

Die Innenelektrode kann direkt oder über einen Seriendensator mit dem Innenleiter des Steckers verbunden werden. Die Zell-Leerkapazität kann durch die Eintauchtiefe des Innenleiters verändert werden und beträgt 0,3 pF. Thermostatierung, Umwälzung und Titrandzugabe erfolgen wie für die in I beschriebene Zelle. Das Messgefäß wird oben mit einem Gummi, durch den Tauchzelle und Dosimeterkapillare führen, abgeschlossen.

Herrn Prof. GÜNTARD sind wir für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse zu Dank verpflichtet. Die Arbeit wurde aus *Krediten zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung des Eidg. Volkswirtschaftsdepartementes* (Projekt Nr. 572) und Mitteln des *Schweiz. Nationalfonds* unterstützt, was hier bestens verdankt sei.

#### SUMMARY

It is shown that with a heterodyne beat apparatus a continuous measurement of the dielectric constant can be made. An electrode arrangement, suitable for measurements in small quantities of solution (1 ml) is described. The corrections that have to be applied are given. Examples illustrate the accuracy that can be obtained for measurements of the dielectric constant and increment, and for dielectric titrations.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

### 43. Prooxydative Wirkung von Äthylendiamin-tetraessigsäure<sup>1)</sup> und anderen Chelatbildnern auf metallkatalysierte Oxydationen

von E. Tanner, W. Schuler und R. Meier

(13. I. 59)

In unseren Laboratorien hat E. TANNER<sup>2)</sup> die Autoxydation chemisch verschiedener Substrate, die durch Metallzugabe ausgelöste oder katalysierte Oxydation verschiedener Substrate, sowie die Wirkung bestimmter Chelatbildner auf diese Autoxydationen bzw. Metallkatalysen untersucht und gezeigt, dass sich je nach Art, Menge und Mengenverhältnis von Substrat, Metall, Chelatbildner und Milieustoff überraschend verschiedenartige Resultate ergeben.

Bei Autoxydationen spielen die Art und besonders die Konzentration der Pufferlösung bei konstantem pH eine bestimmende Rolle. Auch die Wirkung von Chelatbildnern auf Autoxydationen ist, ausser von ihrer Konzentration im Verhältnis zum Substrat, von der Art und Konzentration der Pufferlösung abhängig.

Bei der durch verschiedene zugesetzte Metalle ausgelösten oder katalysierten Oxydation verschiedener Substrate wurden, bei sonst konstanten Reaktionsbedingungen, allein durch Änderung der Pufferkonzentration oder, bei deren Konstanz,

<sup>1)</sup> = E.D.T.A.; als Dinatriumsalz-Dihydrat = Komplexon III (SIEGFRIED).

<sup>2)</sup> E. TANNER, Die Differenzierung der Metallwirkung bei der metallkatalysierten Oxydation verschiedener Typen autoxydabler Verbindungen und die Spezifität von Hemmwirkungen. (Aus d. Forschungslaboratorien der CIBA, Basel.) Diss. Bern 1958.

durch Variation der Substratkonzentration, ganz unerwartete Änderungen der Wirkungsart und Stärke sowie der Wirksamkeitsreihenfolge der Metalle beobachtet. Diese lassen sich mit Hilfe der bisher bekannten chemischen und physikochemischen Eigenschaften weder der Metalle noch der Substrate oder der Milieustoffe erklären. Es muss vielmehr angenommen werden, dass die katalytische Aktivität durch eine bestimmte physikalisch-chemische Situation bedingt ist, an der alle Reaktionsteilnehmer als unabhängige Variablen in bisher nicht genügend bekannter Art beteiligt sind.

