

Neue Komplexe. XXVII.
Synthese der Äthylendiamin-*N,N'*-dimalonsäure,
der Äthylendiamin-*N,N'*-(2,2'-diglutarsäure)
und die potentiometrische Auswertung ihrer Komplexe
mit den Erdalkalimetallionen

E. DVOŘÁKOVÁ, M. STRUHÁR, J. MAJER und L. KABELÍKOVÁ

*Lehrstuhl für Analytische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät
an der Komenskij-Universität, 880 34 Bratislava*

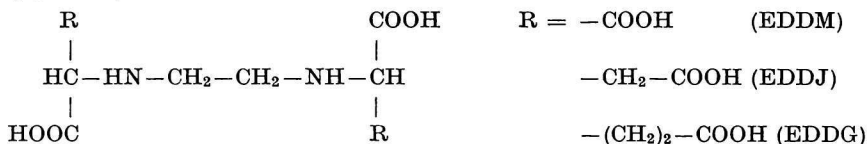
Eingegangen am 15. Februar 1972

Gewidmet dem Professor RNDr. L. Krasnec zu seinem 60. Geburtstag

Es wird die Synthese zweier neuer Komplexe vom Typ der Äthylendiamin-*N,N'*-bis(alkandikarbonsäuren) beschrieben und zwar der Äthylendiamin-*N,N'*-dimalonsäure und der Äthylendiamin-*N,N'*-(2,2'-diglutarsäure). Aus den potentiometrischen Neutralisationskurven wurden ihre pK_a -Werte und die Stabilitätskonstanten der Chelate vom Typ ML^{2-} und MHL^- mit den Ionen $Ca(II)$, $Sr(II)$, $Ba(II)$ und $Mg(II)$ für die Ionenstärke $I = 0,10$ und $t = 20^\circ C$ bestimmt. Es werden die azidobasischen und chelatbildenden Eigenschaften dieser im Molekül sekundäre $-NH-$ Gruppen enthaltenden Reagenzien mit Komplexen ähnlicher Struktur verglichen.

The synthesis of two new complexanes of the type of ethylenediamine-*N,N'*-bis(alkanedicarboxylic) acids, namely ethylenediamine-*N,N'*-dimalonic and ethylenediamine-*N,N'*-(2,2'-diglutaric) acids, is described. From the potentiometric neutralization curves their pK_a values and stability constants of chelates of the type ML^{2-} and MHL^- with $Ca(II)$, $Sr(II)$, $Ba(II)$, and $Mg(II)$ ions for the ionic strength $I = 0.10$ and $t = 20^\circ C$ were determined. The acid-base and chelate-forming properties of these reagents containing secondary $-NH-$ groups in the molecule with respect to the complexanes of similar structure were compared.

Gegenstand unserer Studien über die Abhängigkeit der Veränderungen chelatbildender Eigenschaften vom Bau des Moleküls der komplexbildenden Reagenzien war unter anderem auch die Äthylendiamin-*N,N'*-dibernsteinsäure (EDDJ), deren Herstellung und Studium in den Arbeiten [1, 2] beschrieben wurde. EDDJ gehört in die gleiche homologe Reihe von Säuren wie die in dieser Arbeit untersuchten Komplexe: der Äthylendiamin-*N,N'*-dimalonsäure (EDDM) und der Äthylendiamin-*N,N'*-(2,2'-diglutarsäure) (EDDG):



In dieser Reihe kann studiert werden, inwieweit die Stabilität der Komplexe durch Verlängerung der Kohlenstoffkette der einfachsten α -Aminosäure beeinflusst wird, d. h. bis zu welchem Maße eine entfernter liegende Karboxylgruppe an der Chelatbildung beteiligt ist. Zu diesem Zwecke synthetisierten wir die oben angeführten Säuren durch Kondensation der entsprechenden α -Aminosäure und Äthylendibromid bzw. im Falle der EDDM durch Kondensation von Äthylendiamin mit Kaliumbrommalonat.

Experimenteller Teil

Synthese der EDDM

Äthylendibromid reagiert in wäßrigem Milieu mit dem Dikaliumsalz der Brommalonsäure bei Anwesenheit von K_2CO_3 .

