

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr *W. Manser*) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden von Herrn *K. Theiler* in alkoholischer Lösung im *Beckman*-Apparat aufgenommen. Die IR.-Spektren wurden von Herrn *A. Hübscher* und Herrn *E. Billeter* mit einem *Baird* Double-beam Spektralphotometer bestimmt.

### Zusammenfassung.

Cis-4-Phenyl-buten-(3)-on-(2) und cis-3-Phenyl-propen-(2)-al-(1) wurden mit den schon bekannten entsprechenden trans-Verbindungen verglichen. Die beiden cis-Verbindungen sieden 12 bzw. 15° tiefer als die trans-Verbindungen. Sie sind ferner sehr säureempfindlich. Das cis-4-Phenyl-buten-(3)-on-(2) ist gegen Alkali beständig. Die beiden cis- und trans-Produkte wurden durch die Semicarbazone, Phenylsemicarbazone und IR.-Spektren charakterisiert. Das cis-4-Phenylbuten-(3)-on-(2) gab ein Phenylsemicarbazid-Phenylsemicarbazone, das 3-Phenyl-propen-(2)-al-(1) dagegen ein einfaches Phenylsemicarbazone.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

## 30. Über das Komplexbildungsvermögen einiger Carbonsäureamide.

Metallionen und biologische Wirkung, 30. Mitteilung<sup>1)</sup>

von A. Weiss, S. Fallab und H. Erlenmeyer.

(14. XII. 54.)

In einer früheren Arbeit<sup>2)</sup> untersuchten wir das komplexchemische Verhalten einer Reihe von Verbindungen, die mit Oxin (I) isoster sind. Im Folgenden soll über einige weitere Verbindungen berichtet werden, die auf Grund ihrer Struktur die Möglichkeit zur Bildung der für das Oxin charakteristischen Chelatgruppe besitzen.

Wir bestimmten von den Verbindungen I–XII unter Verwendung von  $Mn^{2+}$  bzw.  $Cu^{2+}$  die von uns mit  $k_1^*$  bezeichnete „Komplexbildungskapazität“<sup>3)</sup>.

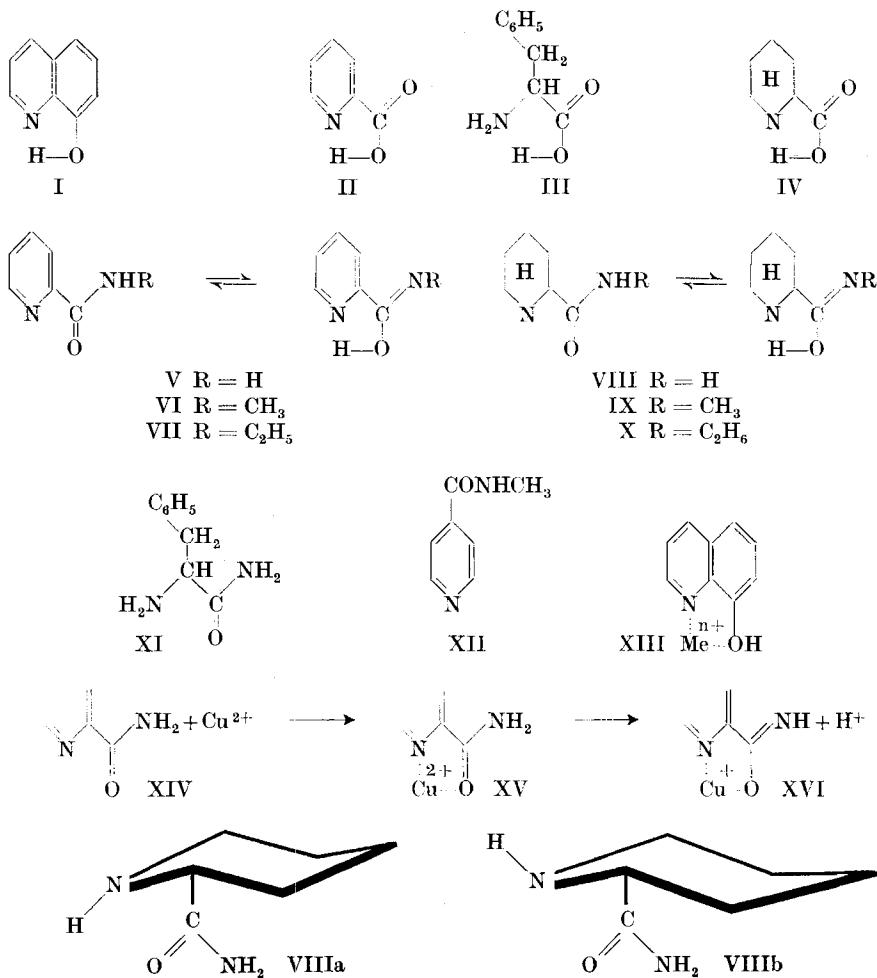
Zur Diskussion der in den Tab. 1 und 2 angegebenen Resultate dieser Messungen ist zu bemerken, dass über den Reaktionsmechanismus, mit dem die Komplexbildung bei diesen Verbindungen erfolgt, sich nichts mit Bestimmtheit sagen lässt. Die Möglichkeit, aus Metalloxinaten durch Anlagerung von Säuren Verbindungen zu gewinnen,

