Substituierte 2-Bromacetessigsäure-Amide als Chelatbildner

Substituted 2-bromacetoacetamides as chelating reagents

A. KETTRUP und J. ABSHAGEN

Lehrstuhl für Anorganische Chemie I der Ruhr-Universität Bochum

(Z. Naturforsch. **25 b**, 1382—1385 [1970]; eingegangen am 17. August 1970)

The preparation of 2-bromacetoacetamides and their copper chelates is described. The stability constants of these compounds were determined by potentiometric pH-measurements. The change of stability constants by the substituents of the amide group is interpreted.

In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Synthese von Acetessigsäureamiden beschrieben¹⁻⁶. Wohl den elegantesten Weg zur Darstellung dieser Verbindungen stellt die Umsetzung von Diketen mit primären und sekundären Aminen dar. Diese Reaktion wurde zuerst von Boese beschrieben und hat sich für die Darstellung einer Anzahl aliphatischer und aromatischer Acetessigsäureamide als sehr nützlich erwiesen⁷⁻¹⁰.

Im Rahmen unserer systematischen Untersuchungen über das komplexchemische Verhalten der Acetessigsäureamide stellten wir eine große Anzahl von Uranyl-, Beryllium- und Kupferchelaten mit verschiedenen substituierten Acetessigsäuredialkylamiden, Acetessigsäureaniliden, -2-amidopyridinen und -2-amidopyrimidinen her und untersuchten die Stabilität der Chelate in Abhängigkeit von den Substituenten der Amidgruppe¹¹⁻¹⁴. Als Ergebnis dieser Untersuchungen fanden wir, daß die Stabilität des Chelatringes mit steigender Elektronendichte am Amidstickstoff wächst, und daß somit der induktive Effekt der Substituenten an der Amidgruppe die Stabilität der Metallchelate beeinflusst.

Diese Ergebnisse führten zu der Überlegung, daß Veränderungen an einem der unmittelbar am Chelatring beteiligten Atome eine noch stärkere Beeinflussung der Stabilität der Metallchelate zufolge habe. Aus diesem Grund substituierten wir ein

Wasserstoffatom der mittelständigen CH₂-Gruppe durch ein Bromatom und stellten eine Reihe bisher nicht beschriebener substituierten Acetessigsäureamide und ihre Kupferchelate dar, deren Stabilität ermittelt wurde.

Durchführung der Experimente

1. Darstellung der 2-Bromacetessigsäureamide

Die Bromierung der Acetessigsäureamide erfolgte nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift mit *N*-Bromsuccinimid¹⁵. Die Umsetzung mit Brom/Eisessig nach Mehta und Mitarbb.¹⁶ erwies sich bei der Synthese der 2-Bromacetessigsäure-Amide als weniger geeignet, da die Ausbeute und die Reinheit der Produkte unbefriedigend waren.

Die Darstellung der Chelatbildner läßt sich am Beispiel des 2-Bromacetessigsäureanilids wie folgt formulieren:

Sonderdruckanforderungen an Dr. A. KETTRUP, Ruhr-Univ. Bochum, Lehrstuhl f. Anorgan. Chemie I, D-4630 Bochum-Querenburg, Postfach 2148.

¹ G. E. UTZINGER, *Helv. chim. Acta* **35**, 1359 [1952].

² L. WOLF u. K. WETZEL, *Chem. Ber.* **90**, 1007 [1957].

³ W. A. SEXTON, *J. chem. Soc. [London]* **1942**, 303.

⁴ H. E. FIERZ-DAVID u. E. ZIEGLER, *Helv. chim. Acta* **11**, 779 [1928].

⁵ J. W. WILLIAMS u. J. A. KRYNITZKY, *Org. Syntheses*, vol. **III**, p. 10, 1955.

⁶ C. D. HURD u. C. D. KELSO, *J. Amer. chem. Soc.* **62**, 1548 [1940].

⁷ A. B. BOESE, U.S.P. 2.152.132 (23. 3. 1939).

⁸ A. B. BOESE, U.S.P. 2.152.786-7 (4. 4. 1939).

⁹ A. B. BOESE, *Ind. Engng. Chem.* **32**, 16 [1940].

¹⁰ R. L. PELLEY, U.S.P. 3.304.328 [1967].

