

Struktur und Stabilität von Schwermetallkomplexen basischer Aminosäuren mit und ohne Imidazolring

Von

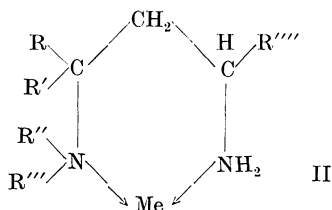
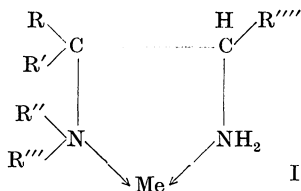
Werner Schaeg und Friedhelm Schneider

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Weitzel

(Der Schriftleitung zugegangen am 2. Juni 1961)

Frühere Untersuchungen¹ über Struktur und Stabilität der Zink-Komplexe von Histidin und Histidylpeptiden hatten gezeigt, daß das Zinkbindungsvermögen des Histidins und Histamins dasjenige des Imidazolyl-(4)-glycins bzw. 4-Aminomethyl-imidazols übertrifft, obwohl die Chelat-Fünfringe des Imidazolylglycins und 4-Aminomethyl-imidazols auf Grund komplexchemischer Erfahrung² größere Stabilität aufweisen sollten als Chelat-Sechsringe, wie sie im Zink-Histidin und Zink-Histamin vorliegen. In der vorliegenden Arbeit setzen wir diese Untersuchungen fort durch einen komplexchemischen Vergleich zwischen Histidin und Imidazolyl-(4)-glycin einerseits, 2,3-Diamino-propionsäure und 2,4-Diamino-buttersäure andererseits.

Die Chelate dieser aliphatischen Diaminosäuren lassen sich ebenso wie die des Histidins, Histamins, Imidazolyl-(4)-glycins und 4-Aminomethyl-imidazols durch die allgemeinen Formeln I und II darstellen, welche die enge strukturelle Verwandtschaft der Komplexe und ihre Beziehung zu den Stammkörpern der Reihe, Äthylendiamin und 1,3-Diamino-propan, zum Ausdruck bringen. Durch Einführung der entsprechenden Substituenten erhält man alle in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen einschließlich ihrer Derivate. R bis R''' sind in den aliphatischen Verbindungen durch H-Atome, in den heterocyclischen durch den Rest des Imidazolringes zu ersetzen, während R'''' stets $-\text{COOH}$ bzw. $-\text{COO} \cdot \text{CH}_3$ entspricht.



¹ G. Weitzel, W. Schaeg u. F. Schneider, Liebigs Ann. Chem. **632**, 124 [1960].

² J. Bjerrum, G. Schwarzenbach u. L. G. Sillén, Stability Constants, Part I „Organic Ligands“, The Chemical Society London, Special Publication No. 6 (1957).

Wir bestimmten in der vorliegenden Arbeit die Basizitätskonstanten der 2.3-Diamino-propionsäure und 2.4-Diamino-buttersäure sowie ihrer Ester und die Komplexkonstanten für die Metalle Zink, Kobalt(II) und Nickel(II). Unsere früheren Untersuchungen¹ über Zink-Imidazolyl-(4)-glycin ergänzten wir durch Heranziehung des Imidazolyl-(4)-glycin-methylesters und durch Stabilitätsmessungen an den Kobalt- und Nickel-Komplexen. Die erhaltenen Konstanten werden mit den bekannten Konstanten des Äthylendiamins und 1.3-Diamino-propans im Hinblick auf die Stabilität von Chelat-Fünf- und -Sechsringen verglichen; zugleich legen wir an diesen Komplexen die strukturellen Besonderheiten dar, die sich aus einem pH-abhängigen Gleichgewicht zwischen der α -Aminosäureform und der Diaminform ergeben.

Als Stabilitätskonstanten der Komplexe geben wir nicht nur die bisher allein übliche „overall“-Konstante an, sondern auch die sog. „physiologische Bindungskonstante“. Die letztere wurde von uns³ eingeführt als Maß der bei pH 7,2 vorliegenden Komplexstabilität. Die overall-Konstante entspricht der Komplexstabilität, wie sie die Titration über den gesamten pH-Bereich ergibt, und liefert nur dann ein wahres Bild für das Metallbindungsvermögen bei physiologischem pH, wenn im stärker alkalischen Bereich keine weiteren Bindungskräfte hinzutreten. Das letztere ist jedoch bei den meisten organischen Liganden der Fall, so daß für die biologische Betrachtungsweise die auf pH 7,2 bezogene „physiologische Bindungskonstante“ aufschlußreicher ist als die „overall“-Konstante. Auch für die Liganden der vorliegenden Arbeit ist die physiologische Bindungskonstante von Bedeutung, da die untersuchten Verbindungen im Pflanzen- und Tierreich vorkommen: 2.3-Diamino-propionsäure und 2.4-Diamino-buttersäure treten im Stoffwechsel von Mikroorganismen auf^{4,5}; Imidazolyl-(4)-glycin wurde als Pterolonat aus menschlichem Harn isoliert⁶.

