

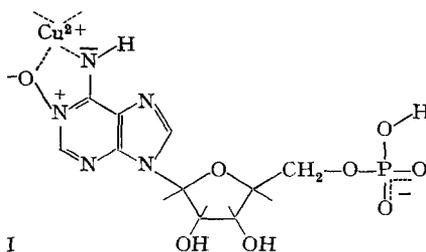
## 247. Ternäre Komplexe in Lösung

IV. Einfluss von 2,2'-Bipyridyl auf Stabilität und Acidität des  $\text{Cu}^{2+}$ -Adenosin-5'-monophosphat-N(1)-oxid-1:1-Komplexes<sup>1)</sup>

von Helmut Sigel und Bernhard Prijs

(10. X. 67)

Das «ambivalente» Ligandsystem Adenosin-5'-monophosphat-N(1)-oxid (AMP-N(1)-oxid) bietet Metall-Ionen zwei verschiedene Koordinationsstellen an: einerseits die Phosphatgruppe, andererseits die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe des heterocyclischen Ringsystems [2]. Je nach Metall-Ion wird die eine oder andere Gruppe zur Koordination herangezogen:  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$  koordinieren – jedenfalls bei niederen pH-Werten – vorwiegend über die Phosphatgruppe,  $\text{Cu}^{2+}$  dagegen über die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe (vgl. I) [2].

I  
 $\text{Cu}^{2+}$ -AMP-N(1)-oxid-Komplex ( $\text{CuHL}$ )

Bei der Untersuchung ternärer Komplexe in Lösung hatte sich nun gezeigt, dass  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe, die sich aus 2,2'-Bipyridyl (Bipy) und einem O-Liganden aufbauen, besonders stabil sind [3] [4]: Bestimmt man die Komplexstabilitätskonstanten  $K_{\text{CuL}}^{\text{Cu}} = [\text{CuL}]/[\text{Cu}^{2+}][\text{L}]$  bzw.  $K_{\text{CuBipyL}}^{\text{CuBipy}} = [\text{CuBipyL}]/[\text{CuBipy}][\text{L}]$  für die Gleichgewichte (1) und (2), und bildet entsprechend (3) die Differenz zwischen den Logarithmen dieser Konstanten, so findet man, sofern es sich bei L um O-Liganden



$$\Delta \log K = \log K_{\text{CuBipyL}}^{\text{CuBipy}} - \log K_{\text{CuL}}^{\text{Cu}} \quad (3)$$

handelt, überraschenderweise positive  $\Delta \log K$ -Werte, bei N-Liganden dagegen – wie erwartet – negative [4]. Der O-Ligand bildet also mit dem  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-1:1-Komplex ein stabileres Addukt als mit dem hydratisierten, «freien»  $\text{Cu}^{2+}$ .

<sup>1)</sup> Vorhergehende Mitteilung: [1].

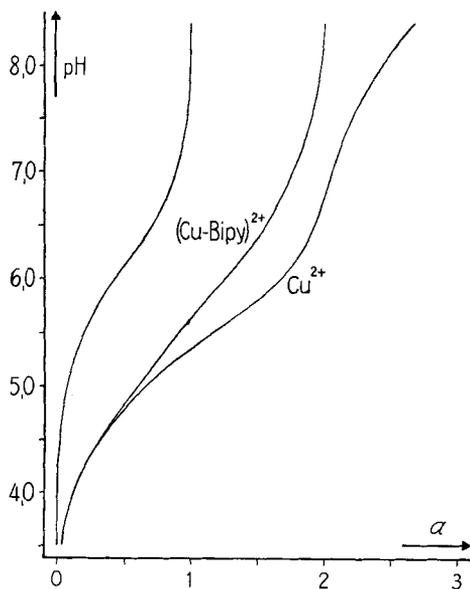
Die Untersuchung der Koordination des «ambivalenten» AMP-N(1)-oxids an den  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-1:1-Komplex war nun im Zusammenhang mit den folgenden Fragen interessant:

1) Wird  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy ebenso wie «freies»  $\text{Cu}^{2+}$  über die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe koordiniert (vgl. I), oder findet die Koordination nun über die Phosphatgruppe statt? Mit anderen Worten: Kann  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy die  $\text{NH}_2$ -Gruppe noch genügend stark acidifizieren?

