

# Synthese und Struktur des Mangan(II)-L-aspartat-trihydrats, $Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$

Hubert Schmidbaur<sup>\*a</sup>, Ina Bach<sup>a</sup>, Jürgen Riede<sup>a</sup>, Gerhard Müller<sup>a</sup>, Joachim Helbig<sup>b</sup> und Günther Hopf<sup>b</sup>

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München<sup>a</sup>,  
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Wissenschaftliche Abteilung der Verla-Pharm GmbH & Co. KG<sup>b</sup>,  
Bahnhofstraße 85, D-8132 Tutzing

Eingegangen am 3. November 1987

## Synthesis and Structure of Manganese(II) L-Aspartate Trihydrate, $Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$

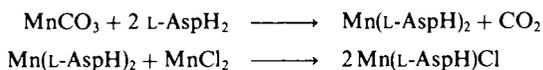
Manganese L-aspartate chloride,  $Mn(L-AspH)Cl$ , has been prepared from equimolar quantities of  $MnCl_2$  and  $Mn(L-AspH)_2$  in water. This material can be converted into the title compound by treatment with aqueous KOH, and crystallized as a trihydrate from solutions kept at  $pH = 7.85$ . The compound has been characterized by elemental analysis and by single crystal X-ray structure determination. In the crystal, the aspartate dianion functions as a facially tridentate ligand to the Mn(II) center whose octahedral coordination sphere is completed by two water molecules and a carboxylate oxygen atom from a neighboring complex in *trans* position to the amino group. The stereochemistry of this coordination mode is different from that in the analogous magnesium compound, but similar to that in the cobalt(II) and zinc(II) analogues. The third water molecule is a hydrogen-bonded crystal water.

Asparaginsäure und Glutaminsäure und ihre korrespondierenden Anionen sind in biologischen Systemen bedeutsame Komplexbildner für zahlreiche Metall-Ionen. In Abhängigkeit vom pH-Wert der wässrigen Lösungen treten diese Aminosäuren dabei als Neutralkörper ( $AspH_2$  bzw.  $GluH_2$ ) oder als einfach oder zweifach geladene Anionen auf ( $AspH^-$ ,  $Asp^{2-}$ ;  $GluH^-$ ,  $Glu^{2-}$ ). Über die beiden Carboxylatgruppen und die Aminogruppe kann ein-, zwei- oder dreizählige Koordination verwirklicht werden, so daß über den Chelateffekt beträchtliche Komplexstabilität erreichbar ist. Der pH-abhängige Ladungswechsel führt zu großen Variationen in der Solvation, der Kation-/Anion-Bindung und im Substrataustausch (Substitution des Metall-Ions bzw. des Liganden).

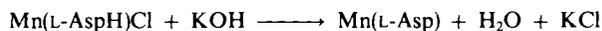
Aus diesem Grund wurden Details der Wechselwirkung der beiden Aminosäuren mit biologisch wichtigen Metall-Ionen bis in jüngste Zeit intensiv studiert<sup>1-3</sup>. In eigenen Arbeiten haben wir kürzlich über Isolierung und Struktur des Magnesium-L-aspartat-trihydrats<sup>4</sup> sowie des Zink-(L-hydrogenaspartat)chlorids<sup>5</sup> berichtet. In Fortsetzung von Untersuchungen über diese therapeutisch interessanten Komplexe haben wir nun eine analoge Koordinationsverbindung des zweiwertigen Mangans dargestellt und ihre Struktur aufgeklärt. Die Rolle des Mangans in lebenden Organismen ist insgesamt noch wenig erforscht. Man hat aber Grund zur Annahme, daß Mn(II) als Spurenelement erhebliche Bedeutung besitzt<sup>6</sup>. Das Studium seiner Komplexbildung durch Aminosäuren ist daher eine vordringliche Forschungsaufgabe.

Aus Mangan(II)-carbonat und überschüssiger L-Asparaginsäure in wässriger Lösung wird unter  $CO_2$ -Entwicklung ein Mangan(II)-bis(L-hydrogenaspartat),  $Mn(L-AspH)_2$ , erhalten, das z. B. durch Sprühtrocknen als Hydrat isoliert werden kann<sup>7</sup>. Die Vereinigung solcher Lösungen mit der wässrigen Lösung von  $MnCl_2$  in äqui-

molaren Mengen ergibt eine Lösung des Mangan(II)-(L-hydrogenaspartat)-chlorids,  $Mn(L-AspH)Cl$ , das (ebenfalls durch Sprühtrocknen) auch in Pulverform gewonnen werden kann<sup>7</sup>.



