

Die Aciditätspotentiale berechnen sich hieraus nach der Gleichung:

$$\epsilon'_{ac} = \frac{RT}{F} \cdot \ln K'$$

für die Säuren $H_2O_3As \cdot C_6H_4 \cdot X$ in Volt zu:

-X	-NH ₂	-CH ₃	-Cl	-NO ₂
ϵ'_{ac}	-0,232	-0,218	-0,202	-0,176

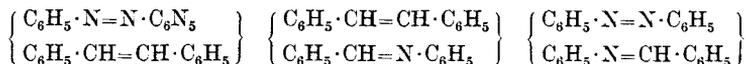
Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

89. Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung bei Pyrazolonderivaten¹⁾

von H. Erlenmeyer und Ernst Willi.

(25. IV. 35.)

Von *H. G. Grimm* sind eine grössere Anzahl von isosteren Verbindungen, und zwar besonders solche, die durch den Hydrid-Verchiebungssatz verknüpft sind, auf die Fähigkeit zur Bildung von Mischkrystallen untersucht worden²⁾. Wir möchten hier über eine entsprechende Untersuchung an einem isosteren Verbindungspaar berichten, das besonderes Interesse beansprucht, indem beiden Stoffen eine pharmakologische Bedeutung zukommt. Diese Verbindungen sind Dimethylamido-antipyrin (Pyramidon) und Isopropylantipyrin; sie unterscheiden sich, indem im Isopropylantipyrin der Stickstoff des Pyramidons durch das Pseudostickstoffatom CH ersetzt ist. Nach *Grimm* ist die isomorphe Vertretbarkeit des Paares $-N=$, $-CH=$ an fünf Beispielen untersucht worden und es wurde für drei Fälle die Bildung von Mischkrystallen festgestellt³⁾.



Während die bisher untersuchten Stoffe den Stickstoff als $-N=N-$ bzw. als $-N=CH-$ enthalten, enthält Pyramidon N in der $-N \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ -Gruppe. Wir haben das Schmelzdiagramm der beiden

¹⁾ 5. Mitteilung über Pseudoatome und isostere Verbindungen; 4. Mitteilung: Z. physikal. Ch. [B] **27**, 404 (1935).

²⁾ *H. G. Grimm, M. Günther und H. Tittus*, Z. physik. Ch. [B] **14**, 169 (1931).

³⁾ Über die Ähnlichkeit von N und CH siehe auch die Wirkungsquerschnitte von $(CH_3)_3N$ und $(CH_3)_3CH$ *F. Schmieder*, Z. El. Ch. **36**, 700 (1930) und *G. Bähr* über die Verwandtschaft von $HC \equiv CH$ und $HC \equiv N$, Z. physikal. Ch. [A] **168**, 363 (1934).

Verbindungen¹⁾ aufgenommen und finden, wie Fig. 1 zeigt, durchgehende Mischkrystallbildung.

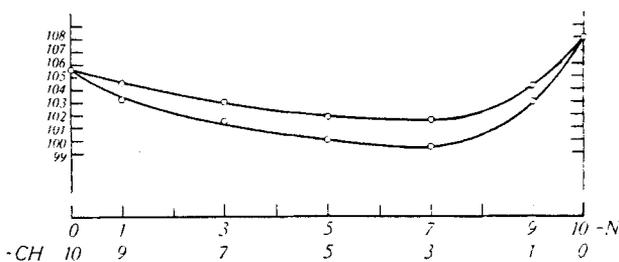


Fig. 1.

Die Löslichkeit in 100 cm³ Wasser bei 16,5^o beträgt für Pyramidon 5,58 g, für Isopropyl-antipyridin 0,24 g.

