

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ERLÉNMEYER, H. BRINTZINGER, H. SIGEL & H. CH. CURTIUS, *Experientia* 21, 371 (1965).
 [2] H. BRINTZINGER & H. ERLÉNMEYER, *Helv.* 48, 826 (1965).
 [3] H. ERLÉNMEYER, H. SIGEL, H. CH. CURTIUS & P. ANDERS, *Helv.* 49, 19 (1965).
 [4] H. ERLÉNMEYER, U. MÜLLER & H. SIGEL, *Helv.* 49, 681 (1966).
 [5] H. DOBBIE, W. O. KERMAK & H. LEES, *Biochem. J.* 59, 240 (1955).
 [6] V. A. KARGIN, *Z. anorg. Chem.* 183, 77 (1929).
 [7] L. L. INGRAHAM, *Arch. Biochemistry Biophysics* 81, 309 (1959).
 [8] S. FALLAB & A. ZUBERBÜHLER, noch unveröffentlichte Ergebnisse; ANDREAS ZUBERBÜHLER, Dissertation Basel (1965).
 [9] L. MACHOLÁN, *Naturwissenschaften* 46, 357 (1959); A. N. RADHAKRISHNAN & A. MEISTER, *J. biol. Chemistry* 226, 559 (1957); vgl. auch [1] und [3].
 [10] M. T. BECK & S. GÖRÖG, *Acta chim. hung.* 20, 57 (1959).
 [11] C. K. JØRGENSEN, «Absorption Spectra and Chemical bonding in Complexes», Pergamon Press, Oxford 1964; L. E. ORGEL, «An Introduction to Transition-Metal Chemistry: Ligand-Field Theory», Methuen & Co Ltd., London 1961.
 [12] M. K. KIM & A. E. MARTELL, *Biochemistry* 3, 1169 (1964).
 [13] H. DOOBIE & W. O. KERMAK, *Biochem. J.* 59, 246 (1955).
 [14] K. BERNAUER & S. FALLAB, *Helv.* 44, 1287 (1961); I. SCHILLER, K. BERNAUER & S. FALLAB, *Experientia* 17, 540 (1961); K. BERNAUER & S. FALLAB, *Helv.* 45, 2487 (1962).
 [15] S. FALLAB & H. ERLÉNMEYER, *Experientia* 19, 374 (1963).
 [16] S. FALLAB, *Chimia* 15, 576 (1961).
 [17] S. FALLAB, *Z. naturw.-med. Grundlagenforsch.* 1, 333 (1963); 2, 220 (1965); J. H. BAXENDALE, *Advances in Catalysis* 4, 31 (1952); N. URI, *Chem. Rev.* 50, 375 (1952).
 [18] J. H. WANG, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 822 (1955); 77, 4715 (1955); R. C. JARNAGIN & J. H. WANG, *ibid.* 80, 786 (1958); 80, 6477 (1958); vgl. auch [10].
 [19] H. B. JONASSEN, R. B. LE BLANC, A. W. MEIBOHM & R. M. ROGAN, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 2430 (1950).
 [20] H. ERLÉNMEYER, R. ZELL, H. BRINTZINGER & B. PRIJS, *Helv.* 47, 792 (1964); A. C. EGERTON, A. J. EVERETT, G. J. MINKOFF, S. RUDRAKANCHANA & K. C. SALVOJA, *Analyt. chim. Acta* 10, 422 (1954).

78. Metallionen und H₂O₂. V¹⁾Über Struktur und Aktivität der den H₂O₂-Zerfall katalysierenden Cu²⁺-KomplexeIII¹⁾. Versuche zur Lösung von Strukturproblemen mit Hilfe der Katalyseeigenschaften

von H. Erlenmeyer, U. Müller und H. Sigel

(17. XI. 65)

In der vorhergehenden Mitteilung [1] wurde gezeigt, dass das Ausmass der Katalyse des H₂O₂-Zerfalls durch Cu²⁺-Komplexe wesentlich abhängt von der Zahl der «freien» Koordinationsstellen in diesen Komplexen²⁾. Die katalytische Aktivität ist bei Cu²⁺-1:1-Komplexen zweizähliger Liganden Cu(A-B) – d. h. bei Komplexen mit zwei freien Koordinationsstellen am Cu²⁺ – ausgeprägt und sinkt auf praktisch Null

¹⁾ Vorhergehende Mitteilung: [1].

²⁾ Innerhalb einer «Gruppe» (vgl. [1]) hängt die Aktivität noch von der Stellung des Liganden in der spektrochemischen Reihe ab.

bei den Komplexen vierzähliger Liganden $\text{Cu}(\text{A-B-C-D})$, in denen das Cu^{2+} keine freien Koordinationsstellen mehr aufweist.

