

Neue saure Komplexe mit Bipyridin-Ankergruppen und ihre Kation-Selektivität

Christian Ohm und Fritz Vögtle*

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

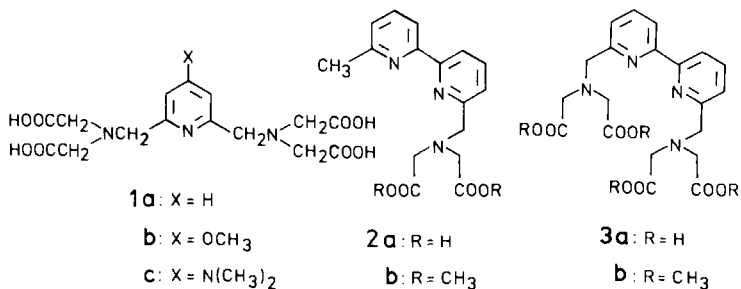
Eingegangen am 19. Dezember 1983

Die neuen sauren Komplexe **2a** und **3a** mit Bipyridin-Ankergruppen wurden synthetisiert. Ihre Komplexbildungs-Konstanten und -Selektivitäten gegenüber verschiedenen Metallionen wurden durch potentiometrische Titration in Wasser bestimmt und mit denen von EDTA und anderen Komplexonen verglichen: **2a** bildet vor allem mit den Metallionen Zn^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} bemerkenswerte stabile Komplexe, während die Komplex-Stabilitäten für Ca^{2+} , Mg^{2+} im üblichen Bereich liegen. Demgegenüber sind die Erdalkalimetallkomplexe von **3a** beträchtlich stabiler und weisen bei ausgeprägter Peak-Selektivität für Ca^{2+} mit EDTA vergleichbar hohe Komplexkonstanten auf (Abb. 1).

New Acidic Complexons with Bipyridine Anchor Groups and their Cation Selectivity

The new acidic complexons **2a** and **3a** bearing a bipyridine anchor group have been synthesized. Selectivity and stability of the complexes with several metal ions were determined by potentiometric titration and compared to those of EDTA and other complexons: Ligand **2a** in particular forms remarkable stable complexes with Zn^{2+} , Cd^{2+} , and Mn^{2+} , while the stability constants of the Ca^{2+} - and Mg^{2+} complexes are of usual magnitude. On the other hand, the alkaline earth metal complexes of **3a** are more stable and comparable to those of EDTA with a pronounced peak selectivity towards Ca^{2+} .

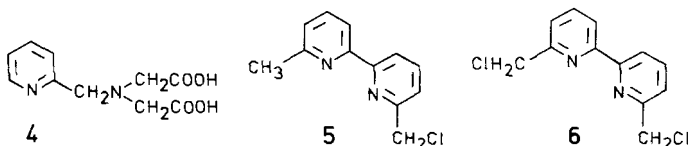
Nachdem die Untersuchung der Donor-verstärkten Pyridin-Komplexe **1b,c** gezeigt hatte, daß die Erhöhung der Basizität/Nucleophilie des heterocyclischen Stickstoffatoms nicht zu einer auswertbaren Verbesserung der Metallkomplexierungseigenschaften führt¹⁾, interessierten Komplexe wie **2a**, **3a** mit selbst stark komplexierenden Ankergruppen als Alternativen zu den bisher bekannten Ligandsäuren: Zwar handelt es sich bei **2a** nur um eine Iminodiessigsäure, die im Vergleich zu den EDTA-



analogen *Tetraessigsäuren* wie **1** erfahrungsgemäß deutlich schwächere Metallkomplexe bilden; durch die beiden heterocyclischen Bipyridin-Stickstoffatome verfügt dieses Komplexon jedoch über zwei zusätzliche potentielle Donoratome, wodurch die Komplexkonstanten und/oder -selektivitäten deutlich verändert werden sollten. Wir haben daher **2a** und die entsprechende *Tetraessigsäure* **3a** synthetisiert, ihre Komplexbildungs-Eigenschaften gegenüber den Metallionen Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} und Mn^{2+} bestimmt und mit denen literaturbekannter Pyridin-di- und -tetraessigsäuren wie **4** und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) verglichen.

