

Es bestehen Korrelationen zwischen der Affinität der genannten Substanzen zu Wolle und ihrer antibakteriellen Wirksamkeit.

Nach den Deutungsversuchen dieser Korrelation wird auf die sich daraus ergebenden Möglichkeiten hingewiesen.

Hygienisches Institut der Universität Basel.
(Vorsteher: Prof. Dr. *J. Tomcsik*.)

3. Versuche über das Aufwachsen organischer Verbindungen auf Kochsalz.

Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit in der Chemie III¹⁾

von H. Erlenmeyer und Marcel Müller.

(6. XI. 48.)

Die Ergebnisse vergleichender systematischer Untersuchungen über die bakteriostatischen Eigenschaften von Verbindungen, die chemisch zur gleichen Verbindungsklasse gehören, führen in sehr vielen Fällen zur Überzeugung, dass die wachstumshemmende Wirkung solcher Verbindungen mit spezifischen Strukturfaktoren in Zusammenhang gebracht werden muss.

Die Strukturspezifität, die sich aus solchen Versuchen ableiten lässt, gibt sich hierbei durch die Tatsache zu erkennen, dass nicht der Gesamtheit der Verbindungen einer mit den normalen chemischen „Gruppenreagentien“²⁾ zu erfassenden Verbindungsklasse diese biologische Wirkung zukommt. Weiterhin gilt, dass, während die durch chemische Gruppenreagentien charakterisierten Verbindungen einer Gruppe auf Grund der klassischen Formeln als zusammengehörig erkannt werden können, die kleinere Zahl der biologisch wirksamen Verbindungen innerhalb einer solchen chemischen Gruppe mit den üblichen Strukturbildern nicht als untereinander zusammengehörig, d. h. als strukturähnlich³⁾, beschrieben werden kann.

Es stellt sich hier demnach die Frage, von welcher Art die derart aufgewiesene Strukturspezifität ist, bzw. ob sich die in der Wirkung vorhandene Ähnlichkeit als Strukturähnlichkeit darstellen lässt.

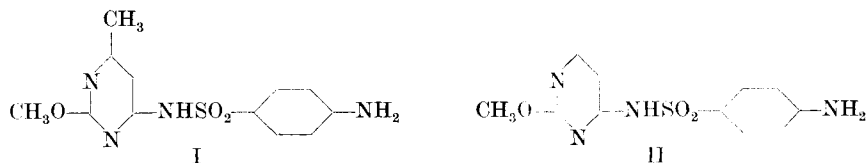
¹⁾ II: *E. Sorkin*, *W. Krühenbühl* und *H. Erlenmeyer*, *Helv.* **31**, 65 (1948).

²⁾ Siehe z. B. *R. L. Shriner* und *R. C. Fuson*, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, John Wiley, New York 1947.

³⁾ Siehe auch *H. Erlenmeyer*, *Les composés isostères et le problème de la ressemblance en chimie*, *Annales de la Nutrition*, im Druck.

An Beispielen seien die Studien über die Wirkung von Derivaten des p-Aminobenzolsulfonamids auf Pneumococcen und die Wirkung von primären aromatischen Aminen auf Tbc erwähnt¹⁾.

Die Strukturspezifität der Sulfonamid-derivate wird deutlich am Beispiel der von *H. J. Backer* und *A. B. Grevenstuk*²⁾ synthetisierten homologen bzw. isomeren Pyrimidinderivate, von denen nach den Angaben der Autoren 6-Sulfanilamido-2-methoxy-4-methyl-pyrimidin (I) sehr aktiv ist, während 6-Sulfanilamido-2-methoxy-pyrimidin (II) unwirksam ist.



Sodann ist nach *R. O. Roblin jr.*, *J. H. Williams*, *Ph. S. Winnek* und *J. P. English*³⁾ 2-Sulfanilamido-pyrimidin sehr wirksam, während das isomere 6-Sulfanilamido-pyrimidin vollständig unwirksam ist. Andererseits sind die stellungsisomeren Sulfanilamidderivate des 4-Methylpyrimidins in ihrer Wirkung nicht verschieden⁴⁾.