Beschreibung der Versuche

Substanzen

DL-2.3-Diamino-propionsäure-monohydrochlorid, Schmp.: 239° (Biochimica Roche). DL-2.4-Diamino-buttersäure-monohydrochlorid, Schmp.: 240° (Biochimica Roche). Äthylendiamin (Schuchard).

2.3-Diamino-propionsäure-methylester-dihydrochlorid⁷ wurde durch Veresterung der Aminosäure mit methanol. Salzsäure nach dem üblichen Verfahren und Umkristallisation aus Methanol/Äther erhalten. Schmp. 164—166°.

$C_4H_{10}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (191,2) Ber. Cl 37,11 N 14,66 Gef. Cl 36,68 N 14,22

³ G. Weitzel, J. Engelmann u. A.-M. Fretzdorff, diese Z. **315**, 236 [1959].

⁴ T. H. Haskell, S. A. Fusari, R. P. Frohardt u. Q. R. Bartz, J. Amer. chem. Soc. **74**, 599 [1952].

⁵ J. R. Catch u. T. S. G. Jones, Biochem. J. **42**, 52 [1948].

⁶ R. Engeland, diese Z. **57**, 49 [1908].

⁷ E. Fischer u. N. Suzuki, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 4173 [1905].

2.4-Diamino-buttersäure-methylester-dihydrochlorid: Veresterung der Diaminobuttersäure mit methanol. Salzsäure ergab ein Produkt vom Schmp. 142—144°.

$C_5H_{12}N_2O_2 \cdot 2HCl$ (205,2) Ber. Cl 34,58 N 13,66 Gef. Cl 34,66 N 13,59

1.3-Diamino-propan-dihydrochlorid⁸

a) 1.3-Diphtalimido-propan: Durch Umsetzung von 0,5 Mol 1.3-Dibrom-propan und 1,0 Mol Phthalimidkalium bei 170° im Ölbad, Behandeln des erhalteten Reaktionsproduktes mit Wasser und zweimaliges Umkristallisieren aus Essigsäure erhält man Nadeln vom Schmp. 197—198°.

b) Die Abspaltung der Phthalyreste wurde im Bombenrohr mit konz. Salzsäure bei 180—200° durchgeführt. Nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet; man filtriert die Phthalsäure ab und fällt das 1.3-Diamino-propan-dihydrochlorid mit Äthanol. Umkristallisation aus Wasser/Äthanol.

$C_3H_{10}N_2 \cdot 2HCl$ (147,1) Ber. Cl 48,21 N 19,04 Gef. Cl 47,95 N 18,89

DL-Imidazolyl-(4)-glycin, Darstellung nach l. c.⁹ Schmp. 225°.

DL-Imidazolyl-(4)-glycin-methylester-dihydrochlorid⁹: Schmp. 152—154°.

4-Aminomethyl-imidazol-dihydrochlorid¹⁰: Durch katalytische Hydrierung von Imidazol-aldoxim-(4) nach l. c.¹⁰ und mehrmaliges Umkristallisieren wurde ein Produkt vom Schmp. 245—246° erhalten.

$C_4H_7N_3 \cdot 2HCl$ (170,2) Ber. N 24,71 Gef. N 24,65

Potentiometrische Titrationsen

Wie von uns beschrieben l. c.³ S. 253 und l. c.¹ S. 126.

Zur Berechnung der Basizitätskonstanten wurde der Aktivitätskoeffizient des Wasserstoffs mit 0,782 eingesetzt.

Komplexkonstanten für Kobalt wurden nur angegeben, wenn für den Komplexbildungsgrad $\bar{n}$ Werte von 1 unter pH 7 erreicht wurden, oder wenn die Komplexe relativ stark waren. Andernfalls waren Störungen durch Luftsauerstoff nicht auszuschließen.

