

EGON UHLIG

Säurestärke und komplexchemisches Verhalten *N*-substituierter Anthranilsäuren

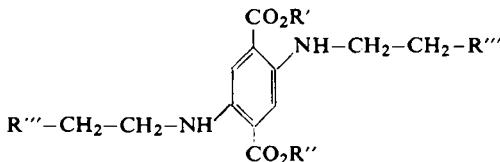
Aus dem Institut für Anorganische Chemie der Universität Leipzig

(Eingegangen am 16. Mai 1960)

Herrn Professor Dr. W. Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet

Eine Alkylsubstitution in der Aminogruppe bewirkt bei Anthranilsäure und 2,5-Diamino-terephthalsäure eine Verringerung, der Eintritt einer Hydroxylgruppe in die Seitenkette eine Verstärkung des sauren Charakters. Es wird eine Erklärung dieses Befundes gegeben. Die genannten Säuren bilden mit Kupfer(II)- und Nickel(II)-Ionen 1:1- und 1:2-Komplexe. Bei den hydroxylhaltigen Verbindungen nimmt die Hydroxylgruppe an der Komplexbildung teil.

In einer früheren Arbeit¹⁾ wurde über die Komplexbildung mit *N*-Substitutionsprodukten der 2,5-Diamino-terephthalsäure berichtet und dabei besonders auf das anomale Verhalten des 2,5-Bis-[β -hydroxy-äthylamino]-terephthalsäure-monoäthylesters (I) hingewiesen. Bei dieser Aminosäure sind nämlich die Stabilitätskonstanten

I: R' = H; R'' = C₂H₅; R''' = OH

II: R', R'' = H; R''' = OH

III: R', R''' = H; R'' = C₂H₅

IV: R', R'', R''' = H

der 1:1-Komplexe K_1 für Nickel- und Kobaltionen kleiner als die der 1:2-Komplexe K_2 , während für Kupferionen normale Verhältnisse ($K_1 > K_2$) vorliegen.

$$K_1 = \frac{[\text{Me}] [\text{Y}]}{[\text{Me Y}]}$$

$$K_2 = \frac{[\text{Me Y}] [\text{Y}]}{[\text{Me Y}_2]}$$

[Me] Konzentration an zweiwertigen Übergangsmetallkationen

[Y] Konzentration an formal neutralen Anionen ein- oder zweibasiger Aminosäuren

[MeY] Konzentration an 1:1-Komplex

[MeY₂] Konzentration an 1:2-Komplex

Die Ladungen der einzelnen Ionen sind nicht angegeben.

Um nun zu einem besseren Verständnis für diesen Befund zu gelangen, wurden weitere Derivate der 2,5-Diamino-terephthalsäure und der Anthranilsäure hinsichtlich ihrer Säurestärke und ihres komplexchemischen Verhaltens untersucht. Bei den substituierten Anthranilsäuren sollten die Verhältnisse besser zu übersehen sein, da eine zweite „Koordinationssphäre“ ausscheidet.

¹⁾ E. UHLIG, Z. anorg. allg. Chem., im Druck.

DIE SÄURESTÄRKE *N*-SUBSTITUIERTER ANTHRANILSÄUREN

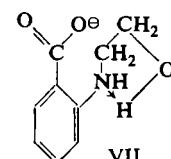
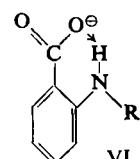
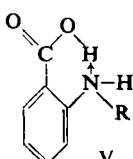
Die *N*-Substitutionsprodukte der Anthranilsäure zeigen in ihrer Säurestärke zwei bemerkenswerte Eigenschaften: Die Säureexponenten steigen beim Übergang von der Anthranilsäure zum *N*-Methyl- und *N*-Äthyl-Substitutionsprodukt stetig an; die *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure hingegen erreicht die Anthranilsäure in ihrer Säurestärke (Tab. 1). Der zuerst angegebene Befund lässt sich am besten verstehen, wenn man die relativ große Differenz der Säureexponenten der *N*-Methyl- und der *N*-Äthyl-anthranilsäure ($\Delta p_{K_1} = 0.41$) betrachtet. Diese Differenz kann nicht auf die im Vergleich zur Methylgruppe größere elektronenabstoßende Wirkung der Äthylgruppe und den dadurch verstärkten basischen Charakter des Aminstickstoffs allein

