

2. Es wurden Kanalversuche mit grösseren Wasserquantitäten ausgeführt, welche zeigen, dass eine genügende Anreicherung am Adsorbens nur durch kräftige Bewegung der Flotte möglich ist.

3. Die Analyse einer Tangprobe ergab einen Goldgehalt von 0,17 mg auf 1000 g getrocknete Substanz, was einer Anreicherung am Fangkörper auf das tausendfache des umgebenden Meerwassers gleichkommt.

Zürich, Physikal.-chem. Laboratorium der Eidg. Techn.
Hochschule, Januar 1943.

47. Antikatalyse und Temperatur, Wechselhemmung und Selbsthemmung

von Emil Baur und H. Rüt.

(21. I. 43.)

1. Temperaturkoeffizient.

Katalysen im homogenen System betrachtet man zweckmässig als chemischen Nebenschluss. Der Umsatz setzt sich zusammen aus dem Grundumsatz im katalysatorfreien System plus dem Zuwachs, den der Katalyt hervorbringt. Da dieser zweite Summand den ersten gewöhnlich um viele Grössenordnungen übertrifft, kann man den ersten Summanden, den Grundumsatz, vernachlässigen. Man wird dann für die katalysierte Reaktion das gewöhnliche exponentielle Anwachsen der R.G. mit der Temperatur feststellen.

Auch die Antikatalyse im homogenen System ist als chemischer Nebenschluss anzusehen. Als Mass der Hemmung pflegt man aber das Zurückbleiben der gehemmten Reaktion in Prozenten der ungehemmten Reaktion anzugeben. Es entsteht die Frage, in welchem Masse der Quotient der Geschwindigkeiten

$$\frac{v_{\text{gehemmt}}}{v_{\text{ungehemmt}}}$$

von der Temperatur abhängig ist.

Wir drücken die Hemmkraft durch einen Koeffizienten β aus, der nach der Gleichung bestimmt wird:

$$\frac{v_{\text{gehemmt}}}{v_{\text{ungehemmt}}} = \frac{1}{1 + \beta (D)}$$

D ist die Konzentration des Hemmstoffes (= Desensitators = Depolarisators = Inhibitors). Die Gleichung kann als „Inhibitionsiso-

therme“ bezeichnet werden. Die Halbwertkonzentration (H.W.) bestimmt sich nach:

$$\beta \cdot D = 1.$$

β ist das Mass der Hemmkraft von D.

$$\frac{d\beta}{dt}$$

mag der Temperaturkoeffizient der Hemmkraft heissen.

Es ist nun anzunehmen, dass dieser Koeffizient von der Einheit nicht viel abweicht. Die Theorie gibt dafür folgenden Grund:

Die Hemmung ist Beförderung von Ladung von der Anode nach der Kathode der aktiven Substratmolekeln, bewirkt durch das Pendeln des Inhibitors, der als Redoxmittel Ladungen aufnehmen und abgeben kann. Die Hemmung wird für gegebene Konzentration D dem Angebot der Aktiven proportional sein, also ebenfalls exponentiell anwachsen. Bleibt nun der Proportionalitätsfaktor für wachsende Temperaturen etwa gleich, so wird

$$\frac{d\beta}{dt} \sim 1$$

herauskommen. Dies würde bedeuten, dass die Beweglichkeit der Depolarisatormolekeln, genauer ihre Bereitschaft zum Ladungsaustausch mit den Substrataktiven, von der Temperatur wenig beeinflusst wird. Dies wird man aber zu erwarten haben im Hinblick auf die Überzahl der Depolarisationsmolekeln.

Der Versuch hat die theoretische Erwartung bestätigt.

Als Untersuchungsobjekt diente uns die Hemmung der Hydrochinon-Oxydation durch p-Aminobenzoessäure bei Temperaturen zwischen 10° und 40°. Wegen der Versuchsumstände sei verwiesen auf unsere frühere Mitteilung „über die inhibitorische Wirkung der Sulfonamide“¹⁾. Die ungehemmte Hydrochinon-Oxydation hat einen normalen Temperaturkoeffizienten zwischen 1,6 bis 2 für je 10°. Mit der Halbwert-Konzentration von 29×10^{-4} Mol/L Aminobenzoessäure finden wir bei 20° die Anfangsgeschwindigkeiten v der Tabelle 1.

