

## 28. Über das Problem der Ähnlichkeit in der Chemie Über spezifisch adsorbierende Silicagele III

von H. Bartels und H. Erlenmeyer

(8. XII. 64)

Messungen der spezifischen Adsorption auf geprägten Silicagelen [1] [2] [3] hatten gezeigt, dass solche Gele nicht nur die zur Prägung verwendete Substanz, sondern auch «strukturähnliche» Verbindungen spezifisch adsorbieren. Wir hatten schon darauf hingewiesen [1] [2], dass ähnliche Spezifitätsphänomene bei der Isomorphie und Epitaxie, dann aber auch im biologischen Bereich, bei Enzym-katalysierten Reaktionsmechanismen, wie biochemischen Peptidsynthesen, Antigen-Antikörper-Reaktionen und möglicherweise auch bei der überwiegenden Anzahl der spezifischen antagonistischen Reaktionsmechanismen im Bereich der Pharmakologie anzutreffen sind.

Die Möglichkeit, empirisch zu ermittelnde Ähnlichkeit mit theoretisch abzuleitender Verwandtschaft in Beziehung zu setzen, weist andererseits zwei Aspekte auf: Erstens lassen sich Ergebnisse, wie z. B. bei Untersuchungen der Isomorphie [4] oder der Serologie [5a], durch strukturchemische Faktoren deuten und ordnen. Zweitens besteht die Möglichkeit, in Reihen von Verbindungen, die sich theoretisch auf Grund der Formeln als verwandt bezeichnen lassen, nach empirisch zu messenden Ähnlichkeiten zu forschen. Als Grundlage für die Formulierung des theoretischen Aspektes in diesen beiden Beziehungen dienen zumeist die Strukturformeln, die seinerzeit entwickelt wurden, um Isomere zu differenzieren. Sie sind aufgestellt worden gegen die älteren «Molekel»-Vorstellungen, nach denen ein Atom in einer Verbindung [5b] «der Anziehung aller übrigen oder doch einer grossen Anzahl derselben unterworfen wäre», als Ausdruck der Theorie von der Atomverkettung, nach der «diese Anziehung nur von Atom zu Atom wirkt». Die Aufgabe dieser Formeln war, «das Gedächtnis durch gewisse den Systemen der beschreibenden Naturwissenschaften vergleichbare Classifikationen der grossen Zahl von chemischen Individuen zu unterstützen» [5c]. Deutlich war bei den meisten Autoren, dass diese «Umsetzungsformeln», wie sie KEKULÉ nannte [5d], nicht beabsichtigten, die «wirkliche Lagerung der Bestandteile» anzugeben [6a]<sup>1)</sup>.

Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, dass solche Strukturformeln geeignet sind, die räumliche Verteilung der Atomkerne, wie sie sich röntgenographisch ermitteln lässt, zu interpretieren. Die für die Einordnung in «Empfänger»<sup>2)</sup>, wie z. B. Handbücher, aus solchen Strukturformeln abzulesende Information ist aber, wie man mit

<sup>1)</sup> Noch 1883 stellt BUTLEROW [6b] zum Problem «der Lagerung der Atome» fest, dass die «atomistische Hypothese (im physikalischen Sinn) ... für die Chemie ganz überflüssig ist».

<sup>2)</sup> «Nachricht» und «Empfänger» würden als Text und Leser mit den geordneten Systemen einerseits und den deren Eigenschaften ablesenden Systemen andererseits zu vergleichen sein. Im Bereich der Epitaxie [7] wird die die Ordnung induzierende Verbindung als Wirt und die diese Ordnung ablesende Verbindung als Gast bezeichnet.

gutem Grund vermuten kann, anderer Art, wenn kristallchemische oder biochemische, z. B. immunologische Reaktionen – als Empfänger – Ähnlichkeiten aus solchen Strukturen herauslesen.