Tab. 1. Säureexponenten von *N*-Substitutionsprodukten der Anthranilsäure und der 2,5-Diamino-terephthalsäure (22°, Lösung 0.1 m an KCl)

	p_{K_0}	p_{K_1}	p_{K_2}
Anthranilsäure	2.1	4.89	—
<i>N</i> -Methyl-anthranilsäure	2.0	5.34	—
<i>N</i> -Äthyl-anthranilsäure	1.8 ₅	5.75	—
<i>N</i> -[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure	2.0 ₅	4.87	—
5-Sulfonyl-anthranilsäure	—	—	4.35
Verbindung I	2.1 ₅	5.89	—
Verbindung II	—	3.71	6.79
Verbindung III ²⁾	2.1 ₅	7.00	—
Verbindung IV ³⁾	—	3.79	7.83

p_{K_0} : Säureexponenten der quartären Ammoniumionen, die durch Protonenanzalagerung an die Aminosäuren entstehen.

zurückgeführt werden, sondern es dürfte hierfür vor allem sterische Effekte von Bedeutung sein⁴⁾. In der Anthranilsäure und ihren *N*-Substitutionsprodukten liegen nämlich, wie aus der Lage der C=O-Valenzschwingungen hervorgeht (Anthranilsäure⁵⁾, *N*-Methyl- und *N*-Äthyl-anthranilsäure jeweils 1670/cm), Wasserstoffbrücken zwischen Carboxylgruppe und Aminstickstoff vor. Dadurch wird die Wechselwirkung des einsamen Elektronenpaares am Aminstickstoff mit dem π -Elektronensextett des aromatischen Kernes in gewissem Umfang geschwächt. Andererseits aber werden,



bedingt durch den Nebenvalenzring (V), die Substituenten am Stickstoff (Wasserstoffatome bzw. Alkylreste) bevorzugte Positionen im Raum einnehmen, und zwar ragen sie nach oben und unten aus der Ebene des Benzolkerns heraus. Dadurch ist eine sterische Hinderung zwischen Carboxylgruppe und Aminogruppe, auch wenn

2) H. LIEBERMANN, Liebigs Ann. Chem. 404, 315 [1914].

3) H. LIEBERMANN, Liebigs Ann. Chem. 404, 313 [1914].

4) Vgl. auch H. TAYLOR, Nature [London] 181, 265 [1958].

5) M. FLATT, J. chem. Soc. [London] 1951, 962.

Methyl- oder Äthylgruppen als Substituenten auftreten, praktisch ausgeschlossen und die 3 Säuren sind im undissoziierten Zustand energetisch gleichwertig. In den Anionen der Säuren dagegen entfallen diese Wasserstoffbrücken. Sie werden im Kristallgitter wahrscheinlich durch andere ersetzt (VI); jedoch sind Wasserstoffbrücken der Form $O \rightarrow H - N$ instabiler als solche der Form $O \rightarrow H - O^6$, so daß in wäßriger Lösung Nebenvalenzringe der in Formel VI angegebenen Art aufgespalten werden. Die Substituenten am Aminostickstoff sind daher in den Anionen an keine bevorzugte Lage gebunden. Infolgedessen kommt es zwar nicht beim Anion der Anthranilsäure, wohl aber bei den Anionen der substituierten Säuren zu sterischen Hinderungen zwischen ionisierter Carboxylgruppe und Aminogruppe, die einer koplanaren Lagerung der Substituenten entgegenwirken. Die Energiedifferenz zwischen undissoziierter Aminocarbonsäure und ihrem Anion steigt daher beim Übergang von der Anthranilsäure zum Äthylderivat an, und damit muß die Säurestärke in dieser Richtung abnehmen. Auf ähnliche Einflüsse ist der Gang in den Säureexponenten p_{K_0} (Tab. 1) zurückzuführen.

Die Erhöhung der Säurestärke von *N*-substituierten Aminocarbonsäuren beim Eintreten von Hydroxylgruppen in die β -Stellung, wie sie bei dem Paar *N*-Äthyl-anthranilsäure und *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure sowie bei den Säuren I bzw. II und III bzw. IV zu verzeichnen ist, kann nicht mit dem von der Hydroxylgruppe ausgehenden induktiven Effekt erklärt werden. Der Grund für die Verstärkung des sauren Charakters der hydroxylhaltigen Verbindungen ist eher in der Ausbildung von Wasserstoffbrücken in den Anionen (VII) und der damit verknüpften Stabilisierung derselben zu suchen. In gleicher Weise erklären S. CHABERECK, R. C. COURTNEY und A. E. MARTELL⁷⁾ den vergleichsweise niedrigen Säureexponenten des *N,N*-Bis-[β -hydroxy-äthyl]-glycins.