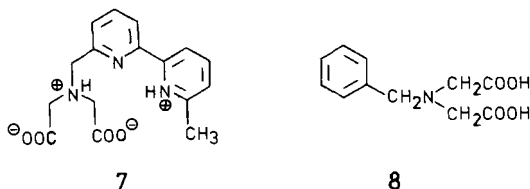
1. Synthesen

Dargestellt wurden die Komplexe **2a**, **3a** durch Umsetzung von 6-(Chlormethyl)-6'-methyl-2,2'-bipyridin (**5**) bzw. 6,6'-Bis(chlormethyl)-2,2'-bipyridin (**6**) mit Imino-diessigsäure-dimethylester zu den entsprechenden Di- bzw. Tetraessigsäure-methylestern **2b**, **3b**. Die isolierten Ester wurden alkalisch verseift und durch Ansäuern der wäßrigen Lösungen ihrer Salze in die freien Säuren **2a**, **3a** übergeführt.



2. Komplexstabilität und -selektivität

a) *Komplexon 2a*: Die Dissoziationskonstanten $K_1^{\text{H}^+} = [\text{H}^+][\text{HY}^-]/[\text{H}_2\text{Y}]$ und $K_2^{\text{H}^+} = [\text{H}^+][\text{Y}^{2-}]/[\text{HY}^-]$ (Index $^{\circ}$: Messung in 0.1 M KCl-Lösung) wurden nach dem von *Chaberek* und *Martell*²⁾ beschriebenen Verfahren durch potentiometrische Titration bestimmt. Die für **2a** berechneten Werte $\text{p}K_1^{\text{H}^+} = 5.16$ und $\text{p}K_2^{\text{H}^+} = 7.57$ lassen darauf schließen, daß die Säure in wäßriger Lösung in der Form **7** vorliegt.



Der $\text{p}K_1^{\text{H}^+}$ -Wert von 5.16 für die Dissoziation des Pyridiniumprotons läßt sich durch Vergleich mit den $\text{p}K_s$ -Werten von Pyridin (5.16), 2-Methylpyridin (5.97) und 2,2'-Bipyridin (4.35) ableiten³⁾. Im Ion **7** scheinen sich die Einflüsse der Substituenten auf die Basizität des Pyridin-N-Atoms annähernd zu kompensieren, so daß der $\text{p}K_1^{\text{H}^+}$ -Wert von **2a** etwa dem des unsubstituierten Pyridins entspricht.

Der $\text{p}K_2^{\text{H}^+}$ -Wert von 7.57 dürfte der Immoniumgruppe von **7** zugeordnet werden können. Der Wert liegt um 0.7 Einheiten unter dem entsprechenden Wert der Pyridin-2-methylamindiessigsäure **4** ($\text{p}K_2 = 8.25$)⁴⁾. Der Unterschied ist wahrscheinlich auf den stärkeren elektronischen Effekt des Bipyridyl-Substituenten zurückzuführen.

In Tab. 1 sind die Meßergebnisse für verschiedene Metallionen zusammengestellt.

Tab. 1. Dissoziations- und Komplexbildungs-Konstanten ($\lg K_{MYI}$ von **2a** in 0.1 M KCl bei 25 °C ($[H_2Y] = 10^{-4}$ mol/l; $[M^{2+}] = 10^{-4}$ mol/l) im Vergleich zur Pyridin-2-methylamindiessigsäure **4**

Nr.	pK_j^c	pK_s^c pK_2^c	Mg^{2+}	Ca^{2+}	$\lg K_{Zn^{2+}}^{MY}$	Cd^{2+}	Mn^{2+}
2a	5.16	7.57	3.5	4.4	12.5	11.5	9.4
4	2.90	8.25	3.9	4.8	10.9	9.5	7.0

