

Tabelle 8.

Bakterien	Smegma	BCG
Nährlösung	<i>Sauton</i> ohne Serum	<i>Sauton</i> ohne Serum
APT	10 ⁻⁴ Mol./l	10 ⁻⁴ Mol./l
Kultur	Oberfläche	Oberfläche
Wachstum	+	—
Versuchsdauer	5 Tage	4 Tage
Aktivität der isolierten Bakterien	0,522 γ APT	0,176 γ APT
Restaktivität	0,41 γ APT	0,03 γ APT
entsprechend	79%	17%

Isotopenversuche zu ermittelnde Aufnahmegeschwindigkeit sowohl als auch die Bindungsform des ³⁵S als charakteristische Merkmale¹⁾ für den Bakterienstoffwechsel angesehen werden können.

Zusammenfassung.

Das Verhalten von *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber einem mit ³⁵S indizierten 2-(p-Aminophenyl)-thiazol wird unter verschiedenen Bedingungen geprüft. Die isolierten Bakterien aus solchen Versuchen werden mit Alkohol gewaschen, um die von den Bakterien aufgenommenen, den ³⁵S enthaltenden Verbindungen zu charakterisieren.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie
und Staatliches Seruminstitut Kopenhagen
(Dir. J. Ørskov).

222. Komplexe XVII.

Die Diaminocyclohexan-N,N'-Tetraessigsäuren als Komplexbildner für Erdalkalien

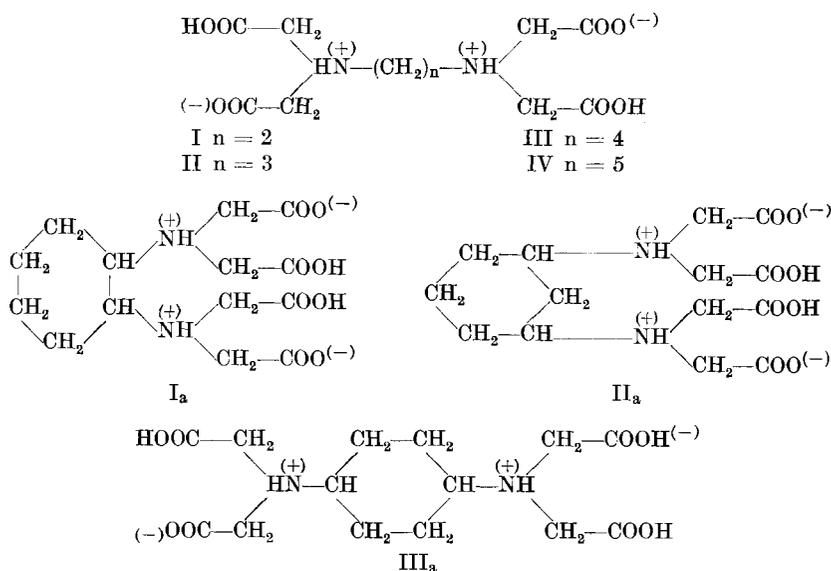
von G. Schwarzenbach und H. Ackermann.

(20. VI. 49.)

Im Verlauf der letzten Jahre haben wir zahlreiche Derivate der Imino-diessigsäure hergestellt und ihr Vermögen, mit Erdalkalien Komplexe zu bilden, quantitativ untersucht. Wir konnten dabei keine einzige Substanz finden, die das Komplexbildungsvermögen der Äthylendiamin-tetraessigsäure I erreichte. Es ist nun aber in den Forschungslaboratorien der Firma *J. R. Geigy AG.* — die Mitteilung

¹⁾ Erwähnt sei, dass auch ³⁵S, als Sulfat einer Nährlösung zugefügt, von den Bakterien in einer nicht auswaschbaren Form gebunden wird.

verdanken wir Herrn Dr. *A. Krebs* — eine Verbindung hergestellt worden, die sich der Äthylendiamin-tetraessigsäure beim Herauslösen von Kalkseife und andern Flecken aus Textilien als deutlich überlegen erwies. Es handelt sich um das Kondensationsprodukt von 1,2-Diaminocyclohexan mit Chloressigsäure (Formel I_a)¹⁾. Durch das Entgegenkommen der Firma *Geigy* war es uns möglich, das Komplexbildungsvermögen dieser Verbindung zu untersuchen. Die genannte Firma hat auf unsern Wunsch auch die Tetraessigsäuren von 1,3-Diaminocyclohexan II_a und von 1,4-Diaminocyclohexan III_a hergestellt, deren Komplexbildungsvermögen im Vergleich mit den von uns früher²⁾ untersuchten Tetraessigsäuren von Trimethyldiamin II und Tetramethyldiamin III von Interesse ist.



