

## 205. Hexamethylendiamin-tetraessigsäure

von Arthur Müller und Theodor Bersin.

(14. IX. 55.)

Im Verlaufe unserer Arbeiten über therapeutisch verwendbare Calcium-Komplexe<sup>1)</sup> interessierten uns die Eigenschaften der bisher unbekannten Hexamethylendiamin-tetraessigsäure ( $H_4Hx$ ).

Die homologe Reihe der Polymethylendiamin-tetraessigsäuren der allgemeinen Formel  $(HOOCCH_2)_2=N-(CH_2)_n-N=(CH_2COOH)_2$  von  $n = 2$  bis  $5$  wurde von Schwarzenbach & Ackermann<sup>2)</sup> untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei der Komplexbildung durch die Kettenverlängerung zwischen den beiden Iminodiacetatgruppen das Ion  $[MeY]^{2-}$  mit steigender Gliederzahl  $n$  unstabiler 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 Hexamethylendiamin-tetraessigsäure wurde durch Kondensation von Hexamethylendiamin mit Natriummonochloracetat in alkalischem Milieu hergestellt. Um die Ausbeute zu erhöhen, wurde das Endprodukt aus dem Kondensationsgemisch über das komplexe Di-Calciumsalz isoliert. Hexamethylendiamin-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

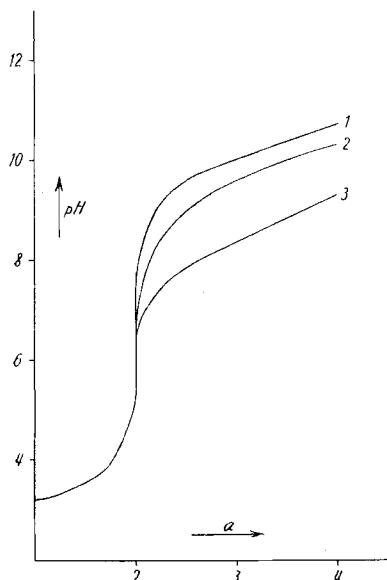
Tabelle 1.

n	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>3</sub>	pK <sub>4</sub>
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

<sup>1)</sup> 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).

<sup>2)</sup> 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 Reihe<sup>1)</sup> zusammengestellt.



a = Äquivalent Base pro Formelgewicht Säure.  
 1 = Neutralisationskurve von Hexamethylenediamin-tetraessigsäure ohne  $\text{CaCl}_2$ -Zusatz.  
 2 = Neutralisationskurve mit äquivalenter Menge  $\text{CaCl}_2$ .  
 3 = Neutralisationskurve mit 15fachem Überschuss  $\text{CaCl}_2$ .

Fig. 1.

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<sup>2)</sup> 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 resultierte<sup>3)</sup>. Für  $K_4$  wurde der Wert  $1,14 \cdot 10^{-14}$  eingesetzt<sup>4)</sup>. Zur Bestimmung der Komplexbildungskonstanten zwischen  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{H}_4\text{Hx}$  dienten die Kurven 2 und 3 (Fig. 1). Während bei Kurve 2  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{H}_4\text{Hx}$  in äquivalenten Mengen vorlagen, wurde bei Kurve 3 ein 15facher Calciumüberschuss verwendet. Die zur Berechnung der Gleichgewichtskonstanten  $K_{\text{K}_3}$ <sup>1)</sup> des Vorganges  $\text{Ca}^{2+} + \text{Hx}^{4-} \rightleftharpoons \text{CaHx}^{2-}$  ( $20^\circ$ ,  $\mu = 0,1$ ) notwendigen Konstanten zeigten folgende Werte:

$$\begin{aligned} \text{pK}'_4 &= 8,79 \quad (\text{K}'_4 = 1,05 \cdot 10^{-9}); \quad \text{pK}'_3 = 7,99 \quad (\text{K}'_3 = 1,023 \cdot 10^{-8}) \\ -\log K_{\text{ac} \cdot k_1} &= 6,175 \quad (K_{\text{ac} \cdot k_1} = 6,687 \cdot 10^{-7}); \\ \log K_{k_1} &= 3,52 \quad (K_{k_1} = 3,291 \cdot 10^3) \\ -\log K_{\text{ac} \cdot k_2} &= 10,09 \quad (K_{\text{ac} \cdot k_2} = 8,10 \cdot 10^{-11}) \\ K_{k_2} &= K_{\text{ac} \cdot k_2} \cdot K_{k_1} / K_4 = 1,435 \cdot 10^4; \quad \log K_{k_2} = 4,16 \end{aligned}$$

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

<sup>2)</sup> Helv. **30**, 1303 (1947).