Dieses «strukturspezifische» Verhalten der Cu^{2+} -Komplexe veranlasste uns, zu untersuchen, ob umgekehrt aus den katalytischen Eigenschaften eines Cu^{2+} -Komplexes Aussagen über die «Besetzungszahl» des Cu^{2+} zu gewinnen sind. Im Zusammenhang mit dieser Fragestellung berichten wir im folgenden über die katalytischen Eigenschaften³⁾ der Cu^{2+} -Komplexe einiger Liganden, die zum Teil als Modelle für das mehrzählige, antibiotisch wirksame, cyclische Decapeptid Polymyxin B [3] betrachtet werden können. Die bei der Untersuchung dieser Liganden erzielten Ergebnisse bestätigten die von uns ermittelte Korrelation zwischen katalytischer Aktivität und Zahl der freien Koordinationsstellen am Cu^{2+} bei dessen Komplexen. Gestützt auf diese Resultate zogen wir aus den Aktivitätswerten der Cu^{2+} -Komplexe des Polymyxins B [4] [5] Rückschlüsse auf die «Besetzungszahlen» des Cu^{2+} in diesen Komplexen.

Ergebnisse und Diskussion

1. *N,N'*-Diglycyläthylendiamin (I) und «Homologe» (II + III): Als Modell zur Abklärung unserer Frage nach einer direkten Korrelation zwischen katalytischer Aktivität und «Besetzungszahl» schienen uns die von FALLAB & ZUBERBÜHLER [6] auf ihre Komplexbildung untersuchten Liganden I–III, die wie Polypeptide Amid- und Aminogruppen als Haftstellen aufweisen, besonders geeignet.

Der Cu^{2+} -Komplex IIa von *N,N'*-Diglycyl-1,5-diaminopentan (II) katalysiert den H_2O_2 -Zerfall sehr stark (s. Fig. 1a) – die Geschwindigkeitskonstanten bei verschiedenen pH kommen in den Bereich der zweifach koordinierten Cu^{2+} -Komplexe zu liegen

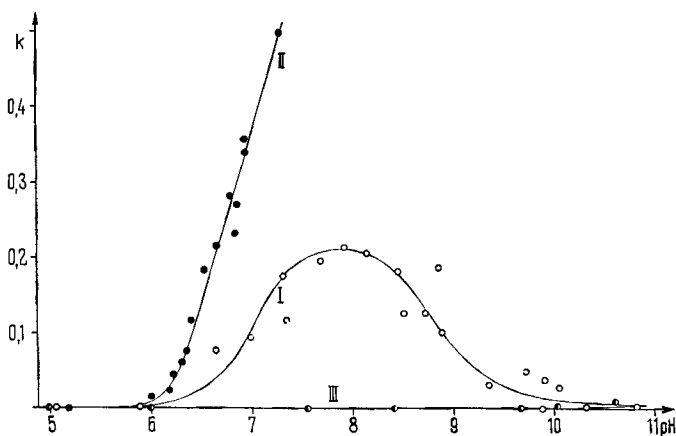


Fig. 1 a. Katalytische Aktivität von Cu^{2+} -Chelaten, bestimmt als Anfangsgeschwindigkeitskonstante k des H_2O_2 -Zerfalls, gemessen als Reaktion pseudo-erster Ordnung für H_2O_2 in Abhängigkeit vom pH. Chelat von *N,N'*-Diglycyläthylendiamin (I) (○); Chelat von *N,N'*-Diglycyl-1,5-diaminopentan (II) (●); Chelat von *N,N'*-Diglycyl-1,3-diaminopropan (III) (●)

³⁾ Als Mass für die katalytische Aktivität wurde wiederum die Anfangsgeschwindigkeitskonstante k des H_2O_2 -Zerfalls pseudo-erster Ordnung für H_2O_2 in Abhängigkeit vom pH gemessen; ebenfalls in Abhängigkeit vom pH wurde die Ausbildung der ternären Komplexe am Verlauf der Extinktion bei 360 nm verfolgt (vgl. [1] [2]). – Die HOO^- -Konzentration beträgt im gesamten untersuchten pH-Bereich immer das ca. 1,2fache der jeweiligen OH^- -Konzentration [1].

(vgl. Fig. 4 in [1]) –, wogegen der Cu^{2+} -Komplex IIIa des N,N'-Diglycyl-1,3-diaminopropan (III) inaktiv ist, ebenso wie die bisher untersuchten Cu^{2+} -Komplexe ohne freie Koordinationsstelle am Cu^{2+} .

