

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

103. Jahrg. Nr. 12

S. 3737 — 4024

Wolfram Hänsel und Rolf Haller

Metallchelate substituierter heterocyclischer β -Keto-dicarbonsäureester

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 24. Juli 1970)

■
N-Alkylierte Piperidon-(4)-3,5-dicarbonsäureester liegen enolisiert vor und bilden mit Kupfer(II)-Ionen olivgrüne 2 : 1-Chelate (**1**). Die entsprechenden NH-, O- und S-Heterocyclen liegen in der Ketoform vor und liefern nur unter spezielleren Bedingungen blaue 1 : 1-Chelate (**2**), die noch eine Alkoxogruppe als Ligand enthalten, wie es auch für das Magnesiumchelate **3** des *N*-Methyl-piperidon-(4)-dicarbonsäureesters der Fall ist. Die vorgeschlagenen Strukturen werden durch spektroskopische Daten gestützt.

Metal Chelates of Esters of Substituted Heterocyclic β -Ketodicarboxylic Acids

N-Alkylated esters of 4-piperidone-3,5-dicarboxylic acids are completely enolized; with copper(II) ions they form olive-colored 2 : 1-chelates (**1**). The corresponding NH-, O-, and S-heterocyclic esters exist in the keto form; by more special methods, blue 1 : 1-chelates (**2**) can be obtained from these compounds and copper(II) ions. The chelates **2** contain furthermore an alkoxy group as ligand; this is also the case with the magnesium chelate **3** of the methyl ester of *N*-methyl-4-piperidone-3,5-dicarboxylic acid. The proposed structures are supported by spectroscopic data.

■
Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Keto-Enol-Tautomerie bei substituierten heterocyclischen β -Keto-dicarbonsäureestern konnten wir feststellen, daß *N*-alkylierte, 2,6-disubstituierte Verbindungen ganz überwiegend in der Enolform, dagegen am Ringstickstoff nicht alkylierte wie auch die entsprechenden sauerstoff- und schwefelanalogen Verbindungen in der Ketoform vorliegen^{1,2}). Das Überwiegen jeweils der einen Form konnte auf sterische Wechselwirkungen zwischen den Ringsubstituenten an C-2 und C-6 sowie am Heteroatom und der Enolstruktur zurückgeführt werden³).

¹) *W. Hänsel und R. Haller*, Tetrahedron [London] **26**, 2027 (1970).

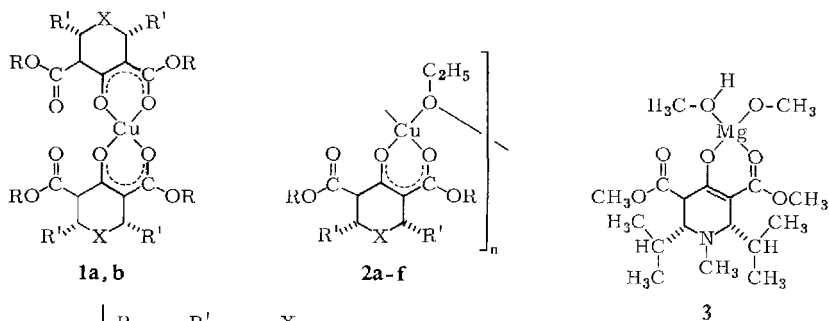
²) *W. Hänsel und R. Haller*, Arch. Pharmaz., im Druck.

³) *R. Haller und W. Hänsel*, Tetrahedron [London] **26**, 2035 (1970).

Im folgenden wird über das Verhalten von in der Ketoform wie in der Enolform vorliegenden heterocyclischen β -Ketoestern als Liganden gegenüber Kupfer(II)- und Magnesium-Ionen berichtet. Zur Bildung von Kupferchelaten sind sowohl in der Enolform wie auch in der Ketoform eingesetzte Liganden befähigt. Aus letzteren werden jedoch nur unter spezielleren Bedingungen, welche die vorherige Ausbildung eines Enolat-Anions erzwingen, Chelate gebildet. Die Kupferchelate von in der Enolform eingesetzten Liganden sind — unabhängig von der Darstellungsweise — olivgrün, die Chelate von in der Ketoform eingesetzten Liganden blau. Den verschiedenen Färbungen entsprechen zwei verschiedenartige Chelat-Grundstrukturen. Ein Magnesiumchelate konnte bislang nur von einem in der Enolform vorliegenden Liganden erhalten werden.