Aus den Komplexkonstanten des Liganden **2a** gegenüber den Metallionen Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} (vgl. Tab. 1) ersieht man, daß der – verglichen mit **4** – zweite Pyridinstickstoff auf die Komplexbildung der Erdalkali-Ionen keinen merklichen Einfluß hat. Hingegen werden die Metallionen Zn^{2+} , Cd^{2+} und Mn^{2+} von **2a** im Vergleich zu **4** um den Faktor $10^{2.4}$ (Mn^{2+}), 10^2 (Cd^{2+}) bzw. $10^{1.6}$ (Zn^{2+}) stärker komplexiert. Das Selektivitätsmuster $Zn^{2+} > Cd^{2+} > Mn^{2+}$ entspricht dem von **4**⁴⁾.

Die durch die Bipyridyl-Ankergruppe verstärkte Komplexbildung erklärt sich aus der Tatsache, daß mit dem zweiten Pyridinkern in **2a** ein weiterer π -Acceptor vorhanden ist, so daß es mit Metallen, die passende d-Elektronen zur Verfügung stellen können, über dative d- π -Rückbindungseffekte zu einer Zusatzstabilisierung der Metallkomplexe kommen kann. Die Metallionen Zn^{2+} ($[Ar]3d^{10}$), Cd^{2+} ($[Kr]4d^{10}$) und Mn^{2+} ($[Ar]3d^5$) erfüllen diese Voraussetzung.

Die stufenweise Zusatzstabilisierung der Metallkomplexe durch die Pyridin-Einheiten in der Ankergruppe der Iminodiessigsäuren zeigt eindrucksvoll der Vergleich der Zn^{2+} -Komplexkonstanten ($\lg K_{ZnY}$) der Benzyliminodiessigsäure **8**⁵⁾ (7.0), der Pyridin-2-methylamindiessigsäure **4**⁴⁾ (10.9) und der 6'-Methyl-2,2'-bipyridin-6-methylamindiessigsäure **2a** (12.5, in 0.1 M KCl).

Die Erdalkali-Ionen (Ca^{2+} , Mg^{2+}) verfügen mit ihrer Edelgaskonfiguration (ns^2p^6) nicht über diese günstige Elektronenkonfiguration.

b) *Komplexon 3a*: Für die Tetraessigsäure **3a**, die sich von der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)⁶⁾ durch den Ersatz der Ethanobrücke durch die 2,2'-Bipyridin-6,6'-dimethylen-Brücke unterscheidet, wurden die aus Tab. 2 ersichtlichen Meßergebnisse erzielt; Abb. 1 zeigt den Vergleich mit verschiedenen anderen EDTA-Analogen.

Tab. 2. Aciditätskonstanten (pK_3^c , pK_4^c) und Komplexbildungs-Konstanten ($\lg K_{K2}$) von **3a** in 0.1 M KCl im Vergleich zu EDTA⁶⁾

Ligandsäure	pK_3^c	pK_4^c	Mg^{2+}	$\lg K_{K2}$	Ca^{2+}
3a	8.3	8.9	7.6		10.3
EDTA	6.2	10.3	8.7		10.6
	Sr^{2+}	Ba^{2+}	$\lg K_{K2}$ Zn^{2+}	Cd^{2+}	Mn^{2+}
3a	8.3	7.8	(11.5) ^{a)}	(12.1) ^{a)}	(11.2) ^{a)}
EDTA	6.2	7.8	16.1	16.4	13.4

a) Siehe Text S. 25.

