

Entwurf und Synthese neuer saurer Komplexe vom EDTA-Typ

Reinhard Leppkes, Fritz Vögtle* und Friedhelm Luppertz

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 2. Juli 1981

Der Begriff „Stereologie“ wird im Sinne einer weitgehend räumlich analogen Anordnung zweier oder mehrerer Molekülteile relativ zueinander, bezogen auf eine Muttersubstanz, definiert und mit Beispielen erläutert. Das daraus entwickelte Konzept kann zum Entwurf neuer Verbindungsgruppen auf verschiedenen Gebieten der Chemie angewandt werden. Es wird am Beispiel neuartiger saurer Komplexe vom EDTA-Typ experimentell belegt. Die potentiometrisch bestimmten Komplexbildungskonstanten der EDTA-stereologischen Bis(amindiessigsäuren) **2d**, **6d**, **8d** gegenüber Erdalkalimetall-Ionen werden diskutiert, insbesondere im Hinblick auf die kooperative Donorbetätigung.

Design and Synthesis of New Acidic EDTA-Type Complex Ligands

The terminus “stereology” is defined in the sense of a spatially more or less analogous arrangement – referred to a mother substance – of two or more molecular parts relative to each other. The concept developed therefrom is explained using examples. It can be applied for the design of new compound families in different fields of chemistry. This is experimentally established with novel acidic complexones of the EDTA-type. The stability constants measured potentiometrically between the EDTA-stereologous bis(aminediacetic acids) **2d**, **6d**, **8d** and alkaline earth metal cations are discussed especially with respect to a cooperative donor engagement.

1. Stereologie

Die bekannten Verwandtschaftsbegriffe Homologie, Vinylogie, Phenylogie, Arenoanalogie¹⁾, Heteroanalogie etc. verknüpfen Moleküle, die trotz sterischer und/oder elektronischer Modifizierung prinzipiell ähnliche Eigenschaften aufweisen. Während hier jeweils nur *eine* funktionelle Gruppe betrachtet wird, wurde mit dem Begriff „Stereologie“²⁾ ein komplexerer Zusammenhang bezeichnet.

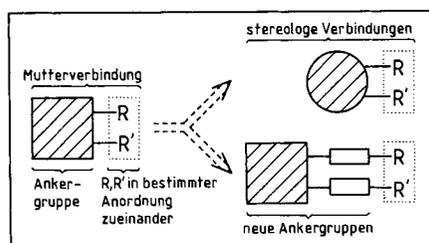


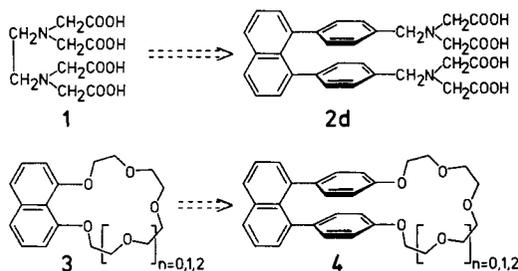
Abb. 1. Stereologie-Konzept, schematisch

Die charakteristischen Eigenschaften stereologer Moleküle sind durch das Zusammenwirken zweier oder mehrerer an eine „Ankergruppe“ gebundener Funktionen bedingt: Ein zu einer „Mutterverbindung“ *stereologes* Molekül soll durch die Möglichkeit einer räumlich ähnlichen Anordnung der Funktionen zueinander ausgezeichnet sein (Abb. 1).

Eine stereologe Anordnung von Funktionen – oder lediglich Molekülteilen – kann, wie aus Abb. 1 hervorgeht, auf wenigstens zwei unterschiedliche Arten erzielt werden:

a) Aufsuchen einer neuen Ankergruppe, die eine Fixierung der betrachteten Funktionen in stereologer Anordnung erlaubt. Am Beispiel EDTA-stereologer Komplexe sei dies konkretisiert: Für eine wirkungsvolle Kationkomplexierung ist es erforderlich, daß die beiden Aminoessigsäure-Reste wie in der Mutterverbindung EDTA (**1**) eine für die Bildung von Chelatringen günstige Anordnung zueinander einnehmen können. Das Metallkation wird oktaedrisch von den sechs Donorzentren – koordinativ – komplexiert. Prinzipiell sollte es möglich sein, die Liganden auch an anderen Ankergruppen als der Ethanobrücke so zu fixieren, daß sie gemeinsam Kationen binden, so etwa in dem EDTA-stereologen Liganden **2d**.

