

EGON UHLIG, MLADEN GENTSCHEW und ARNO MARTIN

Komplexchemisches Verhalten der *N,N*-Bis-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure und verwandter Verbindungen

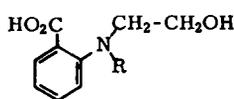
Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität Jena

(Eingegangen am 1. Oktober 1964)

Bei der Umsetzung von Anthranilsäure bzw. ihrer *N*-Alkyl-Derivate mit Brom-äthanol entstehen *N,N*-Bis-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (I) und *N*-Methyl- bzw. *N*-Äthyl-*N*-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (II und III). Mit Kupfer(II)- und Nickel(II)-Ionen bilden diese Liganden in Lösung 1.1- und 1.2-Komplexe, während für Kobalt(II)- und Zink(II)-Ionen nur 1.1-Chelate mit Sicherheit nachgewiesen wurden. Aus einer Diskussion der Stabilitätskonstanten ergibt sich die koordinative Vierzähligkeit der Aminosäure I. 1.1-Komplexe des Kupfers mit den Verbindungen I bis III spalten im pH-Bereich von 5 bis 7 ein Proton aus der koordinativ gebundenen alkoholischen Hydroxylgruppe ab. Die zugehörigen Säureexponenten werden mitgeteilt.

Im Rahmen früherer Arbeiten¹⁾ war die Frage aufgetaucht, ob die *N,N*-Bis-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (I) und ihre Derivate gegenüber Metall-Ionen als vierzählige Liganden fungieren oder ob sich nicht vielmehr von den beiden alkoholischen Hydroxylgruppen nur eine als Haftgruppe betätigt. Zur Lösung dieses Problems schien es notwendig, außer I auch Anthranilsäureabkömmlinge zu untersuchen, die zwar eine tertiäre Aminogruppierung besitzen, aber in der Seitenkette nur einen Hydroxyäthylrest aufweisen. Die Wahl fiel dabei auf *N*-Methyl-*N*-[β -hydroxy-äthyl]- (II) und *N*-Äthyl-*N*-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (III).

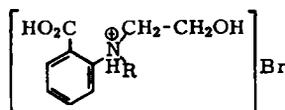
Wir gewannen die Verbindungen I bis III durch Umsetzung der Anthranilsäure bzw. der entsprechenden *N*-Alkyl-Derivate mit β -Brom-äthylalkohol in schwach alkalischem Medium. Die Isolierung erfolgte über die Hydrobromide IV. Diese Ver-



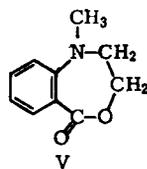
I: R = CH₂-CH₂OH

II: R = CH₃

III: R = C₂H₅



IV



V

bindungen sind jedoch nur in kristallinem Zustand stabil; in verdünnten wäßrigen Lösungen zerfallen sie praktisch quantitativ in Aminosäure und Bromwasserstoffsäure. Die Säureexponenten der zugehörigen quartären Ammonium-Ionen konnten daher nicht bestimmt werden. Bei der Darstellung der Aminosäure II entstand als Nebenprodukt das Lacton V²⁾. Wie andere *N,N*-Dialkyl-Derivate der Anthranil-

¹⁾ E. UHLIG, Z. Chem. 2, 201 [1962].

²⁾ A. KIPRIANOW, Ukrain. chem. J. 1, 644 [1925], C. 1926 II, 195.

säure³⁾ liegen auch die Verbindungen I bis III im kristallinen Zustand als echte Carbonsäuren mit einer Wasserstoffbrückenbindung zum Aminstickstoff vor. Das ergibt sich eindeutig aus der Lage der für die asymmetrische C=O-Valenzschwingung charakteristischen IR-Maxima ($\nu_{C=O} \sim 1660/\text{cm}$). Sehr wahrscheinlich erfolgt aber beim Auflösen in Wasser ein Übergang in die Betainform³⁾.

