

329. K. Bodendorf: Beitrag zur Kenntnis der Inhibitor-Wirkungen.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 28. September 1933.)

Autoxydationen, Fluoreszenz-Erscheinungen und photochemische Reaktionen zeigen bei der Einwirkung gewisser reaktions-hemmender Fremdstoffe so weitgehende Übereinstimmungen, daß sehr enge Beziehungen in dem Grundablauf dieser Vorgänge angenommen werden müssen¹⁾. Es darf als gesichert gelten, daß als Träger dieser Reaktionen „angeregte“ Moleküle wirksam sind (was besonders für photochemische Reaktionen einleuchtet), die durch gewisse Fremdstoffe — Inhibitoren — desaktiviert und so dem normalen Reaktions-Ablauf entzogen werden können. In vielen Fällen wird nach Bäckström²⁾ die Inhibitor-Wirkung dadurch enorm gesteigert, daß mit dem Verlöschen angeregter Moleküle Reaktionsketten vorzeitig abgebrochen werden.

In neuester Zeit sind Beobachtungen bekannt geworden, die darauf hinweisen, daß möglicherweise auch im biologischen Geschehen Vorgänge ablaufen, die mit den vorher genannten in enger Beziehung stehen³⁾. G. Schwab, B. Rosenfeld und L. Rndolph⁴⁾ finden Hemmung der Katalase-Wirkung durch typische Inhibitoren, die wenigstens in großen Zügen mit den Wirkungen dieser Stoffe auf die oben genannten Reaktionen übereinstimmen. Möglicherweise sind auch andere Vorgänge, wie die Hemmung der Essigsäure-Gärung durch Chinon⁵⁾ und die Hemmung der aeroben enzymatischen Dehydrierung der Bernsteinsäure⁶⁾, gleichfalls auf eine solche Reaktionsketten abkürzende Inhibitor-Wirkung zurückzuführen. Wenn die angedeutete Möglichkeit sich an einem großen Beobachtungsmaterial als zutreffend erweisen sollte, so würde die Kenntnis rein chemischer Modell-Reaktionen auch für die Erkenntnis der Lebensvorgänge von Bedeutung sein. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß damit auch die Auffassung von der Wirkungsweise der Bio-katalysatoren eine Wandlung erfahren könnte, wie das bereits früher⁷⁾ angedeutet worden ist.

Eine Deutung des Mechanismus der Ketten-Unterbrechung ist an anderer Stelle⁸⁾ versucht worden. Danach sollen nur solche Stoffe Hemmungswirkung ausüben können, die befähigt sind, die Aktivierungs-Energie angeregter Substrat-Moleküle aufzunehmen, ohne diese wieder auf andere Substrat-Moleküle übertragen zu können. Die Frage, in welcher Weise die Desaktivierung angeregter Moleküle durch den Inhibitor erfolgt, ist bisher noch nicht in befriedigender Weise geklärt worden. E. Baur⁹⁾ vertritt eine Theorie, nach der die Wirkung auf einem reversiblen Reduktions-Oxydations-Vorgang beruht. Diese Auffassung erschien besonders für die typischen Inhibitoren (ein- und mehrwertige Phenole) plausibel¹⁰⁾.

¹⁾ F. Perrin, Journ. Physique Radium [6] **7**, 390 [1926]; Compt. rend. Acad. Sciences **182**, 929 [1926], **184**, 1121 [1927]; Journ. Chim. phys. **25**, 531 [1928]. — E. Baur, Ztschr. physikal. Chem. (B) **16**, 465 [1932]. — K. Weber, ebenda **15**, 18 [1932]; dort auch weitere Literatur.

²⁾ Transact. Faraday Soc. **24**, 601 [1928].

³⁾ vergl. auch Haber u. Willstätter, B. **64**, 2844 [1931]. ⁴⁾ B. **66**, 661 [1933].

⁵⁾ H. Wieland, Über den Verlauf der Oxydationsvorgänge [Stuttgart 1933], S. 34.

⁶⁾ ebenda, S. 38.