Ergebnisse und Diskussion

2.3-Diamino-propionsäure und ihr Methylester sind gemäß Formel I als Derivate des Äthylendiamins aufzufassen. Daher sind in Tab. 1 die Basizitäts- und „overall“-Stabilitätskonstanten sowie die physiologischen Bindungskonstanten den entsprechenden Werten des Äthylendiamins gegenübergestellt.

Wie man aus Tab. 1 ersieht, erniedrigt die Einführung der Carboxylgruppe — in stärkerem Maße der Carbomethoxygruppe — die Basizität der Stickstoffatome. Diese Erniedrigung der Basizitätskonstanten führt

⁸ S. Gabriel u. J. Weimer, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2669 [1888].

⁹ F. Schneider, diese Z. **324**, 206 [1961].

¹⁰ R. A. Turner, Ch. F. Huebner u. C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2801 [1949].

zu entsprechenden Änderungen der Stabilitätskonstanten, wobei sich folgende Zusammenhänge ergeben:

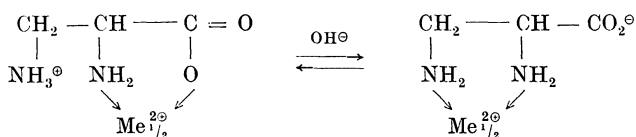
Tab. 1. Basizitätskonstanten von 2,3-Diamino-propionsäure-methylester, 2,3-Diamino-propionsäure und Äthylendiamin sowie Stabilitätskonstanten der Zink-, Kobalt(II)- und Nickel(II)-Komplexe; $\log K_1 \cdot K_2 =$ „overall“-Konstante; $\log b_1 \cdot b_2 =$ physiologische Bindungskonstante bei pH 7,2.

Substanz	Basizitätskonstanten			Stabilitätskonstanten					
				Zink		Nickel(II)		Kobalt(II)	
	$\log K_{\alpha\text{-NH}_2}$	$\log K_{\beta\text{-NH}_2}$	$\log K_{\text{-COOH}}$	$\log K_1 \cdot K_2$	$\log b_1 \cdot b_2$	$\log K_1 \cdot K_2$	$\log b_1 \cdot b_2$	$\log K_1 \cdot K_2$	$\log b_1 \cdot b_2$
2,3-Diamino-propionsäure-methylester · 2 HCl ^a	4,86	8,33	—	8,42	6,16	12,42	10,16	8,82	6,56
2,3-Diamino-propionsäure · 1 HCl ^b	6,76	9,34	1,59	11,64	7,36	14,78	10,50	11,88	7,60
Äthylendiamin · 2 HCl ^c	7,20	9,81	—	10,35	4,18	13,97	7,80	10,59	4,42

Für die 1:3-Komplexe gelten die folgenden $\log K_3$ -Werte:

a) $\log K_3$ für Zn: 4,86 Co: 2,13 Ni: 3,96 b) $\log K_3$ für Ni: 3,53 c) $\log K_3$ Zn: 2,13 Co: 2,56 Ni 4,18.

Den hohen Basizitätskonstanten des Äthylendiamins entsprechen hohe „overall“-Stabilitätskonstanten und relativ geringe physiologische Bindungskonstanten. Die „overall“-Stabilitätskonstanten des viel weniger basischen 2,3-Diamino-propionsäure-methylesters liegen dagegen etwa 2 log-Einheiten tiefer als die „overall“-Konstanten des Äthylendiamins, umgekehrt liegen die physiologischen Bindungskonstanten um denselben Betrag höher. Die 2,3-Diamino-propionsäure dagegen hat trotz geringerer Basizität höhere Stabilitätskonstanten und auch höhere physiologische Bindungskonstanten als das Äthylendiamin. Eine Erklärung hierfür bietet Albert¹¹, der für den 2,3-Diamino-propionsäure-Kupferkomplex zwei Formen vorgeschlagen hat, die in einem pH-abhängigen Gleichgewicht stehen, welches stark zugunsten der Diamin-form verschoben ist:



Albert¹¹ hat zwar ein ähnliches Gleichgewicht für Nickel, Zink und Kobalt nicht in Betracht gezogen. Aus unseren Befunden (s. Abb. 1a

¹¹ A. Albert, Biochem. J. 50, 690 [1952].