In der Reihe der von uns⁵⁾ auf tuberkulostatische Wirkungen in invitro-Versuchen geprüften primären aromatischen Amine ist z. B. p-Toluidin wirksam, während die stellungsisomeren Toluidine nicht wirksam sind; β -Naphthylamin ist sehr aktiv, während α -Naphthylamin kaum wirksam ist. Ebenso fanden wir p-Phenetidin als stark tuberkulostatisch, im Gegensatz zu dem nicht wirksamen⁶⁾ m-Phenetidin.

In beiden Fällen kann aus diesem und anderem Versuchsmaterial⁷⁾ entnommen werden, dass die aromatisch gebundene NH_2 -Gruppe für die Wirkung von Bedeutung ist und als aktive, pharmacodynamische Gruppe⁸⁾ angesprochen werden kann. Die Spezifität gibt sich in diesen Beispielen dadurch zu erkennen, dass nicht jede Verbindung mit einer aromatisch gebundenen NH_2 -Gruppe wirksam ist, sondern dass nur einige, offenbar durch eine spezifische Struktur ausgezeichnete Verbindungen diese Wirkung besitzen.

1) Die Auswertung von Untersuchungen dieser Art ist selbstverständlich dadurch erschwert, dass eine Folge von Gleichgewichten am Endergebnis beteiligt ist.

2) *R.* **61**, 291 (1942); **64**, 115 (1945).

3) *Am. Soc.* **62**, 2002 (1940).

4) *H. J. Backer* und *A. B. Grevenstuk*, *R.* **64**, 115 (1945).

5) *H. Bloch*, *H. Lehr* und *H. Erlenmeyer*, *Helv.* **28**, 1406 (1945).

6) Unveröffentlichte Versuche.

7) Siehe *E. H. Northey*, *The Sulfonamides and Allied Compounds*, Reinhold, New York 1948; *H. Bloch*, *G. Brubacher*, *H. Erlenmeyer* und *E. Suter*, *Helv.* **30**, 539 (1947); *H. Erlenmeyer*, *C. Becker*, *E. Sorkin*, *H. Bloch* und *E. Suter*, *Helv.* **30**, 2058 (1947); *H. Erlenmeyer*, *M. E. Blumer*, *E. Sorkin*, *H. Bloch* und *E. Suter*, *Helv.* **30**, 2063 (1947); *H. Erlenmeyer*, *W. Grubenmann* und *H. Bloch*, *Helv.* **31**, 75 (1948).

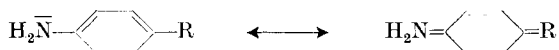
8) Siehe *H. R. Ing*, *Trans. Faraday Soc.* **39**, 373 (1943).

Um die Möglichkeit einer experimentellen Verfolgung dieses Problems zu gewinnen, haben wir uns insbesondere bei unseren Untersuchungen über tuberkulostatisch wirksame Verbindungen von zwei Arbeitshypothesen leiten lassen.

Eine erste Vorstellung geht von der Annahme aus, dass die entscheidende Stufe der die Wirkung bedingenden Reaktion nur an einer Koordinationsstelle des Receptors und mit nur einer koordinationsfähigen Gruppe des Wirkstoffes erfolgt. Das führt zur Annahme, dass in den angeführten Beispielen die NH_2 -Gruppe die die Koordination herbeiführende Gruppe ist, und dass demnach die NH_2 -Gruppen der wirksamen Verbindungen untereinander als ähnlich, jedoch als verschieden in ihrer Struktur von den NH_2 -Gruppen der unwirksamen Verbindungen zu betrachten sind.