2) Bei den bisher untersuchten  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen [4] lagen die  $\Delta \log K$ -Werte – entsprechend (3) – für O- bzw. N-Liganden etwa bei +0,5 bzw. –1,0 log-Einheiten. Findet man nun für den Fall, dass die Koordination über die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe erfolgt, für den «gemischten» O-N-Liganden einen mittleren  $\Delta \log K$ -Wert?

3) Wird – falls die Komplexbildung mit  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy ebenso wie mit «freiem»  $\text{Cu}^{2+}$  über die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe erfolgt – das Proton der  $-\text{PO}_3\text{H}^-$ -Gruppe im binären und ternären Komplex verschieden stark acidifiziert?

**Ergebnisse und Diskussion.** – In der Figur ist der Neutralisationsgrad  $\alpha$  in Abhängigkeit vom pH für den Liganden ohne Zusatz von  $\text{Cu}^{2+}$ , sowie in Gegenwart äquivalenter Mengen  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy bzw.  $\text{Cu}^{2+}$  dargestellt. Aus der Titrationskurve des Liganden ergab sich – in Übereinstimmung mit dem früher gefundenen Wert (6, 13) [2] – die Aciditätskonstante der  $-\text{PO}_3\text{H}^-$ -Gruppe zu  $\text{p}K_{\text{H,L}}^{\text{H}} = 6,12 \pm 0,01$ .



Neutralisationsgrad  $\alpha$  in Abhängigkeit vom pH für eine  $3,2 \cdot 10^{-4}\text{M}$  wässrige Lösung von Adenosin-5'-monophosphat-N(1)-oxid allein, sowie in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$  bzw. des  $\text{Cu}^{2+}$ -2,2'-Bipyridyl-1:1-Komplexes ( $3,2 \cdot 10^{-4}\text{M}$ ) ( $I = 0,1$ ;  $t = 25^\circ$ )

Die Titrationskurven des Liganden in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy bzw.  $\text{Cu}^{2+}$  sind bei tiefen pH-Werten praktisch identisch. Dementsprechend liefert die Auswertung der Senkung des ersten Puffergebietes die log-Stabilitätskonstanten  $4,83 \pm 0,05^2$

<sup>2)</sup> Dieser Wert stimmt mit dem früher gefundenen von 4,82 [2] gut überein.

für den  $\text{Cu}^{2+}$ -AMP-N(1)-oxid-1:1-Komplex, bzw.  $4,82 \pm 0,07$  für den  $(\text{Cu}^{2+}$ -Bipy)-AMP-N(1)-oxid-1:1-Komplex.

Wie bereits erwähnt (vgl. [2]), koordiniert «freies»  $\text{Cu}^{2+}$  nun aber nicht über die Phosphatgruppe, sondern über die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe, so dass für die Berechnung der Stabilitätskonstanten nicht – wie es oben getan wurde – die Aciditätskonstante der  $-\text{PO}_3\text{H}-$ Gruppe verwendet werden darf. Die Berechnung der Stabilitätskonstanten muss auf die Deprotonierung der  $-\text{NH}_2$ -Gruppe einer einfach negativ geladenen Partikel bezogen werden, d. h. einer Partikel, die an der Phosphatgruppe noch ein Proton trägt. Die Aciditätskonstante der  $-\text{NH}_2$ -Gruppe in einer solchen Partikel kann experimentell nicht bestimmt werden; ihr Wert lässt sich aber in guter Näherung schätzen, da die Aciditätskonstante  $pK_{\text{HL}}^{\text{H}}$  für die  $-\text{NH}_2$ -Gruppe einerseits in der zweifach negativ geladenen Partikel, die an der Phosphatgruppe kein Proton mehr trägt, zu 12,49 [2], und andererseits im ungeladenen Adenosin-N(1)-oxid zu 12,5 [5] bzw. 12,86 [6] bestimmt wurde. Da die Aciditätskonstante der  $-\text{NH}_2$ -Gruppe in beiden Fällen von etwa derselben Grösse ist, darf der Berechnung der Stabilitätskonstanten der Partikel CuHL (vgl. I) und CuBipyHL der Wert von 12,49 [2] zugrunde gelegt werden. Man erhält so die Werte

$$\log K_{\text{CuHL}}^{\text{Cu}} = 11,20 \quad \text{und} \quad \log K_{\text{CuBipyHL}}^{\text{CuBipy}} = 11,19.$$