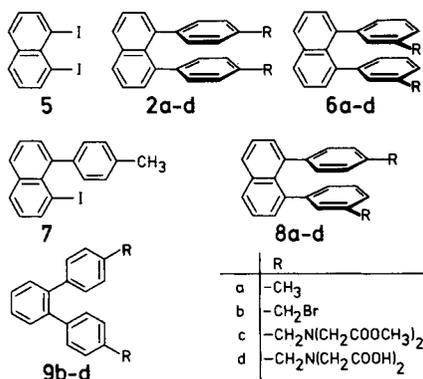
b) Die Ankergruppe der Bezugssubstanz (Mutterverbindung) wird beibehalten, und man bedient sich der durch die klassischen Begriffe beschriebenen Variationsmöglichkeiten, indem zwischen Ankergruppe und jede Funktion beispielsweise ein Phenylkern eingeschoben wird („doppelte Phenylie“, vgl. **3a**), **4b**).



Neben der Phenylie kommen auch andere Spacergruppen als Verlängerungsmöglichkeiten in Betracht: Homologie, Vinylogie, Ethinologie, etc. Die *Stereologie* stellt damit ein Konzept zum gezielten Entwurf neuer Verbindungen mit annähernd voraussehbaren Eigenschaften dar. Ob eine aus einer Mutterverbindung stereolog entwickelte Substanz eine analoge oder modifizierte Wirksamkeit zeigt, hängt davon ab, in welchem Ausmaß sich – etwa in komplexchemischer Hinsicht – die Donorzentren tatsächlich in einer analogen günstigen Anordnung bei der Komplexbildung einstellen können und wie weitgehend die entsprechende Konformation starr oder flexibel ist.

2. Synthesen

Die Ankergerüste **2a** und **6a** wurden durch Kupplung von 1,8-Diiodnaphthalin (**5**) mit den entsprechenden (4- bzw. 3-Methylphenyl)magnesium-iodiden unter Nickel(II)-Katalyse dargestellt⁴⁾. Das unsymmetrische Derivat **8a** erhielten wir durch stufenweise Knüpfung der Naphthalin-Phenyl-Bindungen mittels Cuprat-Reaktion⁵⁾ zu **7** und anschließende Grignard-Kupplung. NBS-Bromierung (von **2a**, **6a**, **8a**) lieferte die Benzylbromide **2b**, **6b**, **8b**, die mit Iminodiessigsäure-dimethylester⁶⁾ zu **2c**, **6c**, **8c** umgesetzt wurden. Alkalische Hydrolyse der Methylester führte zu den gewünschten neuen Komplexen **2d**, **6d**, **8d**. Zum Vergleich interessierte die *o*-Terphenyl-Verbindung **9d**, die ausgehend vom Benzylbromid **9b**⁷⁾ auf dem gleichen Weg dargestellt wurde.



3. Potentiometrische Untersuchung der Komplexe

Die Komplexbildungskonstanten wurden nach der von *Schwarzenbach* et al. eingeführten Methode der potentiometrischen Titration bestimmt⁸⁾. Aus den Titrationskurven der freien Säuren, die unter den gleichen Bedingungen aufgenommen wurden wie deren Komplexierung mit Metallkationen, wurden die zur Berechnung der Komplexbildungskonstanten erforderlichen Aciditätskonstanten bestimmt⁹⁾. Der Zusatz von Erdalkalimetall-Salzen ändert den Verlauf der Titrationskurve der Ligandsäuren in charakteristischer Weise, da bei der Komplexierung der Kationen Protonen freigesetzt werden. Abb. 2 zeigt typische Titrationskurven am Beispiel der im Rahmen des Stereologie-Konzepts synthetisierten Tetraessigsäure **8d** ohne und mit Salzzusatz.