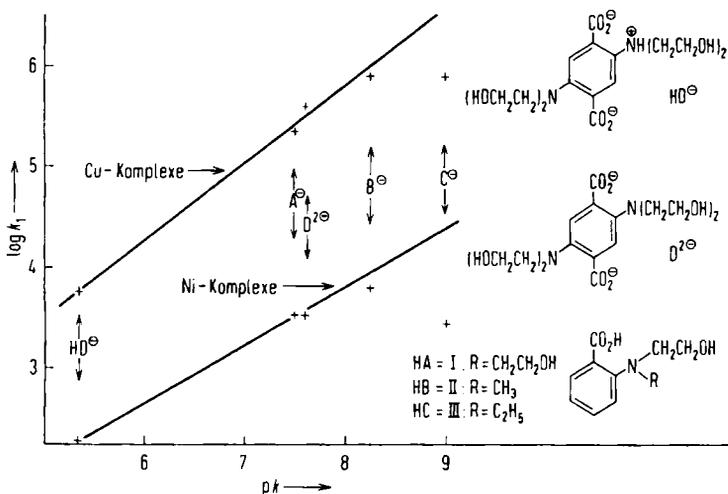
Die Einführung von Hydroxylgruppen in die Seitenketten, die von der *N,N*-Di-äthyl-anthranilsäure (III, H statt OH)³⁾ zu den Aminosäuren III und I führt, ist von einem starken Absinken des Säureexponenten begleitet (Tab.).

Säureexponenten der Verbindungen I, II, III und III (H statt OH) sowie Stabilitätskonstanten der zugehörigen Metallkomplexe (22°, Lösung 0.1 *n* an KCl)

	Co		Ni		Cu		Zn	
	p <i>K</i>	log <i>K</i> ₁ ⁴⁾	log <i>K</i> ₁	log <i>K</i> ₂ ⁴⁾	log <i>K</i> ₁	log <i>K</i> ₂		log <i>K</i> ₁
I	7.49	2.4 ₀	3.5 ₅	2.3	5.3 ₅	3.3 ₀	6.3 ₀	2.5 ₀
II	8.24	3.0 ₅	3.8 ₀	3.1 ₀	5.9 ₀	4.2 ₅	6.6 ₅	2.9 ₀
III	8.99	~3	3.4 ₅	2.8 ₀	5.8 ₅	<5	5.8 ₅	—
III (H statt OH)	10.58	—	—	—	—	—	—	—

*¹⁾ $K_5 = \frac{[\text{CuX}][\text{H}^\ominus]}{[\text{CuXH}^\ominus]}$; p*K*₅ = -log *K*₅; H₂X = Verbindungen I, II, III

Darin spiegelt sich ein in der gleichen Richtung abnehmender basischer Charakter des Aminstickstoffs wider. J. HALL und J. FISHER⁵⁾ beobachteten, daß die Hydroxylsubstitution die Fähigkeit zur Protonenanlagerung schwächt, auch am Triäthylamin und den abgeleiteten Aminoalkoholen. Sie führen dies im wesentlichen auf den induktiven Einfluß der Hydroxylgruppen zurück.



Korrelationsgeraden für Nickel(II)- und Kupfer(II)-Komplexe der *N,N*-Bis-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure und ihrer Derivate

³⁾ E. UHLIG und K. DOERING, Chem. Ber. 97, 1127 [1964].

⁴⁾ Bezeichnung der Konstanten in Anlehnung an „Stability Constants“, Verlag „The Chemical Society“, London 1957.

⁵⁾ Proc. West Virginia Acad. Sci. 34, 85 [1962].

Bei einbasigen Aminosäuren mit gleichen Koordinationssphären besteht im allgemeinen ein Zusammenhang zwischen dem Säureexponenten und den Komplexstabilitätskonstanten, der durch Korrelationsgeraden wiedergegeben werden kann. Wir haben eine solche Beziehung früher bereits für die 1.1- und 1.2-Komplexe der dreizähligen *N*- $[\beta$ -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure und ihre Derivate nachgewiesen⁶⁾. Wie aus der Abbild. hervorgeht, läßt sich aber auch bei der Verbindung I und ihren Derivaten¹⁾ eine Korrelationsgerade angeben.