1) Darstellung der Chelate

Die Synthese der Chelate **1a** und **1b** folgte den für die Darstellung der Kupferkomplexe enolisierter β -Dicarbonylverbindungen bekannten Verfahren^{4,5}). Dabei wurde entweder der in Methylenchlorid gelöste Ligand mit äthanolhaltiger wäßrig-ammoniakalischer Kupfer(II)-acetat-Lösung geschüttelt und das sich in der organischen Phase anreichernde Metallchelate aus dieser durch Einengen isoliert, oder Ligand und Kupfer(II)-acetat wurden in alkoholisch-ammoniakalischer Lösung umgesetzt, wobei in der Folge das Chelate auskristallisierte. Die Chelate **1a** und **1b** sind olivgrün.



	R	R'	X
1a	CH ₃	i-C ₃ H ₇	N-CH ₂ -CH=CH ₂
1b	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	N-CH ₃
2a	CH ₃	i-C ₃ H ₇	N-H
2b	C ₂ H ₅	CH ₃	O
2c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O
2d	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	O
2e	C ₂ H ₅	CH ₃	S
2f	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	S

⁴) M. Dünschmann und H. v. Pechmann, Liebigs Ann. Chem. **261**, 175 (1891).

⁵) S. Hünig und H. Hoch, Liebigs Ann. Chem. **716**, 68 (1968).

Die Darstellung der Kupferchelate **2a–f** mit in der Ketoform anfallenden β -Keto-dicarbon säureestern gelang nach keinem der obengenannten Verfahren. Bei allen Versuchen wurde während der Aufarbeitung der Ligand in der Ketoform zurückerhalten. Erfolgreich war jedoch die Umsetzung der Ester mit wasserfreiem Kupfer(II)-chlorid in absolutem Äthanol in Gegenwart äquivalenter Mengen Natriumäthylat. Dabei schied sich zusammen mit Natriumchlorid das gebildete Chelat in Form blauer Kristalle ab, die durch Lösen in Benzol und Ausfällen mit absolutem Äthanol gereinigt wurden. Werden nach dieser Methode in der Enolform vorliegende Liganden umgesetzt, so erhält man keine blauen, sondern olivgrüne Chelate, die mit den nach zuvorstehenden Verfahren dargestellten Produkten identisch sind.

Sämtliche blauen Chelate erweisen sich als sehr hydrolyseempfindlich. So werden diese Chelate bereits unter Bedingungen, bei welchen eine Bildung der olivgrünen Chelate erfolgt, z. B. durch Wasser oder wäßrige Ammoniaklösung, zerlegt, wobei der Ligand in der stabilen Ketoform zurückerhalten wird. Verdünnte Schwefelsäure oder Natriumäthylendiamin-tetraacetat-Lösung zersetzen jedoch auch die olivgrünen Chelate. Bei der spontanen Zerlegung der blauen Verbindungen durch diese Agentien fällt der Ligand in der instabilen Enolform ölig an; er lagert sich jedoch in kurzer Zeit in die stabile kristalline Ketoform um (vgl. I. c.¹⁾), in welcher er eingesetzt wurde.

Nicht darstellbar war das Kupferchelate des 2.6-Dimethyl-1-selena-cyclohexanon-(4)-dicarbon säure-(3.5)-diäthylesters²⁾. Bei der Zugabe der Kupfer(II)-salz-Lösung schied sich sofort Kupferselenid ab.

Die Darstellung von Magnesiumchelaten wurde mit Piperidon-dicarbon säureestern und Magnesiummethylat in Methanol versucht. Dabei erhielten wir bislang nur das Chelat **3**, dessen Ligand in der Enolform eingesetzt wurde. Von in der Ketoform vorliegenden Liganden waren keine Magnesiumchelate erhältlich; bei der Aufarbeitung wurde der Ligand in der Ketoform zurückgewonnen.