Diese Berechnung setzt nun voraus, dass tatsächlich auch im  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-AMP-N(1)-oxid-Komplex das  $\text{Cu}^{2+}$  an die *o*-Amino-N-oxid-Gruppe koordiniert ist. Dies kann jedoch mit Sicherheit angenommen werden<sup>3)</sup> da, wie erwähnt, für die Titration des Liganden in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy bei tiefen pH-Werten derselbe Kurvenverlauf gefunden wird wie in Gegenwart von «freiem»  $\text{Cu}^{2+}$ . Dementsprechend stimmen auch die obigen Stabilitätskonstanten des CuHL- bzw. (CuBipy)HL-Komplexes praktisch überein.

Die erste der eingangs gestellten Fragen ist damit so zu beantworten, dass der  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-1:1-Komplex die  $-\text{NH}_2$ -Gruppe in etwa demselben Mass zu acidifizieren vermag wie «freies»  $\text{Cu}^{2+}$  4). Dieser Befund – dass bereits koordiniertes  $\text{Cu}^{2+}$  noch stark acidifizierend wirken kann – ist für das Verständnis der Biogenese ternärer Komplexe (vgl. [4] [1]) von Bedeutung, legt er doch die Vermutung nahe, dass bereits an einen Liganden koordiniertes  $\text{Cu}^{2+}$  auch noch eine Amidgruppe eines Peptids oder Proteins zu deprotonieren vermag, was z. B. für den Aufbau eines ternären Enzym-Substrat-Metallion-Komplexes wesentlich sein kann.

Weiter ist der  $\Delta \log K$ -Wert (entsprechend (3)) von ca. Null tatsächlich von der für einen «gemischten» O-N-Liganden nach Frage 2 zu erwartenden Grössenordnung, d. h. er liegt zwischen den für die Koordination von reinen O- bzw. N-Liganden zu

<sup>3)</sup> Bestätigt wird dies auch durch die Verbreiterung der Protonenbanden im Kernresonanzspektrum, die in Gegenwart von  $\text{Cu}^{2+}$  bzw.  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy in gleicher Weise erfolgt: bei verschiedenartiger Koordination erfolgt diese Verbreiterung verschieden (vgl. [1]). Ferner deuten UV.-Differenzspektren das gleiche an; eine genaue Konstantenbestimmung, wie sie mit  $\text{Cu}^{2+}$  in [2] durchgeführt wurde, ist jedoch mit  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy – infolge dessen starker Eigenabsorption – nicht möglich.

<sup>4)</sup> Dies stimmt mit der bereits früher geäusserten Vermutung überein, dass die positive Ladung bzw. deren Verteilung auf dem  $\text{Cu}^{2+}$  durch die Koordination von 2,2'-Bipyridyl nur wenig geändert wird [4 a].

erwartenden Werten (vgl. auch [4b]). Dieser Befund ist in Einklang mit den Untersuchungen von SCHARFF & PÄRIS [7] über den  $\text{Cu}^{2+}$ -1,10-Phenanthrolin-8-hydroxychinolin-Komplex. Aus den Daten dieser Autoren berechnet sich ebenfalls  $\Delta \log K = 0$  (vgl. [4a]).

Wie die Figur zeigt, findet die Deprotonierung der  $-\text{PO}_3\text{H}^-$ -Gruppe – vgl. Frage 3 – in den  $\text{CuHL}$ - und  $\text{CuBipyHL}$ -Komplexen bei etwas verschiedenen pH statt; man findet

$$pK_{\text{CuHL}}^{\text{H}} = 5,55 \pm 0,08^5) \quad \text{und} \quad pK_{\text{CuBipyHL}}^{\text{H}} = 5,88 \pm 0,13^6).$$

Beide  $pK_{\text{A}}$ -Werte liegen, da die Phosphatgruppe durch die Einführung der zweifach positiven Ladung in den Komplexen etwas acidifiziert wird, unter dem des freien Liganden ( $pK_{\text{H}_2\text{L}}^{\text{H}} = 6,12$ ).