<sup>1)</sup> 29. Mitt.: W. Roth, B. Prijs & H. Erlenmeyer, Helv. **38**, 96 (1955).

<sup>2)</sup> S. Fallab, Helv. **37**, 645 (1954).

<sup>3)</sup> S. Fallab, Experientia **10**, 190 (1954);  $k_1^* = k_s \cdot k_1$ , wobei  $k_s$  die Säuredissoziationskonstante eines Komplexbildners RH und  $k_1$  die Komplexbildungskonstante gemäß der Gleichung  $k_1 = [MeR^+]/[Me^{2+}] \cdot [R^-]$  bedeuten.

die nach *F. Heim & H. Regler*<sup>1)</sup> ein Ion vom Typus XIII enthalten<sup>2)</sup>, lässt es als nicht ausgeschlossen erscheinen, dass – formuliert mit einem Säureamid – die Komplexbildung nach dem Schema XIV – XVI erfolgt. Demnach würde sich zunächst ein Ion-Dipol-Komplex bilden und der Austritt des Protons später erfolgen.



Den Werten der Tab. 1 ist zu entnehmen, dass das Picolination in seiner konventionellen Komplexbildungskonstanten  $k_1$  bei weitem durch das Oxination übertroffen wird. Die Komplexbildungskapazität  $k_1^*$  der freien Picolinsäuren hingegen ist grösser als die des Oxins.

1) *F. Heim & H. Regler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1692 (1936).

2) Über Metalloxinate als Anhydrobasen siehe auch *E. Thilo & B. Demant*, ib. **72**, 1048 (1939).

Auffallend ist sodann (s. Tab. 2), dass Pipecolinsäureamid und seine Alkylderivate (VIII–X) keine Acido-Komplexbildung zeigen, obgleich die entsprechende Struktur im Phenylalaninamid (XI)  $\text{Cu}^{2+}$ -komplex bindet unter  $\text{H}^+$ -Abgabe.

Tabelle 1.

| $\text{Mn}^{2+}$ | $\log k_1^{*1)}$   | $\log k_1$        | $\text{pK}_{\text{NH}}$ | $\text{pK}_{\text{OH}}$ |
|------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| I . . . . .      | –3,0 <sup>2)</sup> | 6,8 <sup>3)</sup> | 5,0 <sup>4)</sup>       | 9,8 <sup>4)</sup>       |
|                  | –3,3               | 6,5 <sup>5)</sup> |                         |                         |
| II . . . . .     | –2,2               | 3,4 <sup>5)</sup> | 5,6 <sup>6)</sup>       | 3,6 <sup>7)</sup>       |

Tabelle 2.