Kommt zu dem Oxydationssystem, bestehend aus Milieustoffen, Substrat und katalysierendem Metall, noch ein Chelatbildner, der entweder als Inhibitor metallkatalysierter Reaktionen bekannt ist, wie z. B. Äthylendiamin-tetraessigsäure, oder mit dessen Hemmwirkung wegen seiner Komplexbildungsfähigkeit gerechnet werden kann, so wird die Zahl der möglichen Kombinationen noch um eine Variable vermehrt. Der Zusatz verschiedener solcher Hemmkörper zu Oxydationssystemen mit verschiedenen Substraten sowie verschiedenen Metallen hat gezeigt, dass jedes dieser Systeme auf den Zusatz jedes dieser Hemmkörper hinsichtlich Wirksamkeitsreihenfolge und Stärke individuell verschieden anspricht, immerhin fast durchweg im Sinne einer Hemmung, d. h. einer Antioxydationswirkung. Bei einigen der geprüften Oxydationssysteme dagegen wurde mit bestimmten Chelatbildnern überraschenderweise ein inverser Effekt beobachtet, im Sinne einer prooxydativen Wirkung. Darüber soll im folgenden berichtet werden.

**Methodik.** – Die  $O_2$ -Aufnahme wurde zeitlich fortlaufend manometrisch in WARBURG-Gefässen mit Doppelanhang bestimmt. Das Hauptgefäss enthielt 1,6 ml Substratlösung in m./2 Phosphatpufferlösung (SÖRENSEN), pH 7,0, in aus Glas bidestilliertem Wasser. Der eine Anhang enthielt 0,2 ml Metall(chlorid) in bidestilliertem Wasser, der andere Anhang 0,2 ml Pufferlösung mit Zusatz (Chelatbildner). Autoxydationsversuche wurden in WARBURG-Gefässen mit einem Anhang durchgeführt. Ges.Fl.-Vol. 2,0 ml. Gas: Luft. Temp. 37°. Temperatenausgleich 20'. Versuchsdauer 3 Std.

Die Endkonzentrationen im Hauptgefäss waren in allen Versuchen: Substrat m./200, Metall m./2000 und Komplexbildner m./100 und m./1000. Die Reaktionsteilnehmer wurden genau  $\frac{1}{2}$  Std. vor Versuchsbeginn frisch gelöst, um immer einheitliche Verhältnisse besonders bei stärker autoxydablen Substanzen zu gewährleisten. Die Metalle wurden in Form ihrer Chloridsalze verwendet.

Jeder Versuchsansatz umfasste in Pufferlösung:

1. Substrat allein (Autoxydation).
2. Substrat + Metall (Metallkatalyse).
3. Substrat + Chelatbildner (Autoxydationshemmung oder -Aktivierung).
4. Substrat + Metall + Chelatbildner (Metallkatalysen-Hemmung oder -Aktivierung).

und als Kontrollen:

- Chelatbildner allein
- Chelatbildner + Metall
- Pufferlösung allein (Temperatur + Barometer).

**I. Aktivierung metallkatalysierter Oxydationen durch E.D.T.A. und andere Chelatbildner.** – Von mehreren untersuchten metallkatalytischen Oxydationssystemen mit verschiedenen Substraten und verschiedenen Metallen werden nur solche erwähnt, bei welchen eine prooxydative Wirkung bestimmter Chelatbildner festgestellt werden konnte: Ascorbinsäure/ $Fe^{2+}$ , Adrenalin(bihydrogentartrat)/ $Cu^{2+}$  und Hydrochinon/ $Mn^{2+}$ . Unter zahlreichen untersuchten Chelatbildnern erwiesen sich in einem der genannten Systeme als prooxydativ wirksam: E.D.T.A., Zitronen-

säure, Phenanthrolin, Thioharnstoff, Tenox P.G.<sup>®3)</sup> und Nor-dihydro-guajaretinsäure<sup>4)</sup>.

1. *Das Ascorbinsäure/Fe<sup>••</sup>-Oxydationssystem* (Tab. IA). Ascorbinsäure (m./200) zeigt unter unseren Versuchsbedingungen starke Autoxydation (226  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ ). Zusatz von Fe<sup>••</sup> (m./2000) (oder etwas weniger gut Fe<sup>•••</sup>) katalysiert diese Autoxydation auf 310  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , also um 84  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ . Diese durch das Metall bedingte Katalyse dient als Vergleichswert für Versuche mit Chelatbildnern.