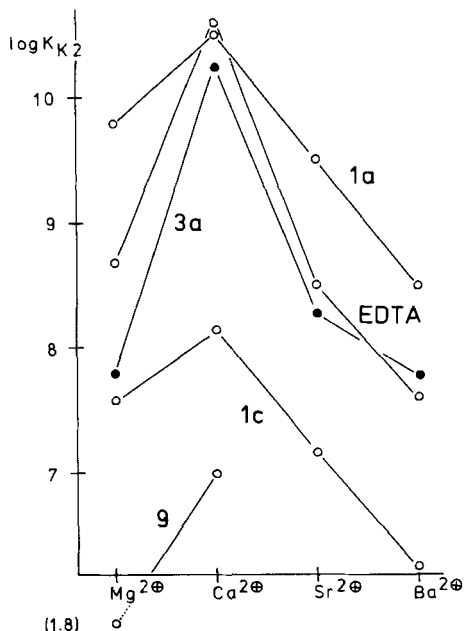
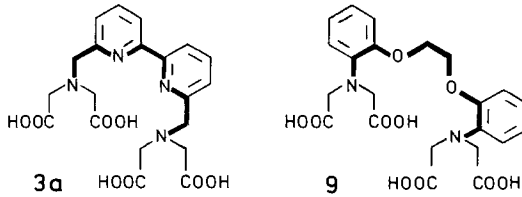


Abb. 1. Vergleich der Komplexstabilitäten und -selektivitäten des neuen Liganden **3a** mit einigen älteren EDTA-Analogen

Zu berücksichtigen ist, daß die Komplexkonstanten von **3a** für Zn^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} mit den Werten für die entsprechenden EDTA-Komplexe nicht direkt vergleichbar sind, da sie nach dem von *Schwarzenbach* beschriebenen Verfahren⁷⁾ errechnet wurden, welches für derartig hohe Komplexkonstanten bei Tetraessigsäure-Derivaten nicht mehr mit hinreichender Genauigkeit anwendbar ist. Die Werte geben lediglich qualitative Aussagen über die Selektivitätsreihenfolge von **3a** ($\text{Cd}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Mn}^{2+}$) und den Befund, daß Zn^{2+} , Cd^{2+} , Mn^{2+} besser komplexiert werden als die Erdalkalimetallionen.

Wie aus Tab. 2 ersichtlich, liegen die Metallkomplexkonstanten von **3a** für Erdalkali-Ionen in der gleichen Größenordnung wie die der EDTA. Dies erscheint überraschend, da die beiden Iminodiacetat-Gruppen räumlich viel weiter auseinanderliegen als bei der EDTA, so daß man entsprechend den *n*-Alkyl-Homologen⁸⁾ der EDTA geringere Komplexkonstanten erwarten sollte. Die höheren Konstanten lassen sich erklären, indem man eine Beteiligung der beiden Bipyridin-N-Atome als zusätzliche Donorzentren annimmt, die das Metallion zunächst in eine für die Koordination mit beiden Iminodiacetat-Gruppen günstige Position bringen.

Neben den hohen Komplexbildungskonstanten für Erdalkali-Ionen ist noch die deutliche Ca^{2+} -Selektivität für **3a** hervorzuheben. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen von *Tsien*⁹⁾ an der 1,2-Bis(*o*-aminophenoxy)ethan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure (**9**), welche ähnliche Strukturmerkmale wie **3a** aufweist. Das Komplexon **9** weist zwar geringere Komplexbildungskonstanten für Ca^{2+} und Mg^{2+} auf, ist jedoch gleichfalls deutlich Ca^{2+} -selektiv (vgl. Tab. 3 und Abb. 1).



Tab. 3. Komplexkonstanten ($\lg K_{K2}$) von **3a** im Vergleich zu **9** gegenüber Ca^{2+} , Mg^{2+} in 0.1 M KCl bei 25°C (22°C)