Diese Ähnlichkeiten, die solche Empfänger wahrnehmen, hängen nicht von der Verteilung der Atomkerne in einer Verbindung ab, sondern von der durch die äusseren Elektronen gegebenen Ordnung. Auf solche Ähnlichkeiten führt ein systematischer Vergleich von Verbindungen der Elemente gleicher Gruppen des periodischen Systems bzw. der f-Elemente. Diese Isosterie [7] in den äusseren Elektronen ist bei den Elementen sicher, bei den Hydriden auf Grund des Hydridverschiebungssatzes [8] leicht, für kleinere Molekeln oder Gruppen durch die MO-Theorie [9] noch einfach beschreibbar, lässt sich aber bei grossen Molekeln nicht mehr eindeutig formulieren.

Um die oben erwähnte Beziehung zwischen Experiment und Theorie im Bereich der Forschung über Beziehungen zwischen biologischer Wirkung und chemischer Struktur zu verdeutlichen, ist es ratsam, wenn man die in biologischen Systemen empirisch ermittelten Ähnlichkeiten mit «Bio-Isomorphie» bezeichnet, um sie von der theoretischen Strukturverwandtschaft, der Bio-Isosterie [10], zu unterscheiden. Die Beziehungsmöglichkeiten werden dann analog wie zwischen empirisch zu ermittelnder Isomorphie und theoretisch abzuleitender Isosterie, wobei die Feststellung gilt, dass z. B. kristallchemisch zu beobachten ist, dass bei Isosteren, soweit sie strukturchemisch sinnvoll interpretiert werden können, häufig die auf dreidimensionaler Ähnlichkeitsbeziehung basierende Isomorphie auftritt [11].

Anders liegen die Verhältnisse bei der Epitaxie [12], wo durch die geringere Anzahl von Dimensionen ein viel grösserer Beziehungsreichtum auch zwischen Verbindungen ganz verschiedener Stoffklassen zu beobachten ist. Da nur ein- bzw. zweidimensionale Entsprechungen zwischen der Struktur von Wirt- und Gast-Komponente gegeben sein müssen, lässt sich die viel grössere Anzahl von Beziehungen nicht mehr aus klassischen Strukturbildern ableiten, zumal die anzunehmenden Parameterbeziehungen – Abstände von Ladungsschwerpunkten – nicht in direkt benachbarten Gruppen wurzeln müssen. Die Informationstheorie führt zu folgender Formulierung: Es müssen nicht alle «Buchstaben» der Wirtkomponente, die beim Eigenwachstum zur spezifischen Assoziation führen, in entsprechender Weise auch bei den zu assoziierenden Partikeln der Gastkomponente anzutreffen sein, sondern es muss nur eine bestimmte Anzahl solcher Punkte an letzterer Molekel so verteilt sein, dass deren «Ableseung» eine genügend grosse Bindungsintensität ergibt.

Geht man von dem Bedürfnis aus, Ähnlichkeitsbeziehungen für den Aufbau spezifisch hemmender Stoffe auszunutzen, so gilt für eine solche Auswertung der Bio-Isomorphie, dass der Informationsgehalt, welcher ein Substrat in bezug auf den ersten Reaktionsschritt innerhalb einer aus mehreren Schritten bestehenden biochemischen Reaktionsfolge charakterisiert, in der Grössenordnung des Informationsgehaltes des natürlichen Substrates liegen muss. Für die gesamte Biosynthese muss dieser Informationswert für den Hemmstoff aber klein sein, da sonst über eine direkte Hemmung hinaus ein irreversibler Einbau dieses Antimetaboliten möglich wird, der dann erst in späteren Reaktionen als «falsch erkannt» wird, was bei genetischen Informationen zu unbeabsichtigten Störungen führen kann.

Die erwähnten Aspekte verdeutlichen, dass Forschungen über die Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaft von den Verwandtschaftsbeziehungen in den klas-

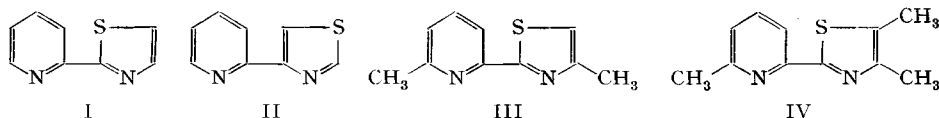
sischen Strukturen ausgehend nur in kleinem Rahmen möglich sind. Andererseits sind von der empirischen Seite – der Bio-Isomorphie – aus Verwandtschaftsuntersuchungen fast nur mit Hilfe serologischer Methoden oder stellvertretend mit Isomorphie- bzw. Epitaxie-Modellen möglich. Wichtig erscheint nun, dass die von uns in einer vorangegangenen Mitteilung [1] benützte Methode der spezifischen Adsorption an geprägten Silicagelen als ein experimentell einfaches Modell der Bio-Isomorphie betrachtet werden kann.