Die Behandlung der wässrigen Lösungen von  $Mn(L-AspH)Cl$  mit 1 N wässriger KOH bis zum Erreichen von  $pH = 7.85$  führt zu Lösungen eines Mangan-L-aspartats  $Mn(L-Asp)$ , das nach Einengen und Abkühlen der Lösung als Trihydrat kristallisiert werden kann:



$Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$  bildet nur ganz schwach rosa gefärbte, nadelartige Kristalle, die beim Erhitzen ab 108°C Hydratwasser verlieren und sich oberhalb von 200°C unter Verfärbung zersetzen.

$Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$  kristallisiert orthorhombisch in der Raumgruppe  $P2_12_12_1$  und ist isomorph mit den analogen Komplexen des Cobalts(II), Nickels(II) und Zinks(II)<sup>8</sup>. Im Kristall liegen Komplexeinheiten mit oktaedrischer Metall-Koordination vor, in denen der Ligand  $Asp^{2-}$  als dreizähliger Chelat-Ligand auftritt (Abb. 1,

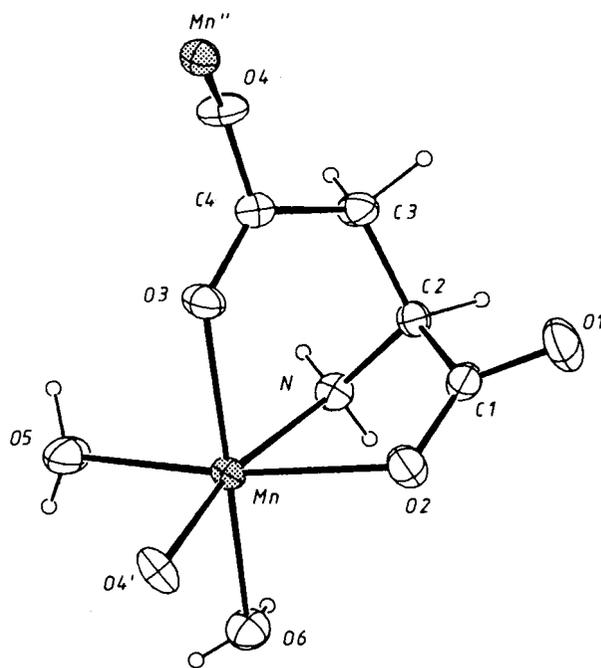


Abb. 1. Ausschnitt aus der Kristallstruktur von  $Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$  (ORTEP, Schwingungsellipsoide 50%, H-Atome mit willkürlichen Radien)

Tab. 1). Die Aminosäure ist über beide Carboxylatgruppen und über die Aminogruppe facial an das Manganatom fixiert. Daneben treten in den *trans*-Positionen zu den Carboxylat-Sauerstoffatomen zwei Wassermoleküle an das Metallatom (Abb. 1).

Die sechste Koordinationsstelle am Manganatom (*trans* zur Aminogruppe) wird im Kristall durch ein Carboxylat-Sauerstoffatom einer benachbarten Einheit eingenommen. Dadurch entstehen Stränge von Komplexeinheiten, die über Carboxylatgruppen verknüpft sind.

Zwischen den so gebildeten Strängen besteht ein komplexes Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen, in die auch das dritte Wassermolekül integriert ist (Sauerstoffatom O7, Tab. 2).

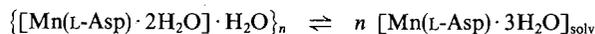
Tab. 1. Abstände (Å) und Winkel (°) in der Struktur von  $Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$  (Standardabweichungen in Einheiten der letzten signifikanten Stelle in Klammern;  $O4': -0.5 + x, 0.5 - y, -z$ )