Ligandsäure	Ca^{2+}	$\lg K_{K2}$	Mg^{2+}
3a	10.3		7.6
9	7.0		1.8

Experimenteller Teil

6'-Methyl-2,2'-bipyridin-6-(methylamin-*N,N*-diessigsäure-dimethylester) (2b): 1.66 g (7.60 mmol) 6-(Chlormethyl)-6'-methyl-2,2'-bipyridin¹⁰ in 50 ml Ethanol werden tropfenweise mit einer Lösung von 2.45 g (15.2 mmol) Iminodiessigsäure-dimethylester versetzt. Anschließend läßt man die Lösung 10 h unter Rückfluß sieden, gibt weitere 2.45 g (15.2 mmol) Iminodiessigsäure-dimethylester zu und hält die Lösung weitere 10 h auf Siedetemperatur. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in 50 ml Chloroform aufgenommen, vom Ungelösten filtriert und das Filtrat erneut konzentriert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Petrolether 40–60°C/Essigester 2:1) gereinigt. Ausb. 2.3 g (88%) **2b** als Öl. – ¹H-NMR ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$): δ = 2.63 (s, 3 Methyl-H), 3.69 (s, 4 Methylen-H), 3.70 (s, 6 Ester-H), 7.18 (d, 5'-H, $J_{5',4'} = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, 5-H, $J_{5,4} = 7.5$, $J_{5,3} = 1.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, 4-H, $J_{4,3} = 7.8$, $J_{4,5} = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (dd, 4'-H, $J_{4',3'} = 7.8$, $J_{4',5'} = 7.5$ Hz, 1H), 8.21 (d, 3'-H, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, 1H), 8.37 (dd, 3-H, $J_{3,4} = 7.8$, $J_{3,5} = 1.1$ Hz, 1H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ Ber. 343.1521 Gef. 343.1561 (MS)

2,2'-Bipyridin-6,6'-bis(methylamin-*N,N*-diessigsäure-dimethylester) (3b): 1.27 g (5.00 mmol) 6,6'-Bis(chlormethyl)-2,2'-bipyridin¹⁰ in 30 ml absol. Benzol werden bei 50°C tropfenweise mit einer Lösung von 3.22 g (20.0 mmol) Iminodiessigsäure-dimethylester in 5 ml Benzol versetzt. Es wird 4 h unter Rückfluß und 0.5 h ohne Kühler zum Sieden erhitzt. Anschließend werden weitere 3.22 g (20.0 mmol) Iminodiessigsäure-dimethylester zugegeben, erneut 2 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wird vom entstandenen Iminodiessigsäure-dimethylester-hydrochlorid (1.31 g = 71% Umsatz) filtriert und die benzolische Lösung zur Trockne eingedunstet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Chloroform/Essigester 1:1:2). Der Tetraester fällt als gelbes Öl an, das durch Anreiben mit einem Glasstab in wenig Aceton zur Kristallisation gebracht wird. Ausb. 0.5 g (20%) **3b** mit Schmp. 90–91°C. – ¹H-NMR ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$): δ = 3.67 (s, 8 Methylen-H), 3.69 (s, 12 Ester-H), 4.11 (s, 4 Benzyl-H), 7.54 (dd, 5,5'-H, $J_{5,4} = 7.8$, $J_{5,3} = 1.2$ Hz, 2H), 7.78 (dd, 4,4'-H, $J_{4,5} = 7.8$, $J_{4,3} = 7.8$ Hz, 2H), 8.29 (dd, 3,3'-H, $J_{3,4} = 7.8$, $J_{3,5} = 1.2$ Hz, 2H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$ (502.5) $\text{M}^+ = 502$ (MS)

