

Neue Komplexe. XXXII.
Synthese und Studium der Eigenschaften der
2-Methyl-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure

V. NOVÁK, J. LUČANSKÝ, M. SVIČEKOVÁ und J. MAJER

*Lehrstuhl für Analytische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät
der Komenský-Universität, 880 34 Bratislava*

Eingegangen am 21. Juli 1976

*Dem 25. Jahrestag der Gründung der Pharmazeutischen Fakultät
an der Komenský-Universität in Bratislava gewidmet*

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese eines sechszähligen chelatbildenden Liganden vom Komplexontyp — der 2-Methyl-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure (MPDTA) — beschrieben. Dieser Ligand wird durch NMR- und IR-Spektren und durch Studium der azidobasischen und besonders komplexbildenden Eigenschaften in der homologen Reihe: EDTA—PDTA—MPDTA charakterisiert. Die durch potentiometrisches und polarographisches Studium gewonnenen Ergebnisse bestätigen den deutlichen Einfluß der stufenweisen Methylsubstitution auf die komplexbildenden Eigenschaften. PDTA bildet stabilere Chelate als EDTA, während der Einfluß zweier Methylgruppen im Molekül der MPDTA ein Absinken der Komplexstabilitätskonstanten bewirkt.

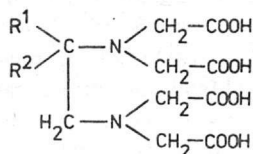
The synthesis of the six-dentate chelate-forming ligand 2-methyl-1,2-diaminopropane-*N,N,N',N'*-tetraacetic acid (MPDTA) is described. This complexane-type ligand is characterized by means of ¹H-n.m.r. and i.r. spectra as well as the study of acid-base and especially complex-forming properties in a homologous series of complexanes: EDTA—PDTA—MPDTA. The results obtained by potentiometric and polarographic investigation confirm the obvious effect of the gradual methyl substitution on the complex-forming properties. PDTA forms more stable chelates in comparison to EDTA, while the effect of the two methyl groups in the molecule of MPDTA brings about the fall of the stability constants of complexes.

Benutzte Abkürzungen:

- PDTA 1,2-Diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure.
MPDTA 2-Methyl-1,2-diaminopropan-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure.
IPDTA Isopentandiamin-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure.
IHDTA Isohexandiamin-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure.

Описан синтез шестидентатного хелатообразующего лиганда 2-метил-1,2-диаминопропан- N,N,N',N' -тетрауксусной кислоты (MPDTA). Свойства этого комплексана охарактеризованы ЯМР и ИК спектрами и изучением кислотно-основных и особенно комплексообразующих свойств в гомологическом ряде комплексанов: EDTA—PDТА—MPDTA. Полученные результаты потенциометрическим и полярографическим методами подтверждают явное влияние последовательного метил-замещения на комплексообразующие свойства. PDТА образует более постоянные внутрикомплексные соединения в сравнении с EDTA, пока что влияние двух метиловых групп в молекуле MPDTA способствует понижению констант устойчивости комплексов.

Im Rahmen eines systematischen Studiums der Problematik chelatbildender Stoffe untersuchen wir in Anknüpfung an unsere früheren Arbeiten [1—3] die Veränderungen azidobasischer und chelatbildender Eigenschaften der EDTA, die infolge der stufenweisen Substitution der Wasserstoffatome in einer der Methylengruppen in der Kohlenstoffkette, die die Stickstoffatome des Äthylendiamins verbindet, d. h. in der Reihe der drei Complexane:



worin	R^1	R^2	
1.	H—	H—	EDTA
2.	CH_3 —	H—	PDТА
3.	CH_3 —	CH_3 —	MPDTA

eintreten. Dabei gilt unser Hauptaugenmerk der Charakterisierung der MPDTA, des monotonischen disubstituierten EDTA-Derivates.