Versuche, durch chemische Umsetzungen mit Reagentien, die zu weniger einseitig liegenden Gleichgewichten führen als die sogenannten Gruppenreagentien, zu einer Differenzierung zu kommen, haben bis jetzt keine zur Charakterisierung der aktiven Verbindungen geeigneten Merkmale erkennen lassen. So haben Versuche von *P. H. Bell* und *R. O. Roblin jr.*¹⁾ gezeigt, dass die Basizität gegenüber H-Ionen nicht als Mass der biologischen Aktivität bewertet werden kann. Bei derartigen Betrachtungen ist aber stets zu bedenken, dass gegenüber einer anderen Säure als H-Ionen — im *Lewis*'schen Sinne²⁾ z. B. gegenüber der „sauren“ Grenzform einer Carbonylgruppe $\overset{+}{\text{C}}|\overset{-}{\text{O}}|$, die Reihenfolge der Amine nach der Basizität geordnet nicht mehr die gleiche sein wird.

Die Basizität der NH_2 -Gruppe ist wiederum mit der durch die Mesomerie



gegebenen Feinstruktur dieser Gruppe, d. h. mit dem Überwiegen der einen oder der anderen Grenzform verknüpft. Die Frage, ob derart zu beschreibende Feinstrukturen für die biologische Wirkung von Bedeutung sind, ist gleichfalls diskutiert und unter verschiedenen Gesichtspunkten überprüft worden³⁾.

Eine zweite Möglichkeit, die Strukturspezifität zu deuten, die in der vorliegenden Arbeit zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht wird, ist durch die Vorstellung gegeben, dass für die entscheidende Reaktionsstufe von der wirksamen Verbindung zwei oder mehr Koordinationsstellen von Bedeutung sind. In einem

¹⁾ *Am. Soc.* **64**, 2907 (1942).

²⁾ Siehe *W. F. Luder* und *S. Zuffanti*, *The Electronic Theorie of Acids and Bases*, John Wiley, New York 1947.

³⁾ *H. Erlenmeyer*, *M. Aeberli* und *E. Sorkin*, *Helv.* **30**, 2066 (1947); *H. Erlenmeyer*, *B. Prijs*, *E. Sorkin* und *E. Suter*, *Helv.* **31**, 988 (1948); *W. D. Kumler* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **63**, 624, 2182 (1941); **65**, 2190, 2349 (1943); **68**, 1184 (1946); *A. Weizmann*, *Am. Soc.* **70**, 2342 (1948).

solchen Falle wird in erster Linie die gegenseitige räumliche Lage der wirksamen Koordinationsstellen für die Spezifität von Bedeutung sein¹⁾.

Es stellt sich demnach für diesen Fall das Problem, ob sich für alle auf Grund der erwähnten biologischen Versuche zusammengehörenden Verbindungen als spezifisches Strukturmerkmal eine Übereinstimmung in zwei oder mehr Koordinationsstellen angeben lässt und insbesondere, ob sich für eine solche Zuordnung experimentell begründete Anhaltspunkte gewinnen lassen.

Aus dem Studium der partiell isomorphen Systeme²⁾ ist nun bekannt, dass zwei Verbindungen, deren Krystallgitter eine durch gleichartige Verteilung der Koordinationsstellen bedingte, zweidimensionale Strukturanalogie aufweisen, das Phänomen des orientierten Aufwachsens zeigen. Im Experiment gibt sich diese Beziehung dadurch zu erkennen, dass die auf der einen Verbindung als Trägergitter erfolgende Krystallisation einer zweiten Verbindung zu diesem Trägergitter orientiert erfolgt.

Eine durch Substituenten — die die wirksamen Koordinationsstellen formelmässig unverändert lassen — bedingte Spezifität ist bei solchen Beziehungen gleichfalls zu finden. So zeigen Mekonsäure und Alizarin eine partiell isomorphe Mischbarkeit. Bei der Überprüfung der Toleranz dieser Beziehung unter Verwendung von Anthrachinonderivaten mit anderen Substituenten konnte *A. Neuhaus*³⁾ zeigen, dass von zahlreichen Anthrachinonderivaten — abgeleitet vom Alizarin durch Einführung von verschiedenen Gruppen und Atomen in verschiedener Zahl und Stellung — 40 Derivate noch die gleiche Beziehung zur Mekonsäure zeigen, dass aber andererseits die Beziehung doch strukturspezifisch ist, indem auch eine grössere Zahl von solchen Anthrachinonderivaten sich als unähnlich erwies.

