

- [4] W. STEINKOPF, J. prakt. Chem. [2] 81, 219 (1910); die richtige Struktur wurde erst später erkannt: W. STEINKOPF & B. JÜRGENS, J. prakt. Chem. [2] 83, 455 (1911).
- [5] C. R. HAUSER & T. M. HARRIS, J. Amer. chem. Soc. 80, 6360 (1958).
- [6] F. KRÖHNKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2583 (1938).
- [7] D. J. CRAM *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 75, 33, 38 (1953).
- [8] H. U. DAENIKER & J. DRUEY, Helv. 45, 2441 (1962).
- [9] J. FUGGER, J. M. TIEN & I. M. HUNSBERGER, J. Amer. chem. Soc. 77, 1843 (1955).
- [10] W. WISLICENUS & M. GOLDSCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, 1471 (1900)

7. Über das Problem der Ähnlichkeit in der Chemie Dünnschichtchromatographie mit spezifisch adsorbierenden Silikagelen I

von H. Erlenmeyer und H. Bartels

(25. X. 63)

Im folgenden soll einleitend versucht werden, von dem vielfach erörterten Problem der Beziehungen zwischen Struktur und biologischer Wirkung chemischer Verbindungen anhand einiger Beispiele einen besonderen Aspekt herauszuheben. Auf eine einfache experimentelle Möglichkeit, Einblicke in die dabei formulierte Ähnlichkeitsbeziehung zu gewinnen, wird anschliessend hingewiesen.

Untersuchungen über den Aufbau höherer Strukturen haben wahrscheinlich gemacht, dass bei der biochemischen Peptidsynthese [1]¹⁾ die Information für den Aufbau der Aminosäure-Sequenz im Peptid in einer colinearen Ordnung der Triplet-Basen-Gruppen – der Codone – in den Nucleinsäure-Molekeln als Matrix chiffriert vorliegt [2]. Chemisch-stofflich haben demnach die Matrix und das entstehende Peptid nichts miteinander zu tun. Die Kräfte, die bei solchen Abbildungsreaktionen die erste Zuordnung zwischen der fertigen, die Information tragenden Matrix und den Bausteinen der neu zu bildenden Molekel bewirken, wurden am Beispiel der zum Aufbau einer komplementären Nukleotidkette durch die als Matrix wirkende Kette untersucht und für diesen Fall als Wasserstoffbrücken, die zwischen den verschiedenartigen Bausteinen in spezifischer Strukturierung ausgebildet werden können, erkannt.

Analysiert man diesen zu einer Ordnung der Partikeln führenden Typus von Wechselwirkungen und die Bedeutung der dadurch gegebenen Strukturvoraussetzungen für eine zu einem geordneten Umsetzungsprodukt führende Folgereaktion, so stösst man auf die Frage, in welchem Umfang derartige Wechselwirkungen für die spezifische Wirkungsweise anderer, besonders auch biochemisch aktiver Stoffe von Bedeutung sind, und welche Struktur Faktoren für die Ausbildung von Ordnungen in solchen Fällen entscheidend sind.

Es erscheint angemessen – wie dies bereits für die Deutung der oben skizzierten Spezifität bei den Peptidsynthesen und besonders auch für die Verdoppelung von DNS-Spiralen geschehen ist –, auch auf eine allgemeinere Fassung des Problems der Spezifität die Vorstellungen der Informationstheorie anzuwenden, wobei zwei für

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 50.

eine solche Interpretation der Reaktion wichtige Voraussetzungen in der von QUASTLER[2] gegebenen Formulierung angeführt seien: 'One [fundamental implication] is that action cannot be manifested unless contrasts are possible both in the entity acting and in the one acted upon... The other implication is that there is a lawful association between particular states of one entity and particular states of the other.'

