Die Lösungsmittel sind jeweils angegeben. Die Logarithmen von ϵ stehen stets in Klammern hinter der Wellenlänge $\lambda_{\max}$ [m μ].

Herrn Dr. W. HÜBEL, European Research Associates, Brüssel, und Frl. Dr. L. VALLARINO, Mailand, danke ich für die Überlassung der Substanzen und Diskussionen recht herzlich. Herrn Prof. Dr. E. O. FISCHER bin ich für

die Förderung dieser Arbeit durch Überlassung der beiden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bad Godesberg, zur Verfügung gestellten Spektralphotometer zu großem Dank verpflichtet. Herrn Dr. J. W. MILLER bin ich für wertvolle Diskussionen über die UV-Spektren und Frl. H. HUMMEL für ihre Hilfe bei der Messung der Spektren Dank schuldig.

Beziehungen der Infrarotschwingungen von 4-substituierten Benzonitrilen zur antibakteriellen Wirkung der aus ihnen synthetisierten Benzolcarbonsäurethioamide

Von JOACHIM SEYDEL

Aus dem Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel, Institut für experimentelle Biologie und Medizin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. ENNO FREERKSEN)

(Z. Naturforschg. 16 b, 419—422 [1961]; eingegangen am 23. Februar 1961)

Es werden IR-Spektren von *p*-substituierten Benzonitrilen diskutiert, insbesondere die Intensität der Nitril- und der Ringschwingung. Dabei ergibt sich eine Beziehung zur Ausbeute, zur Lage der C=S-Schwingung und zur minimalen in vitro-Hemmkonzentration der aus den Benzonitrilen synthetisierten Benzolcarbonsäurethioamide.

In Fortsetzung der Arbeit über die Zusammenhänge von Struktur und antibakterieller Wirkung gegenüber dem *Mycobacterium tuberculosis* und anderen Mykobakterien bei Benzolcarbonsäurethioamiden (KAKIMOTO, SEYDEL und WEMPE, 1961)¹ wurden die ir-spektrographischen Untersuchungen auf die Syntheseprodukte der Benzolcarbonsäurethioamide, die Nitrile, ausgedehnt.

Von der Beobachtung ausgehend, daß einige Nitrile bei der Umsetzung mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Pyridinbasen mit hohen Ausbeuten das entsprechende Carbonsäurethioamid liefern, andere dagegen unter diesen Bedingungen schlecht oder gar nicht reagieren, wurden die IR-Spektren einiger Benzonitrile aufgenommen. Es fiel auf, daß Nitrile, die sich nicht so gut mit Schwefelwasserstoff umsetzen, Carbonsäurethioamide von größerer antibakterieller Wirksamkeit liefern.

Es schien uns daher von Nutzen zu sein, durch ir-spektrographische Untersuchungen Kenntnisse über die Elektronenverhältnisse an diesen Nitrilen, insbesondere an der Nitrilgruppe zu gewinnen, um daraus Schlüsse auf die Verhältnisse bei den entsprechenden Benzolcarbonsäurethioamiden ziehen zu können, bei denen infolge der schwierigen Zuord-

nung im Spektralbereich 1350–1250 cm⁻¹ und der schlechten Löslichkeit die Aussagen unsicher blieben (KAKIMOTO und Mitarbb., 1961)¹.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an den 10 Verbindungen der Tabelle durchgeführt. Diese Verbindungen wurden von uns synthetisiert und gereinigt. Die korrigierten Schmelzpunkte der Substanzen (Leitz Schmelzpunktmikroskop) stimmen mit den Literaturwerten hinreichend überein. Für die IR-Messungen wurde der vollautomatische Leitz-IR-Spektrograph mit linearer Wellenzahlskala verwendet (NaCl-Prisma, Meßbereich 4000 bis 650 cm⁻¹, Spaltprogramm 3, Laufzeit 2,4 min/500 bzw. 100 cm⁻¹). Die Messungen erfolgten:

a) an KBr-Preßlingen, die 10 μ Mole Substanz auf 1 g KBr enthielten und bei 30 t etwa 1 min lang gepreßt wurden,

b) in Chloroformlösung, die 100 μ Mole/ml enthielt.

