

28. Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen.

Metallionen und biologische Wirkung, 19. Mitteilung¹⁾

von H. Erlenmeyer und H. Rey-Bellet.

(14. XII. 53.)

In einer Reihe von früheren Mitteilungen wurde das Problem der Ähnlichkeit in der Chemie erörtert, insbesondere im Hinblick auf ein antagonistisches, bzw. vergleichbares biologisches Verhalten solcher vom Standpunkt der Strukturchemie als ähnlich zu betrachtenden Verbindungen.

In den ersten Vorstellungen wurde ein Vergleich der durch die kristallehemische Isomorphie-Beziehung gegebenen Ähnlichkeit mit der durch biologische Versuche zu ermittelnden Ähnlichkeit als Arbeitshypothese benutzt²⁾, wobei insbesondere von den mit der Antigen- bzw. Hapten-Antikörperreaktion gegebenen Möglichkeiten – in der Präzipitatreaktion ein vergleichbares Verhalten³⁾ und in der Hemmungsreaktion ein antagonistisches Verhalten zu prüfen – Gebrauch gemacht wurde.

Da aber einerseits die Isomorphie-Beziehung nur aus experimentellen Untersuchungen abzuleiten war, und da sich andererseits gezeigt hat, dass die Isomorphie-Beziehung besonders häufig bei isosteren Verbindungen zu beobachten ist⁴⁾, wurde diese letztere Verwandtschaftsbeziehung, die zumeist allein aus den Formeln abzuleiten ist, weiter verfolgt⁵⁾.

Zahlreiche Beobachtungen verschiedener Autoren haben gezeigt, dass innerhalb solcher isosteren Verbindungsreihen besonders häufig biologische Ähnlichkeitsbeziehungen, wie sie z. B. auch im antagonistischen Verhalten experimentell zu erfassen sind, auftreten⁶⁾.

¹⁾ 18. Mitteilung, *M. Häring, B. Prijs & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **37**, 147 (1954).

²⁾ *H. Erlenmeyer & E. Berger*, *Bioch. Z.* **252**, 22 (1932); **255**, 429 (1932); **262**, 196 (1933); *H. Erlenmeyer, E. Berger & M. Leo*, *Helv.* **16**, 733 (1933).

³⁾ *D. W. Woolley*, *A Study of Antimetabolites*, N.Y.-London 1952, S. 4.

⁴⁾ *H. G. Grimm, M. Günther & H. Tittus*, *Z. physik. Ch. (B)* **14**, 169 (1931); *H. Erlenmeyer & H. v. Meyenburg*, *Helv.* **21**, 108 (1938).

⁵⁾ *H. Erlenmeyer*, *Les composées isostères et le problème de la ressemblance en chimie*, *Bl. soc. chim. biol.* **30**, 792 (1948).

⁶⁾ Vgl. *A. Burger*, *Medicinal Chemistry*, N.Y. 1951, S. 36 und 660; *D. W. Woolley*, *l. c.*; *H. L. Friedman*, *Influence of isosteric replacements upon biological activity*, First Symposium on Chemical-Biological Correlation, National Acad. of Sci., Washington 1951, S. 295; *Data presented at the Section on Microbiological Deterioration of the Gordon Research Conferences*, New Hampton, New Hampshire, 1953.

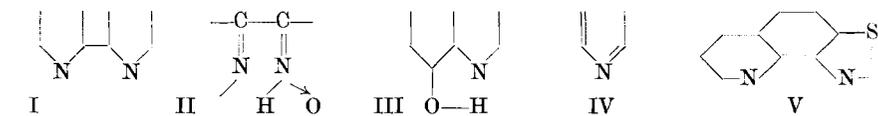
Derartige Untersuchungen haben aber auch gezeigt, dass solche biologische Ähnlichkeitsbeziehungen weit über die Bereiche hinaus bestehen, die, wie in den Fällen von Isomorphie und Mischkristallbildung, durch eine dreidimensionale Strukturanalogie zu deuten sind. Die Ähnlichkeit in nur zwei Dimensionen, die sich z. B. im orientierten Aufwachsen auf kristallisierten Unterlagen auswirkt¹⁾, wurde daher für die Erfassung dieser umfassenderen Ähnlichkeitsbeziehung herangezogen.

