

## LITERATURVERZEICHNIS

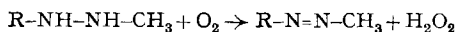
- [1] R. C. ELLINGSON & R. L. HENRY, J. Amer. chem. Soc. 71, 2798 (1949).  
 [2] W. J. SCHUT, H. I. X. MAGER & W. BERENDS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 80, 391 (1961); 82, 282 (1963).  
 [3] J. WEIYLARD, M. TISHLER & A. E. ERICKSON, J. Amer. chem. Soc. 66, 1957 (1944).  
 [4] K. PFISTER, A. P. SULLIVAN, J. WEIYLARD & M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. 73, 4955 (1951).

## 98. Metallionen-Katalyse bei der Autoxydation cytotostatischer Stoffe II

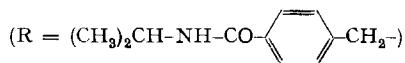
von H. Erlenmeyer, R. Zell, H. Brintzinger und B. Prijs

(21. III. 64)

Die Feststellung [1]<sup>1)</sup>, dass die zur Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> führende Autoxydation nicht nur der  $\alpha$ -Aminoketone, sondern auch des tumorhemmenden Hydrazinderivates I [2] durch Metallionen beeinflusst werden kann, führt zur Frage: Welche Metallionen sind



I



(1)

bei dieser Katalyse besonders wirksam und wie wird sie durch Zusatz verschiedener Liganden beeinflusst? Bei früheren Versuchen [1] mit der Verbindung I war die Cu<sup>2+</sup>-Katalyse der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Bildung untersucht und ihre Verstärkung durch *o*-Phenanthrolin ermittelt worden.

Die zur Abklärung dieser Fragen unternommenen Autoxydationsversuche wurden nunmehr in Quarzgefässen und unter Verwendung von in Quarzgefässen bidestilliertem Wasser durchgeführt<sup>2)</sup>: In einer 10<sup>-2</sup>M Lösung von I in 6 · 10<sup>-2</sup>M Phosphatpuffer (pH = 7,5) wurde jeweils die nach 20 Std. freigesetzte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Menge ermittelt. Dass auch bei Einhaltung dieser Bedingungen noch katalytische Effekte auftreten, die vermutlich Metallionen-Spuren zuzuschreiben sind, zeigen die folgenden Ergebnisse: Zusatz von 5 · 10<sup>-4</sup> bzw. 10<sup>-3</sup>M *o*-Phenanthrolin erhöht die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Freisetzung nach 20 Std. um einen Faktor von 4,3 bzw. 4,7 gegenüber dem Kontrollversuch, in welchem nach 20 Std. nur 12% der nach Reaktion 1 zu erwartenden H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Menge freigesetzt waren. Die in diesem Versuch offenbar durch Phenanthrolin aktivierten Metallionen-Spuren können durch die verwendeten Stoffe eingeschleppt worden sein<sup>3)</sup>.

Zusätze von Eisen-, Kupfer- bzw. Zinksulfat allein in Konzentrationen von 2 · 10<sup>-7</sup> verursachten keine Erhöhung der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Bildung gegenüber den Kontrollversuchen. Durch Zusätze von MnSO<sub>4</sub> (1 · 10<sup>-7</sup>, 2 · 10<sup>-7</sup> und 5 · 10<sup>-7</sup>M) werden hingegen

<sup>1)</sup> Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 878.

<sup>2)</sup> Auf diese Weise wurden nicht nur die bei den Versuchen in Glasgefässen wirksamen Spuren von Metallionen, sondern auch die im bisher verwendeten Ionenaustauscher-Wasser oder an den Polyäthylengefässen vorhandenen organischen Verunreinigungen weitgehend ausgeschaltet.