Während die für I berechneten Konstanten sowie die Stabilitätskonstanten der Komplexe des Ions HD^\ominus direkt für die Zeichnung der Korrelationsgeraden benutzt werden können, bedürfen die anderen Größen einer Korrektur. Die beiden Säureprotonen sind in der 2.5-Bis- $[\text{bis-}(\beta\text{-hydroxy-äthyl-amino})\text{-terephthalsäure (H}_2\text{D)}$ gleichartig gebunden, und in dem Ion D_2^\ominus stehen zur Bindung eines Wasserstoff- bzw. Metall-Ions 2 äquivalente Gruppierungen zur Verfügung. Die Säuredissoziationskonstante k_1 und die Stabilitätskonstanten K_1 sind deshalb mit einem statistischen Faktor von 2, k_2 dagegen mit einem solchen von $1/2$ behaftet⁷⁾. Außerdem erfahren die beiden Komplexe NiD und CuD infolge ihrer bipolaren Struktur eine zusätzliche Stabilisierung¹⁾. Bei NiD beträgt die damit verbundene Erhöhung von $\log K_1$ etwa 0.4. Bei CuD muß die Vergrößerung des Logarithmus der Stabilitätskonstanten infolge der stärkeren Wirkung des Zentralatoms auf die Dielektrizitätskonstante im atomaren Bereich⁸⁾ zu etwa 0.6 angesetzt werden⁶⁾. Infolge dieser Einflüsse sind bei der Aufstellung der Korrelationsgeraden anstelle der gemessenen Konstanten¹⁾ ($\text{p}K_1 = 5.04$; $\text{p}K_2 = 7.98$; $\log K_1 (\text{Cu}^{2\oplus}) = 6.50$; $\log K_1 (\text{Ni}^{2\oplus}) = 4.25$) die korrigierten zu verwenden: $\text{p}K_1' = 5.34$; $\text{p}K_2' = 7.68$; $\log K_1' (\text{Cu}^{2\oplus}) = 5.60$; $\log K_1' (\text{Ni}^{2\oplus}) = 3.55$.

Für die anfangs angedeutete Frage nach der Zähligkeit der *N,N*-Bis- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (I) ist nun die Lage der an *N*-Äthyl-*N*- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (III) erhaltenen Meßpunkte in bezug auf die Korrelationsgeraden der Abbild. aufschlußreich. Wenn nämlich die zweite Hydroxyäthylgruppe der Aminosäure I und ihrer Derivate komplexchemisch inaktiv wäre, so sollte sie in ihrem Einfluß auf die Komplexstabilität einer Äthylgruppe vergleichbar sein. Dann müßten aber Metallchelate der Verbindungen I und III durch die gleiche Korrelationsgerade charakterisiert werden, was nicht der Fall ist. Die Meßpunkte der Kupfer(II)- und Nickel(II)-Komplexe der Verbindung III (HC) liegen unter der Korrelationsgeraden; darin drückt sich die Verschiedenartigkeit der Liganden I und III und damit die Vierzähligkeit von I aus. Zu dem gleichen Schluß führt auch ein Vergleich der Logarithmen der Stabilitätskonstanten der 1.1- und 1.2-Komplexe dieser Aminosäuren mit Nickel(II). Die Differenz $\log K_1 - \log K_2$ beträgt bei den Chelaten der Verbindung III ~ 0.6 und entspricht damit dem bei einer gleichartigen Bindung beider Liganden im 1.2-Komplex zu erwartenden statistischen Wert⁹⁾. Für die Komplexe der Verbindung I dagegen ist diese Differenz größer (~ 1.2). Daraus ergibt sich für den ersten Liganden eine stärkere, für den zweiten eine schwächere Bindung. Das

⁶⁾ E. UHLIG und D. LINKE, Z. anorg. allg. Chem. 331, 112 [1964].