PDТА stellen wir durch Kondensation des 1,2-Diaminopropanes mit Chloressigsäure im alkalischen Milieu nach *Dwyer* und *Garvan* [4] her. Für die Synthese der MPDTA werden zwei geeignete Arbeitsgänge in Erwägung gezogen: die Kondensation mit Halogenessigsäuren im alkalischen Milieu und die Zweistufensynthese über das Tetranitril als erste Stufe und seine nachfolgende Hydrolyse zur Tetraessigsäure.

Die als Grundlage für die Bewertung der Veränderungen azidobasischer und hauptsächlich chelatbildender Eigenschaften dienenden pK -Werte und Stabilitätskonstanten der untersuchten Complexane wurden aus potentiometrischen und

polarographischen Messungen gewonnen. Die Komplexstabilitätskonstanten mit Erdalkalitionen wurden durch Auswertung der potentiometrischen Neutralisationskurven ermittelt. Die Stabilitätskonstanten der Cd(II)-, Cu(II)- und Zn(II)-Komplexe wurden potentiometrisch mit Hilfe der „tren“-Methode gewonnen und weitere Konstanten der MPDTA-Chelate mit Mn(II), Zn(II), Co(II), Pb(II), Cu(II) und den Lanthanoiden polarographisch durch Verfolgen von Austauschgleichgewichtssystemen. Die erwähnten Methoden betreffende theoretische Beziehungen sowie auch eingehende Beschreibungen befinden sich in unseren früheren Arbeiten [5, 6].

Als Zentralionen der Komplexe benutzten wir insgesamt 25 Kationen zwei- und dreiwertiger Metalle. Alle Gleichgewichtskonstanten wurden bei einheitlichen Bedingungen gemessen: $I_c = 0,10$ (KNO_3); $t = 293$ K.

Experimenteller Teil

Synthese der 2-Methyl-1,2-diaminopropan-N,N,N',N'-tetraessigsäure

Herstellung des Tetranitrils des Komplexans

4,40 g (0,05 Mol) 2-Methyl-1,2-diaminopropan (Fa. Ega-Chemie KG, BRD, Reinheit 99%), werden unter Rühren und Kühlen 21,0 g ($5 \times 0,05$ Mol) 35,8%iges Formaldehyd p. a. (Lachema, Brno) und 35,0 g ($3,5 \times 0,05$ Mol) 50%ige H_2SO_4 p. a. zugegeben. Nach einer halben Stunde werden langsam 13,3 g ($5 \times 0,05$ Mol) 94,1%iges NaCN in 20 ml destilliertem Wasser zugefügt, und es wird noch eine halbe Stunde gemischt. Dann wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 30–35°C erhöht und 40 Stunden ununterbrochen gemischt. Allmählich fällt ein weißes kristallines Produkt aus, das bei 5°C quantitativ isoliert, aus heißem Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 getrocknet wird.

Das Tetranitril der MPDTA ist eine weiße nadelförmige kristalline Substanz, schwer löslich in kaltem Wasser und Äthanol, leicht löslich in heißem Wasser und unlöslich in Äthyläther. Ausbeute 4,9 g (40%) des Tetranitrils der MPDTA. Schmelztemperatur 87,0–87,5°C.

Für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_6$ (244,308) berechnet: 58,99% C, 6,60% H, 34,40% N; gefunden: 58,82% C, 6,74% H, 34,26% N.

Herstellung der Tetraessigsäure

2,44 g (0,01 Mol) des umkristallisierten Tetranitrils der MPDTA werden in 20 ml H_2O suspendiert, es werden 7,9 g ($2,5 \times 0,01$ Mol) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ p. a. zugegeben, und das Gemisch wird 8 Stunden bei einer Temperatur von 130°C unter einem Rückflußkühler erhitzt. Nach Erhöhen der Temperatur auf 140–150°C wird das Gemisch noch 10 Stunden erhitzt. Nach Ablauf dieser Zeit entweicht praktisch kein NH_3 mehr. Dem heißen Inhalt wird die notwendige Menge an 50%iger H_2SO_4 zugegeben und die Reaktion der Lösung auf pH 1 eingestellt. Danach wird durch Filtration das abgeschiedene BaSO_4 abgetrennt; die

Lösung auf dem Wasserbad eingengt und die kristallförmige MPDTA isoliert. Das gewonnene Produkt stellt nach Umkristallisieren aus heißem Wasser eine weiße mikrokristalline Substanz dar, die in Wasser und Äthanol schwer löslich, in Äthyläther unlöslich ist. Ausbeute 1,63 g (51,0%). Schmelztemperatur 198°C.