Bekanntlich treten die Disubstitutionsprodukte des Cyclohexans in *cis*- und *trans*-Isomeren auf. Bei den untersuchten Verbindungen I_a, II_a und III_a wissen wir leider nichts über die sterischen Verhältnisse. Die Titrationskurven geben uns aber einigen Aufschluss über die Einheitlichkeit der verwendeten Substanzen: Die *cis*- und *trans*-Isomeren sollten sich besonders bei I_a wesentlich im Komplexbildungsvermögen unterscheiden. Ein Gemisch der beiden Isomeren müsste deshalb an der Form der Titrationskurven erkennbar sein. Wir konnten aber nichts bemerken, was gegen die Einheitlichkeit der untersuchten Substanzen gesprochen hätte. Die grosse Stabilität der Komplexe von I_a weist darauf hin, dass der untersuchten Verbindung *cis*-Struktur zukommt. Auch die Tetraessigsäuren II_a und III_a verhielten sich wie völlig einheitliche Stoffe.

Es ist interessant, dass die 1,2- und die 1,4-Diaminocyclohexan-tetraessigsäuren in Wasser sehr schwerlöslich sind, während sich die 1,3-Verbindung gut löst. Beim Trocknen der aus Wasser umkristallisierten Verbindungen bei 100° im Vakuum der Wasserstrahl-

¹⁾ Nach Mitteilung der Fa. *J. R. Geigy AG.* ist die Darstellung dieses Produktes in den wichtigsten Industrieländern zum Patent angemeldet.

²⁾ *Schwarzenbach und Ackermann*, *Helv.* **31**, 1029 (1948).

pumpe werden die Tetraessigsäuren des 1,2- und des 1,3-Diaminocyclohexans leicht völlig wasserfrei erhalten, während die 1,4-Verbindung 1 Mol. Wasser zurückhält. Analyse der derart getrockneten 1,4-Diaminocyclohexan-tetraessigsäure: $\{C_{14}H_{22}O_8N_2, H_2O\}$:

Ber. C 46,2 H 6,6 N 7,7%
Gef. „ 46,8 „ 6,6 „ 7,8%

A. Ermittlung der Aciditäts- und Komplexbildungskonstanten.

Um die Komplexbildung zu untersuchen, haben wir genau die gleichen Methoden angewandt, wie wir sie im Artikel Komplexe XII beschrieben haben¹⁾:

1. In 0,1-n. KCl als Lösungsmittel konstanter ionaler Stärke, wurden zunächst mit Hilfe der Wasserstoffelektrode in Verbindung mit einer Harned-Kette ohne flüssige Phasengrenze die vier Aciditätskonstanten von Ia, IIa und IIIa ermittelt:

$$K_1 \equiv \frac{[H^+] \cdot [H_3Y^-]}{[H_4Y]} \quad K_2 \equiv \frac{[H^+] \cdot [H_2Y^{-2}]}{[H_3Y^-]} \quad K_3 \equiv \frac{[H^+] \cdot [HY^{-3}]}{[H_2Y^{-2}]}$$

$$K_4 \equiv \frac{[H^+] \cdot [Y^{-4}]}{[HY^{-3}]}$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Negative Logarithmen der scheinbaren Ionisationskonstanten der Diaminocyclohexan-tetraessigsäuren in 0,1-n. KCl bei 20°.

Säure	P_{K_1}	P_{K_2}	P_{K_3}	P_{K_4}
Ia	2,4(3)	3,5(2)	6,12	11,70
IIa	1,7(7)	2,5(7)	8,55	10,91
IIIa	2,0(7)	2,5(2)	9,04	10,86

2. Nun wurden die scheinbaren Ionisationskonstanten dieser Säuren in Gegenwart eines 10fachen Überschusses an $\{CaCl_2\}$ bzw. $\{MgCl_2\}$ bestimmt. Durch den Zusatz von Erdalkalitionen wird, wie bei den offenkettigen Säuren, das dritte und vierte Puffergebiet erniedrigt. Man erhält deshalb neue Werte für die beiden letzten Konstanten, die wir mit K_3' und K_4' bezeichnen wollen. Sie sind in Tabelle 2 zusammengestellt und haben die folgende Bedeutung:

$$K_3' = \frac{[H^+] \cdot ([HY^{-3}] + [MHY^{-}])}{[H_2Y^{-2}]} \quad \text{und} \quad K_4' = \frac{[H^+] \cdot ([Y^{-4}] + [MY^{-2}] + [M_2Y])}{[(HY^{-3} + MHY^{-})]}$$

Tabelle 2.