Mn - O2	2.237(1)	Mn - O3	2.190(1)
Mn - N	2.195(2)	Mn - O4'	2.132(1)
Mn - O5	2.172(2)	Mn - O6	2.227(2)
O1 - C1	1.254(2)	O2 - C1	1.257(2)
O3 - C4	1.250(2)	O4 - C4	1.275(2)
N - C2	1.477(3)	C1 - C2	1.537(3)
C2 - C3	1.532(3)	C3 - C4	1.525(2)
O2 - Mn - O3	85.2(1)	O2 - Mn - N	74.6(1)
O3 - Mn - N	86.9(1)	O2 - Mn - O5	172.3(1)
O3 - Mn - O5	88.2(1)	N - Mn - O5	101.2(1)
O2 - Mn - O6	97.7(1)	O3 - Mn - O6	175.1(1)
N - Mn - O6	90.0(1)	O5 - Mn - O6	88.6(1)
O2 - Mn - O4'	91.0(1)	O3 - Mn - O4'	95.1(1)
O4' - Mn - N	165.3(1)	O4' - Mn - O5	93.5(1)
O4' - Mn - O6	88.9(1)		
Mn - O2 - C1	112.1(1)	Mn - O3 - C4	129.9(1)
Mn - N - C2	105.3(1)	O1 - C1 - O2	124.8(2)
O1 - C1 - C2	116.6(2)	O2 - C1 - C2	118.6(2)
N - C2 - C1	109.5(2)	N - C2 - C3	111.2(2)
C1 - C2 - C3	110.8(2)	C2 - C3 - C4	118.6(2)
O3 - C4 - O4	123.0(2)	O3 - C4 - C3	122.2(2)
O4 - C4 - C3	114.8(2)		

Tab. 2. Wichtige Wasserstoffbrückenbindungen in  $Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$  (Abstände A/B in Å)

A	B	A	B
N-H11 ... O4 <sup>a)</sup>		0.85(2)	2.58
N-H12 ... O7 <sup>b)</sup>		0.90(2)	2.17
O5-H51 ... O1 <sup>c)</sup>		0.96(3)	1.78
O5-H52 ... O7 <sup>d)</sup>		0.78(3)	1.99
O6-H61 ... O2 <sup>e)</sup>		1.16(4)	1.65
O6-H62 ... O3 <sup>d)</sup>		0.74(3)	2.55
O6-H62 ... O7 <sup>d)</sup>		0.74(3)	2.64
O7-H71 ... O4 <sup>d)</sup>		0.78(3)	2.06
O7-H72 ... O1 <sup>f)</sup>		0.92(3)	1.82
Symmetrieoperationen: <sup>a)</sup> 0.5 - x, -y, 0.5 + z; <sup>b)</sup> x, -1 + y, z; <sup>c)</sup> 0.5 - x, -y, -0.5 + z; <sup>d)</sup> -0.5 + x, 0.5 - y, -z; <sup>e)</sup> -x, -0.5 + y, 0.5 - z; <sup>f)</sup> 0.5 - x, 1 - y, -0.5 + z.			

Der Tripod-Ligand  $Asp^{2-}$  bildet mit dem Metallatom in den Komplexeinheiten fünf-, sechs- und siebengliedrige Ringsysteme aus, die vermutlich auch in Lösung erhalten bleiben. Beim Lösungsvorgang werden aber wahrscheinlich die Carboxylat-Brücken zwischen den Komplexen gelöst und die dadurch freiwerdenden sechsten Koordinationsstellen durch Wassermoleküle besetzt:



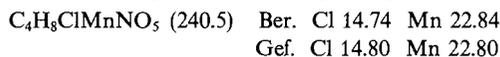
Die Struktur der hier vorgestellten Mangan(II)-Verbindung unterscheidet sich von der der analogen Magnesium-Verbindung  $Mg(L-Asp) \cdot 3H_2O$  durch eine andersartige Verknüpfung der Komplexeinheiten: Im Magnesium-L-aspartat-trihydrat wird die Carboxylatgruppe des Nachbarkomplexes in eine Position *trans* zu einem Carboxylat-Sauerstoffatom aufgenommen und nicht *trans* zum Amino-Stickstoffatom. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Auffallend ist lediglich, daß die Metall-Sauerstoff-Abstände im Mn-Komplex durchwegs um ca. 0.13 Å länger sind als im Mg-Komplex, was in etwa mit der Differenz der Ionenradien nach Shannon<sup>9)</sup> übereinstimmt ( $M^{2+}$ , KZ 6,  $Mn^{2+}$  high-spin). Dagegen sind die Bindungslängenunterschiede zu den genannten isostrukturellen Co(II)-, Ni(II)- und Zn(II)-Komplexen<sup>8)</sup> wesentlich weniger ausgeprägt. Da die Ionenradien von Zn(II) und Mg(II) jedoch vergleichbar sind<sup>9)</sup>, scheint mit den Zn(II)-Radien eine Grenze erreicht, ab der das beim Mn(II) gefundene Strukturprinzip nicht mehr stabil genug ist und durch das beim Mg(II)-Komplex verwirklichte ersetzt wird.

