

## 11. Über Dipyridyl-Metallkomplexe. II.

Metallionen und biologische Wirkung, 28. Mitteilung<sup>1)</sup>

von P. G. Luger, S. Fallab und H. Erlenmeyer.

(22. XI. 54.)

Aus einer grossen Zahl von quantitativen Untersuchungen über das Verhalten von Schwermetallionen der 3d-Reihe gegenüber verschiedenartigen zur Chelatringbildung befähigten organischen Verbindungen haben *Mellor & Maley*<sup>2)</sup> und *Irving & Williams*<sup>3)</sup> hergeleitet, dass für diese Metallionen die Bestndigkeitsreihe  $\text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Mn}^{2+}$  gilt, die unabhängig von der Struktur und Feinstruktur des organischen Agens ist. Demnach wäre  $\text{Cu}^{2+}$  durchgehend der stärkste Komplexbildner in dieser Reihe.

Da diese Metallionen vor allem als Bestandteile von Fermenten für das biologische Geschehen von grosser Bedeutung sind, war es wichtig, den Zusammenhang dieser Bestndigkeitsreihe mit biologischen Vorgängen zu untersuchen, insbesondere festzustellen, ob die beständigere Komplexe bildenden Ionen die Ausbildung von Chelatkomplexen von Ionen, die in der Reihe folgen, zu verhindern vermögen.

In einer früheren Mitteilung<sup>4)</sup> beschäftigten wir uns mit der Frage, ob nun ein Metallion, das in dieser Bestndigkeitsreihe einen höheren Rang einnimmt, ein „niedrigeres“ Metallion aus einem Chelatkomplex in Lösung entsprechend der Gleichgewichtskonstanten zu verdrängen vermag, oder ob sich unter Umständen metastabile Gleichgewichte einstellen. Wir berichteten über die wechselseitigen Austauschreaktionen der Ionen  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Cu}^{2+}$  mit ihren Dipyridylkomplexen, wobei – ausgehend einerseits vom  $[\text{Fe}(\text{Dipy})_3]^{2+}$  durch  $\text{Cu}^{2+}$  und andererseits vom  $[\text{Cu}(\text{Dipy})_3]^{2+}$  durch  $\text{Fe}^{2+}$  – der gleiche Endzustand in relativ kurzer Zeit erhalten wurde.

In der Literatur über die Dipyridylmetallkomplexe finden sich einstweilen nur Stabilitätskonstanten der  $\text{Fe}^{2+}$ - und  $\text{Cu}^{2+}$ -Komplexe. Wir interessierten uns nun für die Komplexbildungstendenz der anderen Metallionen der „*Irving-Williams-Reihe*“, um an diesem Dipyridylmodell das Verhalten einer Chelatgruppe gegenüber mehreren Metallionen in Abhängigkeit von den Konzentrationsverhältnissen studieren zu können.

Die Absorptionen der Dipyridylkomplexe von  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  und  $\text{Mn}^{2+}$  im sichtbaren Teil des Spektrums sind sehr gering.

<sup>1)</sup> 27. Mitteilung: *W. Roth, B. Prijs & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **37**, 2010 (1954).

<sup>2)</sup> *D. P. Mellor & L. Maley*, *Nature* **161**, 436 (1948).

<sup>3)</sup> *H. Irving & R. J. P. Williams*, *J. chem. Soc.* **1953**, 3192.

<sup>4)</sup> *P. Luger, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **37**, 1050 (1954).

Eine direkte spektrophotometrische Bestimmung dieser Beständigkeitskonstanten liess sich nicht durchführen. Wir bedienten uns deshalb einer Austauschmethode, wie sie ähnlich schon von *Kolthoff* et al.<sup>1)</sup> beschrieben worden ist. Zu Lösungen, die  $\text{Fe}^{2+}$  und Dipyridyl in bestimmter Konzentration enthalten, werden bestimmte Mengen eines Metallions  $\text{Me}^{2+}$ , dessen Affinität zum Dipyridyl zu bestimmen ist, gegeben und aus der spektrophotometrisch direkt messbaren Abnahme der  $[\text{Fe}(\text{Dipy})_3]^{2+}$ -Konzentration auf die Bildung von  $[\text{Me}(\text{Dipy})_3]^{2+}$  geschlossen. Eine Schwierigkeit bestand darin, dass unter gewöhnlichen Bedingungen stets alle drei möglichen Komplexe  $[\text{Me}(\text{Dipy})]^{2+}$ ,  $[\text{Me}(\text{Dipy})_2]^{2+}$  und  $[\text{Me}(\text{Dipy})_3]^{2+}$  nebeneinander gebildet werden.