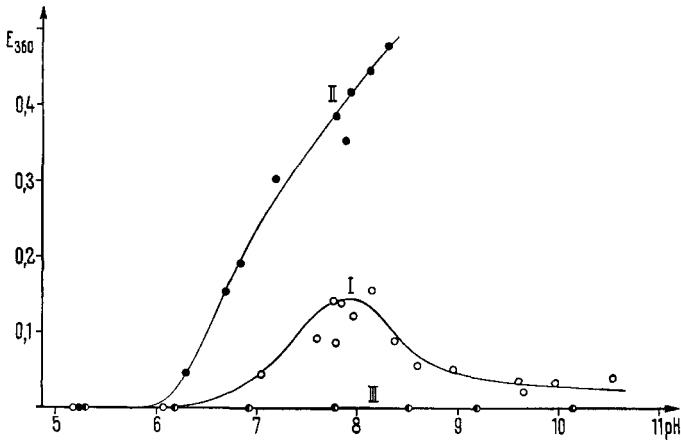
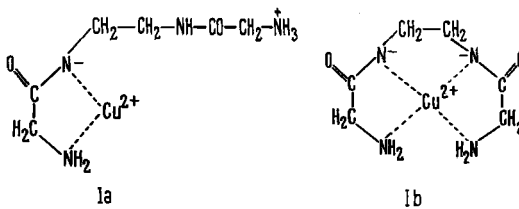


Fig. 1 b. Ausbildung ternärer Peroxokomplexe von Cu^{2+} -Chelaten in H_2O_2 -haltigem Milieu, gemessen an der Extinktionszunahme bei 360 nm in Abhängigkeit vom pH

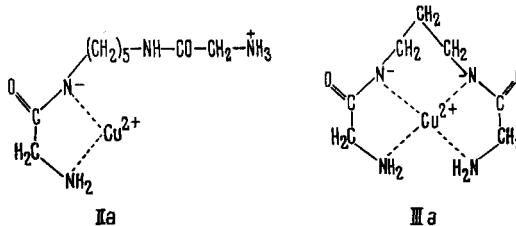
Chelat von N,N'-Diglycyl-diäthylendiamin (I) (○); Chelat von N,N'-Diglycyl-1,5-diaminopentan (II) (●); Chelat von N,N'-Diglycyl-1,3-diaminopropan (III) (●)

Beim Cu^{2+} -Komplex Ia von N,N'-Diglycyläthylendiamin (I) erreicht die Aktivität bei pH ca. 8 ein Maximum und sinkt dann bei pH ca. 10 wiederum auf praktisch Null ab; es ist anzunehmen, dass dabei ein am Cu^{2+} zweifach besetzter Komplex in einen vierfach koordinierten übergeht.

Diesem Befund entsprechen die von FALLAB & ZUBERBÜHLER [6] aus ihren Daten abgeleiteten Strukturen, wonach N,N'-Diglycyläthylendiamin (I) Cu^{2+} -Komplexe



Cu^{2+} -Komplexe von N,N'-Diglycyläthylendiamin (I)



Cu^{2+} -Komplex von N,N'-Diglycyl-1,5-diaminopentan (II)

Cu^{2+} -Komplex von N,N'-Diglycyl-1,3-diaminopropan (III)

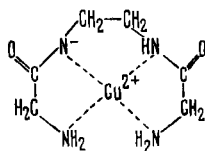
mit den «Besetzungszahlen» zwei oder vier ausbilden kann. Der primär ohne Deprotonierung der Amidgruppe gebildete Cu^{2+} -Komplex von I verliert bei pH 5,20 ein Amidproton unter Bildung von Ia; mit $\text{p}K_{\text{A}} = 6,51$ tritt das zweite Ammoniumproton und mit $\text{p}K_{\text{A}} = 8,21$ unter Bildung von Ib ein Proton der zweiten Amidgruppe aus.

Bei II verliert der primäre Komplex bei pH 5,49 unter Bildung von IIa ein Amidproton. Die zweite Ammoniumgruppe wird mit $\text{p}K_{\text{A}} = 7,47$ deprotoniert, koordiniert aber nach [6] wahrscheinlich nicht; erst nach Deprotonierung der zweiten Amidgruppe ($\text{p}K_{\text{A}} = 10,30$) wird ein Ib analoger Komplex gebildet [6].

Der Ligand III bildet bei pH 5,66 mit Cu^{2+} unter Besetzung von dessen vier Koordinationsstellen den Komplex IIIa; das zweite Ammonium- und ebenso das zweite Amid-Proton werden in einem Schritt mit $\text{p}K_{\text{A}(2\text{H})} = 11,33$ abgegeben [6].

Diese Angaben von FALLAB & ZUBERBÜHLER [6] erhärten die Deutung unserer Befunde, wonach z.B. der Komplex von N, N'-Diglycyl-1, 5-diaminopentan (II) im Bereich der Cu^{2+} -Komplexe mit zwei freien Koordinationsstellen aktiv ist, während der Komplex IIIa von N, N'-Diglycyl-1, 3-diaminopropan (III) – ohne freie Koordinationsstellen am Cu^{2+} – inaktiv ist. Auch der Verlust der zunächst vorhandenen katalytischen Aktivität des Cu^{2+} -Komplexes von N, N'-Diglycyläthylendiamin (I) beim Übergang zu höheren pH-Werten wird durch die IIa bzw. IIIa entsprechenden Strukturen Ia (aktiv) und Ib (inaktiv) verständlich.