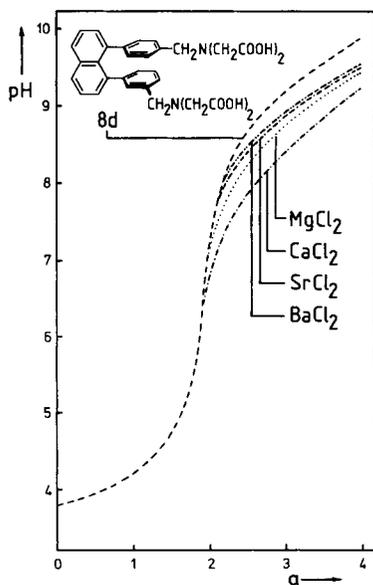
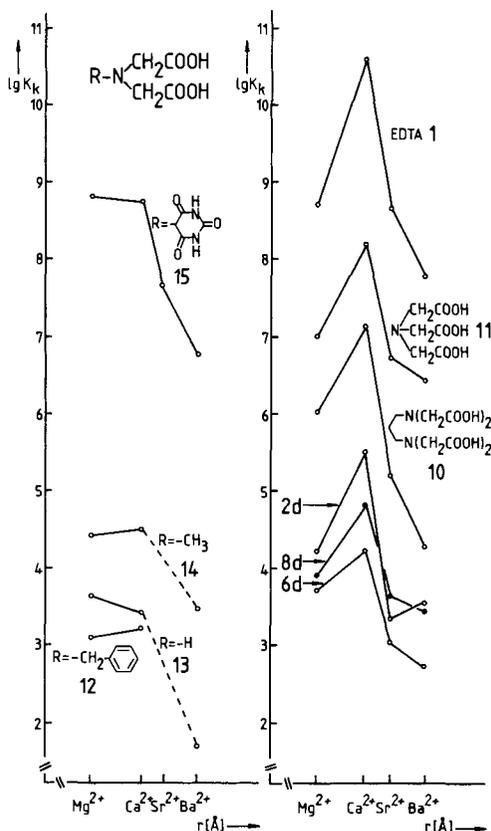


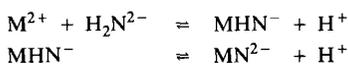
Abb. 2. Potentiometrische Titrationskurven von **8d** (10^{-4} M) in 0.1 M KCl für $T = 25^\circ\text{C}$ ohne und mit Zusatz von Erdalkali-Ionen (MgCl_2 , CaCl_2 , SrCl_2 , BaCl_2 in 15fachem Überschuß; a: Äquivalente Base pro mol Säure)

Tab. 1. Aciditätskonstanten (pK_s) und Komplexbildungskonstanten ($\lg K_K$) der Komplexe **2d**, **6d**, **8d** gegenüber Erdalkali-Kationen

Nr.	Aciditätskonstanten				Logarithmen der Komplexbildungskonstanten ($\lg K_K$)			
	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
2d	3.1	4.0	8.5	9.2	4.2	5.5	3.3	3.4
6d	3.2	4.1	8.5	9.2	3.7	4.2	3.0	2.7
8d	3.3	4.2	8.9	9.5	3.9	4.8	3.6	3.5

Abb. 3. Komplexbildungskonstanten ($\lg K_K$) von **2d**, **6d**, **8d** im Vergleich zu den bekannten Komplexen **1** und **10–15** in Abhängigkeit vom Kationradius

Die Komplexbildung¹⁰⁾ erfolgt stufenweise nach



Ein qualitatives Maß für die Stärke der Komplexbildung stellt das Ausmaß der Absenkung des Kurvenverlaufes gegenüber der Kurve der freien Säure im Bereich $2 \leq a \leq 4$

dar. Die quantitative Auswertung der Titrations lieferte die in Tab. 1 angegebenen Konstanten, die in Abb. 3 gegen den Kationradius aufgetragen sind.