Tabelle 1.

Vergleich der Anfangsgeschwindigkeiten gehemmter und ungehemmter Oxydation.

Temperatur	10°		20°		30°		40°	
Inhibitor Konzentration	29×10^{-5}	0	29×10^{-5}	0	29×10^{-5}	0	29×10^{-5}	0
Zeit Minuten								
10	0,18	0,40	0,38	0,75	0,80	1,48	1,20	2,16
20	0,64	1,35	1,17	2,30	2,20	4,28	3,45	6,60
30	1,08	2,30	1,98	4,00	3,32	6,50	—	—

¹⁾ E. Baur und H. Rief, Helv. 25, 523 (1942).

Die Substratkonzentration der Inaktiven S_i ist festgegeben; der Sauerstoffdruck ist festgegeben und bleibt konstant. Dann ist die Zerfallsgeschwindigkeit für die Aktiven S_a :

$$v = k_3 \cdot S_a$$

Im Stationärzustand muss die Gleichung gelten:

$$k_1 \cdot S_i = k_4 \cdot S_a \cdot D + k_2 \cdot S_a + k_3 \cdot S_a$$

$$k_1 \cdot S_i = S_a (k_4 \cdot D + k_2 + k_3)$$

Die spontane Desaktivierung k_2 (ohne D) kann ausser Betracht bleiben, weil ohne Einfluss auf die Form der Schlussformel. Für S_a erhält man den Ausdruck:

$$\frac{k_1 \cdot S_i}{k_4 \cdot D + k_3} = S_a$$

Nach Einsetzen von $v = k_3 \cdot S_a$ folgt:

$$v = k_3 \frac{k_1 \cdot S_i}{k_4 \cdot D + k_3} = \frac{k_1 \cdot S_i}{\frac{k_4}{k_3} \cdot D + 1}$$

Für festgegebenes S_i wird:

$$v = \frac{\alpha}{1 + \beta \cdot D}$$

Nach Teilung durch die ungehemmte Anfangsgeschwindigkeit $v_0 = \alpha$ kommt schliesslich

$$\frac{v}{\text{in Prozenten der ungehemmten Geschwindigkeit}} = \frac{1}{1 + \beta \cdot D}$$

2. Wechselhemmung.

Wenn das Substrat einer Antikatalyse selber ein Redoxmittel ist und wenn, wie es der häufigste Fall ist, die Oxydation desselben gemessen wird, so sollte die Hemmung, die ein zugesetztes Redoxmittel hervorbringt, eine wechselweise sein. D. h.: nimmt man den Inhibitor im Überschuss und das Substrat im Unterschuss, so vertauschen beide ihre Rollen. Was vorher Inhibitor war, wird jetzt Substrat, und was vorher Substrat war, wird jetzt Inhibitor. Die Theorie verlangt Gegenseitigkeit der Reaktionshemmung durch Substrat und Inhibitor.

Dass eine solche Wechselhemmung besteht, ist von *E. Baur* und *M. Obrecht*¹⁾ an der Wechselwirkung von Adrenalin und Ascorbinsäure nachgewiesen worden, desgleichen an den Systemen

Substrat	Inhibitor
Cu_2Cl_2	FeCl_3
FeCl_2	CuSO_4

Auch bei der Oxydation von Cystein, die eine Kupfer- oder Eisenkatalyse ist, kamen *E. Baur* und *H. Preis*²⁾ zu der Folgerung, dass

¹⁾ Z. physikal. Ch. [B] 41, 167 (1938).

²⁾ Ebenda [B] 32, 65 (1936).

man annehmen müsse, die Kupferkatalyse werde durch Eisensalz, die Eisenkatalyse durch Kupfersalz gehemmt.

Es war wichtig, für die von der Theorie geforderte, sehr belangreiche Wechselhemmung weitere Beispiele beizubringen. Hydrochinon, selbst einer der wirksamsten Inhibitoren, schien als Substrat besonders geeignet, die Wechselwirkung offenbar zu machen. Zwar die Systeme, die in unserer Abhandlung über die Sulfonamide¹⁾ mit Hydrochinon als Substrat behandelt worden waren, konnten zu der in Frage stehenden Umkehrung nicht gebraucht werden, weil die Sulfonamide gegen Sauerstoff zu beständig sind, dagegen war die Reziprozität unzweideutig zu erweisen in den Systemen Hydrochinon-Sulfit, Metol-Hydrochinon, Benzaldehyd-Hydrochinon.