Die Tatsache, dass die Aktivität des Cu^{2+} -Komplexes von I nicht schon bei pH ca. 6,5, sondern erst bei pH > ca. 8, d. h. mit der Ausbildung des vierfach koordinierten Komplexes Ib, gegen Null abfällt, lässt darauf schliessen, dass vorher ein Komplex der Struktur Ic mit ebenfalls vierfach besetztem Cu^{2+} – wie er nach Verlust von drei Protonen denkbar ist [6] – höchstens zu einem geringen Anteil im Gleichgewicht vorliegt; andernfalls müsste die Aktivität schon bei viel tieferen pH auf Null absin-

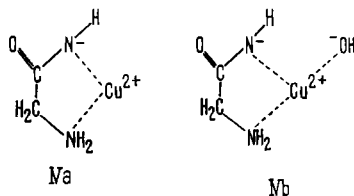


Ic

ken. Bei allen drei Liganden verlaufen die Kurven von Fig. 1b, die das Auftreten ternärer Komplexe (gemessen an der Extinktionszunahme bei 360 nm [1] [2]) anzeigen, analog wie die entsprechenden «Aktivitätskurven» von Fig. 1a.

2a. *Glycinamid*: Der Cu^{2+} -Komplex IIa des zweifach koordinierenden N, N'-Diglycyl-1, 5-diaminopentans (II) ist, wie erwähnt, katalytisch stark aktiv. Um die Möglichkeit eines Einflusses des nichtkoordinierenden Teils des Liganden II abschätzen zu können, untersuchten wir das diesen «Rest» nicht aufweisende Glycinamid (IV) als Ligand. Die katalytische Aktivität (Fig. 2a) des Cu^{2+} -Glycinamid-1:1-Chelates (IVa) beginnt bei etwas höherem pH – aber noch im Bereich der Cu^{2+} -Komplexe mit zwei freien Koordinationsstellen – als diejenige des Komplexes von II, verläuft dann aber zunächst parallel zu dessen Aktivität. Der etwas spätere Beginn rührt davon her, dass der primär gebildete Cu^{2+} -Glycinamid-Komplex sein Amid-

proton⁴⁾ erst bei einem höheren pH-Wert verliert als der entsprechende Komplex von II (vgl. Fig. 3) unter Übergang in den aktiveren Komplex IVa⁵⁾. Der nicht koor-



Cu²⁺-Komplexe von Glycinamid (IV)

dinierte «Rest» des Liganden II scheint also die katalytische Aktivität nicht merklich zu beeinflussen.

Diese Parallelität in der Aktivität von II und IV ist beschränkt auf niedere pH-Werte. Nach unseren Messungen erreicht die katalytische Aktivität des Cu²⁺-Glycinamid-Komplexes bei pH ca. 8 ein Maximum, um anschliessend wieder abzunehmen und bei pH ca. 9,5 ungefähr diejenige der Cu²⁺-Komplexe mit einer freien Koordinationsstelle zu erreichen (Fig. 2a). Dies führte zur Vermutung, dass bei pH > 8 eine der beiden freien Koordinationsstellen durch OH⁻ besetzt wird (vgl. IVb); in diesem Fall müssten bei der Komplexbildung ausgehend von Glycinamidhydrochlorid insgesamt drei Protonen frei werden. Die in Fig. 3 dargestellte Titrationskurve eines 1:1-Ansatzes von Cu²⁺ und Glycinamidhydrochlorid bestätigt diese Folgerung.

Aus dem Verlauf der Titrationskurve lassen sich – trotz dem bei pH ca. 9,5 auftretenden Niederschlag [7] – die ungefähren Aciditätskonstanten des Cu²⁺-Chelates

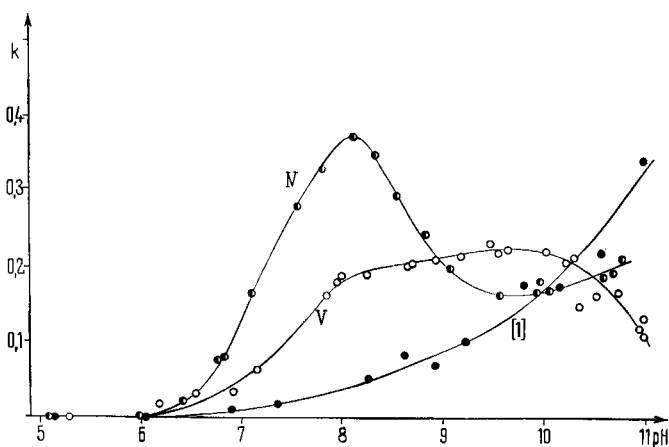


Fig. 2a. Katalytische Aktivität in Abhängigkeit vom pH (vgl. Legende zu Fig. 1a) für die Cu²⁺-Chelate von Glycinamid (IV) (●) und Glycylglycinamid (V) (○), sowie zum Vergleich für dasjenige des Glycylglycins [1] (●)

⁴⁾ Dass der Cu²⁺-Komplex von IV sein Amidproton verliert, haben schon DATTA & RABIN [7] festgestellt (vgl. auch [8]).