⁷⁾ H. STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, S. 611, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962.

⁸⁾ G. SCHWARZENBACH und W. SCHNEIDER, Helv. chim. Acta 38, 1931 [1955].

⁹⁾ A. MARTELL und M. CALVIN, Die Chemie der Metallchelateverbindungen, S. 73, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1958.

findet aber seine Erklärung darin, daß bei einer vierzähligen Betätigung des Liganden I im 1.1-Komplex nur noch 2 Koordinationsstellen für den zweiten Liganden zur Verfügung stehen¹⁰⁾.

Wenn nun auch auf Grund dieser Überlegungen die Vierzähligkeit der Aminosäure I gegenüber Schwermetallionen als gesichert anzusehen ist, so darf doch nicht übersehen werden, daß der bei der Koordination dieser Verbindung im Vergleich zu den *N*-Alkyl-Derivaten der *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure zusätzlich geknüpfte dritte Chelatring keinen wesentlichen Stabilitätsgewinn bringt. Man erkennt das am besten bei einer Einbeziehung der Methylverbindung II in die Betrachtungen.

Eine Alkylsubstitution am Stickstoff verursacht bei Metallchelaten, die Aminhaftgruppen enthalten, stets eine Destabilisierung¹¹⁾. Äthylgruppen sind dabei infolge ihres größeren Volumens wirkungsvoller als Methylgruppen. Es nimmt daher nicht wunder, daß die Aminosäure III trotz der höheren Basizität ihres Anions instabilere 1.1-Komplexe bildet als die Aminosäure II (Tab.). Interessanterweise liegen nun aber die Meßpunkte mit II sehr nahe den Korrelationsgeraden für die Komplexe der *N,N*-Bis-[β -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure und ihrer Derivate (Abb.), d. h. der dritte Chelatring übt in diesen Chelaten eine Wirkung aus, die der der Methylgruppe zu vergleichen ist. Es wäre jedoch im vorliegenden Fall falsch, in Anlehnung an die oben getroffene Feststellung über den Einfluß von Alkylsubstituenten auf die Stabilität von Aminosäurechelaten von einer rein destabilisierenden Wirkung des dritten Chelatringes zu sprechen; denn sowohl die Methyl- als auch die zweite Hydroxy-äthylgruppe verursacht ja bei den Verbindungen I und II erst als Drittsubstituenten den starken Anstieg der Basizität des Aminstickstoffes¹²⁾.

Die Kupfer-1.1-Komplexe der Verbindungen I bis III besitzen sauren Charakter^{6, 13)} und spalten im pH-Bereich von 5 bis 7 ein Proton aus einer alkoholischen Hydroxylgruppe ab.

Interessanterweise sind nun die zugehörigen Säureexponenten pK_s stark von dem dritten Substituenten in der tertiären Aminogruppe der Liganden abhängig (Tab.). Wir glauben, daß der Abfall dieser Größe beim Übergang vom Kupferkomplex aus II zu dem aus III auf Volumeneffekte der Alkylgruppen zurückgeht. In beiden Chelaten dürfte der Stickstoff eine tetraedrische Struktur anstreben. Diesem Bestreben wird aber die voluminösere Äthylgruppe einen größeren Widerstand entgegenzusetzen als die Methylgruppe³⁾. Die Folge davon ist eine Aufweitung der Valenzwinkel am Aminstickstoff zwischen den organischen Substituenten im Fall des Kupfer-1.1-Komplexes der Verbindung III. Größere Valenzwinkel implizieren aber einen stärkeren *s*-Charakter der Hybridisierung am Stickstoffatom. Daraus resultiert eine erhöhte Elektronegativität und damit eine verstärkte Elektronentrift zum Stickstoff hin¹⁴⁾. Damit ist eine im Vergleich zum Kupfer-1.1-Komplex der Aminosäure II stärkere Positivierung des Sauerstoffes der koordinierten alkoholischen Hydroxyl-

10) Vgl. dazu G. SCHWARZENBACH und Mitarbb., *Helv. chim. Acta* **38**, 1147 [1955].