KOMPLEXCHEMISCHES VERHALTEN DER SUBSTITUIEREN ANTHRANILSÄUREN

Die Kupferkomplexe der *N*-Methyl- und *N*-Äthyl-anthranilsäure lösen sich in Wasser besser als das Kupferanthranilat, und die Bestimmung der Stabilitätskonstanten bereitete deshalb keine Schwierigkeiten. Dabei zeigte es sich nun, daß die 1:1- und die 1:2-Komplexe beider Säuren praktisch gleich stabil sind (Tab. 2). In dieser Be-

Tab. 2. Stabilitätskonstanten von Metallchelaten *N*-substituierter Anthranilsäuren
(22°, Lösung 0.1 *m* an KCl).
Genauigkeit etwa $\pm 0.1 \log K$ -Einheiten

	$\log K_1$ Cu^{2+}	$\log K_2$	$\log K_1$ $- \log K_2$	$\log K_1$ Ni^{2+}	$\log K_2$
Anthranilsäure	—	—	—	2.05 ⁸⁾	1.45 ⁸⁾
<i>N</i> -Methyl-anthranilsäure	3.45	2.85	0.6	—	—
<i>N</i> -Äthyl-anthranilsäure	3.45	2.8	0.65	1.9	—
5-Sulfonyl-anthranilsäure	2.75	2.15	0.6	—	—
<i>N</i> -[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure	3.85	2.9	0.95	2.4	2.55
Verbindung I ¹⁾	4.85	3.9	0.95	3.3	4.65
Verbindung II ¹⁾	—	—	—	4.4	—

⁶⁾ J. KETELAAR, Chemical Constitution, Elsevier Publishing Comp., Amsterdam 1953, S. 276.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2185 [1953].

⁸⁾ Vgl. auch P. LUMME, Suomen Kemistilehti B 31, 232 [1958].

obachtung liegt eine Bestätigung der oben vertretenen Ansicht über die Ursachen der unterschiedlichen p_K -Werte der Anthranilsäure und ihrer *N*-Alkyl-Substitutionsprodukte. Da nämlich eine wesentliche Erhöhung der sterischen Hinderung der Komplexbildung beim Ersatz der Methyl- durch die Äthylgruppe nicht zu erwarten ist, kann das nur so gedeutet werden, daß die Basizität der Aminstickstoffatome in den beiden Säuren nahezu gleich ist.

Die Kupferkomplexe der *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure sind stabiler als die entsprechenden Komplexe der *N*-Äthyl-anthranilsäure. Daraus geht klar hervor, daß die Hydroxylgruppe sowohl im 1:1-Komplex als auch im 1:2-Komplex eine Koordinationsstelle besetzt. Man muß deshalb dem Kupfer(II)-Ion in diesen Komplexen die Koordinationszahl 6 zuschreiben. Neuere theoretische Arbeiten zeigen, daß eine Sechserkoordination beim Kupfer(II)-Ion gegenüber einer planaren Viererkoordination energetisch begünstigt ist⁹⁾. Allerdings ist die Anordnung der Liganden dann nicht mehr oktaedrisch, sondern zwei von ihnen befinden sich in größerer Entfernung vom Zentralatom; infolgedessen wird auch die Bindung von zwei der sechs Liganden schwächer sein. Dafür ergibt sich nun ein Hinweis, wenn man die Differenzen $\log K_1 - \log K_2$ für den 2,5-Bis-[β -hydroxy-äthylamino]-terephthalsäure-monoäthylester (I) und die *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure einerseits und die *N*-Methyl-, *N*-Äthyl- und 5-Sulfonyl-anthranilsäure andererseits vergleicht (Tab. 2). Bei den zuerst genannten Verbindungen ist diese Differenz größer. Das ist darauf zurückzuführen, daß in den 1:1-Komplexen der hydroxylhaltigen Säuren die koordinationsfähigen Gruppen 3 von den 4 „nahen“ Koordinationsstellen besetzen. Im 1:2-Komplex dagegen muß aus räumlichen Gründen ein jeder Ligand auch einen der beiden entfernteren Koordinationsplätze einnehmen. Der Übergang vom 1:1- in den 1:2-Komplex besteht deshalb nicht wie bei den hydroxylfreien Säuren in einer Anlagerung des zweiten Liganden, sondern er erfordert auch eine energieverbrauchende Umlagerung im Komplex. Deshalb ist der 1:2-Komplex im Vergleich zum 1:1-Komplex bei den hydroxylhaltigen Säuren energetisch weniger begünstigt als bei den Verbindungen der Gruppe 2, so daß die erwähnten unterschiedlichen Werte für $\log K_1 - \log K_2$ zustande kommen.