4. Komplexstabilität und -selektivität

Die neuen Komplexe **2d**, **6d**, **8d** enthalten je zwei Amindiessigsäure-Reste, die durch eine größere Zahl von Bindungen voneinander getrennt sind, jedoch durch die Anheftung an das relativ starre 1,8-Diarylnaphthalin-Ankergerüst⁵⁾ in räumlicher Nähemehr (**2d**) oder weniger (**6d**) starr fixiert sind.

Aus der Abhängigkeit der potentiometrisch bestimmten Komplexbildungskonstanten vom Kationradius¹¹⁾ und damit von der Ladungsdichte schließen wir auf eine kooperative Beteiligung beider Amindiessigsäure-Gruppen an der Bildung monometallischer Komplexe mit den Erdalkali-Kationen.

Während die Komplexstabilität bekannter Komplexe in der Reihe $\text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$ i. allg. absinkt^{8a)} (Abb. 3), nimmt das Mg^{2+} keinen festen Platz in der Stabilitätsreihe ein. Die Stärke der Mg^{2+} -relativ zu den Ca^{2+} -Komplexen dürfte als Kriterium für die Art der Komplexierung gelten: Mg^{2+} -Ionen werden von den „einfachen“ Komplexonen, die nur *eine* Amindiessigsäure-Gruppe enthalten [Iminodiessigsäure (**13**)^{8a)}, Anilin-*N,N*-diessigsäure^{8c)}, Uramil-*N,N*-diessigsäure (**15**)^{8b)}] stärker oder im Grenzfall [Methyliminodiessigsäure (**14**)^{8a)}, Benzyliminodiessigsäure (**12**)¹²⁾] ähnlich stark gebunden wie Ca^{2+} -Ionen (vgl. Abb. 3). Dieses Verhalten wird auf den geringeren Ionenradius und die damit verbundene höhere Ladungsdichte des Mg^{2+} zurückgeführt.

Komplexe wie EDTA (**1**)^{8d)} und sein höheres Homologes^{8d)}, die Trimethylendiamintetraessigsäure (**10**), stellen dem Kation (intramolekular) mehr Donorzentren zur Verfügung. Aufgrund seines geringen Radius erlaubt Mg^{2+} keine starke Anhäufung der voluminösen Carboxylgruppen und wird daher von diesen schwächer gebunden als Ca^{2+} -Ionen. Der Effekt der höheren Ladungsdichte wird also offenbar überkompensiert.

Da die neuen Komplexe **2d**, **6d**, **8d** Ca^{2+} deutlich stärker binden als Mg^{2+} , folgern wir, daß beide Amindiessigsäure-Reste sich an der Komplexierung *eines* Kations beteiligen. Bei nur einseitiger Bindung durch *eine* Amindiessigsäure-Gruppe sollte Mg^{2+} wie in den klassischen Komplexonen **12**–**15** (Abb. 3) stärker als Ca^{2+} gebunden werden und die Stabilität der Mg^{2+} -Komplexe größer sein.

Ein Vergleich der Säuren **2d**, **6d**, **8d** untereinander zeigt für das *p,p'*-disubstituierte Komplexon **2d** die höchsten Komplexstabilitäten gegenüber Mg^{2+} und Ca^{2+} und die größte Differenz zwischen beiden. Bei **8d** und **6d** bringt die Rotation um die Naphthalin-Phenylen-Bindung wegen der *meta*-Substituenten größere Veränderungen in der Lage der Donorzentren relativ zueinander mit sich. Dies drückt sich in einer Absenkung der Stabilitäten und der Differenz zwischen Mg^{2+} und Ca^{2+} aus.

Eine Schwächung der Stabilität und Abnahme der $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -Differenz wurde auch beim Übergang von EDTA (**1**) zur Trimethylendiamintetraessigsäure (**10**) durch die größere Beweglichkeit der Donorfunktionen relativ zueinander (größerer Chelating) begründet. Bei weiterer Verlängerung der Kette bis hin zur Pentamethylendiamintetraessigsäure erscheint die Kooperativität weitgehend verloren zu gehen^{8e)}.