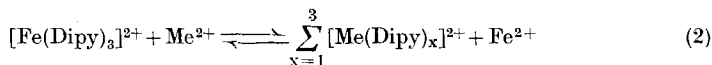
Wir arbeiteten deshalb zunächst mit Lösungen von niedrigem pH, die einen Überschuss an Metall gegenüber Dipyridyl enthalten. Es gelang so, im Falle von  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  und  $\text{Mn}^{2+}$  die Bildung der 1:2- und 1:3-Komplexe so stark zurückzudrängen, dass die Beständigkeitskonstante  $k_1$  (1) bestimmt werden konnte.  $\text{Mn}^{2+}$  erzeugte auch in hoher Konzentration nur eine kaum messbare Verdrängung von  $\text{Fe}^{2+}$  aus  $[\text{Fe}(\text{Dipy})_3]^{2+}$ . Der in diesem Fall erhaltene  $k_1$ -Wert ist deshalb nicht sehr genau.

$$[\text{Me}(\text{Dipy})^{2+}] / ([\text{Me}^{2+}] [\text{Dipy}]) = k_1 \quad (1)$$

$$[\text{Co}(\text{Dipy})]^{2+}; k_1 = 5,3 \cdot 10^5; [\text{Zn}(\text{Dipy})]^{2+}; k_1 = 1,0 \cdot 10^5; [\text{Mn}(\text{Dipy})]^{2+}; k_1 \sim 3 \cdot 10^2.$$

Bei  $\text{Ni}^{2+}$  und  $\text{Cu}^{2+}$  war auch bei hoher Konzentration an Metallionen der 1:1-Komplex nicht rein zu erhalten. Um dennoch zu einem komplexchemischen Vergleich der Metallionen  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Mn}^{2+}$  zu gelangen, versuchten wir eine Bestimmung von „Bindungskapazitäten“ unter vergleichbaren Bedingungen.

Aus Messungen der  $[\text{Fe}(\text{Dipy})_3]^{2+}$ -Konzentration bei Austauschreaktionen von der Form (2) berechneten wir die an  $\text{Me}^{2+}$  gebundene



Menge Dipyridyl  $Y$  bei wechselnder Dipyridyl-Konzentration. In Fig. 1 ist  $Y$  als Funktion der Konzentration  $D$  des freien Dipyridyls für die genannten Metalle aufgetragen.

Um ein Bild von der möglichen Verteilung der Konstanten  $k_1$ ,  $k_2$  und  $k_3$  zu erhalten, berechneten wir verschiedene  $Y = f(D)$ -Modell-Funktionen für angenommene Wertetripel (Fig. 2).

In Fig. 2 wird deutlich, dass die Angabe der  $\log k_1 k_2 k_3$ -Werte nicht genügt, um ein getreues Bild der Bindungskapazitäten in verschiedenen Konzentrationsbereichen zu erhalten. Der Literatur entnimmt man für  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\text{Cu}^{2+}$  die  $\log k_1 k_2 k_3$ -Werte 15; 16,4; 17,6; 17,4 bzw. 17,85<sup>2)</sup>. Die  $Y = f(D)$ -Funktion belegt aber, dass  $\text{Fe}^{2+}$  im

<sup>1)</sup> I. M. Kolthoff, D. L. Leussing & T. S. Lee, J. Amer. chem. Soc. **73**, 390 (1951).

<sup>2)</sup> A. E. Martell & M. Calvin, Chemistry of the Metal Chelate Compounds, New York 1952, p. 524.

untersuchten Bereiche Cu an Komplexbindungsvermögen übertrifft. Diese Eisenspezifität beruht auf der ungewöhnlichen Beziehung zwischen den sukzessiven Beständigkeitskonstanten  $k_1 < k_2 < k_3$ .

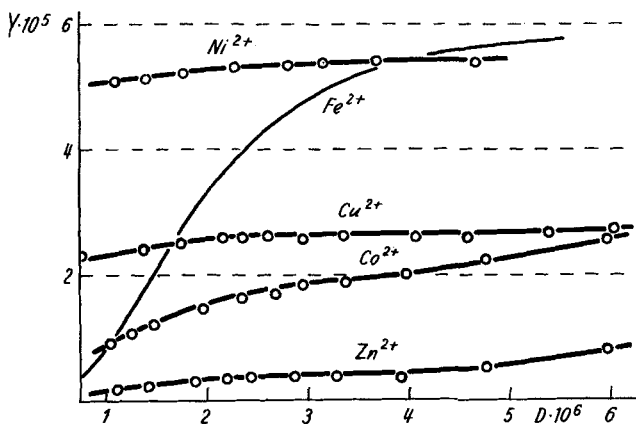


Fig. 1.