Was ist nun als «Zeichen» für eine Information bei solchen im Bereich der chemischen Molekeln sich abspielenden Wechselwirkungen entscheidend? Wir wollen auf diese nach den Vorstellungen der klassischen Chemie ungewöhnlichen Ordnungsmöglichkeiten hier eingehen, da mit der unten geschilderten Arbeitsweise neben die bisherigen komplizierten experimentellen Untersuchungsmethoden ein einfaches analytisches Verfahren für solche Ähnlichkeitsuntersuchungen tritt.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang die in einfachen Systemen arbeitenden Modellversuche von WILLEMS[3] über das Abnehmen einer Kristallstruktur durch Polyamide, wobei die Kristallgitterfläche als «Matrize» wirksam ist; der sich auf der Fläche ausbildende Polyamid-Film übernimmt die Information und wird damit zu einem Abdruckfilm, was durch Aufwuchsversuche mit geeigneten Gastsubstanzen festgestellt werden kann. Es wurden z. B. von (100) KCl, aber auch von (100) Rohrzucker Abdruckfilme mit Nylon 6 erhalten, auf deren Oberfläche nach der Ablösung durch orientiertes Aufwachsen z. B. von Pentachlorphenol die dem Film aufgeprägte Information ermittelt werden konnte. Die so festgestellten Strukturbeziehungen zwischen Kristallfläche und dem auf dieser gebildeten Film sind, wie FISCHER[4] gezeigt hat, so zu deuten, dass für die Orientierung der Makromolekel ähnliche geometrische Bedingungen gelten wie für die Epitaxie im niedermolekularen Bereich. Die Verknüpfung der Ionen des Alkalihalogenids bzw. der Dipole des Zuckers erfolgt wiederum mit den polaren Amidgruppen des Polyamids, und zwar vermutlich mittels H-Brücken.

WILLEMS hat bereits auf die Möglichkeit hingewiesen, in seinen Versuchen ein Modell der Fähigkeit der Organismen, Antikörper gegen Antigene auszubilden, zu sehen. Das führt uns auf ein drittes hierher gehörendes Problem, das der Antikörperbildung. Bei vor Jahren durchgeführten Untersuchungen[5] über die Beziehung zwischen Antigen und Antikörper hatten wir unter Verwendung eines mit diazotierter Arsanilsäure nach LANDSTEINER hergestellten Antigens festgestellt, dass keine materielle Übernahme von Gruppen des Antigens durch den Antikörper erfolgt, d. h. dass die Prägung des Antikörpers durch das Antigen ohne Einbau von im Antigen vorgegebenen Bindungssystemen in den Antikörper erfolgt. Die im Antikörper erzeugte spezifische Struktur muss also mit dem natürlichen Material des Antikörpers fixiert werden.

Frühere Versuche zur Deutung des bei Antigen-Antikörper-Reaktionen, besonders mit künstlichen, ebenfalls nach LANDSTEINER aus Haptenen und einem Serum aufgebauten Antigenen feststellbaren Spezifitätsphänomens hatten uns auf die Verwandtschaft der serologisch festgestellten Ähnlichkeitsbeziehungen[6] mit den kristallchemisch[7] ermittelten Isomorphiebeziehungen aufmerksam gemacht. Auch Isomorphie – sowohl dreidimensionale als auch die in den erwähnten Epitaxieversuchen[8] nachgewiesene zweidimensionale – ist unabhängig vom Material und ausschliesslich durch geometrische und Ladungs-Grössen gegeben. Für die immunochemische Spezifität und ebenso auch für die Isomorphiebeziehungen fanden wir, dass besonders bei den

isosteren Verbindungen die Voraussetzungen für diese beiden auf gleichartigen Informationen beruhenden Ähnlichkeitsbeziehungen gegeben sind.

Über den Mechanismus der Prägung von Antikörpern ist noch nichts Sicheres bekannt. Auch hier stellt wohl, wie dies BURNET[9] klar formuliert hat, das Spezifitätsphänomen ein immunologisches Informationsproblem dar. BURNET bemerkt hierzu: «Wenn die kleinen, das spezifische Muster tragenden Bereiche eines Antikörpermoleküls aus einem kleinen Abschnitt oder Knoten einer Polypeptidkette bestehen, können wir ruhig die Verhältnisse dadurch vereinfacht darstellen, dass wir allen spezifischen Antikörpermustern vierbuchstabile Wörter zuordnen, deren jedes einem Antigen-Determinans entspricht.»

Der Möglichkeit, mit Hilfe einer spezifischen Information – gegeben durch Struktur Faktoren – eine Molekel in den hochpolymeren Proteinen des Antikörpers abzubilden, entspricht beim Silikagel die Fähigkeit, Informationen von Verbindungen, die bei der Ausbildung des Gels anwesend sind, aufzunehmen und zu fixieren. Insbesondere konnte DICKEY[10] zeigen, dass ein in Gegenwart von Methylorange gebildetes Silikagel nach dem Auswaschen diesen Farbstoff, verglichen z. B. mit Äthylorange, spezifisch adsorbiert.

Es war somit die Möglichkeit gegeben, mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie an spezifisch «geprägten» hochpolymeren Silikagelen das Problem der Ähnlichkeit auf breiter Basis zu überprüfen.