Um die Brauchbarkeit dieses Modells, d.h. die Parallelität von Bio-Isomorphie und spezifischer Adsorption zu belegen, galt es, diese vermutete Beziehung an einem grösseren Material zu überprüfen, wobei zuerst Verbindungen, die durch gemeinsame Gruppen auch im klassischen Sinne strukturell verwandt sind, untersucht wurden.

Schon in einer vorangegangenen Mitteilung [2] konnten wir zeigen, dass der Ersatz einer aromatischen  $-\text{CH}=\text{CH}-$  Gruppe durch  $-\text{N}=\text{N}-$  in vielen Fällen keine grosse Auswirkung auf die Spezifität der Adsorption hat: Der Informationswert – das ist der Logarithmus zur Basis 2 des Quotienten aus der Menge der an geprägtem und an ungeprägtem Gel adsorbierten Substanz – von 1,10-Phenanthrolin und 7,8-Benzochinolin ist in bezug auf die mit diesen beiden Substanzen geprägten Gele etwa der gleiche.

Es war nun im Hinblick auf das Phänomen der Ringäquivalenz [13] von Interesse, die Spezifitätsunterschiede bei Verbindungen zu untersuchen, die sich lediglich durch den Ersatz einer aromatischen  $-\text{CH}=\text{CH}-$  Gruppe durch  $-\text{S}-$  unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden mit 2,2'-Pyridylthiazol bzw. 2,2'-Bipyridin geprägte Gele hergestellt, deren jeweiliger Informationsgehalt für verschiedene solcher ringäquivalenter Substanzen ermittelt wurde.

Unter den von uns untersuchten Verbindungen können 2,2'-Pyridylthiazol (I) [14] und 2,4'-Pyridylthiazol (II) [14] sehr viel, 2,2'-Bipyridin und 1,10-Phenanthrolin viel Information an den beiden mit 2,2'-Bipyridin bzw. 2,2'-Pyridylthiazol geprägten Gelen ablesen, während deren Informationsgehalt für die methylierten 2,2'-Pyridylthiazole (III) und (IV)<sup>3)</sup> sehr viel kleiner ist.



Die beiden Pyridylthiazole I und II sind somit dem 2,2'-Bipyridin und 1,10-Phenanthrolin ähnlicher als den methylierten Pyridylthiazolen.

Dass die gleichen Ähnlichkeitsbeziehungen auch in der analgetischen Wirkungsstärke dieser Verbindungen im Mäuse-Test auftreten [15], soll vorläufig nur erwähnt werden.

Eine weitere Reihe ringäquivalenter Pharmaka, die spezifische Prägungen gestatten, fanden wir unter den Analeptica. Es ist bekannt, dass im Coramin® (V) der Pyridinring sowohl durch den Thiazol- [16] als auch durch den Isoxazol-Ring [17] ersetzt werden kann, ohne dass sich das pharmakologische Wirkungsspektrum wesentlich ändert.

<sup>3)</sup> Die Darstellung erfolgt analog derjenigen von I [14].