Der auffallende strukturelle Befund läßt vermuten, daß die Metalle möglicherweise nicht nur im Kristall und in Lösung in ihrem Komplexbildungsverhalten erstaunlich selektiv sind, sondern auch zum Beispiel beim Einbau in Proteine eine ganz unterschiedliche Stereochemie induzieren. Mit weiteren Studien dieser Phänomene sind wir beschäftigt.

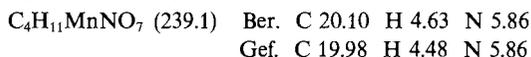
Unsere Arbeiten wurden in dankenswerter Weise gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm) und vom Fonds der Chemischen Industrie.

## Experimenteller Teil

*Mangan(II)-L-aspartat-hydrochlorid-monohydrat*,  $Mn(L-AspH) \cdot Cl \cdot H_2O$ : Aus 482 g L-Asparaginsäure (3.65 mol) und 220 g Mangan(II)-carbonat (1.93 mol) wird in 500 ml Wasser eine Lösung von Mangan(II)-diaspartat,  $Mn(II)(L-AspH)_2$ , hergestellt. Zu abgemessenen Teilen dieser Lösung gibt man eine wäßrige Lösung von Mangan(II)-chlorid mit dem gleichen Gesamtgehalt an Mangan (äquivalente Mengen). Die Endkonzentration soll ungefähr 26 Gew.-% betragen. Diese Lösung wird sprühgetrocknet, wobei ein Monohydrat mit einer Sintertemperatur von 240°C entsteht. Der pH-Wert einer 13gew.-proz. Lösung beträgt 5.05.



*Mangan(II)-L-aspartat-trihydrat*,  $Mn(L-Asp) \cdot 3H_2O$ : Eine Lösung von 5.0 g des so gewonnenen  $Mn(L-AspH)Cl \cdot H_2O$  (0.021 mol) in 20 ml Wasser wird solange mit 1 N KOH versetzt, bis ein pH-Wert von 7.85 erreicht ist. Anschließend wird 1 h gerührt und dann i. Vak. auf ca. 15 ml eingedunstet, wobei sich Kristallbildung zeigt, die durch Kühlen auf 4°C verstärkt wird. Nach einigen Tagen beträgt die Ausbeute 2.5 g (51%). Durch weiteres Einengen können nochmals 1.4 g Produkt erhalten werden (Gesamtausbeute 78%). Das Präparat kann auf Filterpapier getrocknet werden und stellt dann ein analysenreines Trihydrat dar. Zers. ab 200°C.



*Röntgenstrukturanalyse*: Enraf-Nonius-CAD 4-Diffraktometer, Mo- $K_{\alpha}$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ , Graphit-Monochromator,  $T =$

Tab. 3. Fraktionelle Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren für Mn(L-Asp) · 3H<sub>2</sub>O ( $U_{eq} = U_1U_2U_3^{1/3}$ , wobei  $U_i$  die Eigenwerte der  $U_{ii}$ -Matrix sind)

Atom	X/A	Y/B	Z/C	U(eq.)/ U(iso)
Mn	0.0450( 1)	0.1381( 1)	0.0918( 1)	0.017
O1	0.3530( 2)	0.2071( 2)	0.3428( 1)	0.029
O2	0.1556( 2)	0.2466( 2)	0.2446( 1)	0.024
O3	0.2452( 1)	0.1713( 2)	0.0029( 1)	0.022
O4	0.4652( 1)	0.1189( 2)	-0.0470( 1)	0.022
N	0.1414( 2)	-0.0788( 2)	0.1791( 1)	0.021
C1	0.2604( 2)	0.1601( 2)	0.2732( 1)	0.020
C2	0.2782( 2)	-0.0170( 3)	0.2206( 1)	0.018
C3	0.3863( 2)	-0.0143( 3)	0.1232( 2)	0.022
C4	0.3604( 2)	0.1007( 2)	0.0199( 2)	0.018
O5	-0.0352( 2)	0.0194( 2)	-0.0633( 1)	0.030
O6	-0.1579( 2)	0.0810( 2)	0.1777( 1)	0.027
O7	0.1967( 2)	0.6028( 2)	0.0348( 1)	0.030
H2	0.3190(20)	-0.0903(26)	0.2859(16)	0.0235( 55)
H11	0.0913(20)	-0.1090(29)	0.2364(16)	0.0251( 60)
H12	0.1565(25)	-0.1760(29)	0.1398(19)	0.0396( 71)
H31	0.4801(22)	0.0184(27)	0.1623(17)	0.0329( 63)
H32	0.3989(22)	-0.1265(30)	0.0916(18)	0.0422( 66)
H51	0.0212(29)	-0.0652(35)	-0.0994(23)	0.0755(100)
H52	-0.1144(29)	-0.0025(36)	-0.0606(22)	0.0575(100)
H61	-0.1605(42)	-0.0616(52)	0.2004(30)	0.1236(143)
H62	-0.2195(31)	0.0861(43)	0.1391(25)	0.0779(125)
H71	0.1403(27)	0.5332(33)	0.0441(21)	0.0454( 86)
H72	0.1850(30)	0.6610(36)	-0.0328(22)	0.0762(106)