Interessant ist, dass diese isomorphen Verbindungen auch pharmakologisch ausserordentlich ähnlich wirken²⁾. Eine Zusammenstellung der pharmakologischen Eigenschaften von Prof. *K. Fromherz* bringt dies zum Ausdruck:

„Die Gesamtheit der Versuche bestätigt die bereits früher geäußerte Ansicht, dass das Isopropyl-antipyridin qualitativ in seinen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere auch in seiner therapeutischen Breite, also in seinem Verhältnis Wirksamkeit zu Toxizität, dem Pyramidon entspricht“³⁾.

Dass in diesem Falle die besondere Ähnlichkeit der Wirkung und entsprechend die pharmakologische Brauchbarkeit⁴⁾ durch die Isosterie und Isomorphie der beiden Molekel gedeutet werden muss, scheint uns wahrscheinlich. Wir haben früher an einer Reihe von Beispielen nachweisen können, dass isomorphe Verbindungen sich durch die ausserordentlich spezifischen immunologischen Reaktionen nicht unterscheiden lassen, d. h. vom Organismus als ähnlich empfunden werden⁵⁾. Diese immunologische und auch die pharmakologische Ähnlichkeit von Stoffen erstreckt sich nicht nur auf isomorphe und isostere Verbindungen. Gerade am Beispiel der Pyrazo-

¹⁾ Die Überlassung eines Isopropyl-antipyridin-Präparates verdanken wir der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G.*

²⁾ Wir danken Herrn Dr. *H. Stenzl* für die Gelegenheit zur Diskussion.

³⁾ Das D.R.P. 558 473 (1932) erwähnt die Sonderstellung dieser zum Pyramidon isosteren Verbindung mit den Worten: „Eine weitere Möglichkeit der Bildung von Homologen ist in der Alkylierung der 4-Stellung gegeben. Von den so denkbaren Derivaten wird der 4-Methylverbindung eine, die in 4-Stellung nicht methylierte Verbindung übertreffende, aber offenbar nicht auffallend starke Wirkung zugeschrieben. Praktische Bedeutung hat keine der erwähnten Verbindungen erlangt. Es war daher ein überraschender Befund, dass die Einführung von Alkylresten, die aus einer Kette von 3 Kohlenstoffatomen bestehen, in die 4-Stellung zu Verbindungen führen, die die Wirkung des 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolons wesentlich übertreffen“.

⁴⁾ Enthalten im Saridon der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G.*

⁵⁾ Bioch. Z. **252**, 22 (1932), **255**, 429 (1932), **262**, 196 (1933); Helv. **16**, 733 (1933).

londerivate lässt sich aber zeigen, wie diese Ähnlichkeit grösserer Reihen von Verbindungen aus der idealen isomorphen Ähnlichkeit hergeleitet werden kann.

Es ist bekannt, dass von den Derivaten des Pyrazolons eine grosse Zahl antipyretische Wirkung zeigt. Wir haben nun seinerzeit in immunologischen Versuchen dartun können, dass die in solchen Versuchen sich ähnlich verhaltenden Pyrazolonderivate die gleichen sind, die eine antipyretische Wirkung zeigen¹⁾. Wir fanden, dass der Antikörper, durch Immunisieren mit Antipyrin-azo-serum erhalten, nur Pyrazolonderivate mit einer



Gruppe bindet, und nach den Angaben der Literatur ist diese Gruppe auch die Voraussetzung für eine antipyretische Wirkung. Diese Gruppe lässt sich demnach nach den Anschauungen von *P. Ehrlich* als haptophore Gruppe ansprechen.

Da die im immunochemischen Experiment zu beobachtende Bindung an einem Antikörper nach allen Erfahrungen als ein Vorgang einer spezifischen Adsorption aufgefasst werden muss²⁾, möchten wir annehmen, dass die zur Adsorption führende haptophore Gruppe



derart ein Profil der betreffenden Pyrazolonverbindungen besetzt, dass diese pharmakologisch und immunologisch verwandten Verbindungen untereinander eine zweidimensionale Strukturähnlichkeit besitzen. Solche zweidimensionale Ähnlichkeiten als Voraussetzung für eine spezifische Adsorption und als eine Art Übergang zur dreidimensionalen Isomorphie sind auch bei einfacheren Systemen bekannt.