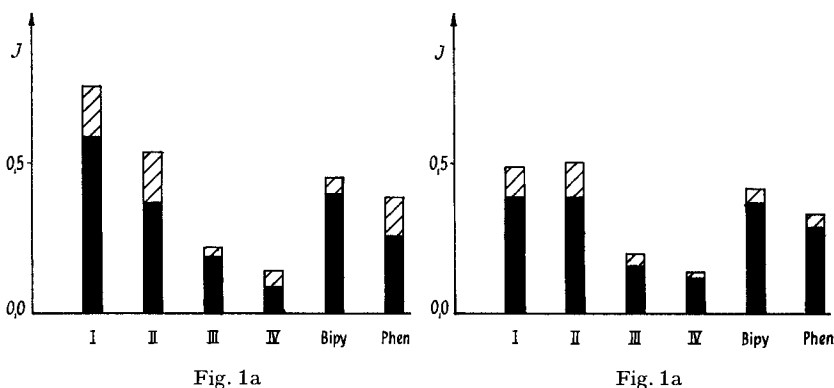
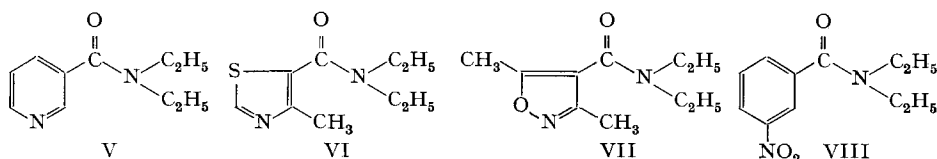


Fig. 1. Betrag der durch Prägung mit 2,2'-Pyridylthiazol (Fig. 1a) und 2,2'-Bipyridin (Fig. 1b) im Kieselgel geschaffenen Information (Ordinate) für verschiedene Analgetica (Abszisse). Der schraffierte Teil der Säulen zeigt die Fehlergrenze.

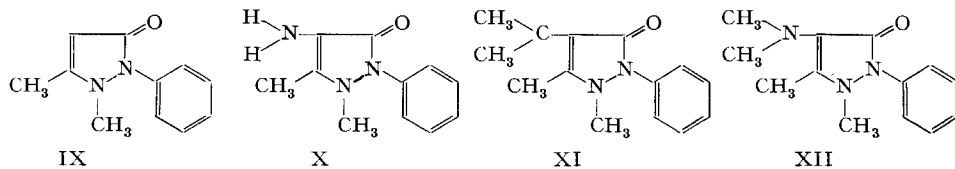


Unsere Versuche ergaben, dass von Coramin-geprägtem Gel alle drei Verbindungen, Coramin® (V), 4-Methylthiazol-5-carbonsäure-diäthylamid (VI) [18] und Cycliton® (VII) spezifisch adsorbiert werden. Wiederum kann das Thiazolderivat mehr Information ablesen als das Pyridinderivat. Es ist charakteristisch, dass Nicotinsäure nicht spezifisch adsorbiert wird, also dem Coramin nicht ähnlich ist.

Wir haben früher [19] darauf hingewiesen, dass *m*-Nitrobenzoesäure-diäthylamid (VIII) ein ähnliches biologisches Verhalten aufweist wie Coramin, was durch die ähnliche Ladungsverteilung in den beiden Verbindungen erklärt wurde.



Da vermutlich auch beim Phänomen der spezifischen Adsorption die Ladungsverteilung einen wichtigen Faktor darstellt [1], war zu erwarten, dass diese Verbindungen sich auch in diesem Test als ähnlich erweisen. Tatsächlich fanden wir, dass auch VIII an Coramin-geprägtem Gel Information ablesen kann.



In einer weiteren Versuchsreihe wurden Silicagele mit den vier Antipyretica Antipyrin (IX), 4-Aminoantipyrin (X), 4-Isopropylantipyrin (XI) und Pyramidon® (XII) geprägt. Aus Kreuzversuchen geht hervor, dass bei diesen geprägten Gelen die spezifische Adsorption  $c_{ads. spez.} = c_{ads. gepr.} - c_{ads. kontr.}$  – bei gleicher Endkonzentration in den flüssigen Phasen – für die jeweils zur Prägung benutzte Substanz am grössten ist. Die Reihenfolge von  $c_{ads. spez.}$  an Pyramidon-geprägtem Gel ist z. B. XII, XI, IX, X.