| $\text{Cu}^{2+}$          | I                  | III               | IV                 | V                  | VI                 | VII                | VIII              | IX                | X                 | XI                | XII |
|---------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----|
| $\log k_1^{*1})$ .        | 2,4 <sup>2)</sup>  | –1,4              | –2,7               | –2,7 <sup>8)</sup> | –3,1 <sup>8)</sup> | –3,0 <sup>8)</sup> |                   |                   |                   | –3,0              |     |
| $\log k_1$ .              | 12,2 <sup>3)</sup> | 7,7 <sup>5)</sup> | 8,1 <sup>5)</sup>  |                    |                    |                    |                   |                   |                   |                   |     |
| $\text{pK}_{\text{NH}}$ . | 5,0 <sup>4)</sup>  | 9,1 <sup>9)</sup> | 10,8 <sup>6)</sup> | 2,4 <sup>7)</sup>  | 2,4 <sup>7)</sup>  | 8,9 <sup>6)</sup>  | 8,8 <sup>6)</sup> | 8,6 <sup>6)</sup> | 7,1 <sup>7)</sup> | 3,8 <sup>7)</sup> |     |
| $\text{pK}_{\text{OH}}$ . | 9,8 <sup>4)</sup>  | 1,8 <sup>9)</sup> | 2,5 <sup>7)</sup>  |                    |                    |                    |                   |                   |                   |                   |     |

Da die Struktur des Pipecolinsäureamids theoretisch mehrere isomere Formen zulässt, z. B. die cis-trans-Isomeren VIIIa und VIIIb, die wohl nicht isolierbar sind, von denen aber eine im Gleichgewicht der Lösung bevorzugt sein wird, kann man vielleicht vermuten, dass in dem untersuchten System die für eine Komplexbildung ungeeignete cis-Form (VIIIa) vorliegt, und dass die zur Verfügung stehende Komplexbildungsenergie, die – gegebenenfalls – bereits die Tautomerisierung der Säureamidgruppe zu bestreiten hat, für die zusätzliche Isomerisierung nicht ausreicht. Zur Kontrolle wurde noch das Isonicotinsäure-methylamid (XII)<sup>10)</sup>, das keine zur Komplexbildung geeignete Struktur aufweist, untersucht.

<sup>1)</sup>  $k_1^*$  ist direkt gemessen, wo nichts weiteres bemerkt ist.

<sup>2)</sup>  $k_1^*$  ist berechnet aus dem von A. Albert (Proc. biochem. Soc. **47**, XXVII (1950)) für  $\log k_1$  angegebenen Wert.

<sup>3)</sup> A. Albert, l. c.

<sup>4)</sup> A. E. Martell & M. Calvin, Chemistry of the Metal Chelate Compounds, New York 1952, p. 556.

<sup>5)</sup> Berechnet aus dem von uns bestimmten  $k_1^*$ -Wert.

<sup>6)</sup> Durch Titration einer  $10^{-3}$ -m. Lösung mit 0,1-n. NaOH in 0,1-m. KCl ermittelt.

<sup>7)</sup> Durch Titration einer  $10^{-3}$ -m. Lösung mit 0,1-n. HCl in 0,1-m. KCl ermittelt.

<sup>8)</sup> Bei den Verbindungen V, VI und VII erwies sich  $k_1^*$  als nicht ganz pH-unabhängig. Die gemessenen Werte beziehen sich auf  $5 \cdot 10^{-3}$ -m. Lösungen vom pH 5.

<sup>9)</sup> A. E. Martell & M. Calvin, l. c., p. 530.

<sup>10)</sup> Über die Verbindungen V–VII und XII siehe B. Prijs, R. Gall, R. Hinderling & H. Erlenmeyer, Helv. **37**, 90 (1954).

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

**DL-Pipecolinsäure-äthylester.** Seine Darstellung ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden. Picolinsäure wird zu DL-Pipecolinsäure reduziert und dann verestert. Die Reduktion wird metallisch<sup>2)</sup> oder katalytisch<sup>3)</sup> durchgeführt. *H. Adkins*<sup>4)</sup> beschreibt eine Druckhydrierung mit *Raney-Nickel*.