Arbeitsvorgang

Es werden 0,3 Mole, in einer geringen Wassermenge gelöstem, Kaliumbrommalonat 0,1 Mol Äthylendiamin und 0,3 Mole K_2CO_3 zugegeben. Das Gemisch wird an einem dunklen Ort in einer Atmosphäre gasförmigen Stickstoffs 24 Stunden lang gemischt. Durch Ansäuern mit 10% HCl auf den pH-Wert 5,5 unter Eiskühlung fiel das Tetrahydrat des Dikaliumsalzes der EDDM als weißer kristalliner Niederschlag aus. Das Salz wurde nach Isolierung und Waschen mit einer geringen Menge Wasser und Äthanol von neuem in Wasser unter intensivem Rühren gelöst und die Lösung weiter vorsichtig in einer Stickstoffatmosphäre und unter Kühlung angesäuert bis auf den pH-Wert 1,5–2. Es schieden weiße Kristalle der EDDM aus, die schnell isoliert und mit kaltem, vom Luftsauerstoff befreiten Wasser und schließlich mit Äthanol gewaschen über P_2O_5 im Vakuum getrocknet wurden. Die Ausbeute an EDDM betrug 70% der theoretischen Menge. Die Reinheit der erhaltenen EDDM wurde papierelektrophoretisch bestätigt und der prozentuelle Gehalt aus der Neutralisationskurve errechnet.

Für $C_8H_{12}N_2O_8 \cdot H_2O$ berechnet: 34,05% C, 5,00% H, 9,93% N; gefunden: 34,13% C, 4,91% H, 10,03% N.

Synthese der EDDG

Arbeitsvorgang

Zu 0,2 Molen Glutaminsäure (Fa. Lachema, ČSSR) wurden allmählich unter Kühlung 0,4 Mole NaOH zugegeben. Beide Substanzen waren in je 30 ml Wasser gelöst. Der Lösung wurden noch 0,2 Mole Na_2CO_3 und 20 ml 96% Äthanol zugegeben. Das Gemisch wurde auf 80–90°C erhitzt, und im Verlauf von 2 Stunden wurde 0,1 Mol Äthylendibromid (gelöst in 5 ml Äthanol) zugetropft. Das Gemisch läßt man noch 8 Stunden reagieren, währenddessen wird noch ein Überschuß an Äthylendibromid (0,05–0,1 Mol) zugegeben. Die Reaktion verläuft unter ständigem Rühren und unter Verwendung eines Rückfußkühlers. Die EDDG wurde aus der Lösung durch Ansäuern mit 20% HCl auf pH 3 in Stickstoffatmosphäre und unter Eiskühlung isoliert. Das Rohprodukt EDDG, eine weiße, mikrokristalline Substanz, kann durch den Ausgangsstoff Glutaminsäure verunreinigt sein, der durch zweimaliges Umfällen des Produktes (d. h. Auflösen durch Zugabe von Natriumhydroxidlösung bis zum pH 8–9 und wiederholtes Ausfällen mit HCl unter gleichen Bedingungen wie bei der ersten Fällung) beseitigt wird. Die Reinheitskontrolle wurde mit Hilfe einer potentiometrischen Neutralisationskurve durchgeführt und mittels Papierelektrophorese unter Verwendung einer Azetatpufferlösung. Zur Sichtbarmachung der Aminosäuren diente eine Ninhydrinlösung. Die Ausbeute der umkristallisierten, über P_2O_5 im Vakuum getrockneten EDDG betrug 15% der theoretischen Menge.

Für $C_{12}H_{20}N_2O_8$ berechnet: 45% C, 6,29% H, 8,74% N; gefunden: 44,81% C, 6,22% H, 8,59% N.

Schmelzpunkt 205–208°C unter Zersetzung.

Potentiometrische Messungen

pH-Wertmessungen für die Errechnung der Dissoziations- und Stabilitätskonstanten wurden wie üblich titrimetrisch durchgeführt. Aus den Neutralisationskurven der 10^{-3} M Säurelösungen unter Zugabe der Erdalkalinitrate in äquimolarer oder zehnfacher Konzentration werteten wir die Komplexe mit den Ionen Mg(II), Ca(II), Sr(II) und Ba(II) aus. Höhere als $1 \cdot 10^{-3}$ M Konzentrationen konnten im Falle EDDM nicht benutzt werden, da in konzentrierteren Lösungen im gemessenen pH-Bereich schwerlösliche Komplexverbindungen vom Typ $MH_2L \cdot xH_2O$ entstehen mit einem Verhältnis Metallion : Reagens = 1 : 1.