Ein besonderer strukturehemischer Bereich solcher Ähnlichkeitsbeziehungen kann nunmehr abgeleitet werden aus einer neuen Arbeitshypothese²⁾ über den Wirkungsmechanismus von Verbindungen, die einmal zur Ausbildung von Metallchelaten befähigt sind und die sodann in ihrer biologischen Aktivität durch Metallionen verstärkt bzw. erst in Gegenwart von Metallionen wirksam werden. Als charakteristisch wird in dieser Hypothese angenommen, dass solche biologisch wirksame Verbindungen in die Koordinationssphäre der Metallionen in Fermentsystemen eintreten können, und zwar an Koordinationsstellen, wo im normalen Stoffwechsel eine „ähnliche“ Substrat-Molekel eingelagert werden würde.

Die Ähnlichkeit, die demnach zwischen Substrat und Antagonist in solchen Fällen bestehen muss, damit eine Wirkung auftritt, lässt sich als Koordinationsähnlichkeit verstehen. Es wird durch diese Formulierung die Beziehung, die sich zwischen den als Substrat-Partikel zu bezeichnenden Verbindungen und solchen, die sich als strukturähnlich formulieren lassen, chemisch etwas schärfer fassbar.

Über die Struktur Faktoren, die für eine derart formulierte Koordinationsähnlichkeit verantwortlich sind, ist noch sehr wenig bekannt³⁾, und es ist auch das experimentelle Material, das für solche Vergleiche beansprucht werden könnte, einmal nicht sehr umfangreich und betrifft sodann vorwiegend Vergleiche von Festkörpern, womit nur Hinweise für die hier interessierende Koordinationsähnlichkeit zu gewinnen sind.

Wir selbst haben früher einige in diesem Sinne vergleichende Untersuchungen mit den zur Komplexbildung befähigten Strukturen I–IV durchgeführt.



¹⁾ H. Erlenmeyer & Marcel Müller, *Helv.* **32**, 17 (1949); D. W. Woolley, l. c., S. 116; H. Seifert, *Fortschr. Mineral., Krist., Petrogr.* **13**, 103 (1935); **20**, 324 (1936); **21**, 185 (1937); A. Neuhaus, *Z. angew. Ch.* **54**, 527 (1941); *Z. Kristall.* **105**, 161 (1943); *Die Chemie* **57**, 33 (1944).

²⁾ H. Erlenmeyer, J. Bäumlér & W. Roth, *Helv.* **36**, 941 (1953).

³⁾ Siehe z. B. F. Feigl, *Chemistry of Specific, Selective and Sensitive Reactions*, N.Y. 1949.

Hierbei fanden wir, dass mit der Gruppe I, die im Dipyridyl und Phenantrolin mit Fe^{2+} zu Durchdringungskomplexen von der Formel $[\text{Fe}(\text{AA})_3]\text{X}_2$ führt, im 2,2'-Dithiazolyl, 4,4'-Dithiazolyl und im „Chinthiazol“ (V) hingegen nur Verbindungen vom Typus $[\text{Fe}(\text{AA})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Br}_2$ zu erhalten sind¹⁾. Mit 4,4'-Dithiazolyl und mit Ni^{2+} , Cu^{2+} und Pt^{2+} wurden einerseits z. T. die den 2,2'-Dipyridyl-Komplexen entsprechenden Ammin-Komplexe (Tab. 1) erhalten²⁾, während andererseits bei einigen anderen Komplexsalzen dieser Reihe Abweichungen in der Zusammensetzung der Festkörper ermittelt wurden.

Tabelle 1.

$[\text{Ni}(\text{AA})_3]\text{Cl}_2, 6\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	AA = 2,2'-Dipyridyl
$[\text{CuAA}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$	bzw. 4,4'-Dithiazolyl
$[\text{Pt}(\text{AA})_2]\text{Cl}_2$	

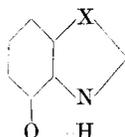
Die Gruppe II, die im Diacetyldioxim und im 2-Acetyl-pyridin-oxim mit Metallionen reagiert, ergab auch im 2-Acetylthiazol-oxim³⁾ und im 4-Acetylthiazol-oxim⁴⁾ einige vergleichbare Komplexbildungsreaktionen⁵⁾ (Tab. 2).

Tabelle 2.