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

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

Für Calcium ergeben sich folgende Werte<sup>1)</sup> für  $\log K_{k_2}$  der Polymethylendiamin-tetraessigsäuren mit  $n = 2$  bis 6:

	$n = 2$	$n = 3$	$n = 4$	$n = 5$	$n = 6$
$\log K_{k_2}$ für Ca .	10,5(9)	7,12	5,05	4,60	4,16

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

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

1. Hexamethylendiamin-tetraessigsäure  $C_{14}H_{24}O_8N_2$  ( $H_4Hx$ ): Zu einer Lösung von 165 g 70-proz. wässrigem Hexamethylendiamin und 480 g Natriummonochloracetat wurde bei  $70^\circ$  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  $90^\circ$  erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit konz. HCl auf  $pH \sim 2$  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.  $236^\circ$  (Zers.). *Ausbeute: 125 g  $H_4Hx$ .*

Versuche, die Säure durch Verseifung des reinen Methylesters 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 eingeengt, mit wenig Wasser verdünnt und bei Siedehitze mit  $Ca(OH)_2$  bis zum pH-Wert  $\sim 10$  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 eingeengt. 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 Hexamethylendiamin-essigsäuren besteht. Eine erschöpfende Kondensation der zähflüssigen Masse mit  $CICH_2COONa$  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 Fällen mit Methanol (weisse, silbrig glänzende, schmierseifenartige Masse) isoliert. Die bei  $80^\circ$  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.  $236^\circ$  (Zers.).

$C_{14}H_{24}O_8N_2$	Ber. N 8,04%	$\ddot{A}qu.-G.$ 174,17
	Gef. N 7,90% (Kjeldahl)	$\ddot{A}qu.-G.$ 174,2 (pot. Titration <sup>3)</sup> )

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

<sup>2)</sup> Die Smp. sind korrigiert.

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

$\text{Na}_2[\text{CaHx}]$  wurde aus reiner  $\text{H}_4\text{Hx}$  durch Zugabe der berechneten Mengen  $\text{NaOH}$  und  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  bei Raumtemperatur unter mechanischem Schütteln hergestellt. Zur Bestimmung des Ca-Gehaltes wurde der Komplex verascht und mit Dinatrium-äthylen-diamin-tetraessigsäure ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{Y}$ ) auf Murexid titriert.



Bei  $20^\circ$  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  $\text{CaCO}_3$  gebildet.

$\text{Ca}[\text{CaHx}]$ : Zu einer wässrigen Lösung von  $\text{H}_4\text{Hx}$  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.



2. Die potentiometrischen Messungen für die Aufnahme der Titrationskurven (vgl. Fig. 1) wurden mit Hilfe der Glaselektrode gegen eine Kalomel-Bezugs-elektrode bei  $20^\circ$  mit dem *Metrohm*-pH-Meter Type E 166 durchgeführt. Die Messungen mit der kombinierten Elektrode<sup>1)</sup> (Glas-Silber-Silberchlorid) ergaben identische Werte. Als Masslösung diente 0,1-n.  $\text{KOH}$ <sup>2)</sup>, deren  $\text{Cl}^-$ -Konzentration durch Zusatz von  $\text{KCl}$  auf 0,1-n. gebracht worden war. Sämtliche Lösungen wurden mit 0,1-n.  $\text{KCl}$  als Lösungsmittel bereitet. Die Konzentration der zu messenden Säure ( $\text{H}_4\text{Hx}$ ) betrug für sämtliche Messungen genau  $10^{-3}$ -m.  $\text{CaCl}_2$  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 Hexamethylendiamin-tetraessigsäure, deren Aciditätskonstanten, sowie deren Komplexbildungskonstante  $K_{k2}$  mit  $\text{Ca}^{2+}$  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.

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

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