Negative Logarithmen der Ionisationskonstanten für das 3. und 4. Proton der Tetraessigsäuren in Gegenwart von Erdalkalitionen in 0,1-n. KCl bei 20°.

c_m = Erdalkalikonzentration = 10^{-2} ;

c_s = Konzentration der Tetraessigsäure = 10^{-3} Mol./l.

Säure	Mg	Ca
Ia	$P_{(K_3', K_4')} = 9,5(4)$	$P_{(K_3', K_4')} = 7,3(4)$
IIa	$P_{K_3'} = 7,42 \quad P_{K_4'} = 8,91$	$P_{K_3'} = 7,44 \quad P_{K_4'} = 8,84$
IIIa	$P_{K_3'} = 8,50 \quad P_{K_4'} = 9,17$	$P_{K_3'} = 7,95 \quad P_{K_4'} = 9,20$

¹⁾ Loc. cit.

Bei den Substanzen II_a und III_a verläuft die Neutralisation auch bei Gegenwart von Erdalkalisalz in Stufen, so dass sowohl K₃' als auch K₄' erhalten werden können. Bei der Verbindung I_a werden aber das 3. und 4. Puffergebiet durch Ca⁺² und Mg⁺² derart stark erniedrigt, dass sie sich mit den Puffergebieten der Carboxylgruppen überlappen. Zudem ist K₄', wie es auch bei I der Fall war, wesentlich grösser als K₃', so dass nun nicht mehr die einzelnen Konstanten K₃' und K₄' sondern nur noch deren Produkt K₃'·K₄' berechnet werden kann.

3. Schliesslich haben wir auch noch Neutralisationskurven der drei Tetraessigsäuren bei Gegenwart eines nur äquimolekularen Zusatzes von Erdalkalichlorid aufgenommen, wobei sich keine bimetalischen Komplexe bilden können. Daraus kann man mit Hilfe von K₃, K₄ und K₃' die Aciditätskonstante K_{ac·k₂} des Hydrogenkomplexes MHY⁻ berechnen.

$$K_{ac \cdot k_2} \equiv \frac{[H^+] \cdot [MY^{-2}]}{[MHY^{-}]}$$

Über diese Werte unterrichtet Tabelle 3.

Tabelle 3.

Negative Logarithmen der Aciditätskonstanten K_{ac·k₂} der Komplexe MHY⁻ in 0,1-n. KCl bei 20⁰.

	Mg	Ca
I _a	—	—
II _a	9,41	9,26
III _a	9,60	9,77

4. Mit K₃, K₄, K₃' und K₄' und K_{ac·k₂} kann man endlich die gesuchten Bildungskonstanten K_k, K_{k₂} und K_{k₃} der Komplexe MHY⁻, MY⁻² und M₂Y bekommen.

$$K_{k_1} \equiv \frac{[MHY^{-}]}{[M^{+2}] \cdot [HY^{-3}]} \quad K_{k_2} \equiv \frac{[MY^{-2}]}{[M^{+2}] \cdot [Y^{-4}]} \quad K_{k_3} \equiv \frac{[M_2Y]}{[M^{+2}] \cdot [MY^{-2}]}$$

Die Resultate der Berechnung sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

Logarithmen der Bildungskonstanten K_{k₁}, K_{k₂} und K_{k₃} der Komplexe MHY⁻, MY⁻² und M₂Y in 0,1-n. KCl bei 20⁰.