Die bei solchen Versuchen zu beobachtende orientierte Abscheidung ist verständlich durch die Annahme, dass primär eine Grenzflächenverbindung — zusammengehalten durch normale Koordinations- bzw. Gitterkräfte — aus den beiden Stoffen gebildet wird, die dann die Orientierung der weiteren Krystallisation beeinflusst. Da eine solche partielle Isomorphie als Beleg für das Wirken von mehreren Koordinationsstellen angesprochen werden kann und da demnach bei einer Untersuchung des Verhaltens verschiedener

¹⁾ Diese Vorstellung entspricht der insbesondere von *A. v. Euler*, Ark. Kemi **9**, Nr. 13, 24, 30, 44 (1924—28); **10**, Nr. 4 (1932) entwickelten Zwei-Affinitäten-Theorie zur Deutung der Fermentsubstrat-Bindung.

²⁾ Zusammenfassungen: *H. Seifert*, „Die anomalen Mischkristalle“, Fortschr. Mineral., Kristall., Petrogr. **1935**, **1936**, **1937**, siehe auch *A. Neuhaus*, „Partiell isomorphe Systeme“, Z. Kr. **105**, 166 (1943); Z. angew. Ch. **54**, 527 (1941); Die Chemie **57**, 33 (1944); *J. Willems*, Z. Kr. **105**, 53 (1943).

³⁾ *A. Neuhaus*, Z. Kr. **105**, 174 (1943).

Verbindungen gegenüber dem gleichen Trägergitter Vergleichsmöglichkeiten und Einblicke in Ähnlichkeitsbeziehungen gewonnen werden können, war es in Verbindung mit der eingangs erwähnten Fragestellung erwünscht, etwas über die zweidimensionale Koordinationsfähigkeit von Stoffen aus den angeführten biologisch wirksamen Verbindungsreihen in Erfahrung zu bringen.

Im folgenden berichten wir über eine erste Reihe von Versuchen, die in diesem Zusammenhang unternommen wurden.

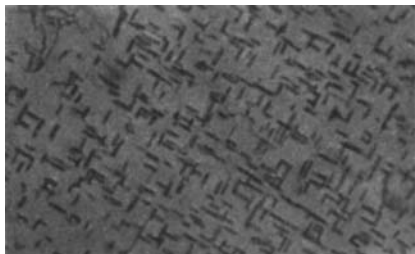


Fig. 1.



Fig. 2.

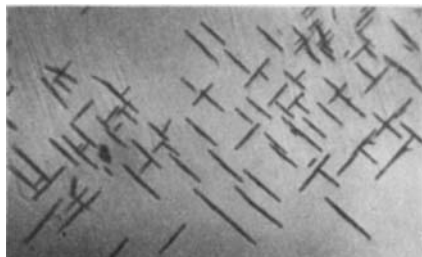


Fig. 3.

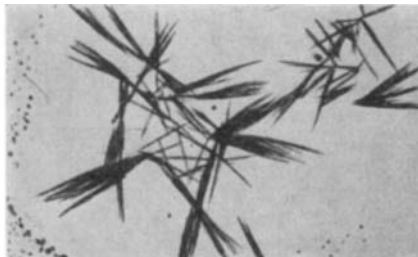


Fig. 4.



Fig. 5.

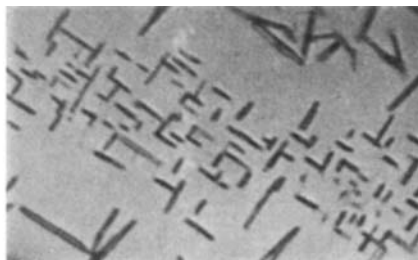


Fig. 6.