Farbreaktionen mit den Oximen des 2- und 4-Acetylthiazols in ammoniakalischer Lösung.

	2-Acetylthiazol-oxim		4-Acetylthiazol-oxim	
	Farbe	Erfassungsgrenze ⁶⁾	Farbe	Erfassungsgrenze
Fe^{+2} . . .	rot	0,03 [A] ^{0,05}	gelb	—
Cu^{+2} . . .	gelbgrün	0,25 [A] ^{0,05}	grün	0,5 [A] ^{0,005}
Co^{+2} . . .	gelbbraun	0,15 [A] ^{0,005}	gelbbraun	0,25 [A] ^{0,005}

Die Gruppierung III wurde in den Verbindungen VI–X untersucht, wobei in der Komplexbildung und auch im bakteriostatischen Verhalten qualitative Ähnlichkeiten ermittelt wurden⁷⁾.



- VI X = CH=CH
 VII X = N=CH
 VIII X = O
 IX X = S
 X X = NH

¹⁾ H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **23**, 1268 (1940).

²⁾ H. Erlenmeyer & E. H. Schmid, *Helv.* **24**, 869 (1941).

³⁾ H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **23**, 197 (1940).

⁴⁾ H. Erlenmeyer, O. Weber, P. Schmidt, G. Küng, Chr. Zinsstag & B. Prijs, *Helv.* **31**, 1142 (1948).

⁵⁾ Die analytischen Versuche wurden von Herrn Dr. G. Küng ausgeführt. Vgl. Diss. G. Küng, Basel 1948.

⁶⁾ Vgl. Tabellen der Reagenzien für anorganische Analyse, Leipzig 1938, S. XVIII.

⁷⁾ E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, *Helv.* **35**, 1736 (1952); vgl. auch H. Erlenmeyer, H. Ueberwasser & H. M. Weber, *Helv.* **21**, 709 (1938); H. Erlenmeyer & H. Ueberwasser, *Helv.* **21**, 1695 (1938); H. Erlenmeyer & E. H. Schmid, *Helv.* **24**, 1159 (1941); L. A. Binswanger, H. Erlenmeyer, E. Sorkin & E. Suter, *Helv.* **31**, 1975 (1948).

In weiteren Untersuchungen kam die Gruppe IV im Pyridin und Thiazol zum Vergleich, wobei in vielen Fällen die beiden Verbindungen komplexchemisch als ähnlich befunden wurden¹⁾.

Eine Systematik der für das vorliegende Problem so wichtigen Komplexe, die sich in Lösung und besonders an Grenzflächen auszubilden vermögen, ist bisher nur wenig entwickelt worden²⁾. Dass insbesondere die Zahl der möglichen Grenzflächenkomplexe, d. h. von Komplexen, bei denen ein Teil der Koordinationsstellen durch Gitterpartikel eines Festkörpers besetzt ist, während die an den restlichen Stellen koordinierten Partikel mit der angrenzenden Gasphase bzw. Lösung im Gleichgewicht stehen, sehr gross ist, kann aus zahlreichen Beobachtungen, z. B. über das orientierte Aufwachsen, bei dem wohl solche Grenzflächenkomplexe die Orientierung vermitteln, abgeleitet werden³⁾. In Flotationsversuchen haben wir die analytischen Besonderheiten der Gruppe III im Oxin und im 4-Oxy-benzthiazol wiedergefunden, was wohl auf entsprechende Grenzflächenkomplexe zurückzuführen ist⁴⁾. Ein SiO_2 -Oxin-Grenzflächenkomplex dürfte für das Verhalten von SiO_2 bei Flotationsversuchen mit Oxin als Sammler verantwortlich zu machen sein⁵⁾.

Bei den zur Bildung solcher Metallkomplexe führenden Reaktionen kann nach *Lewis* das Metallion als saure und die komplex gebundene Verbindung als basische Partikel aufgefasst werden. Es kann als gesichert gelten, dass auch Verbindungen, die nicht die klassischen basischen Gruppen enthalten und die nicht durch eine Basizitätskonstante zu charakterisieren sind, Koordinationsstellen eines Metallions besetzen können⁶⁾.