*E.D.T.A.* (m./100) beeinflusst die Autoxydation der Ascorbinsäure nicht. Dagegen katalysiert E.D.T.A. (m./100) eindeutig und stark die eisenkatalysierte Ascorbinsäureoxydation, die ohne Komplexon + 84  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , mit Komplexon + 314  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$  beträgt. Auch in einer Endkonzentration von m./1000 E.D.T.A. ist diese Katalyse mit + 240  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$  noch deutlich vorhanden..

*Zitronensäure* (m./100) hemmt die Autoxydation der Ascorbinsäure etwas, verstärkt aber die eisenkatalysierte Ascorbinsäureoxydation deutlich um + 226  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ . m./1000 Zitronensäure hemmt die Autoxydation der Ascorbinsäure ebenso stark wie m./100 Zitronensäure. Mit Fe<sup>••</sup> wird diese Hemmung nur aufgehoben, und die Ascorbinsäure/Fe<sup>••</sup>-Katalyse ist mit und ohne m./1000 Zitronensäure die gleiche.

*Phenanthrolin* (m./100) katalysiert die Autoxydation der Ascorbinsäure hauptsächlich in den ersten Std. und beeinflusst die Metallkatalyse der Ascorbinsäure nur im Sinne der Autoxydationskatalyse. m./1000 Phenanthrolin katalysiert die Autoxydation der Ascorbinsäure etwa wie m./100 Phenanthrolin und verstärkt auffallenderweise in dieser Verdünnung die Ascorbinsäure/Eisenkatalyse um + 172  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$  deutlich.

2. *Das l-Adrenalin(hydrogentartrat)/Cu<sup>••</sup>-Oxydationssystem* (Tab. IB). Unter den Bedingungen unserer Versuche zeigt l-Adrenalin(hydrogentartrat) (m./200) nur eine geringe Autoxydation (50  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ ). Diese wird durch m./2000 Cu<sup>••</sup> stark auf 355  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , also um + 305  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , katalysiert.

*Thioharnstoff* (m./100) hemmt zwar die Autoxydation von l-Adrenalin etwas auf 37  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , katalysiert andererseits die Adrenalin-Cu<sup>••</sup>-Katalyse stark, um + 558  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ . m./1000 Thioharnstoff ist nicht mehr wirksam.

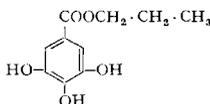
3. *Das Hydrochinon/Mn<sup>••</sup>-Oxydationssystem* (Tab. IC). Die Autoxydation von Hydrochinon (m./200) ist unter unseren Versuchsbedingungen sehr gering (20  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , Mn<sup>••</sup> (m./2000) katalysiert diese Autoxydation stark auf 200  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ , also um + 180  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ .

*Tenox P.G.<sup>®</sup>* (m./100) katalysiert die Autoxydation von Hydrochinon stark (um 178  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ ), besonders stark aber die metallkatalysierte Oxydation, um + 402 statt + 180  $\mu\text{l O}_2$ . Auch Tenox P.G. m./1000 katalysiert noch etwas die Autoxydation, deutlich aber die metallkatalysierte Oxydation von Hydrochinon um + 264 statt + 180  $\mu\text{l O}_2$ .

*Nor-dihydro-guajaretinsäure* (m./100) katalysiert die Autoxydation von Hydrochinon nicht, die Mn<sup>••</sup>-katalysierte Reaktion jedoch stark (+ 336 statt + 180  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ ). Nor-dihydro-guajaretinsäure m./1000 ist katalytisch unwirksam.