6'-Methyl-2,2'-bipyridin-6-(methylamin-*N,N*-diessigsäure) (2a): 2.30 g (6.70 mmol) **2b** in 100 ml 0.2 N $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung werden 1 h bei 60°C und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen läßt man 12 h bei Raumtemp. rühren. Der gebildete farblose Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Man pulverisiert und versetzt mit 10 ml 2 N H_2SO_4 . Es wird 3 h bei 60°C gerührt und anschließend vom ausgefallenen BaSO_4 filtriert. Das Filtrat wird so lange mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung versetzt, bis in einer entnommenen Probe keine SO_4^{2-} -Ionen mehr nachzuweisen sind. Die von BaSO_4 befreite wäßrige Lösung wird i. Vak. auf ca. 5 ml eingengt und mit Ethanol auf 80 ml aufgefüllt. Aus der wäßrigen Ethanollösung kristallisiert die Säure bei 5°C nach mehreren h. Ausb. 0.67 g (32%) **2a** mit Schmp. 228°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{TMS}_{\text{int.}}$): $\delta = 2.54$ (s, 3 Methyl-H), 3.51 (s, 4 Methylen-H), 4.01 (s, 2 Benzyl-H), 7.36 (dd, 5'-H, $J_{5',4'} = 7.8$, $J_{5',3'} = 0.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, 5-H, $J_{5,4} = 7.8$, $J_{5,3} = 1.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, 4-H, $J_{4,5} = 7.8$, $J_{4,3} = 7.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, 4'-H, $J_{4',5'} = 7.8$, $J_{4',3'} = 7.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, 3'-H, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, 1H), 8.32 (dd, 3-H, $J_{3,4} = 7.8$, $J_{3,5} = 1.2$ Hz, 1H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (315.3) Ber. C 60.94 H 5.43 N 13.32 Gef. C 60.52 H 5.16 N 13.25

2,2'-Bipyridin-6,6'-bis(methylamin-N,N-diessigsäure) (**3a**): Eine Suspension von 0.53 g (1.00 mmol) **3b** in 20 ml Wasser wird bei Raumtemp. tropfenweise mit 25 ml 0.2 N KOH versetzt. Man läßt 4 h unter Rückfluß sieden, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen wird bei 0°C mit ca. 2.5 ml 2 N HCl auf pH 3 angesäuert, wobei die Säure ausfällt. Es wird filtriert, getrocknet und aus Wasser umkristallisiert: 0.41 g (87%) **3a** mit Schmp. > 300°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{TMS}_{\text{int.}}$): $\delta = 3.52$ (s, 8 Methylen-H), 4.04 (s, 4 Benzyl-H), 7.57 (d, 5,5'-H, $J_{5,4} = 7.6$ Hz, 2H), 7.94 (dd, 4,4'-H, $J_{4,5} = 7.6$, $J_{4,3} = 7.6$ Hz, 2H), 8.24 (d, 3,3'-H, $J_{3,4} = 7.6$ Hz, 2H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ (446.4) Ber. C 53.8 H 5.0 N 12.5 Gef. C 53.0 H 5.2 N 12.2

- 1) F. Vögtle und Ch. Ohm, Chem. Ber. **117**, 948 (1984).
- 2) S. Chaberek jr. und A. E. Martell, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5052 (1952).
- 3) A. R. Katritzky, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. I, Academic Press, New York, London, 1963. – Die Dissoziations- und Komplexbildungskonstanten wurden nach den Schwarzenbachschen Gleichungen⁶⁾ mit Hilfe eines Rechenprogramms für den Apple II plus-Tischrechner bestimmt; wir danken Herrn Dipl.-Chem. J. Franke für das Erstellen des Programms.
- 4) H. Irving und J. J. R. F. da Silva, J. Chem. Soc. **1963**, 945.
- 5) T. Ando, Bull. Chem. Soc. Jpn. **35**, 1395 (1962).
- 6) G. Schwarzenbach und H. Ackermann, Helv. Chim. Acta **30**, 1798 (1947).
- 7) G. Schwarzenbach, E. Kampitsch und R. Steiner, Helv. Chim. Acta **28**, 828 (1945); H. L. Schläfer, Komplexbildung in Lösung, Springer Verlag, Berlin 1961.
- 8) G. Schwarzenbach und H. Ackermann, Helv. Chim. Acta **31**, 1029 (1948).
- 9) R. Y. Tsien, Biochemistry **19**, 2396 (1980).
- 10) G. R. Newkome, W. E. Puckett, G. E. Kiefer, V. K. Gupta, Y. Xia, M. Coreil und M. A. Hackney, J. Org. Chem. **47**, 4116 (1982).

[410/83]