11) F. BASOLO und Y. CHEN, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 953 [1954].

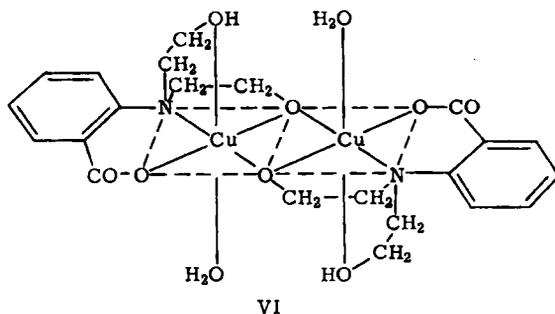
12) Vgl. dazu die Säureexponenten der *N*-monoalkylierten Anthranilsäuren³⁾.

13) S. CHABEREK, L. COURTNEY und A. MARTELL, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 2185 [1953]; E. UHLIG, *Z. anorg. allg. Chem.* **312**, 332 [1961].

14) E. HEILBRONNER, *Tetrahedron* [London] **19**, Suppl. 2, 289 [1963].

gruppe und eine Erleichterung der Protonenabspaltung verbunden, die sich in dem Säureexponenten pK_s äußert. In dem Kupfer-1.1-Komplex der Verbindung I ist im Gegensatz zu den eben diskutierten Chelaten auch die zweite Gruppe der Seitenkette durch Komplexbildung fixiert. Der Komplex gewinnt dadurch an Starrheit, und die Aufweitung der Valenzwinkel am Stickstoff wird daher in Grenzen bleiben. Das muß aber letzten Endes zu einer schwächeren Positivierung der Hydroxylsauerstoffatome führen, und daraus resultiert schließlich der Unterschied in den Säureexponenten der Kupfer-1.1-Chelate der Verbindungen I und III.

Der deprotonierte Kupfer-1.1-Komplex von I konnte auch in kristalliner Form erhalten werden. Bei der bekannten Tendenz von Kupfer(II) in Chelaten, die nur Stickstoff und Sauerstoff als Haftatome enthalten, die Koordinationszahl 6 zu er-



reichen, nehmen wir für diesen Komplex eine Zweikernstruktur an (VI). Die Befähigung der deprotonierten alkoholischen Hydroxylgruppe, als Brückenligand zu fungieren, ist in einigen Fällen belegt¹⁵⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Methyl-*N*- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-anthranilsäure-hydrobromid (II·HBr): Zur Lösung von 5.0 g *N*-Methyl-anthranilsäure und 1.9 g Kaliumhydroxid in 10 ccm Wasser werden 4 ccm β -Brom-äthanol gegeben. In der Siedehitze setzt man während der ersten 30 Min. 3 g Kaliumhydroxid in 10 ccm Wasser und in der darauffolgenden Stde. 2 mal 0.5 ccm β -Brom-äthanol zu. Nach dem Erkalten trennt man zunächst das alsbald erstarrende Öl ab (7-Oxo-4-methyl-2.3.4.7-tetrahydro-5.6-benzo-1.4-oxazepin (V), Schmp. 81–82°²⁾; Pikrat: Schmp. 114–116°; $\nu_{C=O}$ 1725/cm). Die Lösung wird mit konz. Bromwasserstoffsäure bis pH 1 versetzt und i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft. Den zähen, gelben Rückstand nimmt man in 30 ccm Äthanol auf und filtriert nach längerem Stehenlassen von ungelöstem Kaliumbromid ab. Das Filtrat wird erneut i. Vak. eingedampft und der Rückstand durch Animpfen oder Behandeln mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Das rohe Hydrobromid kann durch Lösen in wenig heißem Äthanol und anschließende Fällung mit der fünffachen Menge bromwasserstoffhaltigem Aceton gereinigt werden. $\nu_{C=O}$ 1700/cm.