In der vorliegenden Mitteilung soll ein Beitrag zur Frage der komplexchemischen Ähnlichkeit von Benzol und Thiophen gegeben werden, Verbindungen, von denen zahlreiche Derivate sich in biologischen Versuchen als ähnlich erwiesen haben⁷⁾. Benzol bildet ebenso wie Thiophen mit $\text{Ni}(\text{CN})_2$ in Gegenwart von NH_3 Komplexe⁸⁾ von der Formel XI bzw. XII.

¹⁾ *H. Erlenmeyer & E. H. Schmid*, *Helv.* **24**, 869 (1941).

²⁾ *G. Schwarzenbach*, *Z. angew. Ch.* **62**, 218 (1950); *J. Bjerrum*, *Metal Ammine Formation in Aqueous Solution*, Copenhagen 1941.

³⁾ Siehe *H. Seifert*, *Z. Elektroch.* **56**, 331 (1952); *J. Willems*, *Z. Elektroch.* **56**, 345 (1952).

⁴⁾ *H. Erlenmeyer, J. v. Steiger & W. Theilheimer*, *Helv.* **25**, 511 (1942); *W. Theilheimer & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **27**, 1313 (1944).

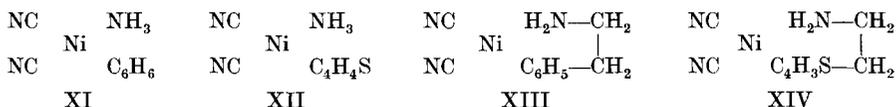
⁵⁾ *H. Erlenmeyer, J. v. Steiger & W. Theilheimer*, *Helv.* **25**, 513 (1942).

⁶⁾ Siehe *S. Winstein & H. J. Lucas*, *Am. Soc.* **60**, 836 (1938); *G. Illuminati & R. E. Rundle*, *Am. Soc.* **71**, 3575 (1949); *R. E. Rundle & J. H. Sturdivant*, *Am. Soc.* **69**, 1564 (1947).

⁷⁾ *A. Burger*, l. c.; *H. L. Friedman*, l. c.

⁸⁾ *K. A. Hofmann & F. Küspert*, *Z. anorg. Ch.* **15**, 204 (1897); *K. A. Hofmann & F. Höchtilen*, *B.* **36**, 1149 (1903); *K. A. Hofmann & H. Arnoldi*, *B.* **39**, 339 (1906).

Die Kristallstruktur der Benzol-Verbindung XI ist von *J. H. Rayner & H. M. Powell*¹⁾ aufgeklärt worden, und es hat sich gezeigt, dass keine direkte Ni—C₆H₆-Bindung im Festkörper festzustellen ist. Die Verhältnisse in der Lösung sind noch nicht untersucht worden.



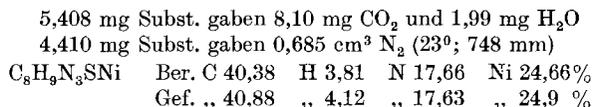
Dass Benzol auch in wässrigen Lösungen mit Metallionen Komplexe bilden kann, geht aus den Untersuchungen von *L. D. Andrews & R. M. Keefer*²⁾ über die Benzol-Silber-Komplexe hervor. *R. E. Rundle & J. H. Goring*³⁾ haben weiterhin auch den aus solchen Lösungen zu gewinnenden Festkörper AgClO₄·C₆H₆ untersucht und dessen Kristallstruktur ermittelt.

Von *E. Hertel*⁴⁾ ist sodann eine Komplex-Verbindung des Ni(CN)₂ mit β-Phenyläthylamin (XIII) beschrieben worden. Die Kristallstruktur dieser Verbindung ist noch nicht bekannt, so dass es ungewiss ist, ob die Komplexe XI und XIII als „ähnlich“ bezeichnet werden können.

Da es von Interesse ist, zu erfahren, ob die grosse Gruppe der biologisch aktiven Phenyläthylaminderivate⁵⁾ in diesem Sinne durch ein bestimmtes Komplexbildungsvermögen zu charakterisieren ist, haben wir — um Material für kristallchemische Untersuchungen zu gewinnen — präparative Untersuchungen in diesem Zusammenhang durchgeführt.