2) Struktur der Chelate

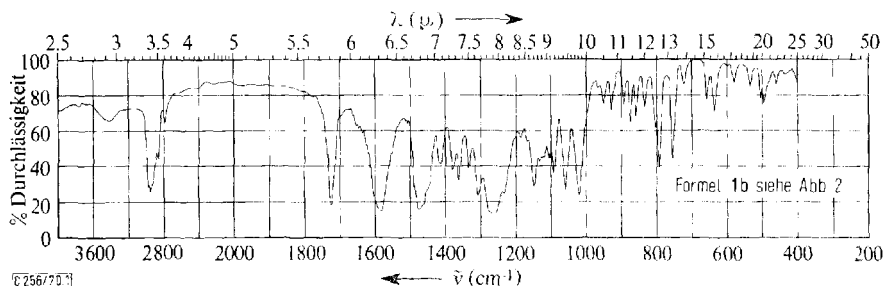
Der auffällige Farbunterschied zwischen den Kupferchelaten **1a** und **b** einerseits und **2a–f** andererseits, wie auch die Schwerlöslichkeit der blauen Chelate in Äthanol, deuten auf das Vorliegen zweier verschiedener Komplexstrukturen hin. Die Elementaranalysen sind gut mit jeweils einer der Strukturen **1** und **2** vereinbar. Dabei beträgt das Verhältnis Kupfer-Ion zu β -Keto-dicarbon säureester in Struktur **1** 1 : 2, in Struktur **2** 1 : 1. Nach Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol liegen die Chelate der Struktur **2** nicht nur in der dimeren Form ($n = 2$), sondern auch in höherpolymeren Formen vor. So wurden für **2a** Molgewichte von 1350–1450 für etwa 10proz. Lösungen gefunden. Das Molekulargewicht der dimeren Form beträgt dagegen 814. Über die genaue Struktur können vorläufig keine Aussagen gemacht werden.

Ähnlich wie im IR-Spektrum aus der Frequenzverschiebung der im Chelat gebundenen Ester-carbonylgruppe in *cis*-Enolen von β -Ketoestern auf die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung geschlossen werden kann⁶⁾, so ist die Größe dieser Frequenzverschiebung in Metall-

⁶⁾ I. M. Hunsberger, R. Ketcham und H. S. Gutowsky, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4839 (1952).

chelaten ganz allgemein als Maß für die Stärke der Metall-Sauerstoffbindung anzusehen^{7,8)}. So wurde die Bande der Estercarbonylgruppe des Kupferacetessigesters bei niedrigerer Frequenz gefunden als die des weniger stabilen Magnesiumacetessigesters⁹⁾.

Die zur Chelatbildung eingesetzten β -Ketoester enthalten, soweit sie in der Ketoform vorliegen, drei Carbonylgruppen, welchen im IR-Spektrum charakteristische Banden zuzuordnen sind²⁾. Bei der Bildung der Chelate mit der β -Ketoester-Struktur wird die Lage der Banden der Keto- und einer der beiden Estercarbonylgruppen in signifikanter Weise beeinflusst. In den IR-Spektren (in KBr) sämtlicher Kupferchelate der heterocyclischen β -Keto-dicarbonsäureester (vgl. Abbild. 1) fällt neben der Bande



Abbild. 1. IR-Spektrum von **1b** (in KBr)

der freien Estercarbonylgruppe um 1735/cm eine intensive Absorption zwischen 1585 und 1608/cm auf (Tab. 1). Diese Bande ist der im Chelat gebundenen Estercarbonylgruppe zuzuordnen^{10,11)}. Eine gesonderte Bande für die C=C-Doppelbindung ist in diesen Spektren nicht zu beobachten. Im Spektrum des Magnesiumchelates **3** wird die Bande dieser Estercarbonylgruppe bei 1637/cm gefunden. Aus den gemessenen Absorptionsfrequenzen schließen wir auf eine geringere Stabilität des Magnesiumchelates gegenüber den Kupferchelaten, während die verschiedenen Substituenten an C-2 und C-6 wie auch verschiedene Heteroatome im Ring der Liganden die Stabilität