Die Experimente und ihre Ergebnisse. – Die Kieselgele für die Dünnschichtchromatographie wurden nach DICKEY[10] in Gegenwart der zu adsorbierenden Amine hergestellt. Anschließend wurde das Amin durch wiederholtes Aufschlännen mit Methanol, Zentrifugieren und Dekantieren extrahiert, bis im Methanol kein Amin mehr nachzuweisen war. Dann wurden die Gele mit 1-proz. Stärkelösung angeteigt[11], auf eine Chromatographieplatte aufgetragen und durch $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen auf 100–110° aktiviert. Fließmittel: Essigester/Methanol/5N Essigsäure (60: 30:10); Sprühmittel: PAULI-Reagens[12].

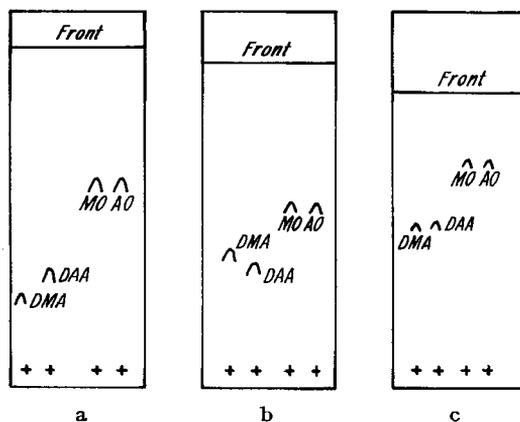


Fig. 1. Adsorption auf verschiedenen Silikagelen

- a) Spezifische Adsorption auf Dimethylanilin-Gel.
- b) Spezifische Adsorption auf Diäthylanilin-Gel.
- c) Unspezifische Adsorption auf Kontroll-Gel.

DMA = Dimethylanilin, DAA = Diäthylanilin, MO = Methylorange, AO = Äthylorange

1. Das Adsorptionsvermögen von Gelen, die in Gegenwart eines Amins gefällt werden, ist für dieses Amin grösser als dasjenige von Kontrollgelen. So zeigen N, N-Dimethyl- und N, N-Diäthylanilin auf den mit ihnen vorbehandelten Gelen (Fig. 1a und 1b) kleinere Rf-Werte als auf Kontrollgelen (Fig. 1c). Die für die gleiche Substanz beobachteten Rf-Differenzen auf geprägtem und ungeprägtem Gel sind so gross, dass die bei der Dünnschichtchromatographie auftretende Ungenauigkeit der Rf-Werte für die Diskussion nicht von Bedeutung ist.

2. Das Adsorptionsvermögen der «geprägten» Gele zeigt sich jeweils für die bei der Fällung gegenwärtigen Amine am grössten und nimmt um so mehr ab, je «unähnlicher» das Amin wird: Auf mit Dimethylanilin (I) geprägtem Gel (Fig. 1a) wird dieses stärker adsorbiert (Rf kleiner) als Diäthylanilin (II), während letzteres umgekehrt auf Diäthylanilin-Gel (Fig. 1b) stärker adsorbiert wird als I. Methyl- und Äthylorange, die zwar dieselben Alkylaminogruppen enthalten wie I bzw. II, deren Molekeln aber wesentlich komplizierter sind, werden auf den mit I bzw. II geprägten Gelen viel schwächer – aber immer noch spezifisch – adsorbiert, d. h. auf diesen Gelen ist ihr Rf deutlich kleiner als auf ungeprägtem Kontroll-Gel (Fig. 1c).

3. Auf Grund der grösseren «Ähnlichkeit» zwischen Methylorange und I wäre zu erwarten, dass auf einem mit I geprägten Gel Methylorange besser adsorbiert wird als Äthylorange. Ein solcher Unterschied wird jedoch im Dünnschichtchromatogramm unter den üblichen Bedingungen nicht sichtbar. Er kann erst nachgewiesen werden, wenn das Verhältnis Adsorbens/Adsorbat erhöht wird, was wir nach ДИККЕ[10] wie folgt erreichten: Wir bestimmten Adsorptionsisothermen durch Messung der Adsorption von Methyl- bzw. Äthylorange aus Lösungen sehr geringer, dann steigender Konzentration (10^{-5} – 10^{-4}) an konstanten Gelmengen (0,5 g), wobei die beiden Farbstoffe verschiedene Adsorption zeigten (Fig. 2).

