



Doctoral Thesis

## Neue sechszählige Chelatbildner und die Stabilität ihrer Komplexe

**Author(s):**

Eplattenier, François L'

**Publication Date:**

1965

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000115986> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

**Prom. Nr. 3649**

**Neue sechszählige  
Chelatbildner und die Stabilität  
ihrer Komplexe**

Von der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften  
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von  
FRANÇOIS L'EPLATTENIER  
dipl. Ing.-Chem. ETH  
von Les Geneveys s/Coffrane (Kt. Neuenburg)

Referent: Herr Prof. Dr. G. Schwarzenbach  
Korreferent: Herr P.-D. Dr. G. Anderegg

Juris-Verlag Zürich  
1965

### Zusammenfassung

Aus den Stabilitätskonstanten der Eisen(III)-Komplexe von Desferri-ferrioxamin B und EHPG, lässt sich die therapeutische Wirksamkeit dieser Verbindungen für Eisenvergiftungen gut erklären; die Sideramine und das Fe(III)-EHPG sind die stabilsten 1:1 Eisen(III)-Komplexe die bisher bekannt geworden sind.

Wegen der Konkurrenz der endogenen hochmolekularen Komplexbildner ist es günstig, dass der therapeutische Chelatbildner für ein gegebenes Metallion eine sehr hohe Affinität besitzt. Beim dreiwertigen Eisen kann diese Konkurrenz sehr gross werden, wenn wir uns an die verschiedenen biologischen Chelatbildner, die für den Eisen-Transport und für die Eisen-Lagerung verantwortlich sind, erinnern. Das Desferri-ferrioxamin B ist aber wegen seiner hohen Bindungsfähigkeit für dreiwertiges Eisen in der Lage aus diesen Eisenproteiden des Organismus Eisen aufzunehmen, besonders leicht aus Ferritin, in beträchtlichem Umfang jedoch aus Hämosiderin und aus Transferrin [48] [49] [50].

Ferner wird die Dekorporationseffektivität von EHPG und den Desferri-sideraminen durch die Anwesenheit von Calcium kaum eingeschränkt, da diese Chelatbildner mit Calcium nur relativ schwache Komplexe bilden ( $\log K_{CaDFO}^{Ca} = 2,6$ ;  $\log K_{CaEHPG}^{Ca} = 7,2$  [77]). Für das Verhältnis  $K_{FeL}^{Fe} / K_{CaL}^{Ca}$ , das für die Wirksamkeit eines Chelatbildners L gegen Eisenvergiftungen massgebend ist erhalten wir:

- |         |   |                                     |
|---------|---|-------------------------------------|
| 1) DFO  | : | $10^{30,6} / 10^{2,6} = 10^{28,0}$  |
| 2) EHPG | : | $10^{33,9} / 10^{7,2} = 10^{26,7}$  |
| 3) EDTA | : | $10^{25,1} / 10^{10,9} = 10^{14,2}$ |

Diese Zahlen lassen die Ueberlegenheit von DFO und EHPG gegenüber EDTA erkennen.

Die biologische Bedeutung von EHPG und den Desferri-sideraminen beschränkt sich nicht nur auf ihre grosse Dekorporationseffektivität gegenüber  $Fe^{III}$ , da ihre Eisen(III)-Komplexe auch als Eisendonatoren wirksam sind. Burnham [59] und Zähler [59] haben unabhängig voneinander gefunden, dass die Sideramine als Eisendonatoren beim Aufbau des Haemins aus Protoporphyrin wirksam sind. Der Fe(III)-EHPG-Komplex wird zur Behandlung von Pflanzen mit Eisenmangel-Krankheiten verwendet [91] [92]. Das am EHPG komplexgebundene Eisen wird von der Wurzel leicht aufgenommen.

Die besondere Stellung dieser zwei Verbindungen in bezug auf die leichte Aufnahme des darin komplexgebundenen Eisens in lebenden Organismen, hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass in beiden Fällen die Komplexe, im Gegensatz zu Fe(III)-EDTA, auch im alkalischen Milieu nicht hydrolysiert sind. Zu berücksichtigen ist natürlich auch wieder die hohe Selektivität dieser Verbindungen bezüglich Fe<sup>III</sup>, so dass die Konkurrenz anderer Metallionen, die in biologischen Flüssigkeiten oder im Boden vorkommen können, mit diesen Liganden unmerklich wird. Besonders wichtig ist aber auch noch die Tatsache, dass sowohl die Sideramine als auch EHPG nur schwache Eisen(II)-Komplexe bilden. Wenn nun der dreiwertige Eisenkomplex reduziert wird, so lässt sich das zweiwertige Eisen von biologischen Komplexbildnern der Pflanzen und des Organismus leicht aufnehmen. So wurde die Eisenübertragung vom Sideramin auf das Porphyrin erklärt [93] [94] [95]. Diese Uebertragung ist sonst nicht ohne weiteres zu verstehen, da ja die Desferri-sideramine und EHPG viel stabilere Eisenkomplexe bilden als die Porphyrine, so dass eine Abgabe des Eisens unmöglich wäre. Natürlich liegt das Redoxpotential Fe<sup>3+</sup>/Fe<sup>2+</sup> bei den Sideraminen und dem Eisen(III)-EHPG-Komplex sehr ungünstig: Das Potential der Gesamtreaktion (Reduktion + Komplexbildung) wird aber infolge der Bevorzugung des Fe<sup>II</sup>-Ions durch die biologischen Liganden nach günstigeren Werten verschoben.

TMTA wurde gegen Metallvergiftungen noch nie verwendet. Aus dem Vergleich der Stabilitätskonstanten der TMTA-Komplexe geht hervor, dass die Verhältnisse  $K_{ML}^M/K_{CaL}^{Ca}$  mindestens gleich gut sind wie bei der EDTA und, dass sie bei den kleineren Kationen wie Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> sogar günstiger liegen. Allerdings würde sich die Konkurrenz der endogenen Komplexbildner stärker auswirken als bei der EDTA, da TMTA im allgemeinen weniger stabile Komplexe bildet.