⁷⁾ Arch. Pharmaz., Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1933**, **1**, u. zw. S. 18.

⁸⁾ ebenda, S. 19.

⁹⁾ Helv. chim. Acta **1**, 186 [1918]; Ztschr. physikal. Chem. (B) **16**, 465 [1932].

¹⁰⁾ Auch von K. Ziegler, A. **504**, 162 [1933], u. zw. S. 170, ist kürzlich geäußert worden, daß die Inhibitoren wohl unter den Substanzen mit beweglichen Wasserstoffatomen zu suchen wären.

Nun hat kürzlich J. Eisenbrand¹¹⁾ gezeigt, daß bei der Fluorescenz-Löschung Phenol-äther in gleicher Weise wirksam sind wie Phenole. Hier kann von einem reversiblen Reduktions-Oxydations-Vorgang nicht mehr die Rede sein. Es erschien nun interessant, festzustellen, ob diese Wirkung der Phenol-äther auf die Erscheinung der Fluorescenz beschränkt ist, oder ob sie auch für Autoxydationen und photochemische Reaktionen gilt. Da dies, wie im folgenden gezeigt wird, tatsächlich der Fall ist, ergeben die Beobachtungen nicht allein eine Unterstützung der von Eisenbrand erbrachten Widerlegung der Baurischen Theorie, sondern sie sind auch dazu geeignet, die Annahme enger Beziehungen in dem Grundablauf der 3 Reaktionen weiter zu festigen.

Die Fig. 1 zeigt den Autoxydations-Verlauf von Benzaldehyd (1) und die Hemmungswirkung von Hydrochinon (2), Resorcin (3) und ihren Dimethyläthern (4 und 5), sowie die auffällige Unwirksamkeit der Diacetate (6 und 7)¹²⁾.

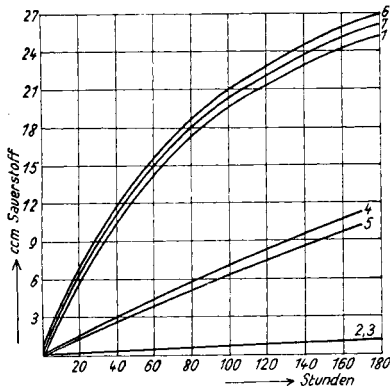


Fig. 1: Autoxydation von je 1 ccm Benzaldehyd (1) mit Zusätzen von je 0.1 % Hydrochinon (2), Resorcin (3), Hydrochinon-dimethyläther (4), Resorcin-dimethyläther (5), Hydrochinon-diacetat (6), Resorcin-diacetat (7).

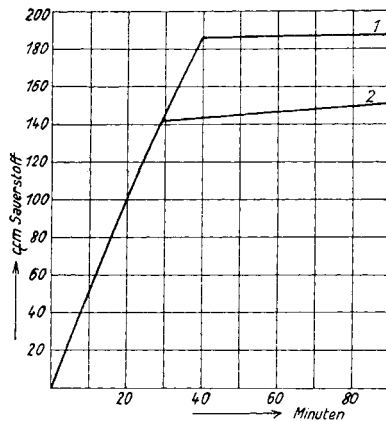


Fig. 2: Je 10 ccm Benzaldehyd mit Sauerstoff geschüttelt: 1) Zusatz von 0.1 % Hydrochinon. 2) Zusatz von 0.1 % Hydrochinon-dimethyläther. 0.1 % und 1 % Hydrochinon-diacetat (nicht eingezeichnet) sind wirkungslos.

Die sehr auffällige Wirkungslosigkeit der Phenol-acetate im Gegensatz zu den Äthern steht wieder in Übereinstimmung mit dem Befund von Eisenbrand¹³⁾, nach welchem auch bei der Fluorescenz-Löschung Acetylierung

¹¹⁾ Ztschr. physikal. Chem. (B) **22**, 145 [1933].