⁵⁾ Für den nicht deprotonierten Komplex wäre eine Aktivität von der ungefähren Grösse derjenigen des Cu²⁺-Glycin-1:1-Komplexes zu erwarten (vgl. [1]).

von IV zu $pK_{A/1} = 6,8$ und $pK_{A/2} = 7,9$ abschätzen. Auf Grund des aus Fig. 2a hervorgehenden steilen Aktivitätsanstieges bei pH ca. 7 muss in diesem pH-Gebiet der an der Amidgruppe deprotonierte Komplex IVa vorliegen⁵⁾, so dass $pK_{A/1}$ der Amid-

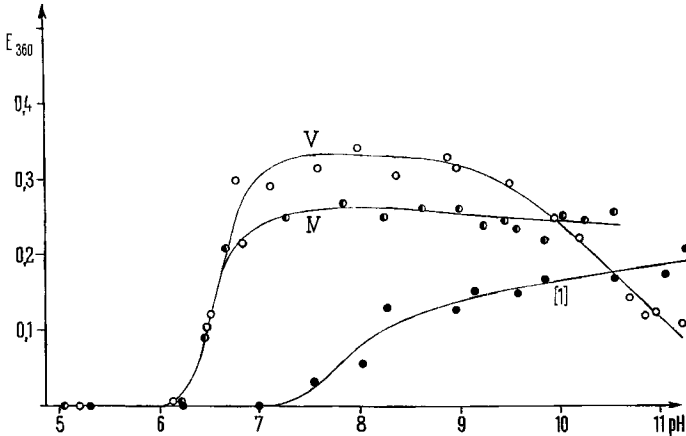


Fig. 2b. Ausbildung ternärer Cu^{2+} -Peroxo-Komplexe in Abhängigkeit vom pH (vgl. Legende zu Fig. 1b) für die Cu^{2+} -Chelate von Glycinamid (IV) (●) und Glycylglycinamid (V) (○), sowie zum Vergleich für dasjenige des Glycylglycins [1] (●)

gruppe zuzuordnen ist. Das dritte im Laufe der Titration freiwerdende Proton ($pK_{A/2}$) muss dann von einer Hydratmolekel stammen, die in einen OH^- -Liganden übergeht, wodurch ein stabiler Cu^{2+} -Komplex mit der «Besetzungszahl» drei entsteht.

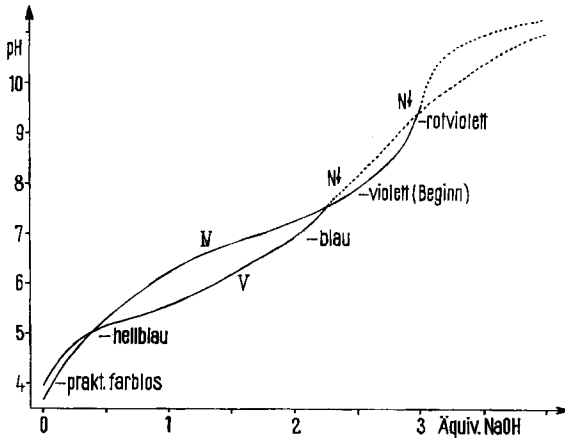
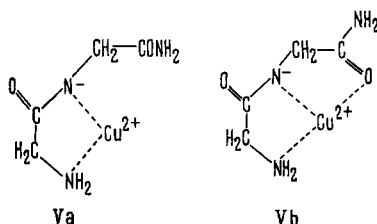


Fig. 3. Titration der 1:1-Ansätze ($3 \cdot 10^{-3} \text{ M}$) der Cu^{2+} -Chelate von Glycinamid (IV) und Glycylglycinamid (V) mit $0,1 \text{ N NaOH}$, mit Angabe der beobachteten Farbänderungen

Von besonderem Interesse für die Klärung des Reaktionsmechanismus ist die an Hand der Absorption bei 360 nm^3) verfolgte Ausbildung des ternären Cu^{2+} -Peroxo-Glycinamid-Komplexes mit zunehmendem pH (s. Fig. 2b). Die «Absorptionskurve» zeigt nämlich im Gegensatz zur «Aktivitätskurve» kein Maximum; die Ausbildung

des gelben ternären Komplexes wird also durch die Besetzung der dritten Koordinationsstelle des Cu^{2+} durch OH^- bei $\text{pH} > 7,9$ nicht beeinflusst, d. h. der gelbe Komplex benötigt – wie in [1] diskutiert – zu seiner Ausbildung nur *eine* freie Koordinationsstelle, der für die Katalyse verantwortliche «aktive» Komplex dagegen deren *zwei*.