Die 5-Sulfonyl-anthranilsäure und ihre Komplexe sind für eine Temperatur von 35° bereits von W. HARRIS und T. SWEET¹⁰⁾ untersucht worden. Sie fanden sowohl für den Säureexponenten als auch für die Stabilitätskonstanten der Kupferkomplexe höhere Werte ($p_{K_1} = 4.70$, $\log K_1 = 3.4$, $\log K_2 = 2.8$). Die Differenz $\log K_1 - \log K_2$ stimmt jedoch mit der in der vorliegenden Arbeit angegebenen überein.

Ein Vergleich in den Stabilitätskonstanten der 1:1-Komplexe des Nickels bei der *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure und der *N*-Äthyl-anthranilsäure zeigt eindeutig, daß die Hydroxylgruppe an der Komplexbildung teilnimmt. Da nun beim Übergang von der *N*-[β -Hydroxy-äthyl]-anthranilsäure über die Verbindung I zur Verbindung II die Logarithmen der Stabilitätskonstanten K_1 etwa den Säureexponenten p_{K_1} bzw. p_{K_2} (Verbindung II) parallel ansteigen, muß man eine gleichartige Bindung der Metallionen in allen drei Fällen annehmen. D.h. auch in den 1:1-Komplexen der Verbindungen I und II mit Nickelionen nehmen die alkoholischen Hydroxylgruppen

⁹⁾ L. SUTTON, J. inorg. nucl. Chem. 8, 23 [1958]. ¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 2893 [1955].

an der Komplexbildung teil. Ein weiterer Hinweis darauf ergibt sich auch aus der Titrationskurve der Aminosäure III bei Gegenwart von Nickelionen. Diese konnte wegen der geringen Löslichkeit der entsprechenden Nickelkomplexe und der schleppenden p_H -Einstellung nicht ausgewertet werden. Immerhin ergab eine orientierende Rechnung, daß der 1:1-Komplex des Nickels mit dieser Säure instabiler ist als der entsprechende Komplex der Verbindung I.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß in den 1:1-Komplexen der Aminosäure I mit Kobalt- bzw. Nickelionen die Hydroxylgruppen nicht an der Komplexbildung teilnehmen, wohl aber in den 1:2-Komplexen. Diese Möglichkeit kann nach den neueren Ergebnissen als ausgeschlossen gelten. Die erhöhte Stabilität der 1:2-Komplexe der Aminosäure I mit diesen Ionen muß also andere Gründe haben. Nach den bei der Anthranilsäure und ihren Derivaten gemachten Beobachtungen scheint das beschriebene anomale Verhalten bei der Komplexbildung an das Vorhandensein der Gruppierung der *N*-[β -Hydroxy- α thyl]-anthranilsäure geknüpft zu sein. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen, ehe eine abschließende Aussage gemacht werden kann.

Dem Direktor des Institutes für Anorganische Chemie der Universität Leipzig, Herrn Prof. Dr. L. WOLF, danke ich herzlichst für die Förderung, die er dieser Arbeit zuteil werden ließ, und für die Überlassung von Institutsmitteln.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Über die Bestimmung der Säureexponenten der Aminosäuren wurde bereits in einer früheren Veröffentlichung¹¹⁾ berichtet. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch nicht wie früher die am p_H -Meßgerät abgelesenen Wasserstoffionenaktivitäten der Rechnung zugrunde gelegt, sondern die Wasserstoffionenkonzentrationen. Der Aktivitätskoeffizient wurde aus der Titrationskurve der Salzsäure in 0.1 *m* KCl ermittelt. Dadurch treten gewisse Veränderungen in den Säureexponenten ein, die bei p_K -Werten zwischen 4.0 und 10.0 geringfügig sind ($\sim 0.06 p_K$ -Einheiten). Im stärker sauren Gebiet hingegen sind sie größer.

Die Bestimmung der Stabilitätskonstanten der Metallkomplexe ist gleichfalls schon früher¹⁾ beschrieben worden.

¹¹⁾ E. UHLIG, Chem. Ber. 93, 679 [1960].