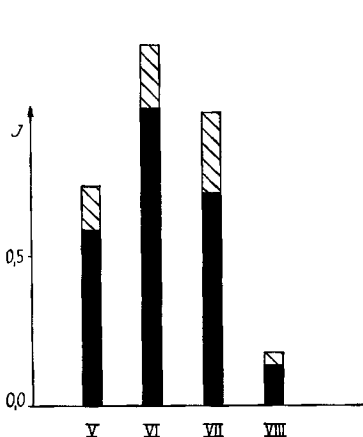


Fig. 2. Betrag der durch die Prägung mit Coramin® (V) im Kieselgel geschaffenen Information I (Ordinate) für verschiedene Analeptica und m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid (VIII) (Abszisse).

Der schraffierte Teil der Säulen zeigt die Fehlergrenze.

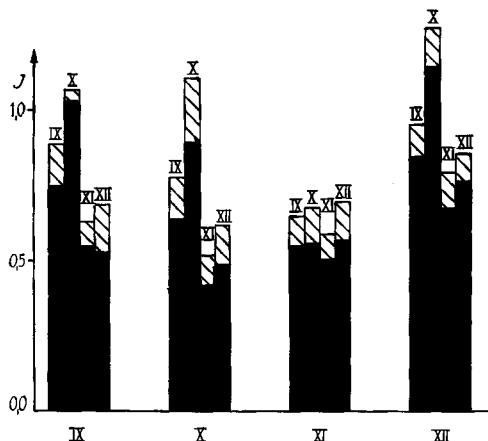


Fig. 3. Betrag der durch Prägung mit den auf der Abszisse angegebenen Substanzen Antipyrin (IX), 4-Aminoantipyrin (X), 4-Isopropylantipyrin (XI) und Pyramidon (XII) im Kieselgel geschaffenen Information I (Ordinate) für diese Substanzen, die jeweils am Kopf der Säule angegeben sind.

Der schraffierte Teil zeigt die Fehlergrenze.

Der Informationswert der verschiedenen Gele zeigt in bezug auf die vier Pharmaka immer die gleiche Reihenfolge, nämlich X, IX, XII, XI. Dass die Änderung von  $c_{ads. spez.}$  hier nicht mit der Änderung von  $I_{spez.}$  übereinstimmt (Fig. 3), liegt daran, dass  $c_{ads. kontr.}$  von z. B. X im Vergleich mit IX sehr niedrig ist und so ein grosser Informationswert des Geles für X errechnet wird.

Die Resultate der Messungen zeigen in ihrer Gesamtheit, dass die spezifisch adsorbierenden Silicagele in erster Näherung als Modelle für die Bio-Isomorphie gelten können und dass sich auf diesem Wege Hinweise für die Bewertung einzelner Substanzen von Verbindungsreihen gewinnen lassen.

**Experimentelles.** – Die Gele wurden in der gewohnten Weise hergestellt [1], je 0,5 g mit 1N HCl über Nacht geschüttelt, mehrmals mit 1N HCl aufgeschlämmt und schliesslich mit Lösungen steigender Konzentration an Adsorbat in 1N HCl versetzt. Nachdem mit 1N HCl zum Gesamtvolumen (Lösung + Gel) von 10 ml aufgefüllt wurde, wird zum Äquilibrieren 1 Std. geschüttelt, und schliesslich wird die in Lösung verbliebene Konzentration spektrophotometrisch am Adsorptionsmaximum der jeweiligen Substanz ermittelt. Es sind wiederum Durchschnittswerte aus 10 bis 20 Einzelmessungen angegeben. Der Fehler für das Verhältnis  $I_1:I_2:I_n$  beträgt um  $\pm 2\%$ .

Wir danken der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel, für die Überlassung von Cycliton® und 4-Isopropylantipyrin, und Fr. E. AUER für die Hilfe bei den Messungen.

## SUMMARY

A discussion of the relationship between theoretical principles of chemical similarity on one hand and empirically measurable similarity on the other suggests that specifically adsorbing silica gels represent an experimentally simple model for 'bio-isomorphism', the similarity found in biological systems.