Tab. 1. Spektraldaten der Chelate **1a**, **b**; **2a** – **f**; **3** (in cm^{-1})

Substanz	$\nu_{\text{C=O}}$ (Ester, chel.)	$\bar{\nu}_{\text{max}}$ (log ϵ)	
1a	1593	$17.9 \cdot 10^3$ (1.60)	$14.5 \cdot 10^3$ (1.61)
1b	1585	$17.9 \cdot 10^3$ (1.56)	$14.5 \cdot 10^3$ (1.59)
2a	1602	$15.2 \cdot 10^3$ (1.65)	
2b	1607	$16.1 \cdot 10^3$ (1.65)	
2c	1608	$16.1 \cdot 10^3$ (1.63)	
2d	1608	$16.1 \cdot 10^3$ (1.64)	
2e	1600	$16.4 \cdot 10^3$ (1.65)	
2f	1600	$16.4 \cdot 10^3$ (1.68)	
3	1637		

⁷⁾ E. Hoyer und L. Beyer, Z. Chem. **5**, 27 (1965).

⁸⁾ G. A. Domrachev und V. P. Ipolitova, Zh. Neorgan. Khim. **12**, 459 (1967), C. A. **66**, 120347c (1967).

⁹⁾ P. Markov, Ch. Ivanoff und M. Arnaudov, Chem. Ber. **97**, 2987 (1964).

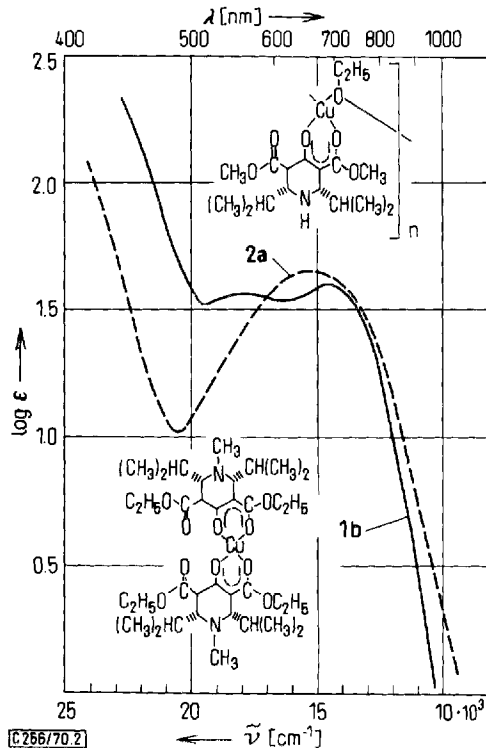
¹⁰⁾ H. Musso und H. Junge, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 4003 und 4009.

¹¹⁾ R. L. Belford, A. E. Martell und M. Calvin, J. inorg. nuclear Chem. **2**, 11 (1956).

der Kupferchelate **1a** und **b** einerseits und **2a** – **f** andererseits wenig beeinflussen. Im Spektrum des Magnesiumchelates **3** wird weiterhin – im Gegensatz zu den Spektren der Kupferchelate – eine sehr breite ν OH-Absorption mit Schwerpunkt bei 3167/cm (in CCl_4) beobachtet.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3** in Benzol werden für die Methoxygruppen vier Signale gefunden ($\tau = 6.49, 6.53, 6.57, 6.60$). Aus der Nichtäquivalenz dieser Protonen und aus der Elementaranalyse ergibt sich die angegebene Struktur **3**. Für den Acetylacetonato-methoxo-Komplex des Magnesiums wurde von *Bertrand*¹²⁾ eine entsprechende Struktur beschrieben.