*Thioharnstoff* (m./100) katalysiert etwas die Autoxydation von Hydrochinon (34 statt 20  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ ), katalysiert aber die Mn<sup>••</sup>-katalysierte Oxydation stark (um + 296 statt + 180  $\mu\text{l O}_2/3^{\text{h}}$ ). Thioharnstoff m./1000 katalysiert nicht mehr.

3) n-Propylgallat der EASTMAN-KODAK COMPANY



4) 1,3-Di-(3',4'-dihydroxyphenyl)-2-methyl-butan

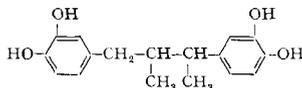


Tabelle I. Aktivierung metallkatalysierter Oxydationen durch Chelatbildner

Substrat	Metall	Zugesetzter Chelatbildner Endkonzentr.	$\mu\text{l O}_2$ Phosphatpuffer m./2 pH 7			x-faches d. Metall- katal. 3h
			1 h	2 h	3 h	
A Ascorbin- säure m./200	Fe <sup>2+</sup> m./2000					
	-	-	72	152	226	
	+	-	123 + 51	234 + 82	310 + 84	-
	-	E.D.T.A. m./100	70	149	226	
	+	„ m./100	326 + 256	480 + 331	540 + 314	3,7
	-	„ m./1000	54	119	199	
	+	„ m./1000	298 + 244	404 + 285	440 + 241	2,9
	-	Zitronensäure m./100	62	121	180	
	+	„ m./100	154 + 92	308 + 187	406 + 226	2,7
	-	„ m./1000	59	120	178	
	+	„ m./1000	114 + 55	232 + 112	308 (= Asc.Säure/Fe <sup>2+</sup> - Katalyse)	
	-	Phenanthrol. m./100	198	236	245	
	+	„ m./100	204 ± 0	232 ± 0	246 ± 0	-
	-	„ m./1000	204	243	252	
+	„ m./1000	264 + 60	386 + 143	424 + 172	2,0	
B Adre- nalin (saures Tartrat) m./200	Cu <sup>2+</sup> m./2000					
	-	-	23	36	50	
	+	-	148 + 125	268 + 232	355 + 305	-
	-	Thioharnst. m./100	20	29	37	
+	„ m./100	176 + 156	409 + 380	595 + 558	1,8	
C Hydro- chinon m./200	Mn <sup>2+</sup> m./2000					
	-	-	14	18	20	
	+	-	82 + 68	142 + 124	200 + 180	-
	-	Tenox P. G. m./100	72	137	198	
	+	„ m./100	224 + 152	426 + 289	600 + 402	2,2
	-	„ m./1000	21	32	37	
	+	„ m./1000	143 + 122	229 + 197	301 + 264	1,5
	-	Nor-dihydro- guaret.-säure m./100	10	16	19	
	+	„ m./100	131 + 121	244 + 228	355 + 336	1,9
	-	„ m./1000	9	14	19	
	+	„ m./1000	79 + 70	143 + 129	200 + 181	-
	-	Thioharnst. m./100	24	29	34	
+	„ m./100	136 + 112	241 + 212	330 + 296	1,6	
-	„ m./1000	14	20	24		
+	„ m./1000	86 + 72	157 + 137	226 + 202	-	

**II. Aktivierung der Autoxydation bestimmter Substrate durch Chelatbildner.** – Bei der Besprechung der aktivierenden Wirkung von Chelatbildnern auf metallkatalysierte Substratoxydationen wurde bereits auch die Wirkung dieser Chelatbildner auf die Autoxydation der Substrate erwähnt und berücksichtigt. Einige Chelatbildner verstärkten nicht nur die Metallkatalyse, sondern auch die Autoxydation bestimmter Substrate. Da sich noch andere Chelatbildner fanden, welche die Autoxydation anderer Substrate stark katalysieren, rechtfertigt sich eine Zusammenstellung und Besprechung aller autoxydierenden Substrate, deren Autoxydation von Chelatbildnern katalysiert wird (Tab. II).