	Mg			Ca		
	log K _{k₁}	log K _{k₂}	log K _{k₃}	log K _{k₁}	log K _{k₂}	log K _{k₃}
I _a	—	10,3(2)	—	—	12,5(0)	—
II _a	3,14	4,64	2,42	3,12	4,77	2,30
III _a	3,04	4,30	2,32	3,10	4,19	2,52

Da für die Substanz I_a die scheinbaren Aciditätskonstanten K₃' und K₄' nicht einzeln gemessen werden können, erhält man auch keine Werte für K_{k₁} und K_{ac·k₂}. Damit ist es auch unmöglich K_{k₃} zu erhalten. Da aber der normale Komplex MY⁻² von einer ausserordentlich grossen Stabilität ist, kann mit Sicherheit angenommen werden, dass keine bimetalischen Komplexe M₂Y, deren Stabilität durch K_{k₃} gemessen wird, auftreten werden.

B. Besprechung der Ergebnisse.

1. Acidität der Carboxylgruppen. Die Werte für p_{K_1} und p_{K_2} der Tabelle 1 sind bei den cyclischen Säuren ähnlich wie bei den offenkettigen Verbindungen. Bei II_a und III_a ist die Differenz $p_{K_2} - p_{K_1}$ genau so klein wie bei II und III, was dem erwarteten grossen intramolekularen Abstand der beiden Carboxylgruppen entspricht. Die Verbindung I_a fällt etwas aus der Reihe, indem ihr Wert für p_{K_2} besonders gross ist, was sich auch auf die Differenz $p_{K_2} - p_{K_1}$ auswirkt. Das bedeutet, dass die Carboxylgruppen in I_a sich gegenseitig näher stehen als in I. Offenbar werden die Essigsäurereste durch den voluminösen Cyclohexanring alle auf dieselbe Seite gedrängt.

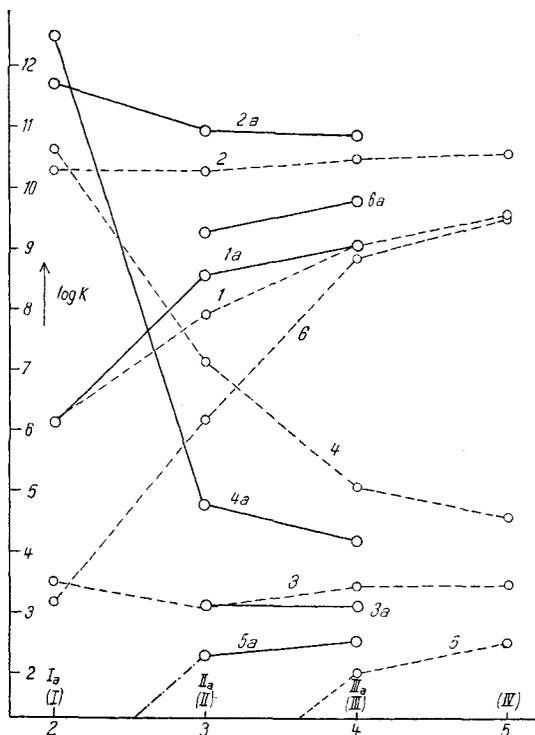
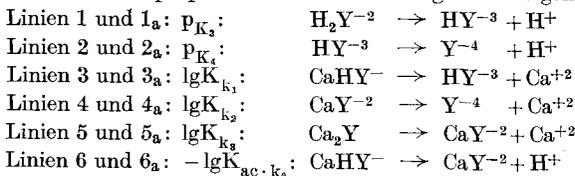


Fig. 1.

Abszisse: Gliederzahl zwischen den Stickstoffatomen der Diamin-tetraessigsäuren.

Ordinate: p_{K_1} -Werte und Werte $\lg K_{K_1}$.

Ausgezogene Linien: cyclische Verbindungen. Gestrichelte Linien: offenkettige Verbindungen. Die Ordinatenwerte sind proportional den freien Energien der folgenden Vorgänge:



2. Acidität der Ammoniumprotonen. Die Zahlen für p_{K_4} und p_{K_3} der Tabelle 1 werden am besten an Hand der Figur 1 mit den entsprechenden Werten der offenkettigen Verbindungen verglichen (Linien 1_a mit 1 und 2_a mit 2). Die Veränderung von p_{K_4} bzw. p_{K_3} ist bei Zunahme des Abstandes zwischen den beiden Imino-diacetatgruppen, also beim Übergang von I_a zu II_a zu III_a ähnlich wie beim Übergang von I zu II zu III zu IV. Immerhin ist es auffallend, dass K_4 bei I_a viel kleiner ist als bei I. Die Differenz $p_{K_4} - p_{K_3}$ ist also bei I_a noch grösser als bei I. Rein elektrostatisch betrachtet entspricht das einem aussergewöhnlich kleinen räumlichen Abstand der beiden N-Atome. Die Vermutung, dass das 4. Proton im Ion HY^{-3} in Form einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Stickstoffatomen gebunden ist, drängt sich hier deshalb noch stärker auf als bei I. Die Differenz $p_{K_4} - p_{K_3}$ wird beim Übergang von I_a zu II_a sehr stark, beim Übergang von II_a zu III_a aber nur noch wenig verringert. Dies deutet darauf hin, dass bei II_a die beiden Imino-diacetatgruppen bereits weitgehend unabhängig voneinander sind, während dies bei II noch nicht der Fall ist, vielmehr erst bei III und IV.

