

205. Hexamethyldiamin-tetraessigsäure

von Arthur Müller und Theodor Bersin.

(14. IX. 55.)

Im Verlaufe unserer Arbeiten über therapeutisch verwendbare Calcium-Komplexe¹⁾ interessierten uns die Eigenschaften der bisher unbekannten Hexamethyldiamin-tetraessigsäure (H_4Hx).

Die homologe Reihe der Polymethyldiamin-tetraessigsäuren der allgemeinen Formel $(HOOCCH_2)_2=N-(CH_2)_n-N=(CH_2COOH)_2$ von $n = 2$ bis 5 wurde von *Schwarzenbach & Ackermann*²⁾ untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei der Komplexbildung durch die Kettenverlängerung zwischen den beiden Iminodiacetatgruppen das Ion $[MeY]^{2-}$ mit steigender Gliederzahl n instabiler wird, während sich der Hydrogenkomplex $[MeHY]^-$ bei den höheren Homologen leichter bildet. Bei den Säuren $n = 4$ und $n = 5$ konnte der Komplex $[Me_2Y]$ eindeutig nachgewiesen werden. Die Verbindungen $n > 3$, bei denen die beiden Iminodiacetatgruppen weitgehend unabhängig voneinander als Komplexbildner wirken, ergeben Komplexe, $[MeY]^{2-}$, denen eine offene Struktur zukommt.

Die Hexamethyldiamin-tetraessigsäure wurde durch Kondensation von Hexamethyldiamin mit Natriummonochloracetat in alkalischem Milieu hergestellt. Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde das Endprodukt aus dem Kondensationsgemisch über das komplexe Di-Calciumsalz isoliert. Hexamethyldiamin-tetraessigsäure $C_{14}H_{24}O_8N_2$ fällt in farblosen feinen Nadeln, Smp. 236° (Zers.), an. In der Tab. 1 sind die aus den Neutralisationskurven (vgl. Fig. 1) ermittelten Aciditätskonstanten (pK-Werte = negative Logarithmen der scheinbaren Ionisationskonstanten) von H_4Hx ($n = 6$) zum Vergleich mit

Tabelle 1.

n	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄
2	2,0(0)	2,67	6,161	10,26
3	2,0(4)	2,67	7,906	10,27
4	1,9(2)	2,66	9,068	10,45
5	2,(2)	2,7(0)	9,501	10,58
6	2,(4)	2,8(6)	9,570	10,72

¹⁾ *Th. Bersin*, Schweiz. med. Wschr. **83**, 608 (1953); *Th. Bersin & H. Schwarz*, ibid. **83**, 765 (1953); *Th. Bersin, A. Müller & H. Schwarz*, Arzneimittelforsch. **4**, 199 (1954); *K. E. Bucher*, Schweiz. Apoth. Ztg. **93**, 655, 671 (1955).

²⁾ *Helv.* **31**, 1029 (1948); vgl. auch *F. F. Carini & A. E. Martell*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4810 (1953).

den entsprechenden Werten der niedrigeren Homologen dieser Reihe¹⁾ zusammengestellt.

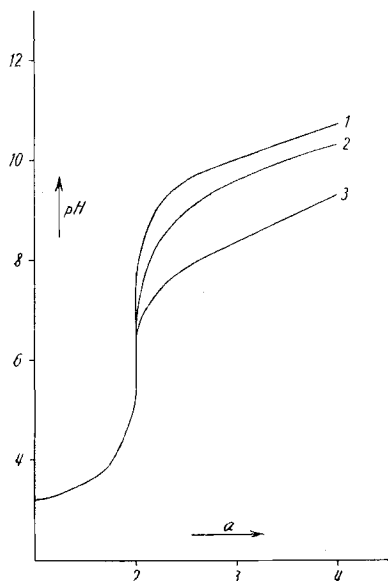


Fig. 1.

a = Äquivalent Base pro Formelgewicht Säure.

1 = Neutralisationskurve von Hexamethylendiamin-tetraessigsäure ohne CaCl_2 -Zusatz.

2 = Neutralisationskurve mit äquivalenter Menge CaCl_2 .

3 = Neutralisationskurve mit 15fachem Überschuss CaCl_2 .