Für $C_{12}H_{20}O_8N_2$ (320,308) berechnet: 45,00% C, 6,29% H, 8,79% N; gefunden: 45,03% C, 6,23% H, 8,61% N.

Von der Reinheit der MPDTA überzeugten wir uns ebenfalls durch potentiometrische Neutralisationstiteration. Der Verlauf der Titrationskurven bei Ab- und Anwesenheit von Ca^{2+} entsprach eindeutig dem einer Tetrakarboxylsäure vom Komplexontyp der gegebenen Struktur und wies einen Gehalt an Komplexon von 99,5% im rohen Präparat und 99,98% im umkristallisierten Präparat auf.

Das NMR-Spektrum der gesättigten Lösung von MPDTA in $(CD_3)_2SO$ bei 295 K (Spektrometer Tesla BS 487 A, 80 MHz, interner Standard HMDS) weist 4 Signale unlaborer Protonen bei δ p.p.m.: 1,24 (CH_3-); 2,89 ($-CH_2-N=$); 3,70 und 3,81 (CH_2-N-CH_2-) auf. Die Betrachtung der integralen Intensitäten der Signale der einzelnen Gruppen weist auf deren eindeutige Zugehörigkeit zur Struktur des Moleküls hin (Abb. 1).

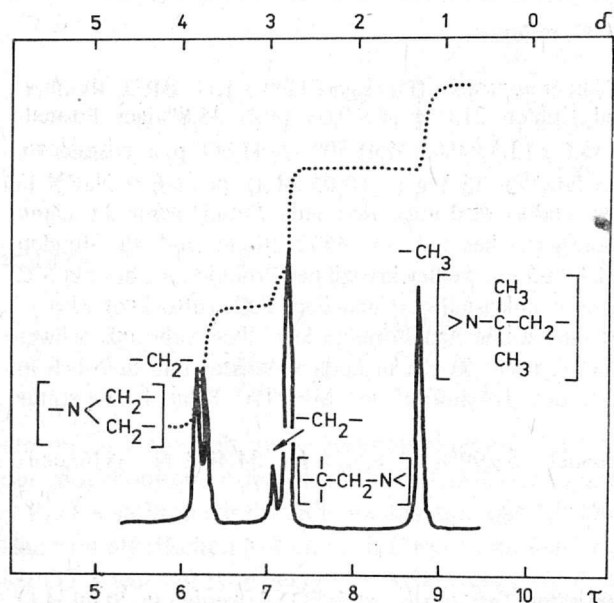


Abb. 1. NMR-Spektrum der MPDTA.

Das IR-Spektrum der MPDTA, das am Gerät Grating Infrared Spektrophotometer 377 der Fa. Perkin—Elmer (Blende, Registrierdauer 13 Min. mit automatischer Zeitkonstante, in 400 mg KBr-Tabletten) gemessen wurde, hat einen analogen Verlauf wie strukturell ähnliche Komplexane — EDTA bzw. PDTA, wobei die Absorptionsbanden die Anwesenheit charakteristischer Vibrationen im Molekül bestätigen.

Studium der Eigenschaften der MPDTA in der Lösung

Die potentiometrischen Messungen wurden mit Hilfe des Gerätes PHM-26 (Fa. Radiometer, Dänemark) durchgeführt. Benutzte Elektroden: Glaselektrode (G 202 C) und gesättigte Kalomelektrode (K-100) bei 293 K und $I_c = 0,10$ (KNO_3). Die gemessenen pH-Werte wurden mit Hilfe des dem gegebenen Milieu entsprechenden Aktivitätskoeffizienten ($-\log f_H = 0,10$), der experimentell durch Messen des pH-Wertes von Lösungen $10^{-2} - 10^{-3}$ M-HCl ermittelt wurde, in die $[\text{H}^+]$ -Konzentration umgerechnet. Die Lösungen der Metallionennitrate wurden in den Konzentrationen 0,01 und 0,1 M hergestellt. Die Konzentration der MPDTA-Lösungen war $1 \cdot 10^{-3}$ bzw. $2 \cdot 10^{-3}$ M. Die Dissoziations- und Komplexstabilitätskonstanten wurden auf dem Digitalrechner GIER nach einem Programm in der GIER-Algol 4-Sprache ermittelt [7].

