

127. Über das Komplexbildungsvermögen einiger Pyridylcarbinole.

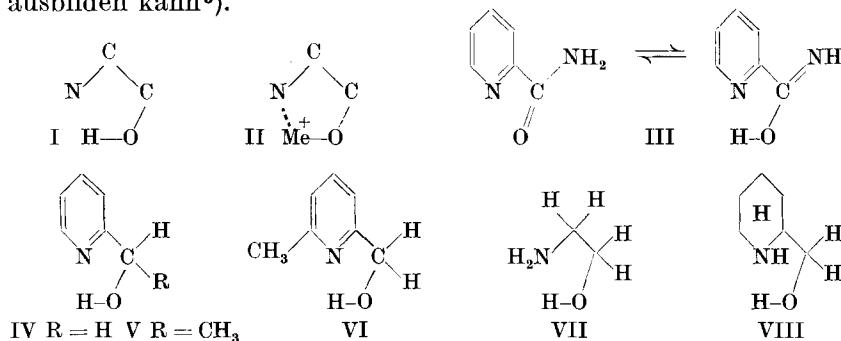
Metallionen und biologische Wirkung, 34. Mitteilung¹⁾

von **W. D. Luz, S. Fallab** und **H. Erlenmeyer.**

(4. VI. 55.)

Die Fähigkeit der Gruppe I, Metallionen komplex zu binden, ist für eine Reihe von Verbindungen belegt. 8-Oxychinolin zeigt in dieser Reihe eine besonders starke Tendenz, den Chelat-5-Ring II auszubilden. Um Einblick in das quantitativ zu charakterisierende Komplexbildungsvermögen dieser Gruppe I zu gewinnen, war es erwünscht, an möglichst zahlreichen Verbindungen dieser Reihe das komplexchemische Verhalten zu überprüfen.

Wir haben bei solchen Untersuchungen bereits festgestellt²⁾, dass neben den bekannten Typen, wie z. B. Glykokoll, Picolinsäure und den zweikernigen Strukturanaloga des 8-Oxychinolins, auch Picolinsäureamid (III) unter Abgabe eines H^+ den gleichen Chelat-5-Ring ausbilden kann³⁾.



Wir unterscheiden zwei Größen: Das Komplexbildungsvermögen einer Verbindung RH , charakterisiert durch k^* ⁴⁾, und die Stabilität des Chelatkomplexes, charakterisiert durch die übliche Komplexbildungskonstante k .

Wir fanden nunmehr, dass auch in den Verbindungen IV und V die Gruppe I – in diesem Falle einen Alkohol darstellend – noch die Fähigkeit zur Ausbildung eines Acidokomplexes unter Abgabe eines H^+ besitzt.

¹⁾ 33. Mitteilung, *Hans Brintzinger, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **38**, 557 (1955).

²⁾ *S. Fallab*, *Helv.* **37**, 645 (1954); *A. Weiss, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **38**, 263 (1955).

³⁾ Die Möglichkeit, dass ein $N\text{-Me}^+\text{-N}$ Chelatring gebildet wird, ist nicht ausgeschlossen; siehe dazu *H. Dobbie & W. O. Kermack*, *Biochem. J.* **59**, 263 (1955).

⁴⁾ *S. Fallab*, *Experientia* **10**, 190 (1954); $k^* = k_S \cdot k_1$, wobei k_S die Säuredisssoziationskonstante eines Komplexbildners RH und k_1 die Komplexbeständigkeitskonstante, gemäss der Gleichung $k_1 = |MeR^+| / |Me^{2+}| \cdot |R^-|$, bedeuten.

Wir bestimmten in erster Näherung k^* -Werte für die entsprechenden Cu^{2+} - und Ni^{2+} -Komplexe. Ein Vergleich mit 8-Oxychinolin wird möglich durch Berücksichtigung der Säuredissoziationskonstanten der Verbindungen IV und V.

Der Literatur¹⁾ entnahmen wir für die alkoholische Gruppe den approximativen Wert $\text{pK} > 14$. Auf dieser Vergleichsbasis erscheinen die Alkohole IV und V als Komplexbildner, die, was die Stabilität des Chelatringes I betrifft, dem 8-Oxychinolin beinahe gleichwertig sind (Tab. 1).

Tabelle 1.

	pK_{NH}	pK_{OH}	Ni^{2+}		Cu^{2+}	
			$\log k_1^*$	$\log k_1$	$\log k_2^*$	$\log k_2$
8-Oxychinolin	5,0 ²⁾	9,8 ²⁾	0,1 ⁴⁾	9,9 ³⁾	1,4 ⁴⁾	11,2 ³⁾
Pyridyl-(2)-carbinol (IV)	4,4 ⁵⁾	14 ¹⁾	-5 ⁵⁾	9 ⁶⁾	-2,4 ⁵⁾	9,6 ⁶⁾
Pyridyl-(2)-methylcarbinol (V) . .	4,8 ⁵⁾	14 ¹⁾	—	—	-2,3 ⁵⁾	9,7 ⁶⁾
6-Methylpyridyl-(2)-carbinol (VI) .	5,2 ⁵⁾	14 ¹⁾	—	—	—	—

Den *Bjerrum-Titrationskurven*⁷⁾ ist zu entnehmen, dass der Alkohol IV im pH-Gebiet 3–5,8 mit Cu^{2+} und Ni^{2+} einen Ion-Dipolkomplex bildet. Im Gebiet 5,8–6,2 erfolgt dann Chelatringbildung unter Abspaltung eines weiteren H^+ .