Zur Bestimmung von K_1 und K_2 aus der Kurve 1 (Fig. 1) dienten Wertepaare (a ; $[\text{H}^+]$) von a zwischen 0 und 2. Diese beiden Aciditätskonstanten wurden nach der graphischen Methode von *Schwarzenbach*²⁾ bestimmt. Zur Berechnung von K_3 dienten hauptsächlich die Abszissenwerte $a = 2,5$ und $a = 2,75$, während K_4 aus a -Werten zwischen 3 und 3,5 resultierte³⁾. Für K_4 wurde der Wert $1,14 \cdot 10^{-14}$ eingesetzt⁴⁾. Zur Bestimmung der Komplexbildungskonstanten zwischen Ca^{2+} und H_4Hx dienten die Kurven 2 und 3 (Fig. 1). Während bei Kurve 2 Ca^{2+} und H_4Hx in äquivalenten Mengen vorlagen, wurde bei Kurve 3 ein 15facher Calciumüberschuss verwendet. Die zur Berechnung der Gleichgewichtskonstanten K_{k_2} ¹⁾ des Vorganges $\text{Ca}^{2+} + \text{Hx}^{4-} \rightleftharpoons \text{CaHx}^{2-}$ (20° , $\mu = 0,1$) notwendigen Konstanten zeigten folgende Werte:

$$pK_1' = 8,79 \quad (K_1' = 1,05 \cdot 10^{-9}); \quad pK_3' = 7,99 \quad (K_3' = 1,023 \cdot 10^{-8})$$

$$-\log K_{ac \cdot k_1} = 6,175 \quad (K_{ac \cdot k_1} = 6,687 \cdot 10^{-7});$$

$$\log K_{k_1} = 3,52 \quad (K_{k_1} = 3,291 \cdot 10^3)$$

$$-\log K_{ac \cdot k_2} = 10,09 \quad (K_{ac \cdot k_2} = 8,10 \cdot 10^{-11})$$

$$K_{k_2} = K_{ac \cdot k_2} \cdot K_{k_1} / K_4 = 1,435 \cdot 10^4; \quad \log K_{k_2} = 4,16$$

¹⁾ Vgl. *G. Schwarzenbach & H. Ackermann*, *Helv.* **31**, 1029 (1948).

²⁾ *Helv.* **30**, 1303 (1947).

³⁾ Vgl. *A. E. Martell & M. Calvin*, *Chemistry of the Metal Chelate Compounds*, New York, 1952, S. 92.

⁴⁾ Vgl. *G. Schwarzenbach & H. Ackermann*, *Helv.* **30**, 1798 (1947).

Für Calcium ergeben sich folgende Werte¹⁾ für $\log K_k$ der Polymethylen-diamin-tetraessigsäuren mit $n = 2$ bis 6:

	$n = 2$	$n = 3$	$n = 4$	$n = 5$	$n = 6$
$\log K_k$ für Ca .	10,5(9)	7,12	5,05	4,60	4,16

Über einige pharmakologische Eigenschaften des Natriumsalzes der Calciumhexamethylen-diamin-tetraessigsäure wird a. O. berichtet.

Experimenteller Teil²⁾.

1. Hexamethylen-diamin-tetraessigsäure $C_{14}H_{24}O_8N_2$ (H_4Hx): Zu einer Lösung von 165 g 70-proz. wässrigem Hexamethylen-diamin und 480 g Natriummonochloracetat wurde bei 70° so viel konz. NaOH zugegeben, dass der pH-Wert des Kondensationsgemisches immer zwischen 10 und 11 lag. Nach Zugabe sämtlicher Natronlauge (ca. 4,5 Mol) wurde noch 5 Std. unter mechanischem Rühren auf 90° erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit konz. HCl auf pH ~ 2 eingestellt; das ausgeschiedene NaCl wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum weiter eingedampft, wieder filtriert usw. Nach viermaligem Einengen und Filtrieren schied sich eine grössere Menge $NaCl + H_4Hx$ aus. Dieses Kristallgemisch wurde in Methanol suspendiert und auf einer Nutsche mit Methanol HCl-frei gewaschen. Die vierprotonige Säure wurde aus 60-proz. wässrigem Alkohol umkristallisiert. Farblose feine Nadeln, Smp. 236° (Zers.). Ausbeute: 125 g H_4Hx .

Versuche, die Säure durch Verseifung des reinen Methylsters mit $Ba(OH)_2$ zu gewinnen, blieben erfolglos. Der in Methanol mit HCl-Gas hergestellte Tetramethylester aus H_4Hx konnte im Hochvakuum nicht unzersetzt destilliert werden. — Zur Isolierung der restlichen H_4Hx wurde die Mutterlauge bis zur Sirupdicke eingengt, mit wenig Wasser verdünnt und bei Siedehitze mit $Ca(OH)_2$ bis zum pH-Wert ~ 10 versetzt. Die schwerlösliche Calciumverbindung $Ca[CaHx]$ wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in konz. HCl gelöst, über Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Sirupdicke eingengt. Davon wurde ein Teil mit wenig Methanol versetzt, woraus in der Kälte eine wasser- und methanolösliche Substanz auskristallisierte. Da H_4Hx wenig methanolöslich ist, wurde vermutet, dass das Nebenprodukt aus niedriger substituierten Hexamethylen-diamin-essigsäuren besteht. Eine erschöpfende Kondensation der zähflüssigen Masse mit $ClCH_2COONa$ bestätigte dies und ergab weitere 45 g H_4Hx . — In einem weiteren Ansatz wurde das Kondensationsgemisch im Vakuum zur Trockene verdampft, durch Titration mit 1-n. NaOH der Gehalt an H_4Hx bestimmt und diese in konz. wässriger Lösung mit den berechneten Mengen $CaCO_3$ und NaOH in den Komplex $Na_2[CaHx]$ übergeführt. Dieser Komplex wurde durch Füllen mit Methanol (weisse, silbrig glänzende, schmierseifenartige Masse) isoliert. Die bei 80° getrocknete Substanz wurde pulverisiert und zur Entfernung der Hauptmenge NaCl fünfmal mit 90-proz. wässrigem Methanol unter Rückfluss ausgekocht und filtriert.