2b. *Glycylglycinamid*: Die «Aktivitätskurven» der Cu^{2+} -Komplexe von Glycinamid (IV) und Glycylglycinamid (V) in Fig. 2a zeigen, dass bei pH ca. 6,5 die katalytische Aktivität des Cu^{2+} -Komplexes von V geringer ist. Aus dem Verlauf der Titrationskurve eines 1:1-Ansatzes von Cu^{2+} und Glycylglycinamidhydrochlorid lässt sich abschätzen, dass der primär gebildete Cu^{2+} -Komplex von Glycylglycinamid (V) mit $\text{p}K_{A/1} = 6,2$ ein Proton verliert unter Übergang in einen Komplex mit der «Besetzungszahl» 2 oder 3 (Va, Vb⁶⁾).



Cu^{2+} -Komplexe von Glycylglycinamid (V)

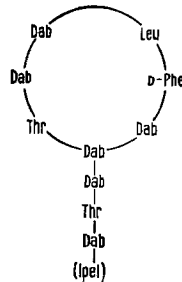
Auffallend ist die geringe Aktivität des Komplexes von V gegenüber derjenigen des Komplexes von IV bei pH 6,5, obwohl ersterer – gemäss den Aciditätskonstanten – bei diesem pH bereits zu einem grösseren Prozentsatz ausgebildet ist. Dies bedeutet offenbar, dass der Komplex Vb erheblichen Anteil am Gleichgewicht $\text{Va} \rightleftharpoons \text{Vb}$ besitzt. Nun zeigen die «Absorptionskurven» von IV und V (Fig. 2b), dass die Ausbildung der ternären Komplexe bei pH 6,5 offenbar gleich verläuft, was mit der erwähnten Annahme übereinstimmt, dass dieser nur eine freie Koordinationsstelle zu seiner Ausbildung benötigt [1].

Aus der Titrationskurve von V in Fig. 3 lässt sich – trotz Niederschlagsbildung – abschätzen, dass im Gleichgewicht Va/Vb bei pH ca. 8 ein weiteres Proton abgegeben wird. Auf Grund der während der Titration auftretenden Farbänderungen, die gleichzeitig verlaufen wie bei der Titration von Cu^{2+} und Glycinamidhydrochlorid, vermuten wir, dass auch im Falle des Cu^{2+} -Glycylglycinamid-Systems zunächst unter Abspaltung eines Protons aus einer Hydratmolekel ein Hydroxo-Komplex analog der Struktur IVb entsteht. – Bei pH 10,5 deuten sowohl der starke Abfall der katalytischen Aktivität (Fig. 2a) als auch die Abnahme der 360-nm-Absorptionsbande (Fig. 2b) – als Mass für die Ausbildung des ternären Komplexes – an, dass nunmehr alle vier Koordinationsstellen des Cu^{2+} fest besetzt werden, was wahrscheinlich durch Deprotonierung der zweiten Amidgruppe von V bewirkt wird. Dass es sich nicht um die Anlagerung eines weiteren OH^- handeln dürfte, zeigt ein Vergleich mit den «Kurven» des Cu^{2+} -Glycinamid-Systems von Fig. 2a und 2b, bei denen keine Abnahme der Aktivität bzw. der Absorption bei höheren pH zu beobachten ist, obwohl dieses

⁶⁾ Neben der Struktur Vb, mit Bindung über den Sauerstoff der nicht deprotonierten Amidgruppe, ist Bindung über den Stickstoff denkbar (vgl. [7] [6]).

System für die Anlagerung eines weiteren OH^- die gleichen Möglichkeiten aufweist wie das Cu^{2+} -Glycylglycinamid-System; das verschiedene Verhalten bei pH ca. 10,5, das in den «Kurven» von Fig. 2a und 2b zum Ausdruck kommt, muss folglich vom einzigen vorhandenen Unterschied – der zweiten Amidgruppe – herrühren.

3. *Polymyxin B*: Wie eingangs erwähnt, hofften wir aus der katalytischen Aktivität der Cu^{2+} -1:1- und 2:1-Komplexe des cyclischen Decapeptides Polymyxin (VI) [4] Schlüsse auf die «Besetzungszahlen» des Cu^{2+} in diesen Komplexen ziehen zu können [5].



Polymyxin B (VI) [3]

Wie die «Aktivitäts»- und die «Extinktions»-Kurven der beiden Cu^{2+} -Komplexe (s. Fig. 4⁷⁾) zeigen, beginnt sowohl die katalytische Aktivität als auch die Ausbildung ternärer Komplexe für die 1:1- ebenso wie für die 2:1-Komplexe bei pH ca. 6; wie wir gezeigt haben [1], ist dieses Verhalten für Cu^{2+} -Komplexe mit zwei freien Koordinationsstellen am Cu^{2+} charakteristisch.