und b) geht hervor, daß bei den Komplexen der Diamino-propionsäure der $\bar{n}$ -Wert = 1* bei pH-Werten erreicht wird, die um 0,7–0,9 pH-Einheiten niedriger liegen als bei den Komplexen des Methylesters, obwohl dieser weniger basisch ist. ($\bar{n} = 1$ wird bei den Komplexen der Diamino-propionsäure bei einem Äquivalent verbrauchter Lauge, bei den Komplexen des Methylesters dagegen bei 1,5 Äquivalenten Lauge erreicht.) Daraus folgt, daß bei identischen pH-Werten die Diaminopropionsäure einen höheren Komplexbildungsgrad aufweist als ihr Methylester. Demnach ist auch für Zink, Kobalt und Nickel im pH-Gebiet unter 5 das Vorliegen der α -Aminosäureform anzunehmen. Würden sich 2.3-Diamino-propionsäure und ihr Methylester komplexchemisch gleich verhalten, so müßte die Komplexbildung des weniger basischen Methylesters bei tieferen pH-Werten beginnen. Die Möglichkeit, im sauren pH-Bereich einen fünf-gliedrigen Chelatring zwischen Carboxyl- und α -Aminogruppe auszubilden, begünstigt die Abspaltung des Protons an der α -Aminogruppe. Die ermittelte „overall“-Konstante stellt also eine Mischkonstante aus α -Aminosäureform und Äthylendiaminform dar.

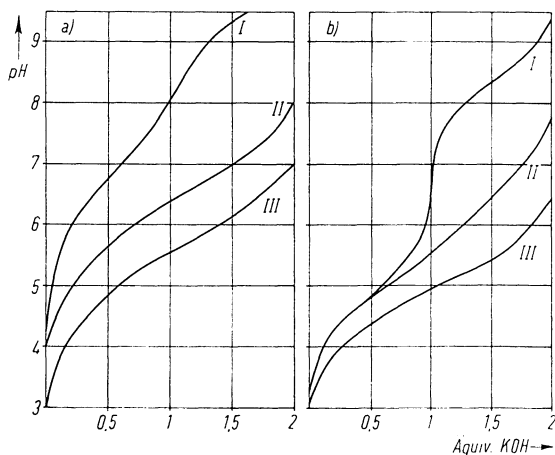


Abb. 1. Titrationskurven von DL-2.3-Diamino-propionsäure · HCl (a) und DL-2.3-Diamino-propionsäure-methylester · 2 HCl (b).

- I = Neutralisationskurve, 10^{-2} m.
 II = mit ZnCl_2 5×10^{-3} m, Säure 10^{-2} m.
 III = mit NiCl_2 5×10^{-3} m, Säure 10^{-2} m.

* Definitionsgemäß bedeutet $\bar{n}$ die durchschnittliche Anzahl Ligandmolekeln, welche an ein Metallion gebunden ist. Für einen 1:2-Komplex ist bei $\bar{n} = 1$ die Konzentration an 1:2-Komplex gleich der Konzentration an freien Metallionen und $\log K_1 \cdot K_2$ gegeben durch $-2 \log [\text{freier Ligand}]$, da die Komplexbildungsgleichung im Sinne des Massenwirkungsgesetzes folgende Form hat:

$$K_1 \cdot K_2 = \frac{[\text{1:2-Komplex}]}{[\text{freie Metallionen}][\text{freier Ligand}]^2}$$

Imidazolyl-(4)-glycin und sein Methylester lassen sich ebenfalls als Derivate des Äthylendiamins betrachten, wobei (siehe Formel I) ein Stickstoffatom der Diaminstruktur zugleich dem Imidazolring angehört. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titrationsen sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Basizitätskonstanten von 4-Aminomethyl-imidazol, 1,3-Diaminopropan und ihren Derivaten sowie Stabilitätskonstanten der Zink-, Kobalt(II)- und Nickel(II)-Komplexe. $\log K_1 \cdot K_2$ = „overall“-Konstante; $\log b_1 \cdot b_2$ = physiologische Bindungskonstante bei pH 7,2.