3. Hydrogenkomplexe. Die Linie 3_a der Figur 1, die fast mit der Linie 3 zusammenfällt, veranschaulicht die Stabilität des Hydrogenkomplexes $CaHY^-$ von II_a und III_a . Die Hydrogenkomplexe sämtlicher untersuchter Verbindungen I, II, III, IV, II_a und III_a haben also Bildungskonstanten zwischen 10^3 und $10^{3.5}$, wie sie auch für einfache Imino-diacetatkomplexe gefunden wurden. Das ist verständlich, weil das Metall in diesen Komplexen ja nicht chelatartig an die beiden N-Atome gebunden sein kann, so dass die räumliche Entfernung der Imino-diacetatgruppen und ihre Stellung zueinander deshalb nur einen kleinen Einfluss ausüben.

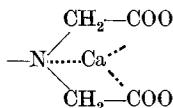
4. Normale Komplexe. Die Linien 4 und 4_a der Figur 1 zeigen die Abhängigkeit der Bildungskonstanten von CaY^{-2} von der Struktur. Besonders auffallend ist zunächst die grosse Stabilität des Komplexes von I_a , dessen Bildungskonstante um einen Faktor von ca. 100, diejenige von I übersteigt. Die Haftfestigkeit des Metallions erfährt also durch die Cyclisierung ($I \rightarrow I_a$) eine ähnliche Steigerung, wie die Haftfestigkeit des Protons im HY^{-3} . Zur Erklärung müssen wir annehmen, dass die Ligandgruppen N und Carboxyl in I_a in einer besonders günstigen räumlichen Anordnung zueinander stehen, so dass sie leichter als bei I die Ecken des Koordinationsoktaders des Metalls besetzen können. Wahrscheinlich handelt es sich bei I_a um das cis-Isomere, so dass die N-Atome besonders nah benachbart sind, und der Cyclohexanring drängt die Essigsäuregruppen alle in dieselbe Richtung, was die Komplexbildung begünstigt. Diese Aussage wurde ja bereits unter B 1 gemacht.

Wenn wir nun von I_a zu II_a übergehen, so beobachten wir einen enorm starken Abfall von K_{K_2} um nahezu 8 Zehnerpotenzen. Der

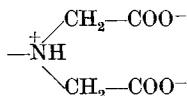
Komplex MY^{-2} von II_a ist nicht mehr sehr viel stabiler als der Hydrogenkomplex MHY^{-} , was eindeutig zeigt, dass nur noch eine einzige Imino-diacetatgruppe an der Komplexbildung teilnimmt. Ein Chelatring zwischen den beiden N-Atomen von II_a ist ja in der Tat sterisch unwahrscheinlich. Der Übergang von II_a zu III_a ändert an den Verhältnissen nicht mehr viel. Bei den offenkettigen Verbindungen ist der Abfall der Stabilität von MY^{-2} beim Übergang von I zu II wesentlich kleiner, weil bei II das Metall ohne Schwierigkeit noch eine Chelatbrücke zwischen den N-Atomen bilden kann. Erst bei der Verbindung III, bei welcher der Chelatring 7gliedrig sein müsste, zeigt MY^{-2} nur noch eine Bildungskonstante von der Grössenordnung wie MHY^{-} . So kommt es, dass die Verbindungen II_a und III, bzw. III_a und IV ähnliches Komplexbildungsvermögen aufweisen.