¹²⁾ Die Versuche wurden gleichzeitig mit dem gleichen, im Vakuum in Wasserstoff-Atmosphäre frisch destillierten Benzaldehyd so angesetzt, daß in Barometer-Röhren die Sauerstoff-Abnahme abgelesen wurde; das äußere Niveau der Sperrflüssigkeit (Wasser) wurde ständig nachreguliert, so daß der Innendruck praktisch konstant blieb.

¹³⁾ l. c., S. 160.

die Wirkung enorm herabsetzt, während Methylierung praktisch ohne Einfluß ist¹⁴⁾.

Das in Fig. 1 wiedergegebene Ergebnis wurde kontrolliert und bestätigt durch Versuche (Fig. 2), in welchen je 10 ccm Benzaldehyd mit Sauerstoff geschüttelt und nach einiger Zeit mit Zusätzen von Hydrochinon, Hydrochinon-dimethyläther und Hydrochinon-diacetat versehen wurden.

Diese Ergebnisse stehen offenbar in Zusammenhang mit Untersuchungen von H. Staudinger¹⁵⁾ über den Einfluß von Substituenten auf die Autoxydations-Geschwindigkeit aromatischer Aldehyde. Die Resultate sind in Tabelle I dargestellt (umgerechnet auf Benzaldehyd = 100).

Tabelle I.

Aldehyd	Autoxydierter Anteil
Benzaldehyd	100
<i>p</i> -Oxy-benzaldehyd	6.9
<i>o</i> -Methoxy-benzaldehyd	54.7
<i>p</i> -Methoxy-benzaldehyd	65.6
<i>m</i> -Methoxy-benzaldehyd	89.0
<i>p</i> -Acetoxy-benzaldehyd	100

Der Einfluß der Substituenten ist von Staudinger im Sinne einer Änderung der Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe gedeutet worden. Nach den Erfahrungen über den Einfluß von Hydrochinon und Resorcin und ihren *O*-Derivaten auf die Autoxydations-Geschwindigkeit von Benzaldehyd (vergl. Fig. 1) erscheint diese Deutung nicht mehr zwingend; es ist wohl anzunehmen, daß auch hier eine ganz entsprechende Inhibitor-Wirkung zur Geltung kommt, bei welcher die autoxydable Substanz selbst als Inhibitor wirkt (Phenol-Aldehyd stärkste Hemmung, Äther geringere Wirkung, Acetat unwirksam).

Gegenüber α -Terpinen, einem besonders stark autoxydablen Kohlenwasserstoff, erweisen sich Hydrochinon- und Resorcin-dimethyläther als ebenso wirkungslos wie die Acetate (Fig. 3). Das mag sich damit erklären, daß diese Substanz gegen Inhibitoren überhaupt weniger empfindlich ist als Benzaldehyd (vergl. auch die geringere Wirksamkeit von Resorcin und Hydrochinon).

Auch bei der photochemischen Zersetzung von Eiderscher Lösung

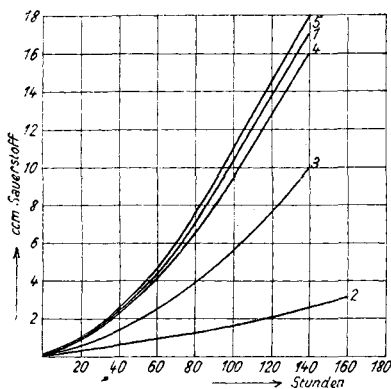


Fig. 3: Autoxydation von je 1 ccm α -Terpinen (1) mit Zusatz von je 0.1% Hydrochinon (2), Resorcin (3), Hydrochinon-dimethyläther (4), Resorcin-dimethyläther (5).

¹⁴⁾ Daß im übrigen Methoxylgruppen den Benzolkern in ähnlicher Weise beeinflussen wie freie Hydroxylgruppen, acetylierte Hydroxyle dagegen ohne erkennbare Wirkung sind, zeigt sich aus folgendem: gibt man zu einer Lösung von Chinon in Benzol oder Alkohol Hydrochinon- oder Resorcin-dimethyläther, so findet starke Farbvertiefung statt, während die Diacetate ohne Einfluß sind. ¹⁵⁾ B. 46, 3530 [1913].

wirkt Hydrochinon-dimethyläther deutlich hemmend; die Ergebnisse finden sich in Tabelle II.