In der vorliegenden Arbeit führten wir die Druckhydrierung von Picolinsäure-äthylester bei 150° und 250 Atm. mittels *Raney-Nickel* nach *H. Adkins*<sup>5)</sup> aus, mit Dioxan als Lösungsmittel. Ausbeute 68 %. Die Hydrierung des Ester-hydrochlorids in abs. Äthanol mittels Platinoxyd lieferte ebenfalls Ausbeuten von 60–70 %.

**DL-Pipecolinsäure (IV)** wurde nach *F. Mende*<sup>2)</sup> aus Pipecolinsäure-hydrochlorid durch Schütteln mit einem geringen Überschuss an Silbercarbonat dargestellt.

**DL-Pipecolinsäure-amid (VIII).** 2,4 g DL-Pipecolinsäure-äthylester vom Sdp. 93°/13 mm wurden im Bombenrohr zu 2 Volumteilen Äthylalkohol gegeben, in einer Eis-Kochsalz-Kältemischung mit trockenem NH<sub>3</sub> gesättigt und im Rohr 2 Std. auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 80° von Äthanol befreit. Die vereinigten Kristallitate wurden in Benzol gelöst, in der Wärme mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt und bis zum Erkalten stehengelassen: 1,31 g (67 %) farblose Kristalle vom Smp. 148–149°.

|  |              |        |                 |
|--|--------------|--------|-----------------|
| C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> | Ber. C 56,22 | H 9,44 | N 21,86%        |
|  | Gef. , ,     | 56,51  | , 9,29 , 21,95% |

**DL-Pipecolinsäure-methylamid (IX).** 2,1 g DL-Pipecolinsäure-äthylester vom Sdp. 93°/13 mm wurden im Bombenrohr mit 1 Volumteil Äthanol und 1 Volumteil wasserfreiem Methylamin 2 Std. auf 120° erhitzt. Das entstandene rötlich-braune Öl wurde im Vakuum bei 75–80° von überschüssigem Methylamin und Äthanol befreit. Der feste Rückstand wurde aus Ligroin umkristallisiert: 1,66 g (88 %) farblose Nadeln vom Smp. 101–102°.

|  |              |        |                 |
|--|--------------|--------|-----------------|
| C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub> | Ber. C 59,12 | H 9,92 | N 19,70%        |
|  | Gef. , ,     | 58,84  | , 9,66 , 19,85% |

Aus Äthylalkohol wurde ein Pikrat vom Smp. 204–207° gewonnen.

|   |              |         |              |         |
|---|--------------|---------|--------------|---------|
| C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> | Ber. C 42,05 | H 4,62% | Gef. C 42,40 | H 4,80% |
|---|--------------|---------|--------------|---------|

**DL-Pipecolinsäure-äthylamid (X).** 1,7 g DL-Pipecolinsäure-äthylester vom Sdp. 93°/13 mm wurden im Bombenrohr mit 1 Volumteil Äthanol und 1 Volumteil wasserfreiem Äthylamin 2 Std. auf 120° erhitzt. Das entstandene rötliche Öl wurde wie IX aufgearbeitet und aus Benzol-Petroläther umkristallisiert: 1,22 g (72 %) farblose Nadeln vom Smp. 53,5–55°.

|  |              |         |                  |
|--|--------------|---------|------------------|
| C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub> | Ber. C 61,50 | H 10,32 | N 17,93%         |
|  | Gef. , ,     | 61,69   | , 10,22 , 17,72% |

Pikrat aus Alkohol, Smp. 248° (unter Zersetzung):

|   |              |         |              |         |
|---|--------------|---------|--------------|---------|
| C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub> | Ber. C 43,64 | H 4,97% | Gef. C 43,75 | H 5,24% |
|---|--------------|---------|--------------|---------|

Bei der Bestimmung der in Tab. 1 und 2 angegebenen Komplexstabilitätskonstanten k<sub>1</sub>\* gingen wir nach früher beschriebenen Methoden<sup>6)</sup> vor. Sämtliche pH-Messungen wurden in 0,1-m. KCl-Lösung bei 25° durchgeführt. Die Konzentrationen

<sup>1)</sup> Die Smp. sind unkorrigiert.