Die Berechnung von Stabilitätskonstanten k beruht auf der Annahme eines Bildungsgleichgewichtes (2), dem die Dissoziation (1) vorgelagert ist. Den realen Verhältnissen besser gerecht werdend scheint aber die Formulierung eines Dissoziationsgleichgewichts (4), dem Ion-Dipolkomplexbildung vorausgeht (3).



Die Einführung einer Methylgruppe am Carbinol-C (V) hatte keinen Einfluss auf die Stabilität des Cu^{2+} -Chelat-Ringes. Die Bildung eines Ni^{2+} -Chelates war nicht mehr mit Sicherheit zu erkennen. Nach Einführung einer Methylgruppe in die 6-Stellung des Pyridinkernes (VI) bleibt in unserer Versuchsanordnung die Komplexbildung aus. Die Ursache dürfte in einer sterischen Hinderung zu suchen sein, wie sie für einen ähnlichen Fall von *Irving, Butler & Ring*⁸⁾ angenommen wird.

¹⁾ *I. M. Klotz*, A Symposium on the Mechanism of Enzyme Action, The Johns Hopkins Press, Baltimore 1954, p. 258.

²⁾ *A. E. Martell & M. Calvin*, Chemistry of the Metal Chelate Compounds, New York 1952, p. 556.

³⁾ *A. Albert* et al., Proc. biochem. Soc. **47**, XXVII (1950).

⁴⁾ Berechnet aus dem bei ³⁾ angegebenen Wert.

⁵⁾ Bestimmt durch Titration einer 10^{-2} -m. Lösung mit 0,1-n. NaOH.

⁶⁾ Berechnet aus dem von uns bestimmten k^* -Wert.

⁷⁾ *J. Bjerrum*, Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, Kopenhagen 1941.

⁸⁾ *H. Irving, E. J. Butler & M. F. Ring*, J. chem. Soc. **1949**, 1489.

Zur Charakterisierung der Spezifität sei angeführt, dass unter den angewandten Versuchsbedingungen zwischen Äthanolamin (VII) oder Piperidyl-(2)-carbinol (VIII) und Cu^{2+} bzw. Ni^{2+} keine Komplexbildung ermittelt werden konnte.

Experimenteller Teil¹⁾.

Äthanolamin (VII) (*Fluka AG.*, St. Gallen), Sdp. 66–67°/11 mm.

Pyridyl-(2)-carbinol (IV). (*Fluka AG.*, St. Gallen), Sdp. 104–105°/11 mm, farblos.

Pyridyl-(2)-methylcarbinol (V) ist bereits von *A. Pinner*²⁾ als leichtoxydable Substanz vom Smp. 115–145° beschrieben worden. Wir versuchten die Darstellung auf zwei neuen Wegen.

1. Umlagerung des N-Oxyds³⁾: Aus α -Picollyllithium gewannen wir durch Umsetzung mit CH_3J 2-Äthylpyridin⁴⁾. 5,5 g 2-Äthylpyridin wurden in 30 cm³ Eisessig und 7 cm³ H_2O_2 (30-proz.) auf dem Dampfbad auf ca. 80° erwärmt und nach 3 Std. mit weiteren 4 cm³ H_2O_2 versetzt. Nach 12 Std. wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in 125 cm³ CHCl_3 aufgenommen, über MgSO_4 und K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft.

Der gelbe ölige Rückstand wurde mit 10 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt, 15 Min. zum Sieden erwärmt und dann im Vakuum destilliert. Das acetylierte Carbinol ging bei 106–108°/13 mm als gelbliches Öl über. Ausbeute 5 g (57%).

Zur Verseifung des Acetyl-carbinols wurde 10 Std. mit 10 cm³ konz. HCl auf dem Dampfbad zum Sieden erwärmt, im Vakuum eingedampft, mit 50 cm³ H_2O aufgenommen und nochmals eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in CHCl_3 aufgenommen, über MgSO_4 und K_2CO_3 getrocknet, im Vakuum eingedampft und anschliessend unter N_2 destilliert. Wir erhielten ein farbloses Öl vom Sdp. 95–97°/12 mm, das sich an der Luft schnell braun färbt. Ausbeute 2,3 g (36% bezogen auf Äthylpyridin).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}$	Ber. C 68,27	H 7,37	N 11,37
Gef. „	67,97	„ 7,54	„ 11,53

2. Grignard-Synthese⁵⁾: Zu einer *Grignard*-Lösung aus 2,27 g Mg und 5,8 cm³ CH_3J in 100 cm³ Äther wurden unter Rühren bei 0° 7 g 2-Pyridyl-aldehyd (*Fluka AG.*, St. Gallen) zugetropft, dann wurde 1 Std. zum Sieden erwärmt, anschliessend das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit 35 cm³ HCl (1:1) versetzt, mit NH_3 alkalisch gemacht und im *Kutscher-Staudel*-Apparat unter N_2 mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand destilliert. Ausbeute 5,0 g (62%) farbloses Öl vom Sdp. 99–101°/15 mm.