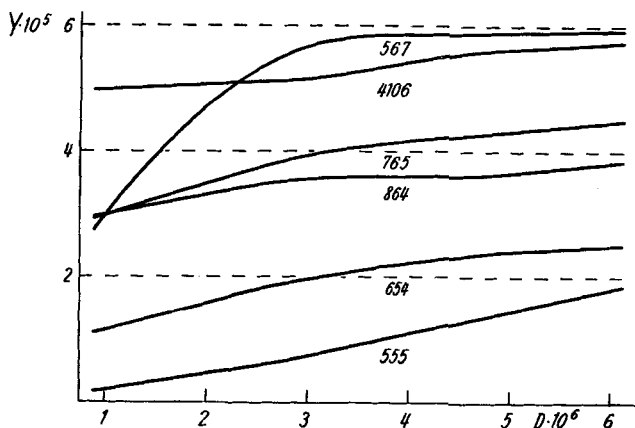


Fig. 2

Überraschend ist das starke Bindungsvermögen von  $\text{Ni}^{2+}$  in niedrigen Konzentrationsbereichen. Ein Vergleich mit den berechneten  $Y = f(D)$ -Modell-Funktionen (Fig. 2) lässt auf einen ausserordentlich hohen  $k_2$ -Wert schliessen. Cambi & Cagnosso<sup>1)</sup> fanden für den  $[\text{Ni}(\text{Dipy})_2]^{2+}$ -Komplex das magnetische Moment Null. Die hohe Beständigkeit lässt sich möglicherweise auf den stabilen  $\text{dsp}^2$ -Durchdringungstyp zurückführen.

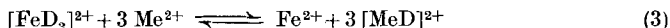
<sup>1)</sup> L. Cambi & A. Cagnosso, Atti Accad. Naz. Lincei **19**, 458 (1934). Vgl. A. F. Martell & M. Calvin, l. c. p. 216.

## Experimenteller Teil.

Die spektrophotometrischen Messungen führten wir mit einem *Coleman*-Universal-Spectrophotometer, Mod. 14, bei 5200 Å durch. Die pH-Werte wurden mit einem *Beckman*-pH-Meter, Mod. G, mit Glaselektrode bestimmt. Alle Messungen wurden bei 25° ausgeführt.

Abkürzungen: Y = Dipyridylmenge, die an das zu untersuchende Metallion  $\text{Me}^{2+}$  gebunden ist; m = Totalkonzentration des Metallions  $\text{Me}^{2+}$ ; f = Totalkonzentration des  $\text{Fe}^{2+}$ ; d = Totalkonzentration des Dipyridyls; D = Konzentration des als freie Base vorliegenden Dipyridyls;  $K_a$  = Aciditätskonstante des Dipyridyls.

Bei der Bestimmung der Beständigkeitskonstanten  $k_1$  für  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  und  $\text{Mn}^{2+}$  gingen wir von der Voraussetzung aus, dass die Austauschreaktion praktisch vollständig nach Gleichung (3) verläuft.



$m = 2 \cdot 10^{-4}$  und  $f = 8 \cdot 10^{-4}$  wurden konstant gehalten. Die Konzentration d des Gesamt-Dipyridyls wurde variiert, wie in Tab. 1 angegeben ist. Der Austausch war nach 15 Std. praktisch vollständig. Dann wurde  $[\text{FeD}_3]^{2+}$  spektrophotometrisch bestimmt und  $[\text{H}^+]$  potentiometrisch gemessen. Das pH wurde bei den Messungen mit  $\text{Co}^{2+}$  und  $\text{Zn}^{2+}$  durch Zugabe entsprechender Mengen verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf  $2,83 \pm 0,05$  bzw. auf  $2,99 \pm 0,05$  gehalten.

Tabelle 1.

$d \cdot 10^5$	$\text{FeD}_3 \cdot 10^5$	$Y \cdot 10^5$	$D \cdot 10^7$	$k_1 \cdot 10^{-5}$	$k_1 k_2$	$k_1 k_2 k_3$
[Co(Dipy)] <sup>2+</sup> : $m = 2 \cdot 10^{-4}$ ; $f = 8 \cdot 10^{-4}$ ; pH = $2,83 \pm 0,05$						
22,0	4,19	5,52	7,21	5,30	$3,1 \cdot 10^{11}$	$2,7 \cdot 10^{17}$
20,0	3,65	5,32	6,86	5,28	3,3	3,0
18,0	3,12	5,09	6,50	5,24	3,5	3,4
16,0	2,60	4,86	6,10	5,25	3,7	3,9
14,0	2,07	4,71	5,65	5,45	4,2	4,7
12,0	1,60	4,38	5,16	5,42	4,6	5,7
[Zn(Dipy)] <sup>2+</sup> : $m = 1,4 \cdot 10^{-3}$ ; $f = 8 \cdot 10^{-4}$ ; pH = $2,99 \pm 0,05$						
18,0	2,69	8,39	6,15	1,037	$8,2 \cdot 10^{11}$	$0,9 \cdot 10^{17}$
16,0	2,23	7,84	5,75	1,030	8,7	1,0
14,0	1,76	7,34	5,31	1,042	9,5	1,2
12,0	1,36	6,66	4,87	1,029	10,3	1,4
10,0	0,95	6,01	4,31	1,040	11,8	1,8
8,0	0,61	5,20	3,70	1,043	13,8	2,5