23 C. Kristalldaten: C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>MnNO<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O,  $M_r = 240.07$ , orthorhombisch, Raumgruppe  $P2_12_12_1$  (Nr. 19),  $a = 9.555(1)$ ,  $b = 7.906(1)$ ,  $c = 11.614(1)$  Å,  $d_{ber} = 1.817$  g cm<sup>-3</sup>,  $\mu(Mo-K\alpha) = 14.5$  cm<sup>-1</sup>,  $Z = 4$ ,  $F(000) = 492$ . Von 2164 gemessenen Reflexen verblieben nach Lp- und empirischer Absorptionskorrektur (rel. Transmission 0.92–1.00) sowie Mittelung äquivalenter Daten

( $R_{int} = 0.011$ ) 1902 unabhängige Strukturparameter, die für alle weiteren Rechnungen verwendet wurden [ $hkl$ : +13, +11, ±15, (sin  $\Theta/\lambda$ )<sub>max</sub> = 0.638]. Als Startpunkt der Verfeinerung dienten die Koordinaten der isomorphen Zinkverbindung<sup>9)</sup>. Alle H-Atome konnten lokalisiert werden und wurden in den abschließenden Verfeinerungszyklen isotrop mitverfeinert. Dabei ergaben sich für die H-Atome des komplex-gebundenen H<sub>2</sub>O-Moleküls O6 deutlich größere  $U_{iso}$ -Werte als für die anderen H-Atome, so daß u. U. zusätzliche teilbesetzte Lagen für diese Atome möglich sind. Die Verfeinerung von 162 Parametern konvergierte bei  $R(R_w) \approx 0.02$  (0.02),  $w = 1/\sigma^2(F_o)$  (SHELX-76). Enantiopol-Verfeinerung nach Flack<sup>10)</sup> ergab  $x = -0.02(2)$ . Tab. 3 enthält die Atomkoordinaten. Vollständige Parameter- und Strukturparameterlisten wurden hinterlegt<sup>11)</sup>.

## CAS-Registry-Nummern

Mn(L-Asp)Cl · H<sub>2</sub>O: 112088-03-6 / Mn(L-Asp) · 3H<sub>2</sub>O: 112243-77-3

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> T. Doyno, *Adv. Protein Chem.* **22** (1966) 600.

<sup>3)</sup> H. C. Freeman, in *Inorganic Biochemistry* (J. Eichhorn, Hrsg.), Vol. 1, S. 129 ff., Elsevier, Amsterdam 1973.

<sup>4)</sup> H. Schmidbaur, G. Müller, J. Riede, J. Helbig, M. Manninger, *Angew. Chem.* **98** (1986) 1014; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 1013.

<sup>5)</sup> H. Schmidbaur, I. Bach, J. Riede, G. Müller, J. Helbig, G. Hopf, *Chem. Ber.* **120** (1987) 867.

<sup>6)</sup> Lit.<sup>1)</sup>, D. R. Williams, in *Transition Metal Chemistry* (A. Müller, E. Diemann, Hrsg.), S. 193, Verlag Chemie, Weinheim 1981; siehe auch R. Basosi, E. Tiezzi, G. Valensin, *J. Phys. Chem.* **79** (1975) 1725, über die Komplexbildung von Mn(II) mit Glutaminsäure und weitere Literatur.

<sup>7)</sup> J. Helbig, M. Manninger, G. Hopf, unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>8)</sup> T. Doyno, R. Pepinsky, T. Watanabe, *Acta Crystallogr.* **10** (1957) 438; L. Kryger, S. E. Rasmussen, *Acta Chem. Scand.* **27** (1973) 2674.

<sup>9)</sup> R. D. Shannon, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **32** (1976) 751.

<sup>10)</sup> H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **39** (1983) 876; vgl. auch: G. Müller, *Acta Crystallogr., Sect. B*, im Druck.

<sup>11)</sup> Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52764, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.