Die geringe, bei höherem pH zwar weiter abnehmende, aber noch deutliche katalytische Aktivität deutet darauf hin, dass im 1:1-System ein Gleichgewicht zwischen

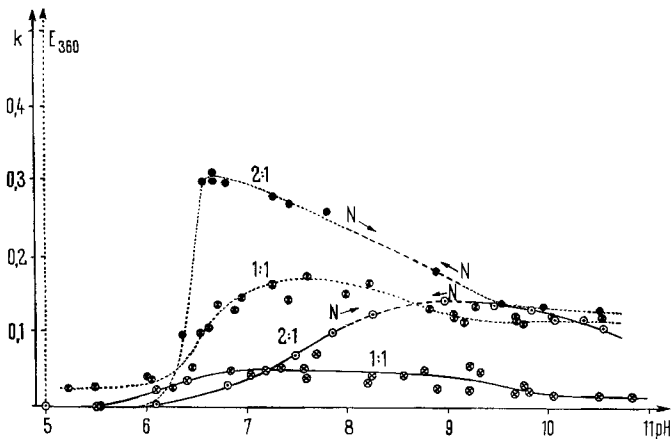


Fig. 4. Katalytische Aktivität (durchgezogene Linien, vgl. Legende zu Fig. 1 a) und Ausbildung ternärer Cu^{2+} -Peroxokomplexe (punktirierte Linien, vgl. Legende zu Fig. 1 b) der Cu^{2+} -Chelate von Polymyxin B für die Systeme Cu^{2+} : Polymyxin = 1:1 (\otimes) (\odot) und 2:1 (\ominus) (\bullet)

⁷⁾ Konzentration der Messlösung 1:1 $[\text{Cu}^{2+}] = [\text{VI}] = 4 \cdot 10^{-4}\text{M}$; 2:1 $[\text{Cu}^{2+}] = 4 \cdot 10^{-4}\text{M}$; $[\text{VI}] = 2 \cdot 10^{-4}\text{M}$.

Komplexen mit drei und mit vier besetzten Koordinationsstellen vorliegt. In Übereinstimmung hiermit weisen die Extinktionswerte des 1:1-Systems im pH-Bereich 9–11 darauf hin, dass im Gleichgewicht ein Chelat vorliegt, in dem der Ligand drei Koordinationsstellen besetzt. Nach BRINTZINGER [4] ist jedoch in Abwesenheit von H_2O_2 Cu^{2+} ab pH 8,5 durch Polymyxin B vierfach koordiniert; die «Extinktionskurve» ist demnach so zu deuten, dass wenigstens im Gleichgewicht HOO^- eine koordinierte Ligandgruppe des Polymyxins verdrängt und so einen ternären Komplex ausbildet. Diese Verdrängung erscheint plausibel, insbesondere da Polymyxin alle vier Koordinationsstellen des Cu^{2+} nur besetzen kann, wenn wenigstens ein Makrochelating ausgebildet wird [4] [5]; für diesen ist aber keine sehr grosse Stabilität zu erwarten. Dass die katalytische Aktivität trotz Ausbildung eines ternären Komplexes sehr klein ist, stimmt mit dem in [1] vorgeschlagenen Reaktionsablauf überein, nach welchem die Ausbildung des «aktiven» Komplexes zwei freie Koordinationsstellen benötigt, hier aber die Verdrängung einer weiteren Ligandgruppe erschwert sein dürfte⁸⁾.

Im Cu^{2+} -Polymyxin-2:1-System bilden sich im pH-Gebiet ca. 8–9 Niederschläge [4], unter- und oberhalb davon sind die Messlösungen klar. Nach BRINTZINGER [4] werden bei der Titration eines 2:1-Ansatzes insgesamt acht Protonen frei, was für eine vierfache Besetzung der beiden Cu^{2+} spricht. Bei höheren pH-Werten (9–11) ist das 2:1-System katalytisch beträchtlich aktiver als dasjenige von 1:1, was durch eine bessere «Zugänglichkeit» der Cu^{2+} -Koordinationsstellen gedeutet werden kann. Die «Extinktionskurve» fällt bei diesen pH-Werten wiederum in das Gebiet der Cu^{2+} -Komplexe mit einer freien Koordinationsstelle, was mit der «Aktivitätskurve» übereinstimmt. Die Cu^{2+} -Ionen dürften im 2:1-System demnach «durchschnittlich» dreifach koordiniert sein; der durch Besetzung der vierten Koordinationsstelle sich bildende gelbe ternäre Komplex kann – wie aus der «Aktivitätskurve» hervorgeht – offenbar relativ leicht in den «aktiven» übergehen (vgl. [1])⁹⁾.