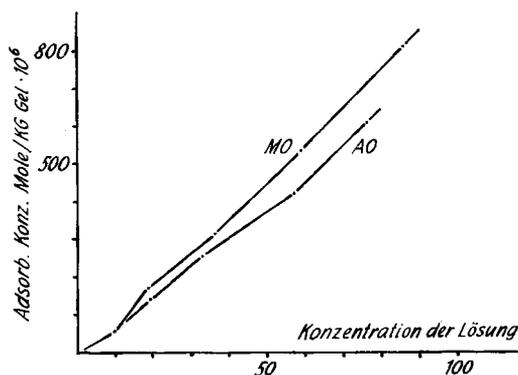


Fig. 2. Adsorptionsisothermen von Methylorange (MO) und Äthylorange (AO) auf Dimethylanilin-Gel

Diskussion. – Es zeigt sich, dass ähnlich wie in der Immunologie[13] ein mit einem Teil der Molekel als «Hapten» erzeugter «Antikörper» auch kompliziertere, diesen Teil aufweisende Molekeln bindet. Auffallend ist, dass die Prägung mit kleineren Molekeln zu einer schärferen Spezifität führt²⁾. Dies ist vielleicht als eine Art Redundanz zu deuten. Das Phänomen der Redundanz ist sicher im Bereich der chemischen Verbindungen ähnlich wie bei anderen durch die Informationstheorie zu erfassenden Systemen vorhanden. Für eine Information sind nicht alle «Buchstaben», d. h. Bauelemente einer Verbindung notwendig und auch nicht – für die eingangs erwähnte Frage der Beziehung zwischen Struktur und Wirkung ist das von Bedeutung – be-

²⁾ Welche Unterschiede in den über die Molekel verteilten δ^+ - und δ^- -Ladungen (pK_s für Dimethylanilin = ca. 10^{-9} , für Methylorange = $2 \cdot 10^{-11}$) sich in der «Güte» der Prägung auswirken, wird erst durch weitere Untersuchungen zu erfahren sein.

stimmte Bauelemente, sondern es muss nur eine genügende Anzahl davon in den richtigen Abständen vorhanden sein³⁾).

Die Anzahl der für die Information notwendigen Buchstaben bzw. Punkte ist statistisch zu verstehen, womit deutlich wird, dass der zumeist verfolgte Weg, bestimmte zusammenhängende Strukturgruppen mit den Eigenschaften in Beziehung zu bringen, zu keiner Lösung des Problems der Strukturbedingtheit von Eigenschaften führen kann.

Die Dünnschichtchromatographie mit Silikagelen, welche durch bestimmte Verbindungen spezifisch «geprägt» sind, erscheint demnach als eine einfache analytische Methode, die sich für Informationsuntersuchungen eignet, wie sie bisher nur möglich waren durch Prüfung der Mischkristallbildung und der Beziehungen im orientierten Aufwachsen oder durch serologische Spezifitätsprüfungen[15].

Nimmt man an, dass die biologische Wirkung vieler Stoffe mit der in diesen Substanzen vorhandenen stoffunabhängigen Strukturinformation zusammenhängt, was durch das ähnliche oder antagonistische biochemische Verhalten isosterer Verbindungen[16] nahegelegt wird, so lässt sich aus den hier beschriebenen Versuchen ableiten, dass zwischen dem Bereich der klassischen Immunotherapie[17] und der Therapie mit niedrig molekularen Verbindungen noch unerforschte therapeutische Bereiche zu erwarten sind, in denen Stoffe aus künstlichen hochpolymeren anorganischen oder organischen Systemen als Träger wirksamer Informationen dienen.

Wir danken Herrn P. DONATSCH für die Ausführung verschiedener Experimente und Herrn Dr. B. PRIJS für die Hilfe beim Abfassen des Manuskriptes.

SUMMARY

The phenomenon of specific adsorption in thin layer chromatography on silica gel has been employed as a model for transmission of chemical information. There are similar models in isomorphism and epitaxy. The same relations seem to exist in the field of biochemistry, *e.g.* antibody-antigen-relations, doubling of DNA-strings, and protein synthesis.

Institut für anorganische Chemie
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. D. WATSON, *Angew. Chem.* 75, 439 (1963).
- [2] H. QUASTLER, *Laborat. Invest.* 8, 485 (1959): 'The actuation of genetic information involves its transfer to various other substances. Among these, proteins are probably the most important. Information may be coded into proteins by specifying the amino acid sequence, or by specifying the secondary or tertiary structure.'; s. a. G. GAMOW & M. YČAS, in *Symposium on Information Theory in Biology*, Pergamon Press 1958, s. 63; M. YČAS, *ibid.* S. 70; L. G. AUGENSTINE, *ibid.* S. 103.
- [3] J. WILLEMS, *Experientia* 17, 344 (1961).
- [4] E. W. FISCHER, *Kolloid-Zschr.* 159, 108 (1958).
- [5] E. BERGER & H. ERLLENMEYER, *Z. Hygiene Infektionskrankh.* 113, 79 (1931).
- [6] H. ERLLENMEYER & E. BERGER, *Biochem. Z.* 255, 429 (1932); 262, 196 (1933); H. ERLLENMEYER, E. BERGER & M. LEO, *Helv.* 16, 733 (1933).