Da die wäßrigen Lösungen beider Säuren während des Stehens einem allmählichen Zerfall durch Dekarboxylierung unterliegen, wurden auch die Zerfallsbedingungen untersucht und zwar die Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung, von der Temperatur und von der Anwesenheit des Luftsauerstoffs in den Lösungen. Es wurde festgestellt, daß die Abwesenheit des Luftsauerstoffs den Zerfall verlangsamt. Dagegen wird er durch Erhöhung der Azidität des Milieus und hauptsächlich durch Erwärmen beschleunigt. Aus diesem Grunde arbeiteten wir immer mit frisch bereiteten Lösungen der Di- bzw. Trikaliumsalze der studierten Säuren und die Messungen wurden innerhalb von 24 Stunden durchgeführt. Der Zerfall kann anhand von Veränderungen des Verlaufs der Neutralisationskurven verfolgt werden.

Die mathematische Auswertung der pK_a -Werte und Stabilitätskonstanten wurde auf übliche Weise wie in unseren früheren Arbeiten [2, 6] durchgeführt, d. h. für die Errechnung von pK_{a1} und pK_{a2} und für die Errechnung K_{ML} neben K_{MHL} wurde Schwarzenbach's graphische Methode benutzt [3, 4]. Die in Tabellen 1 und 2 angegebenen Ergebnisse sind aus mehreren Titrationskurven gewonnene Durchschnittswerte.

Ergebnisse und Diskussion

Die neuen Komplexane EDDM und EDDG, deren Synthese wir beschrieben, stellen einen Typ von Tetrakarbonsäuren dar, deren zwei näherliegende Carboxylgruppen leicht dekarboxylieren. Die isolierten Substanzen sind im festen Zustande bei gewöhnlicher Temperatur völlig stabil, in Lösungen aber, besonders in verdünnten, unterliegen sie einem allmählichen Zerfall. Daher wurden bei den Messungen solche Bedingungen gewählt, unter denen ein Zerfall ausgeschlossen war.

Bei einem Vergleich der Dissoziationskonstanten von EDDM und EDDG mit denen der EDDJ (Tabelle 1) sehen wir, daß die Verlängerung der Kohlenstoffkette eine Verschiebung der Dissoziation K_{a1} und K_{a2} zu höheren pH-Werten bewirkt. Das bedeutet, daß pK_{a1} und pK_{a2} im Falle der EDDG der Dissoziation der H^+ -Ionen aus der Carboxylgruppe der längeren Kohlenstoffkette zugeschrieben werden können, was mit der vorausgesetzten Form eines Zwitterions bei diesen Säuren übereinstimmt, wobei an der $-NH-$ Gruppe der Wasserstoff der näherliegenden Carboxylgruppe gebunden ist. Die Werte pK_{a2} sind den pK_{a1} -Werten der einfachen α -Aminodikarbonsäuren sehr nahe: der Aminomalonsäure ($pK_{a1} = 3,32$, $pK_{a2} = 9,83$), der Glutaminsäure ($pK_{a1} = 4,28$, $pK_{a2} = 9,67$) und der Asparaginsäure ($pK_{a1} = 3,70$, $pK_{a2} = 9,62$) [5]. Der Wert pK_{a3} unterscheidet sich bei beiden Säuren nur unwesentlich, ist jedoch höher als bei EDTA und mit den Dikarbonsäuren vergleichbar: mit der Äthylendiamin-*N,N'*-diessigsäure

Tabelle 1

Dissoziationskonstanten
20°C, $I = 0,10$ (KNO₃)

$-\log K_a$	EDDM	EDDG	EDDJ [2]	EDTA [4]	EDDA [5]*	EDDP [6]
pK_{a1}	$2,10 \pm 0,10$	$3,56 \pm 0,05$	3,00	2,00	6,48	6,59
pK_{a2}	$2,75 \pm 0,05$	$4,25 \pm 0,04$	3,85	2,67	9,57	9,48
pK_{a3}	$6,68 \pm 0,04$	$6,88 \pm 0,02$	6,93	6,16	—	—
pK_{a4}	$9,62 \pm 0,03$	$9,60 \pm 0,03$	10,13	10,26	—	—

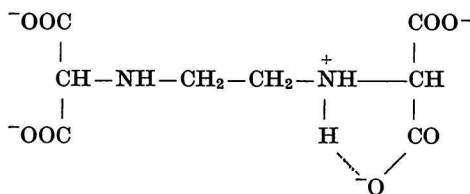
* 25°C.