Tab. 2. Namen, Ausbeuten und physikalische Daten der neuen Ester und Säuren

Nr.	Name	Ausb. [%]	Schmp. [°C] (Solvens)	Summenformel (Molmasse)	M ⁺ (MS)	Analyse bzw. hochaufgelöstes MS			R _F -Wert ^{a)}
						C	H	N	
2c	4,4'-(1,8-Naphthyl)bis(benzylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure-tetramethylester	68	Öl	C ₃₆ H ₃₈ N ₂ O ₈ (626.3)	626	Ber. 626.2628 Gef. 626.2637	626.2628	626.2637	0.38
6c	3,3'-(1,8-Naphthyl)bis(benzylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure-tetramethylester	64	Öl	C ₃₆ H ₃₈ N ₂ O ₈ (626.3)	626	Ber. 626.2628 Gef. 626.2608	626.2628	626.2608	0.38
8c	3,4'-(1,8-Naphthyl)bis(benzylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure-tetramethylester	65	Öl	C ₃₆ H ₃₈ N ₂ O ₈ (626.3)	626	Ber. 626.2628 Gef. 626.2626	626.2628	626.2626	0.38
9c	4,4'-(<i>o</i> -Terphenyl)bis(methylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure-tetramethylester	85	Öl	C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₈ (576.2)	576	Ber. 576.2472 Gef. 576.2475	576.2472	576.2475	0.43
2d	4,4'-(1,8-Naphthyl)bis(benzylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure	94	225 (H ₂ O)	C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₈ · H ₂ O (588.6)	—	Ber. 65.30 5.48 4.76 Gef. 64.99 5.24 4.72	65.30 5.48 4.76	64.99 5.24 4.72	—
6d	3,3'-(1,8-Naphthyl)bis(benzylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure	90	185 (H ₂ O)	C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₈ · 2 H ₂ O (606.6)	—	Ber. 63.36 5.65 4.62 Gef. 63.79 5.10 4.14	63.36 5.65 4.62	63.79 5.10 4.14	—
8d	3,4'-(1,8-Naphthyl)bis(benzylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure	88	189 (H ₂ O)	C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₈ · H ₂ O (588.6)	—	Ber. 65.30 5.48 4.76 Gef. 65.64 5.48 4.74	65.30 5.48 4.76	65.64 5.48 4.74	—
9d	4,4'-(<i>o</i> -Terphenyl)bis(methylamin)-N,N,N',N'-tetraessigsäure	90	214–215 (H ₂ O)	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₈ · H ₂ O (538.6)	—	Ber. 62.45 5.61 5.20 Gef. 62.06 5.35 5.09	62.45 5.61 5.20	62.06 5.35 5.09	—

a) Die Substanzen sind DC-einheitlich; in allen Fällen wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) mit Diethylether als Laufmittel verwendet.

Die neuen Komplexe zeigen damit, daß eine Fixierung von Donorzentren in einer stereogenen Anordnung eine kooperative Bindung von Metallkationen erlaubt, obwohl die Donorzentren durch eine Vielzahl von Bindungen getrennt sind. Bei der kooperativen Koordination des Kations durch den Liganden entsteht unter konformativer Fixierung ein makrocyclischer Chelatring, in dem das Metallion ein Ringglied bildet.

Diese Arbeit wurde vom *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* unterstützt. R. L. dankt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Doktorandenstipendium.