6-Methylpyridyl-(2)-carbinol (VI). Nach *Boekelheide & Linn*⁶⁾ aus 2,6-Lutidin dargestellt. Farblose Kristalle vom Smp. 30°, Sdp. 105–108°/12 mm. Pikrat Smp. 131–133°.

Piperidyl-(2)-carbinol (VIII) ist bereits beschrieben⁶⁾. Wir versuchten die Darstellung auf einem neuen Wege.

3,87 g Pipcolinsäure-äthylester⁷⁾ wurden mit 650 mg LiAlH_4 in Äther reduziert und wie üblich⁸⁾ aufgearbeitet. Der nach Verdampfung des Äthers zurückbleibende gelbe Kri-

¹⁾ Die Smp. sind unkorrigiert.

²⁾ *A. Pinner*, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 4241 (1901).

³⁾ *V. Boekelheide & W. J. Linn*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 (1954).

⁴⁾ *E. C. Gregg & D. Craig*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3138 (1948); *L. A. Walter*, Organic Syntheses, Vol. 23, p. 83, John Wiley & Son, Inc., New York 1943.

⁵⁾ *R. Kuhn & W. Münzing*, Chem. Ber. **85**, 35 (1952).

⁶⁾ *H. Atkins & A. A. Pavlic*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 3039 (1947).

⁷⁾ *A. Weiss, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, I. c.

⁸⁾ *U. Solms*, Chimia **5**, 25 (1951).

stallbrei wurde durch Sublimation im Hochvakuum gereinigt. Smp. 60°, unscharf; Pikrat, Smp. 128–129,5°.

Ermittlung des Komplexbildungsvermögens. Wir titrierten ca. 10⁻²-mol. Lösungen der zu untersuchenden Komplexbildner nach Zusatz von 1 Äquivalent HCl mit 0,1-n. NaOH, und ein zweites Mal, unter genau gleichen Bedingungen, unter Zusatz von 0,1–0,25 Äquivalenten Me^{2+} (in Form der Sulfate). Diesen *Bjerrum-Titrationsskurven*¹⁾ entnahmen wir die Grösse ΔH^+ , die die H^+ -Menge misst, die durch Bildung von Ion-Dipolkomplexen, Acido-Komplexen und Hydroxyden CuOH^+ bzw. NiOH^+ frei geworden sind.

In einem pH-Gebiet, in dem $\text{pK}_{\text{NH}} \ll \text{pH}$, fällt die Ion-Dipolkomplexbildung ausser Betracht. Unter Berücksichtigung der Basendissoziationskonstanten von CuOH^+ und NiOH^+ ²⁾ lässt sich dann angenähert die Summe $s = |\text{MeR}^+| + 2 |\text{MeR}_2|$ berechnen. Je nachdem, ob $s < 0,5 |\text{Me}^{2+}|_{\text{total}}$ oder $1,2 |\text{Me}^{2+}|_{\text{total}} < s < 1,8 |\text{Me}^{2+}|_{\text{total}}$, kann in erster Näherung k_1^* oder k_2^* ermittelt werden³⁾.

Alle Messungen wurden ohne Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten bei 25° in H_2O mit einem Metrohm-Präzisionspotentiometer E 187 mit kombinierter Glaselektrode ausgeführt.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA-Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel).

SUMMARY.

The capacity of forming metal chelates of a few α -pyridyl carbinols and of an α -piperidyl carbinol with Cu^{2+} - and Ni^{2+} -ions has been determined. As far as the stability of the chelate ring is concerned, pyridyl-(2)-carbinol is almost as strong a complexing agent as oxine. Introduction of a methyl group in α' -position heavily decreases complex formation.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

128. Die Struktur der isomeren β -Benzylamino-crotonsäure-äthylester

von H. P. Schad.

(4. VI. 55.)

Durch Umsetzung von Acetessigsäure-äthylester und Benzylamin erhielt *R. Möhlau*⁴⁾ zwei isomere Verbindungen, welche er als die *cis*- und *trans*-Formen des β -Benzylamino-crotonsäure-äthylesters I bzw. II betrachtete. Diese Annahme wird durch die von *K. von Auwers & H. Wunderling*⁵⁾ gemessenen Molekularrefraktionen der beiden Verbindungen gestützt. Diese Autoren sprachen ferner die Vermutung

¹⁾ *J. Bjerrum*, I. c.

²⁾ *H. Irving & R. J. P. Williams*, J. chem. Soc. 1953, 3192.

³⁾ *S. Fallab*, I. c.

⁴⁾ *R. Möhlau*, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 3377 (1894).

⁵⁾ *K. v. Auwers & H. Wunderling*, Ber. deutsch. chem. Ges. 65 B, 79 (1932).