¹¹ A. KETTRUP u. H. SPECKER, *Z. analyt. Chem.* **246**, 108 [1969].

¹² A. KETTRUP, *Z. analyt. Chem.* **246**, 183 [1969].

¹³ G. STÖCKELMANN, A. KETTRUP u. H. SPECKER, *Z. anorg. allg. Chem.* **372**, 134 [1970].

¹⁴ G. STÖCKELMANN, A. KETTRUP u. H. SPECKER, *Z. anorg. allg. Chem.* **372**, 144 [1970].

¹⁵ L. HORNER u. E. H. WINKELMANN, *Angew. Chem.* **79**, 349 [1959].

¹⁶ C. M. MEHTA, J. M. TRIVEDI u. G. H. PATEL, *J. sci. Industr. Res. (India)* **20 B**, 460 [1961].

Zu einer Lösung von 0,1 Mol des betreffenden Acetessigsäureamids in 100–300 ml CCl_4 gibt man bei Raumtemperatur 0,1 Mol *N*-Bromsuccinimid und 0,5 mMol α,α' -Azo-iso-butyronitril als Aktivator. Das *N*-Bromsuccinimid befindet sich zunächst am Boden des Kolbens. Die Reaktionsmischung wird im Wasserbad 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die Reaktion ist beendet, wenn die eingesetzte Menge des *N*-Bromsuccinimid als Succinimid auf der Reaktionslösung schwimmt. Man saugt die erkaltete Mischung ab, verwirft den Niederschlag, und zieht am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel von dem Filtrat ab. Das Reaktionsprodukt wird in wenig Äthanol umkristallisiert.

2. Darstellung der Kupferchelate

Die Darstellung der Kupferchelate erfolgte nicht nach dem üblichen Verfahren in wäßriger Lösung unter Zugabe von Natronlauge, sondern nach einem Verfahren, das schon bei der Synthese von Acetylacetonaten gute Ergebnisse lieferte¹⁷.

Nach diesem Verfahren löst man 0,01 Mol Chelatbildner in 200 ml Äther und tropft zu der siedenden Lösung 5 mMol Kupferoctoat (Kupfersalz der 2-Äthylcapronsäure) in 50 ml Äther.

Die Reaktion ist nach 30 Min. Erhitzen am Rückfluß abgeschlossen. Der gebildete Niederschlag wird abgutscht und anschließend am Soxhlet-Apparat mit 70 ml Äther eine Stde. lang extrahiert. Die Kupferchelate wurden durch Elementaranalysen identifiziert. Es handelt sich um 1:2-Chelate.

3. Potentiometrische Messungen

Die potentiometrischen Titrationen wurden mit einem Superpotentiographen E 436 der Fa. Metrohm in einem thermostatisierten Glasgefäß ($20 \pm 0,5^\circ\text{C}$) durchgeführt. Als Meßkette diente eine Einstabglaselektrode E 121 UX der gleichen Firma ($0-14$ pH, $15-100^\circ\text{C}$). Die Elektrode enthielt eine gesättigte NaCl-Lösung. Die Genauigkeit der zur Eichung verwendeten standardisierten Pufferlösungen betrug für die pH-Werte $1-13 \pm 0,02$ pH-Einheiten. Zur Titration wurden 1 mMol Cu (ClO_4)₂, 4 mMol Chelatbildner, 1 mMol HClO_4 sowie 12,5 mMol NaClO_4 in 100 ml eines Dioxan-Wassergemisches (70% Dioxan) vorgelegt. Die zur Titration verwendete carbonatfreie 1 N Natronlauge floss mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/5 Min. zu.

Ergebnisse und Diskussion

Die von uns dargestellten 2-Bromacetessigsäure-Amide sowie einige der Kupferchelate sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die Auswertung der potentiometrischen Titrationen sowie die Berechnung der Stabilitätskonstan-

ten erfolgte in der bereits häufig beschriebenen Weise nach BJERRUM¹⁸⁻²⁰.

Die ermittelten Dissoziationskonstanten der Chelatbildner sowie die Stabilitätskonstanten der Kupferchelate sind in Tab. 2 aufgeführt.