Die Resultate unserer Messungen zeigen, dass sowohl die Stärke der Katalyse des H_2O_2 -Zerfalls durch Cu^{2+} -Komplexe als auch die Ausbildung ternärer Cu^{2+} -Komplexe in direktem Zusammenhang steht mit der Zahl der freien Koordinationsstellen am Metall-Ion. Die Messung der katalytischen Aktivität bzw. der Absorption bei 360 nm kann somit als Methode zum Nachweis von freien Koordinationsstellen in Cu^{2+} -Komplexen dienen¹⁰⁾.

Experimentelles. – a) *Reagenzien.* N,N'-Diglycyläthylendiamin (I), N,N'-Diglycyl-1,5-diaminopentanon (II) und N,N'-Diglycyl-1,3-diaminopropan (III) wurden uns freundlicherweise von Herrn Dr. A. ZUBERBÜHLER [6], und Polymyxin B · 5HCl (VI) von Herrn Dr. K. VOGLER zur Verfügung gestellt. Glycinamidhydrochlorid (IV-Hydrochlorid) (*puriss.*) und Glycylglycinamidhydrochlorid (V-Hydrochlorid) (*puriss.*) wurden von der Firma FLUKA AG, Buchs, bezogen. Übrige Reagenzien vgl. [1].

b) *Messungen.* Die kinetischen Versuche sowie die Bestimmung der Absorption bei 360 nm wurden in der in [1] beschriebenen Weise durchgeführt.

⁸⁾ Es darf angenommen werden, dass wenigstens zwei Amidgruppen des Polymyxins koordiniert werden [4] [5].

⁹⁾ Ob an der Besetzung der Koordinationsstellen des Cu^{2+} anstatt einer Haftstelle des Liganden bei höheren pH-Werten OH^- beteiligt ist – was sich auf Grund der Ergebnisse an Glycinamid- und Glycylglycinamid- Cu^{2+} -Komplexen vermuten liesse –, kann nicht gesagt werden.

¹⁰⁾ Zu berücksichtigen ist die mögliche Ausbildung von Hydroxo-Komplexen besonders bei höheren pH-Werten.

Für die Überlassung von Substanzen sind wir den Herren Dr. K. VOGLER (HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel) und Dr. A. ZUBERBÜHLER dankbar. Herrn A. TALOS danken wir für die sorgfältige Hilfe bei der experimentellen Durchführung dieser Arbeit. Den Herren Dres. B. PRIJS und TH. KADEN gilt unser Dank für ihr Interesse an der vorliegenden Arbeit.

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG sei für Unterstützung unserer Arbeiten gedankt.

SUMMARY

The catalytic properties of Cu^{2+} -chelates of the following ligands in H_2O_2 decomposition have been investigated: N,N'-diglycyldiaminoethane (I), N,N'-diglycyl-1,5-diaminopentane (II), N,N'-diglycyl-1,3-diaminopropane (III) [6], glycynamide (IV), glycyglycynamide (V) and polymyxin B (VI). It is confirmed that the catalysis of H_2O_2 decomposition by Cu^{2+} -chelates and the formation of ternary peroxo complexes (absorbing at 360 nm) depend on the number of free coordination positions. It is now shown that in reversal the number of free coordination positions on the Cu^{2+} in its complexes can be determined by measuring their catalytic activity on the H_2O_2 decomposition, and their absorption at 360 nm.

Universität Basel
Institut für anorganische Chemie

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. SIGEL & U. MÜLLER, *Helv.* **49**, 671 (1966).
- [2] H. BRINTZINGER & H. ERLLENMEYER, *Helv.* **48**, 826 (1965).
- [3] K. VOGLER, R. O. STUDER, P. LANZ, W. LERGIER & E. BÖHNI, *Helv.* **48**, 1161 (1965).
- [4] H. BRINTZINGER, *Helv.* **44**, 744 (1961).
- [5] H. ERLLENMEYER, H. SIGEL, H. CH. CURTIUS & P. ANDERS, *Helv.* **49**, 19 (1965).
- [6] S. FALLAB & A. ZUBERBÜHLER, unveröffentlichte Ergebnisse; ANDRES ZUBERBÜHLER, Dissertation, Basel 1965.
- [7] S. P. DATTA & B. R. RABIN, *Biochem. biophysica Acta* **19**, 572 (1956).
- [8] N. C. LI, BR. E. DOODY & J. M. WHITE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5859 (1957).

79. Synthese von 4-Chlorpiperidinen

von R. Fankhauser, C. A. Grob und V. Krasnobajew

(19. XI. 65)

Für eine Untersuchung, über welche in einem anderen Zusammenhang berichtet wird [1], wurden die mit Ausnahme von **1b** noch unbekanntenen 4-Chlorpiperidine **1a–1e** sowie die tetramethylierten Derivate **7a** und **7b** benötigt und wie folgt hergestellt [2].