Die Hemmung der Sulfitoxydation durch Hydrochinon ist von *Reinders* und *Dingemann*²⁾ gemessen worden. Wir haben deren Messungen nach der β -Formel berechnet und gute Übereinstimmung gefunden, wie die Tabelle 2 zeigt.

Tabelle 2.
Nach *Reinders* und *Dingemann*.
Substrat: Sulfit; Inhibitor: Hydrochinon.

D Mol/L	v% beobachtet	v% berechnet	β
0	100	100	1,8 × 10 ⁴
5 × 10 ⁻⁶	10	10	
5 × 10 ⁻⁵	1,3	1,1	
2,5 × 10 ⁻⁴	0,37	0,24	
H.W. = 5,5 × 10 ⁻⁷		50	

0,1% Hydrochinon verzögert den Sulfitumsatz um 90%.

Für die reziproke Antikatalyse, die Verzögerung der Hydrochinon-Oxydation durch Sulfit, fanden wir nach eigenen Versuchen die Zahlenwerte der Tabelle 3.

Tabelle 3.
Substrat: Hydrochinon; Inhibitor: Sulfit.

D Mol/L	v% beobachtet	v% berechnet	β
0	100	100	30
5 × 10 ⁻⁵	95	87	
1 × 10 ⁻⁴	80	77	
1 × 10 ⁻³	25	25	
2 × 10 ⁻³	18	14	
H.W. = 3,3 × 10 ⁻⁴		50	

¹⁾ Helv. 25, 523 (1942).

²⁾ R. 53, 231, 239 (1924).

Die Grössenordnung der Inhibition des Hydrochinons durch Sulfit ist allerdings um drei Grössenordnungen geringer als der umgekehrte Effekt, was jedoch gerade interessant ist.

Die Hemmung der Oxydation von Benzaldehyd durch Hydrochinon, unter verschiedenen Bedingungen von verschiedenen Autoren untersucht, das klassische Beispiel der Inhibition, liefert in hochverdünnter wässriger Lösung nach *Wieland* und *Richter*¹⁾ eine völlige Blockierung der Benzaldehyd-Oxydation durch 5×10^{-4} Mol/L Hydrochinon. Für die Umkehrung, die Oxydationshemmung von Hydrochinon durch Benzaldehyd, fanden wir²⁾ bei teilweise schlechter Reproduzierbarkeit eine Halbwertkonstante (H.W.) von $2,3 \times 10^{-4}$ Mol/L Benzaldehyd.

Besonders interessant ist es, dass, wie wir fanden, die Wechselhemmung auch vorkommt bei zwei Stoffen, die sich chemisch sehr nahe stehen. Hydrochinon und Metol (= p-Methylamino-phenolsulfat) hemmen sich gegenseitig. Metol hemmt die Oxydation von Hydrochinon deutlich bei einer Konzentration von 1×10^{-4} Mol/L. In höherer Dosis bleibt die Wirkung hinter der Forderung der β -Formel zurück. *M. Obrecht*³⁾ hat ein Gleiches für die Inhibition von Adrenalin durch Metol beobachtet. Zweifellos trägt Verbrauch des Metols durch Oxydation die Schuld. Will man die Umkehrung machen, so muss man der zu raschen Oxydation des Metols steuern, was durch einen Phosphatpuffer auf der sauren Seite ($p_H = 6,6$) zu bewirken ist. Unter diesen Umständen erhielten wir die Hemmungswerte der Tabelle 4.

Tabelle 4.

Substrat: Metol; Inhibitor: Hydrochinon.

D Mol/L	v% beobachtet	v% berechnet	β
0	100	100	6
1×10^{-4}	89	89	
1×10^{-3}	68	64	
H.W. = 2×10^{-3}		50	

β -Formel erfüllt, aber Hemmungskraft schwach, H.W. = 2×10^{-3} , um drei Grössenordnungen geringer als im System der Tabelle 2.