Die Versuche wurden so ausgeführt, daß jedesmal 20 ccm 4-proz. Ammonium-oxalat-Lösung mit 10 ccm 5-proz. Sublimat-Lösung gemischt und in Quarzkölbchen von 100 ccm Inhalt belichtet wurden; es wurde immer gleichzeitig unter gleichen Bedingungen ein Versuch mit reiner Lösung und einer mit Zusatz belichtet. Das ausgeschiedene Kalomel wurde gewogen. Hydrochinon-dimethyläther lag in fein gepulvertem Zustand in Suspension vor; auf die Untersuchung von Hydrochinon-diacetat wurde verzichtet, da mit Verseifung gerechnet werden mußte.

Tabelle II.

Belichtungs-Bedingungen	mg Kalomel abgeschieden		
	ohne Zusatz	Zusatz von 0.1 % Hydrochinon	Zusatz von 0.1 % Hydrochinon-dimethyläther
30 Min. im Sonnenlicht	51.6	8.6	—
20 Min. Quarzlampe ¹⁶⁾	49.6	12.8	—
30 Min. im Sonnenlicht	45.4	—	17.6
20 Min. Quarzlampe ¹⁶⁾	44.0	—	28.2

330. H. F. Bondy: Die Anti-oxydantien des Kautschuk-Latex (I. Mittel.) (mitbearbeitet von G. G. Lauer).

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 25. September 1933.)

Theoretischer Teil.

A. Einleitung: Es ist von verschiedenen Forschern¹⁾ beobachtet worden, daß Roh-kautschuk, dem man die acetone-löslichen Bestandteile entzogen hat, viel leichter verdirbt als der Roh-kautschuk selber. Es ist sicher, daß dieses Verderben mit einer Autoxydation des Kautschuks einhergeht. Im hiesigen Laboratorium²⁾ wurde verschiedentlich festgestellt, daß Roh-kautschuk-Felle jahrelang an der Luft liegen können, ohne sich zu verändern. Dagegen ist ein nach Pummerer³⁾ gereinigter Kautschuk außerordentlich sauerstoff-empfindlich. Wenn solch ein gereinigter Kautschuk ein paar Tage an der Luft liegt, verliert er seine Elastizität, wird klebrig und brüchig und zerfließt schließlich vollkommen. Es muß also im natürlichen Kautschuk ein Stoff vorhanden sein, der die Autoxydation des Kohlenwasserstoffs verhindert oder zum mindesten sehr verlangsamt. Der Zweck dieser Arbeiten ist, diesen Stoff aufzufinden, ihn zu isolieren, womöglich seine Konstitution und seine Wirkungsweise aufzuklären.

¹⁶⁾ Als Lichtfilter diente ein von Eisenbrand (l. c., S. 146) beschriebenes Dunkelviolglas.

¹⁾ Dufraisse u. Drisch, *Rev. gén. Caoutchouc* 8, Nr. 71, 9—24 [1931], 9, Nr. 85 u. 86 [1932]; C. 1931, II 3278; *Kautschuk* 9, Nr. 6, 7, 8. — H. A. Bruson, *Ind. eng. Chem.* 19, 1187 [1927]. — Peachy, *Journ. chem. Soc. London* 31, 1103 [1913]. — Stevens, *Journ. Soc. chem. Ind.* 35, 874 [1916]. — Beadle u. Stevens, *Gummi-Ztg.* 27, 1907 [1913]. — Peachy u. Leon, *India Rubber Journ.* 54, 1850 [1918]. — C. Beadle u. Stevens, *Journ. Soc. chem. Ind.* 31, 1099. — K. Gottlob, *Gummi-Ztg.* 30, 303, 326 [1916] und andere mehr.

²⁾ H. Staudinger u. H. F. Bondy, *A.* 488, 147 [1931]. ³⁾ B 61 1528 [1928].