Wir erhielten so aus β-(2-Thienyl)-äthylamin, dargestellt nach *R. T. Gilsdorf & F. F. Nord*⁶⁾, den Komplex XIV mit Ni(CN)₂ nach folgender Vorschrift:

Zu einer wässrigen Lösung des Hydrochlorids von β-(2-Thienyl)-äthylamin gibt man langsam unter Schütteln eine äquivalente Menge ammoniakalischer Ni(CN)₂-Lösung, dargestellt nach *K. A. Hofmann & F. Höchtl*⁷⁾. Nach einiger Zeit beginnt sich ein violetter Niederschlag abzuscheiden. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur dekantiert man ab, wäscht die Kristalle zuerst durch Dekantieren mit 3-n. NH₃, saugt ab, wäscht erneut mit 3-n. NH₃ und dann mit Wasser, Alkohol und Äther und trocknet bei Atmosphärendruck über KOH. Man erhält so ein hellviolett mikrokrystallines Präparat.



Der Ni-Gehalt der Verbindung wurde nach Abrauchen mit konz. HNO₃, Lösen in HCl und Neutralisieren mit NaOH mit Hilfe von Komplexon I nach *Schwarzenbach*⁸⁾ bestimmt.

1) Soc. **1952**, 319.

3) Am. Soc. **72**, 5337 (1950).

2) Am. Soc. **71**, 3644 (1949).

4) Z. anorg. Ch. **178**, 202 (1929).

5) Phenylalkylamine und Oxyphenylalkylamine, in *M. Guggenheim*, Die biogenen Amine, 4. Aufl., Basel 1951, S. 512.

6) J. Org. Chem. **15**, 807 (1950).

7) B. **36**, 1149 (1903).

8) *G. Schwarzenbach & W. Biedermann*, Helv. **31**, 331 (1948).

Damit ist auch der dem Thiophenkomplex XII entsprechende Thienyl-äthylamin-Komplex nunmehr als Festkörper gewonnen worden.

Bei weiteren Versuchen fanden wir, dass auch β -Phenyl- β -oxy-äthylamin mit einer ammoniakalischen Nickelcyanid-Lösung eine kristallisierte Abscheidung gibt, aus der jedoch noch kein analysenreines Präparat zu erhalten war. Es ist auf Grund der Analysenresultate zu vermuten, dass $\text{Ni}(\text{CN})_2$ als Verunreinigung mitgefällt wird.

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wird das Problem der Ähnlichkeit bei Komplexverbindungen erörtert und die aus $\text{Ni}(\text{CN})_2$ und β -(2-Thienyl)-äthylamin zu gewinnende Verbindung beschrieben.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

29. Untersuchungen über Komplexbildungsreaktionen in Lösung.

Metallionen und biologische Wirkung, 20. Mitteilung¹⁾

von H. Seiler, Margrit Schuster und H. Erlenmeyer.

(14. XII. 53.)

Zur Überprüfung der Vorstellung, dass die Fähigkeit zur Bildung von Metallkomplexen für bestimmte Gruppen von biologisch aktiven Verbindungen von Bedeutung ist²⁾, war es erwünscht, eine möglichst einfache Methode aufzufinden, die es ermöglicht, insbesondere die in wässriger Lösung vor sich gehende Bindung von Metallionen durch Komplexbildung zu erfassen. Wir haben bereits früher³⁾ bei Verbindungen, die unter Abgabe von H-Ionen eine solche Metall-Komplexbindung eingehen, versucht, durch eine Auswertung der pH-Änderungen, die auf Zusatz z. B. einer Cu^{++} -haltigen Lösung erfolgen, Einblick in das Komplexbildungsgleichgewicht in der Lösung zu gewinnen. Wir konnten bereits mit dieser Methode feststellen, dass eine Reihe von Hydraziden und heterocyclischen Säureamiden unter Abgabe von H-Ionen Cu^{++} komplex zu binden vermögen.

¹⁾ 19. Mitteilung: H. Erlenmeyer & H. Rey-Bellet, *Helv.* **37**, 234 (1954).

²⁾ H. Erlenmeyer, J. Bäumler & W. Roth, *Helv.* **36**, 941 (1953).

³⁾ S. Fallab & H. Erlenmeyer, *Helv.* **36**, 8 (1953); H. v. Hahn, J. Bäumler, W. Roth & H. Erlenmeyer, *Helv.* **36**, 10 (1953); W. Roth, G. Carrara & H. Erlenmeyer, *Helv.* **36**, 1004 (1953).