Die Stabilitätskonstanten der Chelate der MPDTA mit Ca(II), Sr(II), Ba(II) und Mg(II) wurden durch Auswerten der Neutralisationskurven von Lösungen der MPDTA nach Zugabe einer äquimolaren bzw. zehnfachen Konzentration des entsprechenden Metallions gewonnen.

Die Werte der aus potentiometrischen Messungen gewonnenen Stabilitätskonstanten wurden einerseits numerisch, andererseits graphisch ausgewertet. Bei der graphischen Auswertung wurden auch die Werte der Konstanten der Hydrogenkomplexe [8] ermittelt, die im Vergleich zur EDTA für Ca(II) und Mg(II) niedriger liegen ($\log K_{\text{MHA}}^{\text{M}} \approx 1,5$), für Ba(II) und Sr(II) $\log K_{\text{MHA}}^{\text{M}} \approx 2,0$. Die potentiometrischen Kurven der MPDTA mit den Erdalkalimetallen befinden sich auf Abb. 2.

Die Stabilitätskonstanten einer ganzen Serie von Chelaten mit zweiwertigen Ionen — Pb(II), Zn(II), Cu(II), Mn(II), Co(II) und mit den Lanthanoiden wurden polarographisch durch Verfolgen von Austauschgleichgewichtssystemen bestimmt (25 Gleichgewichtssys-

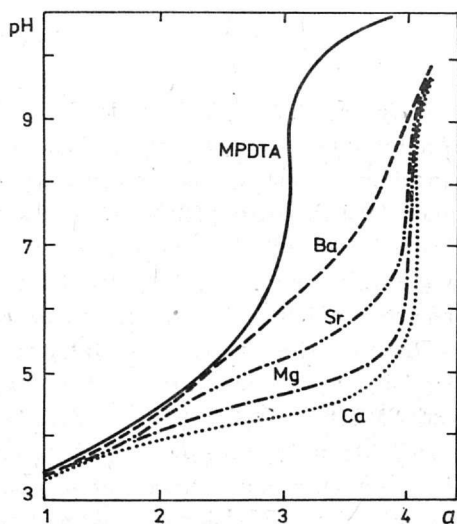


Abb. 2. Neutralisationskurven der MPDTA bei Ab- und Anwesenheit eines zehnfachen Überschusses der Ionen Ba(II), Sr(II), Mg(II), Ca(II).

$$c_A = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}; \quad c_M = 1 \cdot 10^{-2} \text{ M.}$$

teme; innere polarographische Standard: Pb(II), Cu(II), Eu(III); Bezugskonstante: potentiometrisch gemessener Wert des Cd-Komplexes) [9, 10]. Die ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Ähnlich wurden auch die Ergebnisse für PDTA gewonnen.

Tabelle 1

pK-Werte und Logarithmen der Stabilitätskonstanten
 $I_c = 0,10$ (KNO₃); $t = 293$ K