Hierhin gehören die von *Th. V. Barker*³⁾ und dann besonders von *M. L. Royer*⁴⁾ untersuchten Beispiele von orientierender Ausscheidung von Krystallen auf einer fremden Krystallunterlage. *Royer* konnte zeigen, dass ein solches orientierendes Ausscheiden bereits stattfindet, wenn die Analogie der beiden Krystalle sich auf eine Netzebene beschränkt. Demnach muss die orientierende Ausscheidung viel verbreiteter sein als die normale Mischkrystallbildung, denn sie umfasst nicht nur die Fälle von im engsten Sinne isomorphen Verbindungen, sondern sie tritt bereits bei einer zweidimensionalen Strukturanalogie bzw. Feldähnlichkeit auf. Entsprechendes gilt auch

¹⁾ *H. Erlenmeyer* und *E. Berger*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **177**, 116 (1934).

²⁾ Siehe Literatur: *J. R. Marrack*, The Chemistry of Antigens and Antibodies, London (1934).

³⁾ Z. Kryst. **45**, 1 (1908).

⁴⁾ Bull. Soc. franç. minéral. **51**, 7 (1908); s. a. *Bumm*, Proc. Roy. Soc. London [A] **141**, 567 (1933).

nach *P. Spangenberg* und *A. Neuhaus*¹⁾ für zahlreiche Krystallverwachsungen. Ein besonderes Interesse im Zusammenhang mit den hier erörterten Problemen verdient sodann die Übertragung der Vorstellung einer zweidimensionalen Struktur analogie von *Neuhaus*²⁾ auf die zahlreich bekannten Anfärbungen anorganischer Krystalle durch organische Farbstoffe.

An diese Befunde — die alle dafür sprechen, dass die spezifische Adsorption sich auf eine zweidimensionale Struktur analogie zurückführen lässt und als Übergang zur isomorphen Einlagerung aufzufassen ist — anschliessend möchten wir glauben, dass in ganz gleicher Weise die im immunologischen und pharmakologischen Experiment häufig festgestellte Verwandtschaft grösserer Reihen von Verbindungen in einer solchen zweidimensionalen Ähnlichkeit gesucht werden kann. Einen besonderen Hinweis scheinen uns die Versuche mit den Pyrazolonderivaten zu bieten, von denen sich zusammenfassend sagen lässt, dass die vollständig dreidimensionale Strukturähnlichkeit bei Pyramidon und Isopropyl-antipyrin zur Erklärung der besonders weitgehenden Ähnlichkeit dieser Stoffe dienen kann, und dass das Beispiel der andern wirksamen Pyrazolonderivaten geeignet ist, um zu zeigen, wie sich mit dem in der modernen Strukturchemie entstandenen Begriff der zweidimensionalen Struktur analogie die ältere *Ehrlich*'sche Anschauung einer haptophoren Gruppe verdeutlichen lässt.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

90. Die Ermittlung des Mechanismus chemischer Reaktionen³⁾

von **Max Bodenstein.**

(27. IV. 35.)

Wir kennen bei chemischen Reaktionen im allgemeinen nur die Ausgangsstoffe und die Endprodukte; wie die Umwandlung der ersteren in die letzteren sich vollzieht, darüber sagt uns diese Kenntnis zunächst nichts. Es kann auf dem direktesten Wege geschehen, dem, den die chemische Reaktionsgleichung darstellt, es kann auf oft recht erheblichen Umwegen über allerlei Zwischenstoffe führen, über die diese Bruttogleichung nichts aussagt. Über die Ermittlung dieses Reaktionsweges möchte ich heute sprechen, indem ich versuche,

¹⁾ *Chemie der Erde* 5, 437 (1930).

²⁾ *Chemie der Erde* 5, 529 (1930).

³⁾ Vorgetragen auf der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen chemischen Gesellschaft in Biel, 2. III. 1935; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.