

## 127. Über das Komplexbildungsvermögen einiger Pyridylcarbinole.

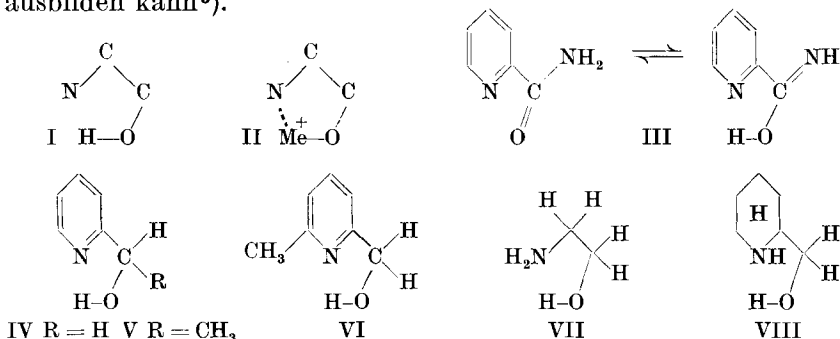
Metallionen und biologische Wirkung, 34. Mitteilung<sup>1)</sup>

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 festgestellt<sup>2)</sup>, 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 kann<sup>3)</sup>.



Wir unterscheiden zwei Grössen: Das Komplexbildungsvermögen einer Verbindung  $RH$ , charakterisiert durch  $k^*$ <sup>4)</sup>, 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.

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

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

<sup>3)</sup> 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).

<sup>4)</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 Komplexbeständigkeitskonstante, gemäss der Gleichung  $k_1 = \frac{[\text{MeR}^+][\text{Me}^{2+}]}{[\text{R}^-]}$ , bedeuten.

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

Der Literatur<sup>1)</sup> entnehmen wir für die alkoholische Gruppe den approximativen Wert  $\text{pK} \lesssim 14$ . 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.

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

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

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 Dissoziationsgleichgewichtes (4), dem Ion-Dipolkomplexbildung vorausgeht (3).



Die Einführung einer Methylgruppe am Carbinol-C (V) hatte keinen Einfluss auf die Stabilität des  $\text{Cu}^{2+}$ -Chelat-Ringes. Die Bildung eines  $\text{Ni}^{2+}$ -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*<sup>8)</sup> angenommen wird.

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

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

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

<sup>4)</sup> Berechnet aus dem bei <sup>3)</sup> angegebenen Wert.

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

<sup>6)</sup> Berechnet aus dem von uns bestimmten  $k^*$ -Wert.

<sup>7)</sup> J. Bjerrum, Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, Kopenhagen 1941.

<sup>8)</sup> 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  $\text{Cu}^{2+}$  bzw.  $\text{Ni}^{2+}$  keine Komplexbildung ermittelt werden konnte.

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

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*<sup>2)</sup> als leichtoxydable Substanz vom Smp. 115–145° beschrieben worden. Wir versuchten die Darstellung auf zwei neuen Wegen.

1. Umlagerung des N-Oxyds<sup>3)</sup>: Aus  $\alpha$ -Picollythium gewannen wir durch Umsetzung mit  $\text{CH}_3\text{J}$  2-Äthylpyridin<sup>4)</sup>. 5,5 g 2-Äthylpyridin wurden in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig und 7 cm<sup>3</sup>  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30-proz.) auf dem Dampfbad auf ca. 80° erwärmt und nach 3 Std. mit weiteren 4 cm<sup>3</sup>  $\text{H}_2\text{O}_2$  versetzt. Nach 12 Std. wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand in 125 cm<sup>3</sup>  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen, über  $\text{MgSO}_4$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft.

Der gelbe ölige Rückstand wurde mit 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> konz. HCl auf dem Dampfbad zum Sieden erwärmt, im Vakuum eingedampft, mit 50 cm<sup>3</sup>  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und nochmals eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen, über  $\text{MgSO}_4$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet, im Vakuum eingedampft und anschliessend unter  $\text{N}_2$  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-Synthese<sup>5)</sup>: Zu einer Grignard-Lösung aus 2,27 g Mg und 5,8 cm<sup>3</sup>  $\text{CH}_3\text{J}$  in 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> HCl (1:1) versetzt, mit  $\text{NH}_3$  alkalisch gemacht und im Kutscher-Steudel-Apparat unter  $\text{N}_2$  mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über  $\text{MgSO}_4$  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*<sup>3)</sup> 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 beschrieben<sup>6)</sup>. Wir versuchten die Darstellung auf einem neuen Wege.

3,87 g Pipicolinsäure-äthylester<sup>7)</sup> wurden mit 650 mg  $\text{LiAlH}_4$  in Äther reduziert und wie üblich<sup>8)</sup> aufgearbeitet. Der nach Verdampfung des Äthers zurückbleibende gelbe Kri-

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

<sup>2)</sup> *A. Pinner*, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 4241 (1901).

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

<sup>4)</sup> *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.

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

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

<sup>7)</sup> *A. Weiss, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, l. c.

<sup>8)</sup> *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  $\text{Me}^{2+}$  (in Form der Sulfate). Diesen *Bjerrum*-Titrationskurven<sup>1)</sup> entnahmen wir die Grösse  $\Delta\text{H}^+$ , die die  $\text{H}^+$ -Menge misst, die durch Bildung von Ion-Dipolkomplexen, Acido-Komplexen und Hydroxyden  $\text{CuOH}^+$  bzw.  $\text{NiOH}^+$  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  $\text{CuOH}^+$  und  $\text{NiOH}^+$ <sup>2)</sup> 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 werden<sup>3)</sup>.

Alle Messungen wurden ohne Berücksichtigung der Aktivitätskoeffizienten bei 25° in  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\alpha$ -pyridyl carbinols and of an  $\alpha$ -piperidyl carbinol with  $\text{Cu}^{2+}$ - and  $\text{Ni}^{2+}$ -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  $\alpha'$ -position heavily decreases complex formation.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

## 128. Die Struktur der isomeren $\beta$ -Benzylamino-crotonsäure-äthylester

von H. P. Schad.

(4. VI. 55.)

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

<sup>1)</sup> J. Bjerrum, l. c.

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

<sup>3)</sup> S. Fallab, l. c.

<sup>4)</sup> R. Möhlau, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 3377 (1894).

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