Tabelle II. Durch Chelatbildner aktivierte Autoxydationen

Substrat m./200	Zugesetzter Chelatbildner	Endk.	$\mu\text{l O}_2$			x-faches d. Aut- oxydat. 3 h
			1 h	2 h	3 h	
Linolsäure	–	–*)	6	7	10	
Linolsäure	Phenanthrol.	m./100*)	44 + 38	126 + 119	173 + 163	17
Hydrochinon	–	–	14	18	20	
Hydrochinon	Tenox P. G.	m./100	72 + 58	137 + 119	198 + 178	10
Glycerinald.	–	–	22	29	40	
Glycerinald.	Nepresol	m./100	126 + 104	171 + 142	198 + 158	5
Adrenalin**)	–	–	23	36	50	
Adrenalin**)	Cystein	m./100	51 + 28	89 + 53	118 + 68	2,4
Hydrochinon	–	–	14	18	20	
Hydrochinon	Thioharnst.	m./100	24 + 10	29 + 11	34 + 14	1,7
Ascorbinsäure	–	–	72	152	226	
Ascorbinsäure	Phenanthrol.	m./100	198 + 126	236 + 84	245 + 19	
Ascorbinsäure	Phenanthrol.	m./1000	204 + 132 (2,8x)	243 + 91 (1,6x)	252 + 26	1,1x

\*) In m./15 Phosphatpufferlösung pH 7 mit 0,25% Tween 20 als Lösungsvermittler; alle anderen Versuche in m./2 Phosphatpuffer, pH 7.  
\*\*) Als saures Tartrat.

Am stärksten wird die an sich sehr schwache *Linolsäureautoxydation* in m./15 Phosphatpufferlösung pH 7 (+0,25% Tween 20) durch *Phenanthrolin* katalysiert. Damit wird Linolsäure unter den gleichen Versuchsbedingungen nicht nur, wie wir früher festgestellt haben, durch bestimmte Corticosteroide – besonders durch Cortison<sup>5)</sup> – und durch Verbindungen mit der gleichen Seitenkette wie Cortison – z. B.  $\alpha$ -Hydroxyacetophenon<sup>6)</sup> – oder durch Hydroxyaceton<sup>7)</sup> selbst katalysiert, sondern, wenn auch schwächer, durch ein ganz anderes Ringskelett.

Die an sich geringe Autoxydation von *Hydrochinon* wird durch *Tenox P. G.*<sup>®</sup> stark katalysiert.

Die Autoxydation von *Glycerinaldehyd* in starker Phosphatpufferlösung hat WIND<sup>8)</sup> gefunden und gezeigt, dass diese durch Komplexbildner gehemmt wird. Er hat daraus geschlossen, dass diese Autoxydation als durch Schwermetalle bedingt aufgefasst werden muss. Es ist nun auf-

<sup>5)</sup> W. SCHULER & R. MEIER, Z. physiol. Chem. **302**, 236 (1955).

<sup>6)</sup> W. SCHULER & R. MEIER; Experientia **14**, 288 (1958).

<sup>7)</sup> W. SCHULER & R. MEIER; Helv. physiol. Acta **15**, 279 (1957).

<sup>8)</sup> F. WIND, Bioch. Z. **159**, 58 (1925).

fallend, dass ein bestimmtes Phtalazinderivat, *Nepresol*<sup>® 9)</sup>, die Autoxydation von Glycerinaldehyd etwa auf den fünffachen Sauerstoffverbrauchswert zu steigern vermag.

Die Autoxydation von *l-Adrenalin* (als Hydrogentartrat) wird durch Cystein um das 2,4fache, die Autoxydation von *Hydrochinon* durch *Thioharnstoff* 1,7fach katalysiert (während Thioharnstoff die Autoxydation von Adrenalin eher schwach hemmt und Cystein die von Hydrochinon bei gleichen Konzentrationsverhältnissen nicht beeinflusst).