In den Chelaten mit 2.6-Dialkyl-piperidon-(4)-3.5-dicarbonsäureestern als Liganden kann eine Beteiligung des Ringstickstoffs an der Komplexbildung, wie sie bei den Chelaten 2.6-[pyridyl-(2)]-disubstituierter Piperidon-dicarbonsäureester gefunden wurde¹³⁾, nicht von vornherein ausgeschlossen werden. In den IR-Spektren der Kupferchelate **1a** und **b** sowie des Magnesiumchelates **3** treten wie in den Spektren der entsprechenden freien Liganden „Bohlmann-Banden“ zwischen 2762 und 2793/cm auf. Da derartige Banden bei Beanspruchung des Elektronenpaares am Stickstoff nicht zu beobachten sind^{13, 14)}, folgt, daß bei den Komplexen **1a**, **1b** und **3** der Stickstoff nicht in die Chelatstruktur mit einbezogen wird.



Abbild. 2. Absorptionsspektren von **1b** und **2a** (0.5proz. Lösung in Benzol)

¹²⁾ J. A. Bertrand und D. Caine, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2298 (1964).

¹³⁾ R. Haller, Arch. Pharmaz. **301**, 741 (1968).

¹⁴⁾ R. Haller, Arch. Pharmaz. **302**, 113 (1969).

Die Spektren der olivgrünen und der blauen Kupferchelate im Sichtbaren zeigen charakteristische Unterschiede auf (vgl. Abbild. 2 und Tab. 1). Die Spektren der Chelate **1a** und **b** in Benzol zeigen zwei Absorptionsmaxima und entsprechen dem Spektrum des Bis(acetylacetonato)-kupfers(II)¹⁵⁾. In den Spektren der Chelate **2a–f** in Benzol wird nur eine Absorptionsbande beobachtet, was in guter Übereinstimmung mit den Spektraldaten des Di- μ -methoxy-bis(acetylacetonato)-dikupfers(II)¹⁵⁾ steht.

Die Lage der Absorptionsbanden deutet für beide Chelatstrukturen **1** und **2** auf quadratisch-planare Anordnung der Ligandensauerstoffatome hin. Bei tetraedrischer Anordnung wäre infolge der geringeren Kristallfeldaufspaltung eine Absorption in wesentlich längerwelligen Bereichen zu erwarten^{16–18)}.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer PE 125. Absorptionsspektren im sichtbaren Bereich: Zeiss PMQ II. ¹H-NMR-Spektrum: Varian-Kernresonanzspektrometer HA-100. Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop (Werte unkorrigiert).

Allgemeine Methode zur Darstellung der Kupferchelate **1a, b** und **2a–f** (vgl. Tab. 2)

a) 1.0 mMol des Liganden²⁾ in 20 ccm Methylenchlorid wird mit etwa 30 ccm einer gesättigten Lösung von Kupfer(II)-acetat in einer Mischung von gleichen Teilen wäbr. Ammoniak-

Tab. 2. Darstellung und Analysen der Kupferchelate **1a, b** und **2a–f**

Substanz	Zers.-P.	Darst. nach % Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.; ber. für eine monomere Form)	Ber. Gef.	Analyse			
					C	H	Cu	N
Bis(1-allyl-2.6-diisopropyl-3.5-bis-methoxycarbonyl-4-piperidonato)-kupfer(II)	1a	183°	a 64	C ₁₆ H ₅₆ CuN ₂ O ₁₀ (740.4)	58.40 58.43	7.62 7.67	8.51 8.62	3.79 3.74
Bis(1-methyl-2.6-diisopropyl-3.5-bis-äthoxycarbonyl-4-piperidonato)-kupfer(II)	1b	158°	b/c 64/65	C ₃₆ H ₆₀ CuN ₂ O ₁₀ (744.4)	58.07 57.96	8.13 8.24		3.76 3.82
Oligomeres μ -Äthoxo-(2.6-diisopropyl-3.5-bis-methoxycarbonyl-4-piperidonato)-kupfer(II)	2a	170°	c 72	C ₁₇ H ₂₉ CuNO ₆ (407.0)	50.16 50.04	7.18 7.14	15.61 15.62	3.44 3.57
Oligomeres μ -Äthoxo-(2.6-dimethyl-3.5-bis-äthoxycarbonyl-tetrahydro-4-pyronato)-kupfer(II)	2b	156°	c 77	C ₁₅ H ₂₄ CuO ₇ (379.9)	47.42 47.33	6.37 6.35	16.72 17.45	
Oligomeres μ -Äthoxo-(2.6-diäthyl-3.5-bis-äthoxycarbonyl-tetrahydro-4-pyronato)-kupfer(II)	2c	133°	c 68	C ₁₇ H ₂₈ CuO ₇ (407.9)	50.04 50.18	6.92 7.00	15.57 15.70	
Oligomeres μ -Äthoxo-(2.6-din-propyl-3.5-bis-äthoxycarbonyl-tetrahydro-4-pyronato)-kupfer(II)	2d	133°	c 52	C ₁₉ H ₃₂ CuO ₇ (436.0)	52.34 52.51	7.40 7.48	14.58 14.81	
Oligomeres μ -Äthoxo-(2.6-dimethyl-3.5-bis-äthoxycarbonyl-tetrahydro-1-thio-4-pyronato)-kupfer(II)	2e	116°	c 78	C ₁₅ H ₂₄ CuO ₆ S (396.0)	45.49 45.63	6.11 6.25	16.05 16.58	
Oligomeres μ -Äthoxo-(2.6-din-propyl-3.5-bis-äthoxycarbonyl-tetrahydro-1-thio-4-pyronato)-kupfer(II)	2f	78°	c 28	C ₁₉ H ₃₂ CuO ₆ S (452.1)	50.48 48.33	7.14 6.80	14.06 16.19	