Es ist an Streptokokken und Süswassereralgen⁴⁾ festgestellt worden, dass die Sulfonamide den Wuchsstoff H', der nach *Rich. Kuhn*⁵⁾

¹⁾ A. 486, 226 (1931).

²⁾ Daten in der Diss. von *H. Rüf*.

³⁾ Z. physikal. Ch. [B] 41, 167 (1938).

⁴⁾ *D. D. Woods*, Brit. J. exptl. Path. 21, 74 (1940). — *Sten Wiedling*, Botaniska Notiser (1941), S. 373; Science 94, 389 (1941); Naturwiss. 29, 455 (1941).

⁵⁾ B. 74, 1605 (1941).

p-Amidobenzoessäure ist, ausser Kraft setzen. Dieser Effekt ist vorherzusehen, wenn angenommen werden darf, dass für die Sulfonamide, zu denen ja auch p-Amidobenzoessäure gehört, dieselbe Wechselhemmung besteht, die in den vorstehend behandelten Fällen bei starker Dissymmetrie nachgewiesen wurde. Da der Wuchsstoff p-Amidobenzoessäure etwa 100mal wirksamer ist als die Heilstoffe¹⁾, so brauchte man, um ihn zu neutralisieren, 100 bis 1000mal grössere Konzentrationen der Therapeutica. Ähnlich liegen die Verhältnisse im System Hydrochinon-Sulfit nach Tabelle 2 und 3, quantitativ etwa in Übereinstimmung mit den einschlägigen biologischen Erfahrungen.

3. Selbsthemmung.

Sehr wirksame Inhibition kann auch durch ein Isomeres des Substrates ausgeübt werden. So fanden wir die Hydrochinon-Oxydation schon durch die geringsten Spuren von Resorcin hemmbar, vergleiche die Tabelle 5.

Tabelle 5.

Substrat: Hydrochinon; Inhibitor: Resorcin.

$D \times 10^{-5}$ Mol/L	v% beobachtet	v% berechnet	β
10	100	97	7
50	68	68	
100	64	59	
200	46,5	42	
H.W. = 143		50	

Es liegt daher nahe, anzunehmen, dass es auch eine Selbsthemmung gibt. Die Theorie sieht diesen Effekt voraus, worauf schon früher hingewiesen wurde²⁾. Denn, wenn das Substrat Redox-Eigenschaften hat, so können seine Inaktiven den Aktiven die anti-katalytische, einsinnige Zirkularreaktion aufzwingen, die von der Theorie *Baur's* behauptet wird³⁾.

Der experimentelle Nachweis der Selbsthemmung ist nicht ganz leicht.

Wenn eine Selbsthemmung existiert, so sollte sie aus der Umsatz-Zeit-Kurve der zu untersuchenden Reaktion ablesbar sein. Nehmen wir als Beispiel die Oxydation des Hydrochinons, inhibitorfrei, unter denselben Bedingungen wie bisher.

Für O_2 konstant, erhalten wir:

$$v = k_1 \cdot (HCh)$$

¹⁾ Vgl. die Tabelle bei *E. Baur* und *H. Rüf*, *Helv.* **25**, 525 (1942).

²⁾ *E. Baur* und *M. Obrecht*, *Z. physikal. Ch.* [B] **41**, 174 (1938).

³⁾ *Z. physikal. Ch.* [B] **41**, 179 (1938); *Helv.* **24**, 787 (1941).

Ist (HCh) genügend gross, so wird am Anfang mit Annäherung gesetzt werden können:

$$v = k_0$$

Der Sauerstoff-Verbrauch geht linear nach nullter Reaktionsordnung, wie beobachtet.

Später geht k_0 allmählich in k_1 über. Unterliegt nun k_0 der Selbsthemmung, wie angenommen, so müssen wegen der Abnahme der Selbsthemmung für abnehmendes (HCh), die Kurvenneigungen, vergleiche die schematische Figur 2, wachsen.