5. Bimetallische Komplexe. Dass die beiden Imino-diacetatreste in II_a und III_a weitgehend unabhängig voneinander sind, geht auch aus der Stabilität der bimetalischen Komplexe M_2Y hervor. Wie man an Hand der Linien 5_a und 5 sieht, ist das offenkettige Komplexon II noch nicht befähigt, in verdünnter wässriger Lösung ein zweites Metallion zu binden, da hier in MY^{-2} beide Imino-diacetatgruppen dem Metall als Koordinationspartner dienen. Bei der cyclischen Verbindung II_a hingegen wird noch ein zweites Metallion mit einer erheblichen Bindungsenergie aufgenommen.

6. Acidität der Hydrogenkomplexe. Bei den offenkettigen Tetraessigsäuren haben wir gefunden, dass die Hydrogenkomplexe $CaHY^{-}$ bei I bis IV alle stärker sauer sind als die Partikeln H_2Y^{-2} , dass also die das Calcium tragende Imino-diacetatgruppe als Substituent stärker acidifizierend wirkt als die das Proton tragende Gruppe. Die Verhältnisse sind bei den cyclischen Verbindungen II_a und III_a gerade umgekehrt (vgl. Linie 6_a mit 1_a gegenüber 6 mit 1 in Fig. 1). Zur Erklärung müssen wir annehmen, dass in der Gruppe:



die positive Ladung des Ca mehr abgeschirmt ist als in:



diejenige des Protons, so dass die Gruppe mit dem Metall rein elektrostatisch eine weniger grosse acidifizierende Wirkung ausübt als diejenige mit dem Proton. Dass das Komplexion $CaHY^{-}$ bei den offenkettigen Verbindungen trotzdem das Proton leichter verliert als das Ion H_2Y^{-2} , weist darauf hin, dass die Chelatbindung zwischen den beiden N-Atomen auch bei III und IV noch nicht so völlig ausgeschaltet ist wie bei II_a und III_a .

Zusammenfassung.

Von den N,N'-Tetraessigsäuren der drei Diaminocyclohexane wurden die Aciditätskonstanten sowie die Bildungskonstanten der Ca- und Mg-Komplexe ermittelt.

1. Die Aciditätskonstanten zeigen keine grossen Unterschiede gegenüber denjenigen der entsprechenden Tetraessigsäuren der offenkettigen Polymethyldiamine. Auffallend sind einzig die grossen Werte für p_{K_2} und p_{K_1} der 1,2-Verbindung, die darauf hinweisen, dass die vier Carboxylgruppen sich hier räumlich besonders nahe sind und sich eine Wasserstoffbrücke zwischen den beiden Stickstoffatomen ausbilden kann.

2. Die 1,2-Diaminocyclohexan-tetraessigsäure nimmt weiter eine Sonderstellung ein in bezug auf die aussergewöhnliche, von keiner andern Substanz erreichte Stabilität ihrer Erdalkalikomplexe. Der Calciumkomplex CaY^{-2} hat eine Bildungskonstante von $10^{12,5}$ gegenüber nur $10^{10,5}$ bei der Äthylendiamin-tetraessigsäure.

3. Demgegenüber sind die Komplexe der Tetraessigsäuren von 1,3- und 1,4-Diaminocyclohexan schwächer als diejenigen der Tetraessigsäuren von Trimethyldiamin und Tetramethyldiamin. Diese Verbindungen können dafür noch ein zweites Metallkation aufnehmen und Komplexe von der Zusammensetzung M_2Y bilden.

Der *Chemischen Fabrik J. R. Geigy AG.* danken wir bestens für die Überlassung der hier untersuchten drei Tetraessigsäuren.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

223. Krystallisiertes Methylpteridinrot

von P. Karrer und R. Schwyzer.

(20. VI. 49.)

Beim längeren Erhitzen des 2-Amino-6-oxy-methylpteridins mit ca. 20-gewichtsprozentiger Schwefelsäure entsteht, wie wir kürzlich¹⁾ beschrieben haben, eine rote Verbindung, die wir Methylpteridinrot nannten. Diese Substanz, welche unzweifelhaft dem sogenannten Rhodopterin oder Pterorhodin²⁾ nahesteht, haben wir nunmehr etwas genauer untersucht und in reiner, schön krystallisierter Form (vgl. Fig. 1) hergestellt.

Methylpteridinrot entsteht beim Erwärmen des reinen 2-Amino-6-oxy-8-methylpteridins mit 20-proz. Schwefelsäure an der Luft oder

¹⁾ P. Karrer und R. Schwyzer, *Helv.* **32**, 423 (1949).

²⁾ R. Purrmann und M. Maas, *A.* **556**, 186 (1944).