Tabelle 2

Stabilitätskonstanten

20°C, $I = 0,10$ (KNO ₃)		$K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]}$		$K_{MHL}^M = \frac{[MHL]}{[M][HL]}$
M(II)	EDDM	EDDG	EDDJ [2]	EDTA [4]
$\log K_{ML}$				
Mg	4,86	3,90	6,09	8,69
Ca	5,18	2,70	4,72	10,70
Sr	4,19	2,00	3,37	8,63
Ba	3,92	1,80	3,10	7,76
$\log K_{MHL}^M$				
Mg	2,0	1,4	1,8	2,3
Ca	1,9	1,0	1,6	3,5
Sr	1,9	—	1,4	2,3
Ba	1,8	—	1,3	2,1

(EDDA) und der Äthylendiamin-*N,N'*-(α,α' -dipropionsäure) (EDDP(α)), so daß dieser erhöhte pK_{a3} -Wert nicht nur mit dem sterischen Einfluß der Stellung beider positiv geladenen $-\text{NH}_2^+$ -Gruppen, sondern auch teilweise mit der erhöhten Basizität der sekundären $-\text{NH}-$ Gruppen gegenüber den tertiären in Zusammenhang gebracht werden kann. Praktisch gleich sind bei beiden studierten Komplexen die pK_{a4} -Werte, und diese sind wiederum ähnlich den pK_{a2} -Werten einfacher Aminosäuren. Daraus kann gefolgert werden, daß das letzte Proton in diesen beiden Fällen in gleicher Weise gebunden sein könnte, und zwar durch eine Bindung mittels Struktur I:



Von diesen Ergebnissen weicht der Wert pK_{a4} der EDDJ ab, der höher liegt und sich dem pK_{a4} der EDTA nähert. Daraus geht hervor, daß sich die Struktur des Anions HL^{-3} von EDDJ wahrscheinlich von der der beiden studierten Substanzen unterscheidet.

Betreffs der chelatbildenden Eigenschaften der EDDM und EDDG mit den Erdalkalimetallionen setzten wir aufgrund des Verlaufs der Neutralisationskurven die Bildung der Komplexe ML voraus. Diese werteten wir zusammen mit den Hydrogenkomplexen MHL aus den Neutralisationskurven mit dem Verhältnis $L : M = 1 : 10$ aus. Zu den gleichen Werten für K_{ML} gelangten wir auch durch Auswertung der Neutralisationskurven mit einem Verhältnis $1 : 1$, wodurch wir gleichzeitig die Möglichkeit der Bildung von zweikernigen Komplexen ausschlossen. Die resultierenden Werte sind in Tabelle 2 angegeben. Ihre Genauigkeit beträgt bei der EDDM $\pm 0,03$ bis $0,05 \log K$, bei sehr schwachen Komplexen $\pm 0,1 \log K$. Mit Verlängerung der Kohlenstoffkette, an welche die zweite Karboxylgruppe gebunden ist, sinken die Werte $\log K_{ML}$ und sind bei der EDDG am niedrigsten. Die Werte kommen denen der Komplexane mit zwei Karboxylgruppen nahe, z. B. der EDDP(α) $\log K_{MgL} = 2,82$ [6]. Im Vergleich mit EDTA tritt bei allen studierten Säuren ein wesentliches Absinken der Stabilität dieser Komplexe ein. Eine besondere Stellung nehmen die Komplexe mit Mg(II)-Ionen ein. Bei der EDDM sinkt die Stabilität der Komplexe in der Reihenfolge $Ca > Mg > Sr > Ba$, während im Falle der EDDG und ebenso bei der EDDJ der Komplex mit Mg(II)-Ionen der stabilste ist. Das Studium der Komplexe mit weiteren Zentralionen wird fortgesetzt.

Literatur

1. Majer, J., Špringer, V. und Kopecká, B., *Chem. Zvesti* **20**, 414 (1966).
2. Majer, J., Jokl, V., Dvořáková, E. und Jurčová, M., *Chem. Zvesti* **22**, 415 (1968).
3. Schwarzenbach, G., Willi, A. und Bach, R. O., *Helv. Chim. Acta* **30** 1303 (1947).
4. Schwarzenbach, G. und Ackermann, H., *Helv. Chim. Acta* **31**, 1029 (1948).
5. Sillén, L. G. und Martell, A. E., *Stability Constants of Metal-Ion Complexes*. The Chemical Society, London 1964.
6. Majer, J., Kotouček, M. und Dvořáková, E., *Chem. Zvesti* **20**, 242 (1966).

Übersetzt von A. Muchová