Nach Kenntnis der Aciditätskonstanten der  $-\text{PO}_3\text{H}^-$ -Gruppe in den beiden  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen lassen sich die Stabilitätskonstanten des deprotonierten  $\text{Cu}^{2+}$ -AMP-N(1)-oxid- bzw.  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-AMP-N(1)-oxid-Komplexes berechnen (vgl. [2]); man erhält:

$$\log K_{\text{CuL}}^{\text{Cu}} = 11,77, \quad \log K_{\text{CuBipyL}}^{\text{CuBipy}} = 11,43.$$

Die Differenz zwischen diesen Werten ( $-0,34$ ) ist – da die Komplexe  $\text{CuHL}$  und  $\text{CuBipyHL}$  die gleiche Stabilität aufweisen – dieselbe, wie diejenige zwischen den Aciditätskonstanten der protonierten Komplexe ( $-0,33$ ).

Bei höheren pH-Werten wird im  $\text{Cu}^{2+}$ -AMP-N(1)-oxid-Komplex ( $\text{CuL}$ ) noch ein weiteres Proton frei; dieses muss von der Hydrolyse einer der koordinierten Hydratwassermolekeln herrühren. Tatsächlich findet im  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-AMP-N(1)-oxid-Komplex ( $\text{CuBipyL}$ ), in dem sämtliche Koordinationsstellen des Metall-Ions durch die beiden Liganden besetzt sind, keine derartige Protonenfreisetzung mehr statt. Der Wert von  $pK_{\text{CuL}}^{\text{H}}(\text{H}_2\text{O})_{\text{x}} = 8,2$  ist in guter Übereinstimmung mit dem von MARTELL *et al.* [8] angegebenen Bereich für die Hydrolyse von Hydratwasser-haltigen  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexen.

### Experimenteller Teil

*Reagenzien und Apparate:* Adenosin-5'-monophosphat-N(1)-oxid wurde wie in [9] beschrieben hergestellt;  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  sowie die übrigen Reagenzien wurden von Firma FLUKA AG., Buchs, bezogen. Die  $\text{Cu}^{2+}$ -Konzentration in den Stammlösungen wurde mit Hilfe von EDTA acidimetrisch bestimmt (vgl. [10]).

Die Titrations wurden mit einem METROHM-Potentiographen E 336 und METROHM-UX- bzw. -U-Micro-Glaselektroden durchgeführt.

*Bestimmung der Konstanten:* Zur Bestimmung der Aciditätskonstanten wurden je nach Konzentration 25 oder 50 ml einer  $3,2 \cdot 10^{-4}$  bzw.  $1,6 \cdot 10^{-4}\text{M}$   $\text{Na}_2$ -AMP-N(1)-oxid-Lösung, die ausserdem noch  $7,2 \cdot 10^{-4}$  bzw.  $3,5 \cdot 10^{-4}\text{M}$  an  $\text{HClO}_4$  war, mit  $2 \cdot 10^{-2}\text{M}$   $\text{NaOH}$  unter Stickstoff titriert ( $I = 0,1$ ;  $t = 25^\circ$ ). Die Bestimmung der Komplexstabilitätskonstanten wurde in Lösungen derselben Konzentrationen, jedoch in Gegenwart äquivalenter Mengen an  $\text{Cu}^{2+}$  bzw.  $\text{Cu}^{2+}$ /Bipy, unter Beibehaltung der Ionenstärke ( $\text{NaClO}_4$ ) vorgenommen.

Bei den kleinsten verwendeten Konzentrationen und dem tiefsten zur Auswertung gelangten pH-Wert ist der  $\text{Cu}^{2+}$ -Bipy-1:1-Komplex zu mehr als 98,7% ausgebildet<sup>7)</sup>, so dass er bei der Berechnung der Konstanten als die einzige Partikel gelten konnte.