Substanz	Basizitätskonstanten			Stabilitätskonstanten					
	$\log K_{\alpha\text{-NH}_2}$	$\log K_{\text{Imidazol-N}=\text{N}=\text{bz.}\gamma\text{-NH}_2}$	$\log K_{\text{-COOH}}$	Zink		Nickel (II)		Kobalt (II)	
				$\log K_1 \cdot K_2$	$\log b_1 \cdot b_2$	$\log K_1 \cdot K_2$	$\log b_1 \cdot b_2$	$\log K_1 \cdot K_2$	$\log b_1 \cdot b_2$
Imidazolyl-(4)-glycin-methylester $\cdot 2\text{HCl}^a$	6,97	3,42	—	8,43	8,43	10,07	10,07	8,48	8,48
Imidazolyl-(4)-glycin $\cdot \text{HCl}$	9,01	4,55	1,88	9,80*	6,18*	11,72	8,10	9,82	6,2
4-Aminomethyl-imidazol $\cdot 2\text{HCl}^b$	9,45	4,47	—	8,54	4,04	11,12	6,62	—	—
2,4-Diaminobuttersäuremethylester $\cdot 2\text{HCl}$	6,23	8,74	—	7,08	4,08	9,38	6,3	—	—
2,4-Diaminobuttersäure $\cdot \text{HCl}$	8,31	10,25	1,87	12,25	3,93	16,10	7,78	12,56	4,24
1,3-Diaminopropan $\cdot 2\text{HCl}^c$	9,12	11,03	—	—	—	10,88	—	—	—

Soweit 1:3-Komplexe auftreten, gelten folgende Werte für $\log K_3$: a) $\log K_3 \text{ Ni}$: 2,12; b) $\log K_3 \text{ Ni}$: 2,90; c) $\log K_3 \text{ Ni}$: 2,02.

* Die früher (l. c.¹) von uns für Zink-Imidazolyl-glycin ermittelten vorläufigen Werte für $\log K_1 \cdot K_2$ und $\log b_1 \cdot b_2$ sind, wie dort (siehe l. c.¹, S. 128) bereits mitgeteilt und begründet, etwas zu hoch.

Danach liegen die Stabilitätskonstanten der Schwermetallkomplexe des Imidazolyl-(4)-glycins höher als die des 4-Aminomethyl-imidazols, obwohl die Basizitätskonstanten der Aminosäure niedriger liegen. Somit besteht Analogie zum Verhalten des Substanzpaares 2,3-Diaminopropionsäure/Äthylendiamin (s. Tab. 1). Aus den Titrationskurven läßt sich für das Imidazolyl-(4)-glycin eine Beteiligung der α -Aminosäureform nicht direkt entnehmen, ist aber wahrscheinlich, da die Komplexbildung im selben pH-Bereich beginnt wie beim Imidazolyl-(4)-glycin-methylester.

Die Möglichkeit, daß aus sterischen Gründen die Bildung des Chelat-5-Ringes bei den Derivaten des 4-Aminomethyl-imidazols behindert ist und daß auch beim Imidazolyl-(4)-glycin mit einem Komplexgleichgewicht gerechnet werden muß, ist bereits von uns erörtert worden¹. Die physiologischen Bindungskonstanten des Esters sind wegen der tieferen Basizitätskonstanten gegenüber den physiologischen Bindungskonstanten des Imidazolyl-(4)-glycins erhöht und mit den „overall“-Stabilitätskonstanten identisch. Imidazolylglycin-methylester besitzt daher gegenüber Zink, Kobalt und Nickel die höchste physiologische Bindungskonstante aller in der vorliegenden Arbeit untersuchten Liganden. Die um 4 log-Einheiten geringere physiologische Bindungskonstante des 4-Aminomethyl-imidazols wird durch die hohe Basizitätskonstante der Aminogruppe bedingt.

Bemerkenswert ist, daß die Derivate des 4-Aminomethyl-imidazols, welche einen Chelat-5-Ring ausbilden können, kleinere Stabilitätskonstanten besitzen als die zur Bildung von Chelat-6-Ringen befähigten Histaminabkömmlinge. Weder die höheren Basizitätskonstanten der Histaminderivate, noch das Vorhandensein aromatisch gebundenen Stickstoffs können diesen Befund erklären. Bei der Untersuchung des Nickelkomplexes von 4-Aminomethyl-imidazol fanden Holmes und Jones¹² ebenfalls geringere Stabilitätskonstanten (die Werte sind mit den unsrigen in Tab. 2 praktisch identisch) als beim Nickelkomplex des Histamins. Dagegen besitzt nach den gleichen Autoren¹² das zur Bildung von Chelat-5-Ringen befähigte 2-Aminomethyl-pyridin höheres Bindungsvermögen gegenüber Nickel(II), Kobalt(II) und Kupfer als das zur 6-Ring-Bildung befähigte 2-Aminoäthyl-pyridin. Die komplexchemische Ausnahmestellung der Imidazolderivate kehrt offenbar bei den Pyridinderivaten nicht wieder.