15) J. A. Bertrand und R. I. Kaplan, Inorg. Chem. **4**, 1657 (1965).

16) W. E. Hatfield und T. S. Piper, Inorg. Chem. **3**, 841 (1964).

17) C. J. Ballhausen, Introduction to Ligand Field Theory, S. 272, McGraw-Hill Book Co., New York, N. Y., 1962.

18) H. L. Schläfer und G. Gliemann, Einführung in die Ligandenfeldtheorie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1967.

Lösung (10proz.) und Äthanol eine Stde. geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Äthanol umkristallisiert.

b) 3.0 mMol des *Liganden* in 50 ccm Äthanol werden mit der unter a) beschriebenen *Tetraminkupfer(II)-acetat*-Lösung bis zur Blaugrünfärbung versetzt. Nach kurzem Stehenlassen gibt man 100 ccm Wasser zu und nimmt das abgeschiedene Öl mit Methylenchlorid auf. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids i. Vak. wird das zurückbleibende Chelat aus wenig Äthanol umkristallisiert.

c) Eine Lösung von 2.0 mg-Atom *Natrium* in 10 ccm *absol. Äthanol*¹⁹⁾ versetzt man mit 1.0 mMol (für die Darstellung von **1b** 2.0 mMol) des *Liganden*. Nach Zugabe von 1.1 mMol wasserfreiem *Kupfer(II)-chlorid* in 3 ccm *absol. Äthanol* scheidet sich sofort Natriumchlorid und kurz darauf das *Kupferchelate* ab. Nach 20 Stdn. wird bei 0° abfiltriert, mit wenigen ccm *absol. Äthanol* nachgewaschen und aus dem Niederschlag das Chelat mit etwa 10 ccm *absol. Benzol* extrahiert. Nach Zugabe von 10 ccm *absol. Äthanol* und Einengen i. Vak. scheidet sich das Chelat in reiner Form ab.

Methoxo-(1-methyl-2.6-diisopropyl-3.4-bis-methoxycarbonyl-4-piperidonato)-methanol-magnesium (3): Zur Lösung von 1.0 mg-Atom *Magnesium* in 15 ccm *absol. Methanol* wird rasch die Lösung von 1.0 mMol *Ligand* in 10 ccm *absol. Methanol* gegeben. In wenigen Minuten kristallisiert **3** aus der Mischung rein aus. Isoliert werden kleine farblose Würfel, die sich bei 150° zersetzen, ohne zu schmelzen.

$C_{18}H_{33}MgNO_7$ (399.8) Ber. C 54.07 H 8.32 Mg 6.08 N 3.50

Gef. C 53.85 H 8.22 Mg 6.30 N 3.54

¹⁹⁾ Organicum, S. 616, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1965.