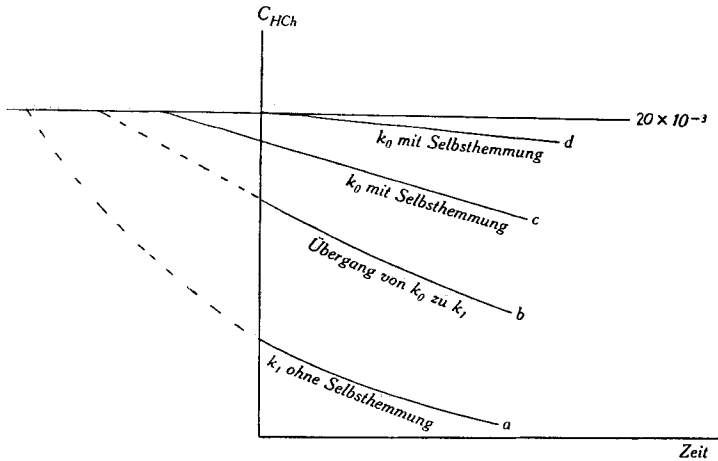


Fig. 2.

Die Abnahme der Selbsthemmung sollte der Gleichung gehorchen

$$v(1 + \beta D) = v_0$$

Anfangsgeschwindigkeit mit Selbsthemmung. Experimentell	=	Anfangsgeschwindigkeit ohne Selbsthemmung. Extrapoliert
---	---	---

Zur Extrapolation benutzen wir so niedrige Konzentrationen von (HCh), dass wir experimentell die erste Ordnung finden

$$v = k_1 (\text{HCh})$$

Wir können dann annehmen, dass die Selbsthemmung unmerklich geworden ist. Werden nun die (HCh) des linearen Gebietes (auf Figur 2) in die k_1 -Gleichung eingesetzt, so folgen gerechnete v_{Anfang} , die ohne Selbsthemmung hätten gefunden werden müssen. Es wird gewissermassen die niedere Kurve auf Figur 2 nach rückwärts extrapoliert. Hieraus ist v_0 z. B. für (HCh) = 20×10^{-3} ohne Selbsthemmung zu gewinnen. Diese Werte sind mit den entsprechenden v_{Anfang} -Werten mit Selbsthemmung zu vergleichen. Man versucht, aus den so bestimmten Verhältnissen der Anfangsgeschwindigkeiten ein β zu gewinnen. Folgendes ist das Ergebnis:

Die Oxydationsgeschwindigkeit wird im Intervall von 2×10^{-3} bis 20×10^{-3} Mol/L (HCh) gemessen. Bei noch kleinerem (HCh) sind die Reaktionsgeschwindigkeiten nicht mehr genügend genau feststellbar. Es wird aus dem niedersten Ansatz (HCh = 2×10^{-3}) k_1 abgeleitet und damit werden die inhibitorfreien Soll-Geschwindigkeiten gewonnen für

$$(\text{HCh}) = 2 \times 10^{-3}; 4 \times 10^{-3}; 10 \times 10^{-3}; 20 \times 10^{-3}$$

Der Quotient

$$v = \frac{v_{\text{gemessen}}}{v_{\text{aus } k_1 \text{ berechnet}}}$$

hat die Bedeutung der prozentischen Selbsthemmung. Die folgende Tabelle 6 enthält nach Überspringung der Zwischenrechnungen die einander zuzuordnenden (HCh)- und v -Werte. In der dritten Spalte stehen v -Werte, gerechnet nach der Inhibitionsformel

$$v = \frac{1}{1 + \beta(D)}$$

Tabelle 6.

Konzentration (HCh) 10^{-3} Mol/L	Selbsthemmung in $v\%$	Selbsthemmung v in % gerechnet mit $\beta = 50$
20	50	50
10	57	67
4	64	83
2	100	91

Die Übereinstimmung ist mässig, aber kaum besser zu erwarten, mit Rücksicht auf die Übersetzung der Unsicherheiten der Messung durch die Umstände der Berechnung.

Dies berücksichtigt, glauben wir immerhin gezeigt zu haben, dass eine Selbsthemmung tatsächlich beobachtet werden kann, und dass sie mit der Fremdhemmung im Einklang steht.

Einzelheiten und Literatur-Nachweise bitten wir in der E.T.H.-Dissertation von *H. Rüf* „Experimentelle Beiträge zur Theorie der Antikatalyse“, Zürich 1943, einsehen zu wollen.

Phys.-chem. Labor. der Eidg. Techn. Hochschule
Januar 1943.