<sup>5)</sup> Früher bestimmter Wert 5,44 [2].

<sup>6)</sup> Die angegebenen Resultate sind die Durchschnittswerte von je vier voneinander unabhängigen Titrations, deren Aufnahme zeitlich weit auseinander lag, was wohl zu der relativ grossen Streuung der Resultate beitrug; innerhalb einer Titrationskurve war die Streuung gering.

<sup>7)</sup> Die Berechnung erfolgte mit Hilfe der von ANDEREGG [11] bestimmten Werte.

Die Berechnung der Aciditätskonstanten  $pK_{H_2L}^H$  und der Komplexstabilitätskonstanten  $\log K_{CuHL}^{Cu}$  bzw.  $\log K_{CuBipyHL}^{Cu}$  erfolgte in der in [2] beschriebenen Weise.

Die Berechnung der Aciditätskonstanten  $pK_{CuHL}^H$  bzw.  $pK_{CuBipyHL}^H$  der Komplexe erfolgte nach (4)<sup>8)</sup>:

$$\frac{1}{K_{MeHL}^H} = \frac{[MeHL]}{[H^+][MeL]} = \frac{K_{MeHL}^{Me}}{K_{MeL}^{Me} \cdot K_{HL}^H} = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4 \cdot A \cdot C}}{2 \cdot A \cdot [H^+]}; \quad (4)$$

hierbei ist

$$A = \frac{1}{K_{MeHL}^{Me} \cdot c} \cdot a^2 \cdot \Delta H' - (a-1) \cdot (a \cdot \Delta H' - 1)^2;$$

$$B = \frac{1}{K_{MeHL}^{Me} \cdot c} \cdot a^2 \cdot \Delta H' \cdot (a+1) + 2 \cdot (a-1) \cdot (a \cdot \Delta H' - 1) \cdot [a - (a \cdot \Delta H' - 1)];$$

$$C = -(a-1) \cdot [a - (a \cdot \Delta H' - 1)]^2;$$

$$a = \frac{[H^+] + K_{H_2L}^H}{[H^+]}; \quad c = L_{\text{tot}} = Me_{\text{tot}}; \quad \Delta H' = \Delta H/c; \quad \Delta H = \text{Mehrverbrauch von NaOH}$$

in Gegenwart von  $Me^{2+}$ , ausgedrückt als Konzentration im Titrationsvolumen (vgl. [2]).

Gleichung (4) wurde aus den Bestimmungsgleichungen (5a) bis (5g) abgeleitet:

$$[L_{\text{tot}}] = [H_2L] + [HL] + [MeHL] + [MeL] \quad (5a)$$

$$[Me_{\text{tot}}] = [Me^{2+}] + [MeL] + [MeHL] \quad (5b)$$

$$\Delta H = [MeL] \cdot \frac{2[H^+] + K_{H_2L}^H}{[H^+] + K_{H_2L}^H} + [MeHL] \cdot \frac{[H^+]}{[H^+] + K_{H_2L}^H} \quad (5c)$$

$$K_{H_2L}^H = \frac{[H^+] \cdot [HL]}{[H_2L]} \quad (5d)$$

$$K_{HL}^H = \frac{[H^+] \cdot [L]}{[HL]} \quad (5e)$$

$$K_{MeHL}^{Me} = \frac{[MeHL]}{[Me][HL]} \quad (5f)$$

$$K_{MeL}^{Me} = \frac{[MeL]}{[Me][L]} \quad (5g)$$

Für die Aufnahme der NMR.-Spektren danken wir Herrn K. AEGERTER (Institut für Organische Chemie). Den Herren A. TALOS und cand. chem. K. BECKER danken wir für ihre sorgfältige Hilfe bei den Experimenten und dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung unserer Arbeiten.