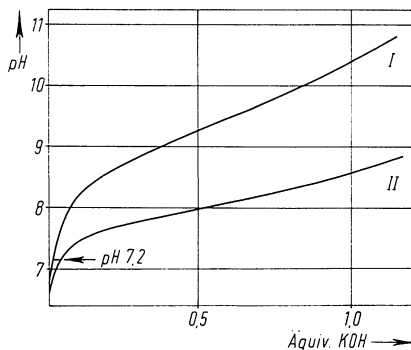
In der 2.4-Diamino-buttersäure und ihrem Ester liegen Derivate des 1.3-Diamino-propans (Formel II) vor. Das komplexchemische Verhalten dieser Verbindungen wird durch ihre hohe Basizität und die Möglichkeit zur Ausbildung von Chelat-6-Ringen bestimmt.

Sowohl die „overall“-Konstanten als auch die physiologischen Bindungskonstanten des Diamino-buttersäure-esters (Tab. 2) liegen tiefer als die entsprechenden Konstanten des Diamino-propionsäure-esters (Tab. 1). Denn die Höhe der „overall“-Konstanten wird jetzt in erster Linie von der geringeren Bildungstendenz des Chelat-6-Ringes bestimmt, welche den Einfluß der höheren Basizität überwiegt. Ein direkter Vergleich mit den Konstanten des 1.3-Diamino-propans ist nur für Nickel möglich, da Konstanten für Zink und Kobalt nicht ermittelt werden konnten, denn in beiden Fällen fiel trotz fünffachem Ligandüberschuß Metallhydroxyd aus.

¹² F. Holmes u. F. Jones, J. chem. Soc. [London] **1960**, 2398.

Die Berechnung der physiologischen Bindungskonstante aus der „overall“-Konstante des 1.3-Diamino-propan-Nickelkomplexes ergibt, daß bei pH 7,2 praktisch kein Bindungsvermögen vorhanden ist. Dieser Befund wird sofort verständlich, wenn man die Titrationskurve betrachtet (Abb. 2), die bei pH 7,2 mit Nickel fast keine Abweichung von der Neutralisationskurve zeigt.

Abb. 2. Titrationskurve von 1.3-Diamino-propan, 10^{-2} m. I = Neutralisationskurve; II = mit NiCl_2 $5 \cdot 10^{-3}$ m.



Vergleicht man das Metallbindungsvermögen der 2.4-Diaminobuttersäure (Tab. 2) mit den entsprechenden Werten der 2.3-Diaminopropionsäure (Tab. 1), so ergibt sich, daß Diaminobuttersäure höhere „overall“-Stabilitätskonstanten, jedoch niedrigere physiologische Bindungskonstanten besitzt. Für dieses Verhalten sind folgende Gründe maßgebend:

Die höhere Basizität der α -Aminogruppe macht die Diaminobuttersäure zur stärker komplexbildenden α -Aminosäure. Es kommt hinzu, daß die Diaminform hier einen weniger stabilen Chelat-6-Ring bildet, so daß auch deshalb die α -Aminosäureform stärker ins Gewicht fällt als bei der Diaminopropionsäure. Die Titrationskurven lassen deutlich erkennen, daß bei der Diaminobuttersäure in höherem Maße als bei der Diaminopropionsäure die α -Aminosäureform am Komplexgleichgewicht beteiligt ist. Die höheren „overall“-Stabilitätskonstanten der Diaminobuttersäure werden somit durch das erörterte Komplexgleichgewicht bedingt und nicht etwa durch eine größere Bildungstendenz des Chelat-6-Ringes.

Schlußfolgerungen

Die potentiometrische Untersuchung der Schwermetallkomplexe der in der vorliegenden Arbeit behandelten basischen Aminosäuren und der von ihnen abgeleiteten Ester zeigt somit in Übereinstimmung mit der komplexchemischen Erfahrung^{3,13} eine Abhängigkeit der Stabilitätskonstanten von den Basizitätskonstanten der chelatbildenden Stickstoffatome in dem Sinne, daß hohe Basizitätskonstanten hohe Stabilitätskonstanten bedingen. Neben der Basizität der Stickstoffatome ist das Gleichgewicht zwischen der α -Aminosäurestruktur und der Diaminstruktur der Komplexe ausschlaggebend für ihre Stabilität.