<sup>3)</sup> In den zur Herstellung des Phosphatpuffers verwendeten *pro analysi*-Reagenzien (MERCK) sind z. B. noch bis zu ca. 0,001% Eisen und andere Schwermetalle zu erwarten, was zu Konzentrationen von einigen 10<sup>-7</sup> mMol/ml im Reaktionsmilieu führen würde.

im verwendeten Phosphatpuffer (pH = 7,5) nahezu konzentrationsproportionale katalytische Steigerungen der nach 20 Std. gebildeten  $H_2O_2$ -Menge um 33%, 75% und 150% erzielt.  $Mn^{2+}$  als Sulfophthalocyaninkomplex [3] ( $1,2 \cdot 10^{-7}$  und  $5,8 \cdot 10^{-7} M$ ) ergab Steigerungen um 75% bzw. 280%.

Festzuhalten ist, dass die gemessene  $H_2O_2$ -Menge kein Mass für den Umfang der Autoxydationsreaktion darstellt, da die  $H_2O_2$ -Menge eine Resultante aus Bildung und Zerfall darstellt und beide Prozesse durch Metallionen – je nach Art und Konzentration unterschiedlich – beeinflusst werden. Andererseits bleibt auch noch ungewiss, von welchen messbaren Grössen man vermuten kann, dass sie der cytotostatischen Wirkung parallel gehen.

Die durch diese Ergebnisse nahegelegte Annahme, dass die Autoxydationskatalyse über Metallionenkomplexe der Hydrazinverbindung I vor sich geht, führt zur Frage nach den Stabilitätskonstanten der Komplexe solcher Hydrazinderivate.

Sowohl in Lösung [4] wie als Festkörper [5] sind Komplexe des  $H_2N-NH_2$  mehrfach untersucht und als einzähnig befunden worden<sup>4)</sup>. Auch bei den vorliegenden Versuchen gibt die Wirksamkeit des tetragonal-planaren Mn-Sulfophthalocyanins einen Hinweis, dass das Hydrazinderivat I nur eine Haftstelle des Mangans in Anspruch nimmt. Aus der Literatur [4] lässt sich entnehmen, dass die Stabilität von Komplexen des Hydrazins – mit derjenigen der entsprechenden Amminkomplexe vergleichbar – z. B. für  $Zn^{2+}$  im Bereich von  $K_1 = 10^{3,4}$  bis  $10^{3,4}$  liegt. Eigene UV-spektrophotometrische und potentiometrische Messungen mit dem vorliegenden disubstituierten Hydrazinderivat ergaben, dass die Stabilitätskonstanten der Komplexe mit  $Mn^{2+}$  und  $Zn^{2+}$  offenbar kleiner sind als  $10^2$ , was wohl in der Hauptsache mit der gegenüber Hydrazin ( $pK_a = 8,0$  [4]) stark verringerten Basizität des Hydrazinderivats I, für das wir  $pK_a = 6,7$  fanden, zusammenhängen dürfte. Mit der geringen Komplexbildungstendenz mag auch die geringe Geschwindigkeit der sich über mehrere Tage erstreckenden Reaktion zusammenhängen.

Abschliessend sei noch auf die möglichen Mechanismen solcher Autoxydationskatalysen kurz eingegangen. Aus der zuletzt von FALLAB [6] zusammengestellten Literatur lässt sich entnehmen, dass neben einem Zweitakt-Mechanismus, bei welchem in einem Schritt Elektronen-Übertragung vom Substrat auf das Metallion und in einem zweiten die Reoxydation des Metallions durch  $O_2$  erfolgt, auch Mechanismen denkbar sind, welche über ternäre Substrat-Metallion-Sauerstoff-Komplexe führen. Die vorliegenden Daten erlauben noch keine Entscheidung zwischen diesen Mechanismen.

Der Firma HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG danken wir für die Überlassung von 1-Methyl-2-*p*-(isopropylcarbamoyl)-benzylhydrazin-hydrochlorid und Herrn Dr. K. BERNAUER für eine Probe von Mn-Sulfophthalocyanin.

#### SUMMARY

Further investigations of autoxidative  $H_2O_2$  formation with a disubstituted hydrazine derivative show that  $Mn^{2+}$  and its sulfophthalocyanine complex are exceptionally effective catalysts in this reaction.