$C_{10}H_{14}NO_3$]Br (276.1) Ber. C 43.50 H 5.11 N 5.07 Gef. C 43.53 H 4.92 N 5.30

¹⁵⁾ F. HEIN und W. BEERSTECHE, Z. anorg. allg. Chem. **282**, 92 [1955]; E. UHLIG und H. SCHÖN, ebenda **316**, 25 [1962]; J. FANNING und H. JONASSEN, J. inorg. nuclear Chem. **25**, 29 [1963].

N-Methyl-N-[β-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (II): Die Lösung von 1.0 g des vorstehenden Hydrobromids in 10 ccm Wasser wird mit 0.25 g Kaliumcarbonat versetzt. Nach Beendigung der Kohlendioxidentwicklung dampft man i. Vak. zur Trockne und extrahiert den Rückstand mit 300 ccm siedendem Xylol. Beim langsamen Abkühlen der filtrierten Lösung scheidet sich II in stark verwachsenen Kristallnadeln ab. Ausb. 0.45 g (64%), Schmp. 107–108°. $\nu_{C=O}$ 1660/cm.

$C_{10}H_{13}NO_3$ (195.2) Ber. N 7.18 Gef. N 7.22

Analog wurden dargestellt:

N-Äthyl-N-[β-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure-hydrobromid: $\nu_{C=O}$ 1705/cm.

$C_{11}H_{16}NO_3$]Br (290.2) Ber. C 45.53 H 5.56 N 4.83 Gef. C 44.59 H 5.25 N 5.04

N-Äthyl-N-[β-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (III): Schmp. 100–101°; $\nu_{C=O}$ 1655/cm.

$C_{11}H_{15}NO_3$ (209.3) Ber. N 6.70 Gef. N 6.72

N.N-Bis-[β-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure-hydrobromid: $\nu_{C=O}$ 1695/cm.

$C_{11}H_{16}NO_4$]Br (306.2) Ber. C 43.15 H 5.27 N 4.58 Gef. C 43.14 H 5.91 N 4.56

N.N-Bis-[β-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (I): Schmp. 88°, $\nu_{C=O}$ 1655/cm.

$C_{11}H_{15}NO_4$ (225.2) Ber. N 6.22 Gef. N 6.15

Kupferkomplex der N.N-Bis-[β-hydroxy-äthyl]-anthranilsäure (VI): Zu 1.54 g I-HBr und 1.25 g Kupfersulfat-pentahydrat in 800 ccm Wasser läßt man unter Rühren 1 n KOH (~9 ccm) tropfen, bis sich die Lösung ganz schwach trübt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der himmelblaue, feinkörnige Niederschlag abgesaugt, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Zers. oberhalb von 200°.

$C_{11}H_{15}CuNO_5$ (304.8) Ber. Cu 20.86 N 4.60 Gef. Cu 20.10 N 4.84

Die Säureexponenten und Stabilitätskonstanten der Nickel(II)-, Zink(II)- und Kobalt(II)-Chelate wurden durch potentiometrische pH-Titration nach bekannten Methoden bestimmt. Zur Berechnung der Konstanten K_1 , K_2 und pK_s der Kupferkomplexe wurden zunächst die Titrationskurven von Lösungen aufgenommen, die Metall und Ligand im Verhältnis 1:1 enthielten. Die Auswertung dieser Kurven im pH-Bereich unterhalb von 4.7 ergab Werte für $\log K_1$. Unter Berücksichtigung dieser Größe konnte dann anhand von Wertepaaren der gleichen Kurve im pH-Gebiet um 6 pK_s ermittelt werden. $\log K_2$ wurde schließlich aus potentiometrischen Titrationsdaten von Lösungen mit einem Kupfer-Ligand-Verhältnis bei 1:2 berechnet. Die Bestimmung von Konstanten der 1.2-Komplexe von Kobalt(II) und Zink(II) mußte wegen der Instabilität dieser Verbindungen unterbleiben.