Die Katalyse der an sich starken Autoxydation der *Ascorbinsäure* durch *Phenanthrolin* ist insofern erwähnenswert, als diese besonders in den ersten Std. erfolgt, also besonders die Geschwindigkeit der Autoxydation katalysiert wird und auch noch m./1000 Phenanthrolin gleich stark wirkt wie m./100.

Alle Chelatbildner, welche die Autoxydationen katalysieren, müssen in Konzentration von m./100 zugegeben werden und sind in der Konzentration von m./1000 katalytisch nicht mehr wirksam, ausgenommen Phenanthrolin auf die Ascorbinsäure-Autoxydationsgeschwindigkeit.

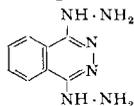
### Diskussion

Die vorliegenden Befunde zeigen, dass bestimmte Chelatbildner, von denen die meisten als ausgesprochene Hemmer metallkatalysierter Oxydationen bekannt sind, auch die Fähigkeit besitzen, einige solcher Oxydationen zu katalysieren.

Äthylendiamin-tetraessigsäure (E.D.T.A., Komplexon III) ist wohl der bekannteste Metallkomplexbildner und wurde bisher so gut wie ausschliesslich als Hemmstoff metallkatalysierter Oxydationen verwendet; dessen Hemmwirkung gilt als starker Hinweis auf eine metallkatalysierte Oxydation, dessen fehlende Hemmwirkung spricht sehr gegen eine Metallbeteiligung an der Oxydation. Auch in den Untersuchungen von TANNER<sup>2)</sup> hat sich E.D.T.A. bei 5 von 6 der geprüften metallkatalysierten Oxydationssysteme als Hemmstoff erwiesen und zwar bei den Systemen Glycerinaldehyd/ $\text{NaVO}_3^-$ , Noradrenalin/ $\text{NaVO}_3^-$ , *l*-Adrenalin/ $\text{Cu}^{++}$ , Hydrochinon/ $\text{Mn}^{++}$  und Linolsäure/ $\text{Co}^{++}$ , in allen Fällen in Konzentrationen bis zu m./2000–m./5000. Die Fe-katalysierte Ascorbinsäureoxydation stellt die einzige bisher gefundene Ausnahme dar, in der E.D.T.A. nicht nur nicht hemmt, sondern deutlich fördert. Dafür spricht auch der Befund von UDENFRIEND *et al.*<sup>10)</sup>, dass die Oxydation aromatischer Verbindungen mittels Ascorbinsäure und  $\text{Fe}^{++}$  durch E.D.T.A. gesteigert wird. Andererseits finden WATTS & WONG<sup>11)</sup> in ihrer Versuchsanordnung auf Filtrierpapier in Luft bei pH 5,6, dass E.D.T.A. die Autoxydation der Ascorbinsäure beschleunige, in Anwesenheit von  $\text{Cu}^{++}$  die Ascorbinsäureoxydation aber hemme. Wir konnten mit m./100 E.D.T.A. und m./200 Ascorbinsäure unter unseren Versuchsbedingungen keinen fördernden Effekt auf die Ascorbinsäure-Autoxydation feststellen und auch keinen autoxydationsfördernden Effekt von m./100 E.D.T.A. auf andere autoxydierende Substrate.

E.D.T.A. ist aber nicht der einzige Metallchelatlbildner, welcher, als Hemmstoff metallkatalysierter Oxydationen bekannt, solche auch zu fördern vermag. Tenox P.G.<sup>®</sup> und Guajaretinsäure werden als Antioxydantien bezeichnet, auch Zitronensäure, obgleich sie häufiger als Synergist von Antioxydantien betrachtet wird. Thioharnstoff

<sup>9)</sup> Monohydrochlorid von 1,4-Dihydrazinophthalazin (CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel)



<sup>10)</sup> S. UDENFRIEND, C. T. CLARK, J. AXELROD & B. B. BRODIE, *J. biol. Chemistry* **208**, 731 (1954); B. B. BRODIE, J. AXELROD, P. A. SHORE & S. UDENFRIEND, *ibid.* **208**, 741 (1954).