Es wurden Küvetten mit NaCl-Fensterplatten von 45 mm Durchmesser und 5 mm Dicke mit einem Abstandsring von 0,1 mm verwendet. Die Wellenzahlskala wurde vor jeder Messung mit einer Polystyrolfolie (0,05 mm dick) auf die Banden bei 3060 und 3026 cm⁻¹ geeicht. Von der Schwingung der C $\equiv$ N-Gruppe ist die Maximal-Extinktion

$$\epsilon_{\max} = \frac{\ln I_0/I}{c \cdot l}$$

angegeben. Zur Bestimmung der Intensität der Ringschwingung bei ~ 1600 cm⁻¹ wurde die Formel von

¹ S. KAKIMOTO, J. SEYDEL u. E. WEMPE, Jber. Borstel 5, im Druck.

RAMSAY² (1952) Methode I benutzt

$$A = \frac{\pi}{2} \frac{1}{c l} \ln \left(\frac{I_0}{I} \right) r_{\max} A \nu_{1/2}.$$

Die IR-Daten für die Benzolcarbonsäurethioamide und ihre antibakterielle in vitro-Wirksamkeit sind der erwähnten Arbeit (KAKIMOTO u. Mitarbb.¹, 1961, Tab. 5) entnommen.

Ergebnisse und Diskussion

Beim Vergleich der IR-Spektren einiger *p*-substituierter Benzonitrile zeigte sich, daß die Nitrilschwingung bei den verschiedenen Derivaten ziemlich lagekonstant ist. Bei sehr starkem +M-Effekt treten Verschiebungen bis maximal 25 cm⁻¹ zu niedrigeren Wellenzahlen ein. Die Intensitäts-Differenzen sind dagegen beträchtlich. Die Auswertung der Messung

$$\varepsilon_{\max} = \frac{\ln I_0/I}{c l}$$

wird durch die ausgeprägte symmetrische Form der Nitrilbande und durch ihre isolierte Lage erleichtert. THOMPSON und Mitarbb. (1949)³, KITSON und GRIFFITH (1952)⁴, LIPPERT (1955)⁵, SENSI und Mitarbb. (1955)⁶, SKINNER und THOMPSON (1955)⁷ und LIPPERT und VOGEL (1956)⁸ haben bereits einige der hier angeführten Nitrile ir-spektrographisch untersucht und kommen, soweit Intensitätsmessungen vorliegen, zur gleichen Reihenfolge der Intensitätszunahme. Wir haben alle Substanzen noch einmal untersucht, um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

Es ist elektronentheoretisch leicht erklärbar, daß die Extinktion mit zunehmendem +M-Effekt des *p*-Substituenten stark zunimmt, bei Substituenten mit -M-Effekt dagegen abnimmt (s. Tabelle). Die Intensität der Nitrilschwingung ist abhängig von der Polarisation und der Resonanzenergie der C≡N-Gruppe (A-B) und (A-C). Polarisation und

Resonanzenergie wiederum sind abhängig von der Art der Substituenten.

Die Vergrößerung von Dipolmoment und Resonanzenergie der Nitril-Gruppe wirkt sich ungünstig auf die Anlagerungs-Affinität von Schwefelwasserstoff aus, die Ausbeuten werden geringer* (KINDLER, 1926⁹; TAYLOR, 1960)¹⁰, die antibakterielle in vitro-Wirkung der entsprechenden Carbonsäurethioamide dagegen wächst. THOMPSON und STEEL (1956)¹¹ erwähnten bereits in einer Arbeit die Korrelation der Schwefelwasserstoff-Anlagerung zur Bandenintensität der Nitrilschwingung bei vier substituierten Benzonitrilen; ebenso geben sie für eine Reihe von Benzonitrilen die Beziehung der Nitril-Schwingungsintensität und Lage zu den H a m m e t t - Werten an. Die folgenden Abbildungen beschreiben die Bezie-

Abb. 1. Beziehung zwischen $\log \varepsilon_{\max}(\text{C}\equiv\text{N})_{\nu}$ und σ -Werten von substituierten Benzonitrilen in Chloroform.

² D. A. RAMSAY, J. Amer. chem. Soc. **74**, 72 [1952].

³ H. W. THOMPSON, R. R. BRATTAIN, H. M. RANDALL u. R. S. RASMUSSEN, in: H. T. CLARKE, I. R. JOHNSON and R. ROBINSON, The chemistry of penicillin. p. 382–414. Princeton Univ. Press, Princeton 1949.

⁴ R. E. KITSON u. N. E. GRIFFITH, Analytic. Chem. **24**, 334 [1952].