Wie aus Tab. 2 ersichtlich ist, nimmt die Stabilität der Kupferchelate bei gleichen Substituenten am Phenylring von der *o*- über die *m*- bis zur *p*-Stellung hin zu. Bei gleicher Stellung verschiedener Substituenten am Phenylring bilden 2-Bromacetessigsäureaniside stabilere Metallchelate als die entsprechenden -toluide und -chloranilide. Unter Beteiligung des aromatischen Systems kann wahrscheinlich das gesamte Chelatbildnermolekül zu einer durchgehenden Konjugation befähigt werden, wobei sich mehrere mesomere Grenzformen überlagern. Substituenten am Phenylring, die einen positiven mesomeren Effekt bewirken, wie z. B. die Methoxyl- oder Methylgruppe erhöhen die Stabilität der Kupferchelate. In diesen Fällen muß die Elektronendichte am Amidstickstoff größer sein als beim Kupferchelat mit 2-Bromacetessigsäureanilid. Als Maß für die Elektronendichte am Amidstickstoff kann die Basizität des freien Anilins angesehen werden. Trägt man die Stabilitätskonstanten der Kupferchelate gegen die Basizitätskonstanten der freien Aniline auf, so erhält man im Fall der para- und metasubstituierten 2-Bromacetessigsäure-Anilide eine lineare Abhängigkeit, während für die orthosubstituierten Vertreter keine Gesetzmäßigkeit festzustellen ist, wie aus Abb. 1 hervorgeht.

Abb. 1. Beziehung zwischen den Stabilitätskonstanten der Kupferchelate und den Basizitätskonstanten pK_B der Chelatbildner.

¹⁷ G. STÖCKELMANN, A. KETTRUP u. H. SPECKER, Angew. Chem. **79**, 530 [1967].

¹⁸ J. BJERRUM u. P. ANDERSEN, Kgl. dansk. Vidensk. Selsk. **22**, 1 [1945].

¹⁹ M. CALVIN u. K. W. WILSON, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2003 [1945].

²⁰ G. VAN UITERT, W. C. FERNELIUS u. B. E. DOUGLAS, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2736 [1953].

2-Bromacetessigsäure-	Schmp. [°C]	Ausb. [%]		Analyse [%]			
				C	H	N	Br
anilid	132—133	64	ber. gef.	46,89	3,93	5,46	31,20
				46,84	3,96	5,62	31,10
<i>o</i> -toluidid	110—112	78		48,90	4,47	5,18	29,58
				48,79	4,56	5,19	29,55
<i>m</i> -toluidid	81,5—83,5	74		48,90	4,47	5,18	29,58
				48,74	4,48	5,05	29,45
<i>p</i> -toluidid	102—103,5	53		48,90	4,47	5,18	29,58
				48,71	4,30	5,19	29,52
<i>o</i> -anisidid	101,5—102,5	89		46,17	4,22	4,87	27,92
				46,33	4,25	4,95	27,77
<i>p</i> -anisidid	111—112	47		46,17	4,22	4,87	27,92
				46,45	3,97	4,93	28,13
<i>o</i> -chloranilid	86—87,5	71		41,33	3,12	4,82	27,50
				42,04	3,62	4,86	26,98
<i>m</i> -chloranilid	91,5—92,5	33		41,33	3,12	4,82	27,50
				41,40	3,20	4,77	27,24
<i>p</i> -chloranilid	122—123	64		41,33	3,12	4,82	27,50
				41,39	2,89	4,75	27,54
2,4-dimethylanilid	122—123,5	72		50,72	4,96	4,92	28,12
				50,85	5,06	4,93	28,29
3,5-dimethylanilid	121—123	89		50,72	4,96	4,92	28,12
				50,67	5,23	4,96	27,99
2-methyl-5-chloranilid	123,5—124,5	64		43,37	3,64	4,59	26,23
				43,10	3,74	4,24	26,20
2-methyl-4-chloranilid	128—130	56		43,37	3,64	4,59	26,23
				43,36	3,92	4,63	26,25
2,5-dichloranilid	117,5—119	87		36,95	2,48	4,30	24,58
				36,81	2,83	4,32	24,50
α -naphthylamid	140—141	60		54,92	3,95	4,57	26,10
				55,06	4,09	4,76	26,15
2,4-dimethoxyanilid	73—75	45		45,58	4,46	4,43	25,27
				45,43	4,58	4,55	25,58
2,5-dimethoxyanilid	74—76	67		45,58	4,46	4,43	25,27
				45,72	4,75	4,60	25,47
<i>p</i> -äthoxyanilid	112,5—113,5	31		48,01	4,70	4,66	26,02
				48,08	4,76	4,62	26,73
benzylamid	77—80	36		48,90	4,47	5,18	29,58
				48,95	4,44	5,25	29,70
Kupfer-bis-2-bromacetessigsäure- <i>o</i> -anisidid	134—137	71		41,56	3,80	4,42	
				41,45	3,76	4,05	
<i>m</i> -chloranilid	141—146	80		37,26	2,81	4,36	
				37,53	2,51	4,39	
<i>p</i> -chloranilid	156—159	61		37,26	2,81	4,36	
				37,42	2,71	4,28	
2-methyl-5-chloranilid	140—145	81		39,28	3,92	4,18	
				39,64	3,96	4,12	
α -naphthylamid	135—136	53		49,76	3,57	4,16	
				49,92	3,62	4,12	
<i>p</i> -äthoxyanilid	140—146	62		43,42	4,25	4,21	
				43,44	4,08	4,29	