*J. Willems*¹⁾ hat im Verlauf seiner zahlreichen interessanten Untersuchungen über orientierte Verwachsungen beobachtet, dass *p*-Aminobenzoessäure orientiert auf (100)-NaCl in Diagonalstellung aufwächst. Wir konnten diese Angaben bestätigen bei Ver-

¹⁾ Naturwiss. **31**, 301 (1943).

suchen, in denen p-Aminobenzoessäure aus warmem Benzol auf einer frischen (100)-Spaltfläche eines NaCl-Krystalls zur Krystallisation gebracht wurde. Auch bei Sublimationsversuchen im Vakuum konnte die gleiche orientierte Abscheidung erzielt werden (Fig. 1, Vergr. 60-fach). Zum Vergleich ist in Fig. 2 (Vergr. 60-fach) eine nicht orientierte Krystallisation dieser Verbindung abgebildet.

Die gleiche Orientierung, d. h. Diagonalstellung (Nadellängsachse der Kryställchen parallel den Flächendiagonalen von (100)-NaCl) zeigt nun auch, wie wir fanden, p-Aminosalicylsäure beim Aufsublimieren (120°, 20 mm während ca. 3 Minuten) (Fig. 3, Vergr. 250-fach). Kontrollversuche ergaben, dass unter diesen Bedingungen keine merkliche Decarboxylierung der p-Aminosalicylsäure erfolgt.

Aber auch die NH₂-freie Salicylsäure scheidet sich bei derartigen Sublimationsversuchen orientiert in Diagonalstellung auf (100)-NaCl ab (Fig. 4, Vergr. 500-fach) und weiterhin konnten wir auch Benzoessäure durch Sublimation (90°, 760 mm, 30 Sekunden) orientiert in Diagonalstellung auf (100)-NaCl zur Abscheidung bringen (Fig. 5, Vergr. 150-fach).

Die Übereinstimmung in der Orientierung dieser 4 aromatischen Carbonsäuren legt die Vermutung nahe, dass die Carboxylgruppe dieser Verbindungen an der Orientierung beteiligt ist.

Eine andere Orientierung, nämlich Kantenstellung (Nadellängsachse der Kryställchen parallel den Flächenkanten von (100)-NaCl), zeigen die aus Äther sich auf einer frischen (100)-Spaltfläche des NaCl abscheidenden Krystalle des Sulfanilamids (Fig. 6, Vergr. 450-fach).

Eine kristallchemische Auswertung dieser Beobachtungen soll in einer späteren Mitteilung erfolgen.

Zusammenfassung.

Auf NaCl-(100)-Flächen wächst nach *J. Willems* p-Aminobenzoessäure in Diagonalstellung orientiert auf. Es wird gezeigt, dass p-Aminosalicylsäure, Salicylsäure und Benzoessäure ebenso aufwachsen, während Sulfanilamid sich in Kantenstellung orientiert abscheidet.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

4. Vereinfachter Weg zur Bereitung von Derivaten der D-xylo-2-desoxyhexose.

Desoxyzucker, 22. Mitteilung¹⁾2)

von **H. Hauenstein** und **T. Reichstein**.

(6. XI. 48.)

Für Versuche zur Synthese der Sarmantose benötigten wir 4,6-Benzal- α -methyl-D-xylo-2-desoxyhexosid- $\langle 1,5 \rangle$ (= 4,6-Benzal-2-desoxy- α -methyl-D-gulosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IV)³⁾. Der Stoff lässt sich aus 4,6-Benzal-2,3-anhydro- α -methyl-D-gulosid- $\langle 1,5 \rangle$ (I)⁴⁾ über das

¹⁾ 2. Mitt. vgl. *F. Blindenbacher* und *T. Reichstein*, *Helv.* **31**, 2061 (1948).

²⁾ Auszug aus *Diss. Hauenstein*, Basel, die demnächst erscheint.

³⁾ *A. C. Maehly* und *T. Reichstein*, *Helv.* **30**, 496 (1947).

⁴⁾ *E. Sorkin* und *T. Reichstein*, *Helv.* **28**, 1 (1945).