Experimenteller Teil

Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Tetramethylester 2c, 6c, 8c, 9c: Zu 0.97 g (6.0 mmol) Iminodiessigsäure-dimethylester in 30 ml wasserfreiem Benzol wird in der Siedehitze eine benzolische Lösung von 1.0 mmol der jeweiligen Benzylbromide **2b**, **6b**, **8b**, **9b** getropft. Die unmittelbar einsetzende Abscheidung des Hydrobromids des Iminodiessigsäure-dimethylesters ist nach 2–3 h beendet. Nach Abkühlen wird das Hydrobromid abfiltriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und überschüssiger Iminodiessigsäure-dimethylester i. Hochvak. entfernt. Das erhaltene viskose gelbe Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether als Eluat gereinigt. Die Tetramethylester fallen als farblose Öle an. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 2.

*Allgemeines Verfahren zur Darstellung der Tetrasäuren 2d, 6d, 8d, 9d*¹³⁾: 0.5 mmol der jeweiligen Tetramethylester **2c**, **6c**, **8c**, **9c** werden in 2 N methanolischer NaOH erhitzt (Wasserbad). Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, die wäßrige Lösung mit Ether gewaschen und anschließend in der Kälte mit 3 N HCl vorsichtig angesäuert. Der ausgefallene, flockige farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Wasser mehrmals umkristallisiert¹⁴⁾. Ausbeuten und physikalische Daten siehe Tab. 2.

Potentiometrische Messungen: 10^{-4} M Lösungen von **2d**, **6d**, **8d** in 0.1 M KCl werden mit 2×10^{-2} N KOH potentiometrisch titriert. Zur Messung diente ein Corning pH-Meter mit Einstabelektrode. Die Erdalkalimetallchloride wurden in 15fachem Überschuß zugesetzt.

¹⁾ Th. Kauffmann, *Angew. Chem.* **91**, 1 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 1 (1979).

²⁾ R. Leppkes und F. Vögtle, *Angew. Chem.* **93**, 404 (1981); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **20**, 396 (1981).

³⁾ ^{3a)} C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 391 (1970). – ^{3b)} Mit der Synthese von Kronenethern des Typs **4** sind wir beschäftigt.

⁴⁾ R. Wingen und F. Vögtle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1459; vgl. auch R. L. Clough, P. Mison und J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **41**, 2252 (1976).

⁵⁾ W. Bieber und F. Vögtle, *Angew. Chem.* **89**, 199 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 175 (1977); vgl. auch H. O. House, D. G. Koepsell und W. J. Campbell, *J. Org. Chem.* **37**, 1003 (1972).

⁶⁾ ^{6a)} J. V. Dubsy und Ch. Graenacher, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **50**, 1692 (1917). – ^{6b)} G. Shtacher und W. Taub, *J. Med. Chem.* **9**, 197 (1966).

⁷⁾ J. Grütze und F. Vögtle, *Chem. Ber.* **110**, 1978 (1977).

- 8) 8a) *G. Schwarzenbach, E. Kampitsch und R. Steiner*, *Helv. Chim. Acta* **28**, 1133 (1945). –
8b) *G. Schwarzenbach, E. Kampitsch und R. Steiner*, *Helv. Chim. Acta* **29**, 364 (1946). – 8c)
G. Schwarzenbach, A. Willi und R. O. Bach, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1303 (1947). – 8d) *G.*
Schwarzenbach und H. Ackermann, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1798 (1947). – 8e) *G. Schwarzen-*
bach und H. Ackermann, *Helv. Chim. Acta* **31**, 1029 (1948).
- 9) Die Konstanten stellen keine thermodynamischen, sondern sog. Konzentrationskonstanten
dar, die nur für das Medium einer 0.1 M KCl-Lösung gelten.
- 10) $H_{4-n}N^{n-}$ dient als Symbol für unsere freien vierbasigen Säuren **2d**, **6d**, **8d** oder ihre Anionen.
- 11) *J. M. Lehn*, *Struct. Bonding* (Berlin) **16**, 9 (1973).
- 12) *G. Shtacher*, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **28**, 845 (1966).
- 13) Die Verbindung **9d** konnte aus Löslichkeitsgründen bisher nicht potentiometrisch untersucht
werden.
- 14) Auch nach Trocknen i. Vak. bei 100 °C enthalten die Säuren noch Spuren Wasser (vgl. Tab. 2).

[247/81]