¹³ S. P. Datta u. B. R. Rabin, Biochem. biophysica Acta [Amsterdam] **19**, 572 [1956].

Obwohl die behandelten Diaminosäuren drei Donatorgruppen besitzen, ist eine dreizählige Struktur der Nickel- und Kobaltkomplexe im Falle der Diaminopropionsäure und des Imidazolyl-(4)-glycins in Übereinstimmung mit den von Schwarzenbach¹⁴ erörterten Strukturprinzipien ausgeschlossen. Eine dreizählige Komplexstruktur mit zwei Chelat-5-Ringen ist nach Schwarzenbach nur dann spannungsfrei möglich, wenn ein Donatoratom gleichzeitig Brückenatom ist. Für die Komplexe der Asparaginsäure mit Metallen der Koordinationszahl 6 haben Chaberek und Martell¹⁵ eine dreizählige Struktur angenommen, die eine Kombination von Chelat-5- und -6-Ring darstellt. Eine solche dreizählige Struktur kann für den Nickelkomplex der strukturell ähnlichen Diamino-buttersäure ebenfalls diskutiert werden. Es ist jedoch nicht möglich, aus den Titrationskurven die Beteiligung einer dreizähligen Struktur am Komplexgleichgewicht herzuleiten.

Zusammenfassung

Von 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diamino-buttersäure, Imidazolyl-(4)-glycin und ihren Methylestern wurden die Basizitätskonstanten sowie von den Zink-, Kobalt- und Nickelkomplexen die Stabilitätskonstanten durch potentiometrische Titration bestimmt und mit den entsprechenden Werten des Äthylendiamins und 1,3-Diaminopropan verglichen.

Die „overall“-Stabilitätskonstanten dieser Verbindungen sind am höchsten bei 2,4-Diamino-buttersäure ($\log K_1 \cdot K_2$ Zn = 12,25, Co = 12,6, Ni = 16,1), während die Werte für 2,3-Diamino-propionsäure etwa eine log-Einheit, diejenigen für Imidazolyl-(4)-glycin bis zu 4 log-Einheiten niedriger liegen. Die „overall“-Konstanten der Ester sind stets geringer als die entsprechenden Werte der freien Aminosäuren und der dazugehörigen Diamine.

Die physiologische Bindungskonstante (bezogen auf pH 7,2) ist am höchsten bei Imidazolyl-(4)-glycin-methylester ($\log b_1 b_2$ Zn = 8,43, Co = 8,48, Ni = 10,07), während die freien Aminosäuren in der Reihenfolge 2,3-Diamino-propionsäure, Imidazolyl-glycin, 2,4-Diamino-buttersäure abnehmende Werte zeigen.

Das komplexchemische Verhalten der Diaminosäuren wird durch ein pH-abhängiges Komplexgleichgewicht zwischen α -Aminosäureform und Diaminform erklärt.

Summary

The basicity constants of 2,3-diaminopropionic acid, 2,4-diaminobutyric acid, 4-imidazolyl-glycine and their methyl esters, and the stability constants of the zinc, cobalt and nickel complexes have been determined by potentiometric titration and compared with the corresponding values for ethylenediamine and 1,3-diaminopropane.

¹⁴ G. Schwarzenbach, *Analytic. Chem.* **32**, 6 [1960].

¹⁵ S. Chaberek u. A. E. Martell, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 6021 [1952].

The overall stability constants are highest for the 2,4-diaminobutyric acid compounds ($\log K_1 \cdot K_2$ Zn = 12.25, Co = 12.6, Ni = 16.1), while the values for 2,3-diaminopropionic acid are about one and the values for 4-imidazolyl-glycine up to 4 logarithmic units lower. The overall constants for the esters are always lower than those for the corresponding free amino acids and the related diamines.

The physiological binding constant (at pH 7.2) is highest for 4-imidazolyl-glycine-methyl-ester ($\log b_1 \cdot b_2$ Zn = 8.43, Co = 8.48, Ni = 10.07) while the free amino acids, in the order 2,3-diaminopropionic acid, imidazolyl-glycine, 2,4-diaminobutyric acid, have decreasing values.

The complexing properties of the diamino acids are explained by a pH-dependent equilibrium between α -amino acid and diamine forms.

Dr. Werner Schaeg, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Tübingen, Gmelinstr. 8.