	MPDTA	PDTA	EDTA		MPDTA	PDTA	EDTA
pK ₁	2,45*	2,3 *	2,00*	La	15,46*		
pK ₂	3,25*	3,01*	2,67*	La	15,43	16,20	15,66
pK ₃	5,38*	6,23*	6,16*	Ce	16,05	16,64	16,14
pK ₄	11,46*	10,88*	10,26*	Pr	16,49	16,97	16,56
Mg	9,65*	9,95*	8,69*	Nd	16,60	17,32	16,77
Ca	10,37*	11,58*	10,69*	Sm	17,04	17,84	17,30
Sr	8,40*	9,52*	8,63*	Eu	17,14	18,09	17,51
Ba	6,98*	8,40*	7,76*	Gd	17,09	18,15	17,53
Cd	17,92*	17,79*	16,64*	Tb	17,18	18,66	18,09
Zn	17,00*	17,70*	16,66	Dy	17,28	19,08	18,46
Hg		22,51	22,52	Ho	17,40	19,36	
Co		17,20	17,59	Er	17,56	19,68	19,01
Cu	20,35*	20,33	19,87	Tm	17,79	20,05	19,48
Mn		15,31	15,28	Yb	18,04	20,40	19,67
Pb		17,42	18,97	Lu	18,18	20,64	19,99

* Werte wurden potentiometrisch, die übrigen polarographisch gemessen.

Diskussion

Aufgrund der im Bereich der MPDTA-Synthese ermittelten Ergebnisse ist der Herstellungsgang, der von der Base des Diamins ausgeht und als Produkte der einzelnen Stufen das Tetranitril des Komplexans und das Komplexan liefert mit einer Ausbeute von 20% MPDTA der geeignetste. Außerdem kann MPDTA auch durch direkte Kondensation des Diamins mit Bromessigsäure im alkalischen Milieu hergestellt werden. Dieser zweite zur Wahl stehende Herstellungsweg ergibt infolge von Isolationsschwierigkeiten Komplexane in 10%iger Ausbeute.

Die potentiometrisch ausgewerteten Dissoziationskonstanten pK₁ und pK₂, die der Dissoziation der Karboxylgruppen entsprechen, sind im Vergleich mit EDTA und PDTA zu höheren Werten hin verschoben. Ausdrucksvoller sind die Unterschiede in den pK₃- und pK₄-Werten, die der Dissoziation des Wasserstoffs aus den Iminogruppen entsprechen. Diese Veränderung korrespondiert gut mit der Stellung der MPDTA in Beziehung zur Isopentandiamin-*N,N,N',N'*-tetraessig-

säure und Isohexandiamin-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure [6]. Für IPDTA ist im Vergleich zur IHDTA ein größerer Unterschied zwischen den pK_3 - und pK_4 -Werten charakteristisch. Für MPDTA ist diese Differenz noch größer, und sie kann dem sterischen Einfluß der umfangreicheren Methylgruppen zugeschrieben werden.

Aus einer Gesamtbewertung der Komplexbildenden Eigenschaften der untersuchten Liganden folgt, daß die Stabilität der überwiegenden Mehrheit der Chelate von der MPDTA über EDTA zur PDTA steigt (Abb. 3). Die Komplexe der PDTA

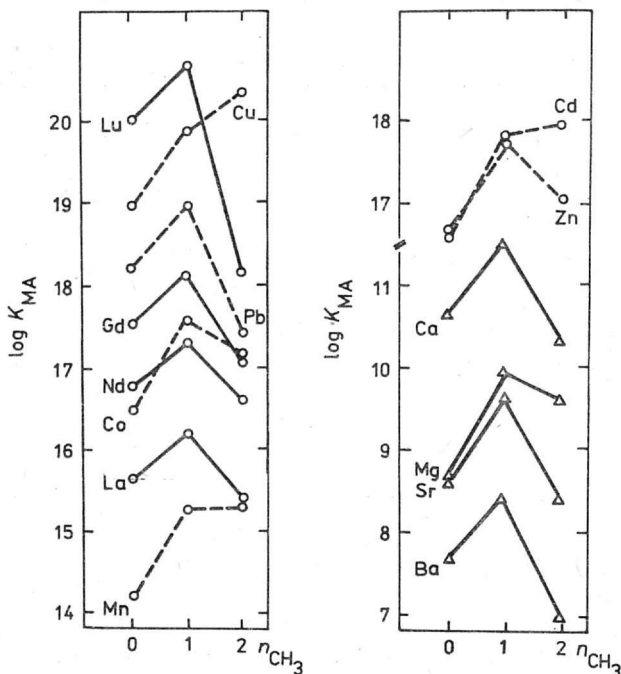


Abb. 3. $\log K_{MA} = f(n_{CH_3})$; Komplexstabilitätskonstanten ausgewählter Komplexe in Abhängigkeit von der Zahl der CH_3 -Gruppen im Komplexan: EDTA—PDTA—MPDTA.