Institut für anorganische Chemie  
der Universität Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ERLLENMEYER & H. BARTELS, *Helv.* **47**, 46 (1964).
- [2] H. ERLLENMEYER & H. BARTELS, *Helv.* **47**, 1285 (1964).
- [3] A. H. BECKETT & P. ANDERSON, *Nature* **179**, 1074 (1957); *idem*, *J. Pharm. Pharmacol.* **11**, 258T (1959); A. H. BECKETT & H. Z. YOUSSEF, *J. Pharm. Pharmacol.* **15**, 253T (1963); S. A. BERNHARD, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 4946 (1952); R. CURTI & U. COLOMBO, *Chim. e Ind. (Milano)* **33**, 103 (1951); *idem*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3961 (1952); R. CURTI, U. COLOMBO & F. CLERICE, *Gazz. chim. ital.* **82**, 491 (1952); F. H. DICKEY, *J. phys. Chemistry* **59**, 695 (1955); *idem*, *Proc. nat. Acad. Sci.* **35**, 227 (1949); R. G. HALDEMAN & P. H. EMMETT, *J. phys. Chemistry* **59**, 1039 (1955); J. L. MORRISON, M. WORSLEY, D. R. SHAW & G. W. HODGSON, *Canad. J. Chemistry* **37**, 1986 (1959); V. V. PATRIKKEEV, T. D. KOZARENKO & A. A. BALANDIN, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdelenie Khim.* **1**, 170 (1962); L. PAULING, *Chem. Engr. News* **27**, 913 (1949).
- [4] K. P. YANULOV, *Izvestiya Otdel. Estestven. Nauk, Akad. Nauk Tadzhih SSSR* **1958**, 41; *Chem. Abstr.* **55**, 6975d (1961).
- [5] a) H. ERLLENMEYER, E. BERGER & M. LEO, *Helv.* **16**, 733 (1933). – b) LOTHAR MEYER, «Die modernen Theorien der Chemie», S. 216, Breslau 1883. – c) E. ERLLENMEYER SEN., *Z. f. Chem.* **1** (1864). – d) A. KEKULÉ, *Lehrbuch der organischen Chemie I*, 157 (1861).
- [6] a) E. ERLLENMEYER SEN. [5c], S. 10, Fussnote 2; s.a. C. A. GROB, *Chimia* **8**, 137 (1954). – b) A. BUTLEROW, *Z. f. Chem.* **6**, 504 (1883).
- [7] J. GOUBEAU, *Naturwiss.* **35**, 246 (1948).
- [8] H. G. GRIMM, *Naturwiss.* **17**, 535, 557 (1929).
- [9] C. A. COULSON, «Valence», Clarendon Press, Oxford 1952, p. 106.
- [10] H. L. FRIEDMAN, «Influence of Isosteric Replacement upon Biological Activity», Symposium on Chemical-Biological Correlations, Natl. Acad. Sci. – Natl. Research Council, Publ. No. 206, Wash. D.C. 1951, p. 72; A. BURGER, «Medicinal Chemistry», Interscience Publishers, New York 1960, p. 72; J. BÜCHI, «Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel», Birkhäuser Verlag, Basel 1963, Kap. 5.
- [11] A. NEUHAUS, *Z. angew. Chem.* **54**, 527 (1941).
- [12] A. NEUHAUS, *Z. angew. Chem.* **64**, 158 (1952); J. WILLEMS, *Z. Elektrochem.* **56**, 345 (1952); J. H. VAN DER MERVE, *Discuss. Farad. Soc. No. 5* (1949).
- [13] O. HINSBERG, *J. prakt. Chem.* [2] **93**, 302 (1916).
- [14] R. MENASSÉ, B. PRIJS & H. ERLLENMEYER, *Helv.* **40**, 554 (1957).
- [15] Unveröffentlichte Resultate.
- [16] H. ERLLENMEYER & H. VON MEYENBURG, *Helv.* **20**, 204 (1937).
- [17] H. OZAWA, *Folia Pharmacol. Japan* **47**, 172 (1951).
- [18] E. R. H. JONES, F. A. ROBINSON & M. N. STACHAN, *J. chem. Soc.* **1946**, 87.
- [19] H. ERLLENMEYER, J. P. JUNG & E. SORKIN, *Helv.* **29**, 1960 (1946).