³⁾ Es ist ähnlich wie bei den Wörtern, bei denen – z. B. in der englischen Sprache[14] – $\frac{3}{4}$ der vorhandenen Buchstaben im Wort für die Information entbehrt werden können, oder wie bei einer gerasterten Abbildung, wo nur eine bestimmte Anzahl von Rasterpunkten eine richtige Schwarz-Weiss-«Ladung» aufweisen muss, damit das Bild wirksam ist.

- [7] H. ERLLENMEYER & H. v. MEYENBURG, *Helv.* 27, 108 (1937).
 [8] H. ERLLENMEYER & M. MÜLLER, *Helv.* 32, 18 (1948); A. NEUHAUS, *Angew. Chem.* 57, 33 (1944); H. SEIFERT & L. KÜHN, *Naturwiss.* 49, 537 (1962).
 [9] F. M. BURNET, *Naturwiss. Rundschau* 15, 127 (1962); B. N. JAROSLOW & H. QASTLER, in *Symposium on Information Theory* [2], S. 211.
 [10] F. H. DICKEY, *J. physic. Chemistry* 59, 695 (1955); vgl. auch A. H. BECKETT, *J. Pharmacy Pharmacol.* 11, 259T (1959).
 [11] H. SEILER, *Helv.* 46, 2629 (1963).
 [12] H. FRANK & H. PETERSEN, *Z. physiol. Chem.* 299, 1 (1955).
 [13] J. R. MARRACK, *The Chemistry of Antigens and Antibodies*, London 1934, S. 63.
 [14] W. CZAJA, *Z. med.-naturw. Grundlagenforsch.* 7, 69 (1962).
 [15] Vgl. H. ERLLENMEYER, *Bull. Soc. Chim. biol.* 30, 792 (1948).
 [16] Erwähnt sei der Einbau des mit dem Thymin isosteren Fluoruracils: R. DUSCHINSKY, E. PLEVEN & CH. HEIDELBERGER, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 4559 (1957); vgl. auch H. L. FRIEDMAN, «Influence of isosteric replacements upon biological activity», *Symposium on Chemical-Biological Correlation*, Natl. Acad. Sci. – Natl. Research Council, Publ. No. 206, Washington 1951, p. 295; S. NAONO & F. GROS, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* 250, 3889 (1960).
 [17] Vgl. z. B. *Ann. Rev. Biochemistry* 37, 561 (1962).

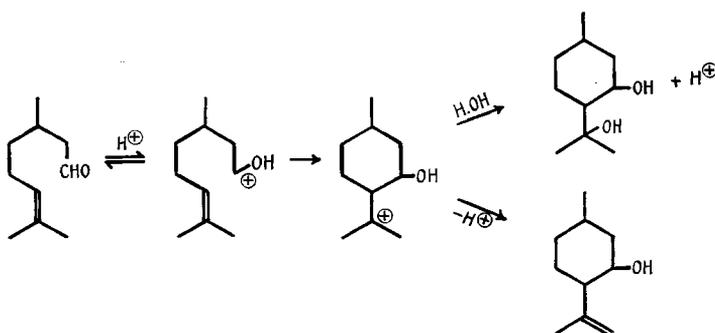
8. Etudes sur les matières végétales volatiles CLXXXIX [1]¹⁾ Sur les menthogycols et leurs acétals²⁾

par Yves-René Naves et Paul Ochsner

(26 X 63)

On obtient couramment des menthogycols, à côté de néo-isopulégol et d'isopulégol, par la cyclisation acido-catalysée du citronellal [2].

PRINS [3] a mis en évidence l'analogie de cette cyclisation avec la condensation acido-catalysée entre oléfines et aldéhydes qui porte son nom. Le mécanisme de cette réaction a été étudié par divers auteurs [4–8] et le cas du citronellal a particulièrement retenu l'attention de PRICE & DICKMAN [6]. Il est illustré par le schéma suivant:



Ces vues de PRICE & DICKMAN sont en net progrès sur celles de HORIUCHI [9] [10].

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 65.

²⁾ Les préparations et les emplois en parfumerie des acétals sont revendiqués dans des demandes de brevets.