<sup>11)</sup> B. M. WATTS & R. WONG, *Arch. Biochemistry* **30**, 110 (1951).

und Phenanthrolin sind typische Chelatbildner. Alle erwiesen sich in mehreren von TANNER<sup>2)</sup> untersuchten metallkatalysierten Oxydationssystemen als ausgesprochene Hemmstoffe. Sie alle sind aber auch fähig, bestimmte metallkatalysierte Oxydationen bestimmter Substrate zu fördern. Zitronensäure und Phenanthrolin fördern die gleiche metallkatalysierte Oxydation, die auch von E.D.T.A. gefördert wird, das Ascorbinsäure/Fe-Oxydationssystem; Thioharnstoff fördert zwei Oxydationssysteme mit verschiedenen Substraten und verschiedenen Metallen (Adrenalin/Cu<sup>++</sup> und Hydrochinon/Mn<sup>++</sup>) und Tenox P.G.<sup>®</sup> sowie Nor-dihydro-guajaretinsäure fördern beide das Hydrochinon/Mn<sup>++</sup>-System. Es ergibt sich daraus einerseits eine scheinbare Spezifität der katalytischen Wirkung dieser Chelatbildner, andererseits aber zeigt das Beispiel von Thioharnstoff, dass der gleiche Komplexbildner auch Systeme unterschiedlicher Substrate und Metalle katalysieren kann, und das Beispiel des Phenanthrolins, das nur in stärkerer Verdünnung und gleichzeitig die Autoxydation katalysiert, zeigt, dass noch andere Faktoren für diesen Effekt massgeblich sind.

Es scheint uns bemerkenswert, dass verschiedene dieser Chelatbildner und noch einige weitere, die *Autoxydation* bestimmter Substrate eindeutig zu katalysieren vermögen. Zu diesen Autoxydationskatalysen bedarf es (ausser für Ascorbinsäure/Phenanthrolin) einer molargleichen Menge Chelatbildner wie Substrat, was möglicherweise darauf hinweist, dass für diese Katalysen keine Spurenelemente massgeblich sind. Allerdings kann das Eindringen von Metallspuren mit dem Chelatbildner wohl nicht voll ausgeschlossen werden. Teils katalysiert jeder Chelatbildner die Autoxydation eines bestimmten Substrates (Nepresol<sup>®</sup>: Glyceraldehyd, Cystein: Adrenalinbitartrat, Thioharnstoff: Hydrochinon, Tenox P.G.<sup>®</sup>: Hydrochinon), teils der gleiche Chelatbildner verschiedene Substrate (Phenanthrolin: Linolsäure und Ascorbinsäure). Auch kann das gleiche Substrat von verschiedenen Chelatbildnern oxydativ katalysiert werden (Hydrochinon: Tenox P.G. und Thioharnstoff).

Die autoxydationskatalytische Wirkung von Chelatbildnern erstreckt sich daher nicht nur auf solche Substrate, bei denen sie bei Anwesenheit eines bestimmten Metalles eine Oxydationssteigerung bewirken, sondern auch auf andere Substrate (z.B. Phenanthrolin: Ascorbinsäure, aber auch Linolsäure). Die Autoxydationswirkung auf ein Substrat ist aber auch nicht Voraussetzung für eine Verstärkung der metallkatalysierten Oxydation dieses Substrates, denn von den meisten Chelatbildnern mit Autoxydationswirkung auf ein Substrat ist keine Verstärkung der durch ein Metall katalysierten Oxydation dieses Substrates bekannt, und Chelatbildner, welche die Metallkatalyse bestimmter Substrate verstärken, katalysieren die Autoxydation dieses Substrates meist nicht.