Institut für anorganische Chemie  
Universität Basel

<sup>4)</sup> Die Festkörper haben hier offenbar die Struktur vielkerniger polymerer Netzwerke mit  $Me \cdots NH_2-H_2N \cdots Me$ -Brücken [5].

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ERLÉNMEYER, R. ZELL, H. BRINTZINGER & B. PRIJS, *Helv.* **47**, 792 (1964).  
 [2] K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Experientia* **19**, 132 (1963);  
 K. BERNEIS, M. KOFLER, W. BOLLAG, P. ZELLER, A. KAISER & A. LANGEMANN, *Helv.* **46**, 2157  
 (1963).  
 [3] Dissertation K. BERNAUER, Basel 1963; vgl. auch K. BERNAUER & S. FALLAB, *Helv.* **44**, 1287  
 (1961).  
 [4] G. SCHWARZENBACH & A. ZOBRIST, *Helv.* **35**, 1291 (1952); R. L. REBERTUS, H. A. LAITINEN &  
 J. C. BAILAR jun., *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 3051 (1953); S. ISHIBASHI, H. YOKOVAMA, K. TSU-  
 KAMOTO & T. SUZUKI, *Himeji Kogyo Daigaku Kenkyu Hokoku* **14**, 37 (1961); R. L. CANSEY &  
 R. M. MAZO, *Analyt. Chemistry* **34**, 1630 (1962).  
 [5] A. FERRARI, A. BRAIBANTI & A. M. LANFREDI, *Ann. Chim.* **48**, 1238 (1958); A. FERRARI,  
 A. BRAIBANTI & C. BIGLIARDI, *Z. Kristallogr.* **177**, 241 (1962); K. BRODERSEN, *Z. anorg.  
 allgem. Chem.* **290**, 241 (1957).  
 [6] S. FALLAB, *Z. naturwiss.-mediz. Grundlagenforschung* **7**, 333 (1963).

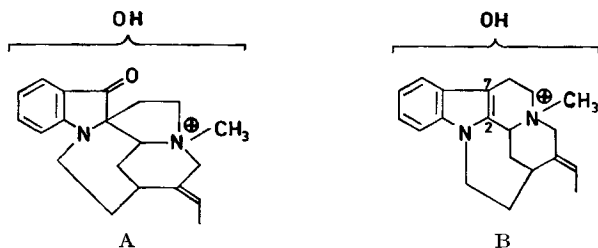
### 99. Die Strukturen von C-Fluorocurin, C-Mavacurin und Pleiocarpamin<sup>1)</sup>

57. Mitteilung über Curare-Alkaloide [1]<sup>2)</sup>

von M. Hesse, W. v. Philipsborn, D. Schumann, G. Spittler,  
 M. Spittler-Friedmann, W. I. Taylor, H. Schmid und P. Karrer

(24. II. 64)

C-Fluorocurin [2], C-Mavacurin [3] und C-Alkaloid Y [4] stellen in südamerikanischen *Strychnos*-Arten und Calebassen-Curare vorkommende monoquartäre C<sub>20</sub>-Alkaloide dar [5]. Für die zwei erstgenannten Alkaloide sind im Jahre 1955 auf Grund ihrer vielgestaltigen chemischen Umwandlungen, von Abbaureaktionen und biogenetischen Überlegungen die Strukturformeln A und B vorgeschlagen worden [6].



Diese Untersuchungen waren durch Materialmangel stark erschwert; von den Abbauprodukten z. B. konnte nur Acetaldehyd in klassischer Weise identifiziert werden. In den Formeln A und B mussten vor allem Natur und Stellung der Hydroxylgruppe offen gelassen werden. C-Alkaloid Y ist das 2,7-Dihydroxymavacurin [7]. Alle drei Calebassen-Alkaloide sind chemisch miteinander korreliert worden.

<sup>1)</sup> Teilweise vorgetragen: Oktober 1963 Göttingen, Februar 1964 Fribourg.

<sup>2)</sup> Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 910.