#### SUMMARY

The ternary  $Cu^{2+}$ -2,2'-bipyridyl-adenosine-5'-monophosphate-N(1)-oxide complex was investigated and compared with the binary  $Cu^{2+}$ -adenosine-5'-monophosphate-N(1)-oxide complex (I) (cf. [2]). In both complexes  $Cu^{2+}$  is bound to the *o*-amino-N-oxide group of adenosine-5'-monophosphate-N(1)-oxide (HL). The stabilities of the complexes monoprotinated at the phosphate group are of the same order:  $\log K_{CuHL}^{Cu} = 11,20$ , and  $\log K_{CuBipyHL}^{Cu} = 11,19$ . The acidity constants for the depro-

<sup>8)</sup> Bei der Wiedergabe der Ableitung der Gleichung (4) sind in [2] Versehen unterlaufen; sie ist daher gemäss obigen Angaben richtigzustellen.

lonation of the phosphate group in these complexes are slightly different ( $pK_{\text{CuHL}}^{\text{H}} = 5,55$ , and  $pK_{\text{CuBipyHL}}^{\text{H}} = 5,88$ ), but as expected both values are lower than the corresponding value  $pK_{\text{H}_2\text{L}}^{\text{H}} = 6,12$  of the ligand.

At higher pH values, the  $\text{Cu}^{2+}$ -adenosine-5'-monophosphate-N(1)-oxide complex loses one more proton ( $pK_{\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})_x}^{\text{H}} = 8,2$ ), which must originate from one of the coordinated water molecules. In accordance with this assumption, no further proton is lost in the ternary complex.

The value  $\Delta \log K = 0$  (cf. equation (3)) is of the order expected for the coordination of a mixed O-N-ligand to  $(\text{CuBipy})^{2+}$ , which results in the formation of a ternary complex (cf. [4]).

Institut für Anorganische Chemie  
der Universität Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. SIGEL, K. BECKER & D. B. McCORMICK, *Biochim. biophysica Acta*, **148**, 655 (1967).
- [2] H. SIGEL & H. BRINTZINGER, *Helv.* **47**, 1701 (1964).
- [3] G. A. L'HEUREUX & A. E. MARTELL, *J. inorg. nucl. Chemistry* **28**, 481 (1966).
- [4] a) H. SIGEL, *Chimia* **21**, 489 (1967); b) H. SIGEL & R. GRIESSE, *Helv.* **50**, 1842 (1967).
- [5] M. A. STEVENS, D. I. MAGRATH, H. W. SMITH & G. B. BROWN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2755 (1958).
- [6] D. D. PERRIN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5642 (1960).
- [7] J.-P. SCHARFF & M. R. PÂRIS, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **263**, 935 (1966).
- [8] A. E. MARTELL, S. CHABEREK, JR., R. C. COURTNEY, S. WESTERBACK & H. HYYTIÄINEN, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3036 (1957).
- [9] H. SIGEL & H. BRINTZINGER, *Helv.* **48**, 433 (1965).
- [10] G. SCHWARZENBACH & W. BIEDERMANN, *Helv.* **31**, 459 (1948).
- [11] G. ANDEREGG, *Helv.* **46**, 2397 (1963).

## 248. Steroide und Sexualhormone

233. Mitteilung [1]

### Synthese von

### 4 stereoisomeren 1,4-Oxido-3-oxa-A-homo-androstan-Derivaten

von Fri. G. Eggart und H. Wehrli

(11. X. 67)

Aus frühern photochemischen und partialsynthetischen Arbeiten standen uns die beiden Hydroxymethyl-lactone **1** und **11**<sup>1)</sup> [2] sowie deren Derivate **2** und **7** [1] zur Verfügung. Die leichte Zugänglichkeit dieser Verbindungen eröffnete die Möglichkeit der Synthese von neuartigen intramolekularen Ring-A-Steroidketalen, über die in der Folge berichtet werden soll.

<sup>1)</sup> Die Struktur des Lactons **1** ist durch Verknüpfung mit einer bekannten Verbindung bewiesen worden. Dagegen beruht die Struktur, insbesondere die Konfigurationszuordnung an C-1, des 5 $\beta$ -Lactons **11** ausschliesslich auf spektroskopischen Befunden und der mechanistischen Interpretation seiner Entstehung. Vgl. dazu die Diskussion in [2].