Tab. 1. 2-Bromacetessigsäureanilide.

In diesen Fällen muß neben dem mesomeren Effekt die sterische Hinderung durch diesen Substituenten einen stabilitätsniedrigenden Einfluß ausüben. Eine Beeinflussung von Chelatring- und Amidresonanz bei den Metallchelaten mit substituierten Aniliden wird unserer Meinung nach da-

durch belegt, daß die Stabilitätskonstanten der bisher untersuchten Metallchelat mit Acetessigsäuredialkylamiden höhere Werte besitzt¹¹⁻¹³.

Die Substitution eines Wasserstoffs der mittelständigen CH₂-Gruppe durch ein Bromatom führt zur Störung der Chelatringresonanz und damit zu

2-Bromacetessigsäure-	pK _D	pK ₁	pK _{av}	pK ₂
anilid	9,06	6,79	6,20	5,76
<i>o</i> -anisidid	8,97	7,20	6,55	5,96
<i>p</i> -anisidid	9,55	7,41	6,80	6,40
<i>o</i> -toluidid	8,72	6,83	6,07	5,41
<i>m</i> -toluidid	9,55	7,25	6,68	6,30
<i>p</i> -toluidid	9,43	7,35	6,74	6,40
<i>o</i> -chloranilid	8,05	6,53	5,97	5,41
<i>m</i> -chloranilid	8,95	6,87	6,30	5,93
<i>p</i> -chloranilid	8,86	6,94	6,38	6,05
<i>p</i> -äthoxyanilid	9,70	7,39	6,89	6,53
2,4-dimethoxyanilid	9,60	8,01	7,35	6,74
2,4-dimethylanilid	9,00	7,06	6,31	5,56
3,5-dimethylanilid	9,00	7,11	6,32	5,62
2-methyl-5-chloranilid	8,30	6,54	6,18	5,82
2-methyl-3-chloranilid	8,73	7,04	6,34	5,71
benzylamid	9,81	7,62	6,86	6,36
α -naphthylamid	8,60	7,28	6,50	5,87

Tab. 2. Dissoziationskonstanten der 2-Bromacetessigsäureamide und Stabilitätskonstanten ihrer Kupferchelate.

einer Stabilitätsverminderung der entsprechenden Metallchelate um ungefähr 1,5 Zehnerpotenzen, wie die Abb. 2 zeigt.

Die Stabilitätsmessungen an Kupferchelaten mit disubstituierten 2-Bromacetessigsäureaniliden stützen die soeben gemachten Aussagen.

Der stabilitätserniedrigende Einfluß des Bromatoms kann sowohl infolge induktiven als auch mesomeren Effekts hervorgerufen werden. Eine Klärung erhoffen wir durch Stabilitätsmessungen an

Abb. 2. Auftragung der Stabilitätskonstanten der Kupferchelate mit Acetessigsäureamiden und 2-Bromacetessigsäureamiden gegen die Basizitätskonstanten der freien Aniline.

Kupferchelaten mit 2-Chlor- und 2-Jodacetessigsäureamiden zu erhalten.

Fräulein S. ALTFELD danken wir für experimentelle Mitarbeit bei den Stabilitätsmessungen.