<sup>2)</sup> *F. Mende*, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2887 (1896); *G. R. Clemo & G. R. Ramage*, J. chem. Soc. **1931**, 440.

<sup>3)</sup> *K. Hess & F. Leibbrandt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 389 (1917); *C. Stevens & Ph. Ellman*, J. biol. Chemistry **182**, 76 (1950); *T. S. Hamilton & R. Adams*, J. Amer. chem. Soc. **50**, 2260 (1928); **45**, 2738 (1923).

<sup>4)</sup> *H. Adkins*, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4272 (1933); **56**, 2425 (1934).

<sup>5)</sup> *H. Adkins & L. W. Covert*, J. Amer. chem. Soc. **54**, 4116 (1932).

<sup>6)</sup> *S. Fallab*, I. c.

der Komplexbildner betrugen  $2-5 \cdot 10^{-3}$ . Es wurden die pH-Erniedrigungen, die sich durch Zugabe von 0,05 bis 0,1 Äquivalenten  $\text{MeSO}_4$  ergaben, bestimmt. Die Säuren- und Basendissoziationskonstanten ermittelten wir direkt aus den potentiometrisch bestimmten Titrationskurven von  $10^{-3}\text{-m}$ . Lösungen in 0,1-m. KCl mit 0,1-n. NaOH bzw. 0,1-n. HCl.

Sämtliche pH-Messungen und Titrationen führten wir mit einem *Metrohm*-Präzisions-Potentiometer E 187 mit kombinierter Glaselektrode durch.

Die Analysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. der Organischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen).

Der Direktion der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, die uns in ihren Laboratorien die Druckhydrierung ermöglichte, möchten wir an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

#### SUMMARY.

Stability constants of complexes between  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  and some acids and amides have been determined. Possible relationship between structure and complex formation is discussed.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

### 31. Über das Verhalten von komplexen Ionen bei der Papierchromatographie II<sup>1)</sup>

von B. Erdem, B. Prijs und H. Erlenmeyer.

(14. XII. 54.)

Die Fähigkeit der Aminosäuren, mit Kupfer stabile Komplexe auszubilden, ist in der Retentions-Papierchromatographie<sup>2)</sup> benutzt worden, wobei die zu bestimmenden Aminosäuren auf der Startlinie aufgetragen werden und dem zur Entwicklung des Chromatogramms verwendeten Lösungsmittelgemisch — Tetrahydro-furan/Wasser — Kupferacetat zugesetzt wird. Aus der vorbeiwandernden Kupferfront binden nun die Aminosäuren Cu<sup>++</sup> unter Entstehung von Komplexen, die im verwendeten Lösungsmittel schwer löslich sind und am Startpunkt verbleiben. Die so in der Kupferfront entstandenen Lücken werden nach Besprühen mit Rubeanwasserstoff sichtbar, und ihre Grösse bildet ein Mass für die Menge der aufgetragenen Aminosäure.

Ein vollständig andersartiges Bild erhält man, wie wir fanden, wenn man ein Retentionschromatogramm mit Dioxan/Wasser 60:40 als Lösungsmittel und die Komplexbildung — z. B. mit Valin, Threonin und Tyrosin — mit Kupfersulfat durchführt<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> B. Erdem & H. Erlenmeyer, Helv. **37**, 2220 (1954).

<sup>2)</sup> Th. Wieland & E. Fischer, Naturwiss. **35**, 29 (1948); Th. Wieland, K. Schmeiser, E. Fischer & H. Maier-Leibnitz, Naturwiss. **36**, 280 (1949); Th. Wieland, Angew. Chem. **60**, 313 (1948); Th. Wieland & L. Wirth, ibid. **62**, 473 (1950); **63**, 171 (1951); Th. Wieland & U. Feld, ibid. **63**, 258 (1951).

<sup>3)</sup> Zu allen Versuchen wurde Whatman-Papier Nr. 1 verwendet.