Eigenschaften von H_4Hx ; Salze. H_4Hx : Farblose, feine Nadeln, unlöslich in Äther, Aceton. Schwerlöslich in Methanol, Äthanol. Löslich in H_2O . Smp. 236° (Zers.).

$C_{14}H_{24}O_8N_2$	Ber. N 8,04%	Äqu.-G. 174,17
	Gef. N 7,90% (Kjeldahl)	Äqu.-G. 174,2 (pot. Titration ³⁾)

¹⁾ Vgl. G. Schwarzenbach & H. Ackermann, Helv. **31**, 1029 (1948).

²⁾ Die Smp. sind korrigiert.

³⁾ Es wurde bis zum grossen Potentialsprung bei pH ca. 6 titriert; $\mu = 0,1$ (KCl).

$\text{Na}_2[\text{CaHx}]$ wurde aus reiner H_4Hx durch Zugabe der berechneten Mengen NaOH und $\text{Ca}(\text{OH})_2$ bei Raumtemperatur unter mechanischem Schütteln hergestellt. Zur Bestimmung des Ca-Gehaltes wurde der Komplex verascht und mit Dinatrium-äthylendiamin-tetraessigsäure ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$) auf Murexid titriert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}_2\text{Ca}$ (430,39) Ber. Ca 9,32% Gef. Ca 9,27%

Bei 20° lösen sich 8% $\text{Na}_2[\text{CaHx}]$ in Wasser. Der Komplex ist thermolabil. Der beim längeren Erhitzen der Salzlösung entstandene Niederschlag kann durch Zusatz von $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$ gelöst werden. Bei Hitzebehandlung wird wahrscheinlich unter Decarboxylierung CaCO_3 gebildet.

$\text{Ca}[\text{CaHx}]$: Zu einer wässrigen Lösung von H_4Hx wurde bei Siedehitze portionsweise $\text{Ca}(\text{OH})_2$ bis zum pH-Wert ca. 10 zugegeben. Die in Wasser sehr schwerlösliche Calciumverbindung wurde zur Reinigung mehrmals in dest. Wasser ausgekocht, dann getrocknet. Der Ca-Gehalt wurde wie bei $\text{Na}_2[\text{CaHx}]$ bestimmt.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2\text{Ca}_2$ (424,47) Ber. Ca 18,88% Gef. Ca 18,92%

2. Die potentiometrischen Messungen für die Aufnahme der Titrationskurven (vgl. Fig. 1) wurden mit Hilfe der Glaselektrode gegen eine Kalomel-Bezugselektrode bei 20° mit dem *Metrohm*-pH-Meter Type E 166 durchgeführt. Die Messungen mit der kombinierten Elektrode¹⁾ (Glas-Silber-Silberchlorid) ergaben identische Werte. Als Masslösung diente 0,1-n. $\text{KOH}^2)$, deren Cl-Konzentration durch Zusatz von KCl auf 0,1-n. gebracht worden war. Sämtliche Lösungen wurden mit 0,1-n. KCl als Lösungsmittel bereitet. Die Konzentration der zu messenden Säure (H_4Hx) betrug für sämtliche Messungen genau 10^{-3} -m. CaCl_2 Zusatz: $c = 10^{-3}$ -m. für Kurve 2 und $c = 1,5 \cdot 10^{-2}$ -m. für Kurve 3. Bei den Titrationen in Anwesenheit von Calciumchlorid wurde die Chlorionenkonzentration stets 0,1-n. gehalten.

Zusammenfassung.

Es werden die Darstellung der Hexamethyldiamin-tetraessigsäure, deren Aciditätskonstanten, sowie deren Komplexbildungskonstante K_{k_2} mit Ca^{2+} beschrieben. Ferner werden die Eigenschaften der Salze $\text{Na}_2[\text{Ca}(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2)]$ und $\text{Ca}[\text{Ca}(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2)]$ beschrieben.

St. Gallen, Forschungsabteilung
der *Laboratorien Hausmann AG.*

¹⁾ Vgl. *S. Chaberek jr. & A. E. Martell*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 215 (1954).

²⁾ Herstellung vgl.: *G. Schwarzenbach & H. Ackermann*, Helv. **31**, 1029 (1948).