Kennzeichnung der $\log K$ -Werte bestimmt: \circ polarographisch; \triangle potentiometrisch.

sind stabiler als die entsprechenden Chelate der EDTA. Dies entspricht im vollen Maße dem Unterschied der ermittelten pK_4 -Werte dieser Komplexane im Zusammenhang mit der von Irving und Rossotti angeführten Beziehung [11]. Obgleich MPDTA einen höheren pK_4 -Wert aufweist, sind ihre Chelate weniger stabil. Dies kann dem sterischen Einfluß der zwei Methylgruppen im Molekül des Liganden bei der Chelation zugeschrieben werden. Diese Tendenz ist auch bei den Lanthanoiden erhalten, wo außer dem charakteristischen Bruch bei Gd auch eine Verringerung des Unterschiedes der Stabilitätskonstanten La—Lu um 2 log

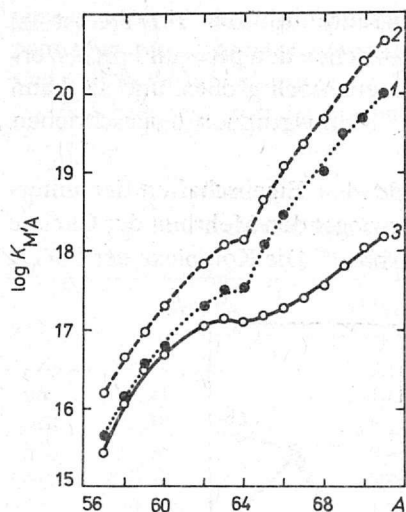


Abb. 4. $\log K_{M'A} = f(A)$; Logarithmen der Stabilitätskonstanten der Lanthanoidchelate mit EDTA (1), PDTA (2), MPDTA (3) in Abhängigkeit von der Atomzahl des Lanthanoids.

K -Einheiten beim Vergleich mit PDTA, und dies besonders als Folge eines entscheidenden Absinkens der Stabilitätskonstanten der Lanthanoide mit höherer Atomzahl (Abb. 4) interessant ist. Die Eigenschaften der MPDTA sind Gegenstand eines weiteren eingehenderen strukturellen Studiums.

Literatur

1. Novák, V., Lučanský, J. und Majer, J., *Chem. Zvesti* **22**, 721 (1968).
2. Novák, V., Lučanský, J. und Majer, J., *Chem. Zvesti* **22**, 733 (1968).
3. Novák, V., Dvořáková, E., Svičková, M. und Majer, J., *Chem. Zvesti* **23**, 861 (1969).
4. Dwyer, F. P. und Garvan, F. L., *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2955 (1959).
5. Majer, J., Novák, V. und Svičková, M., *Chem. Zvesti* **18**, 481 (1964).
6. Novák, V., Dvořáková, E. und Majer, J., *Chem. Zvesti* **23**, 161 (1969).
7. Oravský, V., *Errechnung der Aziditäts- und Stabilitätskonstanten von Metallchelaten und ihre graphische Auswertung mit Hilfe eines Digitalrechners N-74101-1*. Pharmazeutische Fakultät der Komenský-Universität, Bratislava 1974.
8. Schwarzenbach, G. und Ackermann, H., *Helv. Chim. Acta* **30**, 1798 (1947).
9. Schwarzenbach, G., Gut, R. und Anderegg, G., *Helv. Chim. Acta* **37**, 937 (1954).
10. Schwarzenbach, G., Gut, R. und Anderegg, G., *Helv. Chim. Acta* **40**, 177 (1957).
11. Irving, H. und Rossotti, H., *Acta Chem. Scand.* **10**, 72 (1956).

Übersetzt von A. Muchová