Somit zeigen diese Befunde, dass eine «prooxydative» Wirkung von «Antioxydantien» möglich ist und auf Grund bisher unbekannter Situationen in unerwarteter Weise auftreten kann. Die genaue physikalisch-chemische Charakterisierung dieser Situationen dürfte von besonderer Bedeutung sein.

#### *Zusammenfassung*

Die Wirkung verschiedener Chelatbildner, die meist als Hemmstoffe metallkatalysierter Oxydationen bekannt sind, wird bei einer Reihe metallkatalysierter Oxydationssysteme in Phosphatpuffer pH 7 anhand des O<sub>2</sub>-Verbrauches nach WARBURG untersucht.

Bei bestimmten Chelatbildnern wurde, ausser der üblichen Hemmwirkung auf die meisten der untersuchten metallkatalysierten Oxydationssysteme, eine Förderung einzelner Oxydationssysteme festgestellt.

Äthylendiamino-tetraessigsäure, Zitronensäure und Phenanthrolin fördern die  $\text{Fe}^{2+}$ -katalysierte Ascorbinsäureoxydation, Thioharnstoff fördert die Adrenalin/ $\text{Cu}^{2+}$ - sowie die Hydrochinon/ $\text{Mn}^{2+}$ -Oxydation, welche letztere auch von Tenox P.G.<sup>®</sup> und Nor-dihydro-guajaretinsäure gefördert wird.

Einige dieser Chelatbildner, Phenanthrolin, Tenox P.G.<sup>®</sup> und Thioharnstoff sowie ausserdem Nepresol<sup>®</sup> und Cystein katalysieren auch die *Autoxydation* bestimmter Substrate in Pufferlösung ohne Metallzusatz. Ihre Autoxydations-katalytische Wirkung erstreckt sich dabei nicht immer nur auf solche Substrate, bei denen sie bei Anwesenheit eines bestimmten Metalles eine Oxydationssteigerung hervorrufen, und ist nicht die Voraussetzung für eine Verstärkung der metallkatalysierten Oxydation. Die Oxydationssteigerung durch Chelatbildung ist deshalb an ganz bestimmte Situationen gebunden und muss als spezifischer, von der Hemmwirkung der Chelatbildner abtrennbarer Vorgang angesehen werden.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel  
Pharmazeutische Abteilung

#### 44. Untersuchungen in der Benztroplium-Reihe XI<sup>1)</sup>. Über den Einfluss von Alkylgruppen auf Spektrum und Basizität des Benztroplium-Kations

von Doris Meuche, W. Simon und E. Heilbronner

(23. I. 59)

Ausgedehnte spektroskopische Untersuchungen an alkylsubstituierten Azulenen<sup>2)</sup> zeigen, dass der Einfluss von Alkylgruppen auf die langwelligste Bande dieser Verbindungen von der Grösse und von dem Verzweigungsgrad des Alkylsubstituenten unabhängig ist. Diese Beobachtung ist innerhalb der bestehenden Theorien über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Absorptions-Spektrum in nicht alternierenden Verbindungen<sup>3)</sup> gleichbedeutend mit der Behauptung, dass der spektroskopisch beobachtbare, induktiv bedingte Effekt für alle untersuchten Alkylgruppen den gleichen Wert aufweist, und dass die Hyperkonjugation nur eine untergeordnete Rolle spielt.

<sup>1)</sup> Teil X: DORIS MEUCHE, T. GAUMANN & E. HEILBRONNER, *Helv.* **41**, 2230 (1958).

<sup>2)</sup> PL. A. PLATTNER, *Helv.* **24**, 283 E (1941), und nachfolgende Arbeiten der Reihe: «Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.»

<sup>3)</sup> C. A. COULSON, *Proc. Phys. Soc. (London)*, **A 65**, 933 (1952); H. C. LONGUET-HIGGINS & R. G. SOWDEN, *J. chem. Soc.* **1952**, 1404. Siehe auch: B. PULLMAN & (Mme) A. PULLMAN, *Les Théories Electroniques de la Chimie Organique*, Paris 1952.