermittelt wurde<sup>[3f]</sup>. Die Metallatome in **2** sind durch einen Acetatliganden in ungewöhnlicher Weise „syn-anti“ verbrückt. Dieser Bindungsmodus

## Ein zweikerniger ( $\mu$ -Carboxylato)mangan(II)-Komplex mit einem makrocyclischen Liganden, ein strukturelles Modell für manganhaltige aktive Zentren in natürlichen Systemen\*\*

Harry Adams, Neil A. Bailey, Noele Debaecker, David E. Fenton\*, Wakako Kanda, Jean-Marc Latour\*, Hisashi Okawa und Hiroshi Sakiyama

Aktive Zentren, die zwei Manganatome enthalten, wurden unlängst mit den Redox- oder Hydrolysefunktionen einer wachsenden Zahl von Proteinen in Zusammenhang gebracht, so beispielsweise der Katalasen ( $H_2O_2$ -Disproportionierung)<sup>[1]</sup>, der Arginase (L-Arginin-Hydrolase)<sup>[2]</sup> und der Xylose-Isomerasen (Isomerisierung von  $\beta$ -Hydroxyaldehyden zu  $\beta$ -Oxoalkoholen, z.B. von Glucose zu Fructose)<sup>[3]</sup>.

Die d-Xylose-Isomerase katalysiert die Isomerisierung der Aldose Xylose zur Ketose Xylulose, den zweiten Schritt der Nutzung von d-(+)-Xylose als Nahrungsquelle durch Bakterien<sup>[3a]</sup>. Zwei Metallatome ( $Mg^{II}$ ,  $Mn^{II}$  oder  $Co^{II}$ ) sind dazu im aktiven Zentrum erforderlich<sup>[3b]</sup>. Die Hauptcharakteristika derartiger aktiver Zentren zeigen sich deutlich in der Struktur der d-Xylose-Isomerase aus *Arthrobacter* Stamm B3728<sup>[3d]</sup> (Abb. 1): Eines der Manganatome ist oktaedrisch, das zweite vierfach koordiniert; an diesem Manganatom sind zwei Koordinationsstellen frei, die von Wassermolekülen oder vom eintretenden Substrat besetzt werden können. Die Manganatome sind nur über einen Glutamatrest miteinander verknüpft.

Von zwei weiteren d-Xylose-Isomerasen sind die Strukturen aufgeklärt worden. Das aktive Zentrum dieses Enzyms aus *Actinoplanes missouriensis*, mit  $Mg^{II}$ ,  $Co^{II}$  oder  $Mn^{II}$  als Metall, äh-

[\*] Prof. D. E. Fenton, H. Adams, Dr. N. A. Bailey  
Department of Chemistry, Dainton Building  
The University of Sheffield  
GB-Sheffield S3 7HF (Großbritannien)  
Telefax: Int. +1142/738673

Dr. J.-M. Latour, Dr. N. Debaecker  
Laboratoires DRFMC/SESM  
Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble  
F-85X 38041 Grenoble Cedex (Frankreich)

Dr. W. Kanda  
Faculty of Education, Wakayama University (Japan)

Prof. H. Okawa, Dr. H. Sakiyama  
Department of Chemistry, Faculty of Science  
Kyushu University (Japan)

[\*\*] Wir danken dem Science and Engineering Research Council (SERC) und der Royal Society für Gelder zum Erwerb des Diffraktometers. W. Kanda dankt der Wakayama University für die Freistellung und dem japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur für Unterstützung.