Unter Berücksichtigung der von *Baxendale & George*<sup>1)</sup> angegebenen Korrekturen für die Bildung von  $[\text{FeD}_2]^{2+}$  und  $[\text{FeD}]^{2+}$  berechneten wir Y nach Gleichung (4).

$$Y = d - 3 [\text{FeD}_3]^{2+} - 2 [\text{FeD}_2]^{2+} - [\text{FeD}^{2+}] - D(1 + K_a \text{H}^+) \quad (4)$$

Zur Bestimmung von D benützten wir die Beziehungen (5) und (6).  $K_{\text{Fe}}$  wurde nach der von *Baxendale & George*<sup>1)</sup> angegebenen Methode für unsere Versuchsanordnung neu bestimmt und betrug bei 25°  $1,5 \cdot 10^{17}$ .

$$D = [\text{FeD}_3]^{2+} / ([\text{Fe}^{2+}] \cdot K_{\text{Fe}}) \quad (5)$$

$$[\text{Fe}^{2+}] = f - [\text{FeD}_3]^{2+} - [\text{FeD}_2]^{2+} - [\text{FeD}^{2+}] \quad (6)$$

Durch Substitution in Gleichung (1) erhalten wir für  $k_1$  des zu untersuchenden Metallions  $\text{Me}^{2+}$

$$k_1 = Y / [(m - Y) \cdot D] \quad (7)$$

1) J. H. Baxendale & Ph. George, Trans. Farad. Soc. **46**, 55, 736 (1950).

Variation der Dipyridyl-Gesamtmenge ergibt für  $k_1$  innerhalb der Fehlergrenze konstante Werte (s. Tab. 1), während die aus einer zu (5) analogen Formel berechneten scheinbaren  $k_1k_2$ - und  $k_1k_2k_3$ -Werte sich verändern, was darauf hinweist, dass sich zur Hauptsache nur der 1:1-Komplex gebildet hat.

Bei der Bestimmung der „Bindungskapazitäten“ (Fig. 1) waren Metallionenkonzentration und Gesamteisenkonzentration wiederum konstant  $m = 2 \cdot 10^{-5}$  und  $f = 4 \cdot 10^{-5}$ .  $d$  wurde so variiert, dass sich  $D$  zwischen den Werten  $1 \cdot 10^{-5}$  und  $6 \cdot 10^{-5}$  bewegte. Das pH schwankte zwischen 4,7 und 4,9. Die  $\text{Fe}^{2+}$ -Kurve wurde auf der Basis der in der Literatur gefundenen  $\text{Fe}^{2+}$ -Komplexbeständigkeitskonstanten  $k_1$ ,  $k_2$  und  $k_3$ <sup>1)</sup> berechnet.

#### SUMMARY.

The affinity of the metalions  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  and  $\text{Mn}^{2+}$  towards dipyridyl has been investigated. The possible meaning of the differences in complex stability for biological reactions is discussed.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

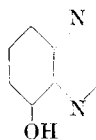
## 12. Über die tuberkulostatische Aktivität des Isonicotinsäurehydrazids in Gegenwart von 5-Oxychinoxalin und von $\text{Cu}^{++}$ .

Metallionen und biologische Wirkung, 29. Mitteilung<sup>2)</sup>

von W. Roth, B. Prijs und H. Erlenmeyer.

(22. XI. 54.)

Von den mit 8-Oxychinolin (Oxin) isosteren Verbindungen besitzt das 5-Oxy-chinoxalin



für die Diskussion über den Wirkungsmechanismus der tuberkulostatischen Aktivität dieser Verbindungsreihe ein besonderes Interesse. Diese Verbindung zeigt in vitro weder in *Lockemann*- noch in *Kirchner*-Nährlösung eine tuberkulostatische Aktivität, bewirkt aber, wenn man zur Nährlösung  $m/5000 \text{ Cu}^{++}$  zusetzt, noch in einer Konzentration von  $m/200000$  totale Wachstumshemmung<sup>3)</sup>. Analoge Feststellungen wurden auch bei in vivo-Versuchen gemacht<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> *Martell & Calvin*, l. c.

<sup>2)</sup> 28. Mitteilung: *P. G. Läger, S. Fallab & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **38**, 92 (1955).

<sup>3)</sup> *E. Sorkin & W. Roth*, *Helv.* **34**, 427 (1951).

<sup>4)</sup> *E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **35**, 1736 (1952).