⁵ E. LIPPERT, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **59**, 534 [1955].

⁶ P. SENSI u. G. G. GALLO, Gazz. chim. ital. **85**, 235 [1955].

⁷ M. W. SKINNER u. H. W. THOMPSON, J. chem. Soc. [London] **1955**, 487.

⁸ E. LIPPERT u. W. VOGEL, Z. physik. Chem. N.F. **9**, 133 [1956].

* Setzt man die Ausbeute bei der Umsetzung der Nitrile zu den Carbonsäurethioamiden mit Schwefelwasserstoff bei Benzonitril = 100, so ergibt sich für *p*-Chlor- 493, *p*-Methyl- 51,9 und für *p*-Methoxybenzonitril 41,6 (persönliche Mitteilung von SEKIKAWA¹², 1960).

⁹ K. KINDLER, Liebigs Ann. Chem. **450**, 1 [1926].

¹⁰ E. C. TAYLOR u. J. A. ZOLTOWICZ, J. Amer. chem. Soc. **82**, 2656 [1960].

¹¹ H. W. THOMPSON u. G. STEEL, Trans. Faraday Soc. **52**, 1451 [1956].

¹² I. SEKIKAWA, Res. Inst. Tuberc. Hokkaido Univ., Sapporo, Japan, pers. Mitt. (1960).

	R=C≡N					R=C $\begin{smallmatrix} \nearrow S \\ \searrow NH_2 \end{smallmatrix}$						
	Schmp. [°C]	$\nu_{C\equiv N}$ [cm ⁻¹]	$10^{-6} \cdot \epsilon_{\max}(C\equiv N)$ [cm ² Mol ⁻¹]	$\nu_{C=C}$ [cm ⁻¹]	$10^{-6} \cdot A(C\equiv C)$ [cm Mol ⁻¹]	Schmp. [°C]	$\nu_{C=S}$ [cm ⁻¹]	Kraftkonstante $10^{-8} \cdot k_{C=S}$ [dyn/cm]	Minimale Hemm- konzentration (μMol/l)			
									H37Rv	H37Rv INH res.	BCG	BCG INH res.
<chem>O=[N+]#N</chem> - <chem>c1ccc(R)cc1</chem>	148	2238 (2236)	0,1114 (0,3616)	1605	5,69	175 bis 178	?	?	1024	1024	512	512
<chem>Clc1ccc(R)cc1</chem>	91	2232 (2229)	0,2112 (0,1780)	1602	3,45	134	1322?	8,99	512	512	512	512
<chem>c1ccc(R)cc1</chem>	Sdp. 187	2230	0,2415	1603	1,15	123	1335?	9,17	2048	2048	2048	2048
<chem>CCc1ccc(R)cc1</chem>	28	2230	0,3683	1608	3,47	172	1325	9,035	512	512	512	512
<chem>CC(=O)Nc1ccc(R)cc1</chem>	208	2230	0,3795	1609	?	233	?	?	512	512	256	256
<chem>CCCOc1ccc(R)cc1</chem>	59	2227	0,4201	1609	10,88	162	1315	8,90	512	128	128	128
<chem>CCOc1ccc(R)cc1</chem>	66	2225	0,4515	1609	11,92	154	1289	8,55	64	32	64	32
<chem>Nc1ccc(R)cc1</chem>	86	2219 (2215)	0,5656 (0,6190)	1609	14,10	182	1282	8,46	64	64	64	64
<chem>NC(C)Cc1ccc(R)cc1</chem>	60	2219 (2215)	0,6038 (0,6144)	1615	22,57	212	—	—	64	32	64	64
<chem>CN(C)Cc1ccc(R)cc1</chem>	75	2219 (2215)	0,6483 (0,6319)	1611	42,13	256	1285	8,50	64	32	32	32

Halbfetter Druck: KBr-Preßling; gewöhnlicher Druck: in Chloroformlösung.

Tab. 1. Infrarotdaten von *p*-substituierten Benzonitrilen und den entsprechenden Carbonsäurethioamiden und deren minimale in vitro-Hemmkonzentrationen gegen einige Mykobakterien-Stämme.

hung für die eigenen Meßwerte. Es werden die σ -Werte nach Jaffé benutzt und gegen die von uns ermittelten $\epsilon_{\max}$ -Werte der $C\equiv N$ -Schwingung bzw. gegen deren Wellenzahlen aufgetragen. Man erhält eine lineare Abhängigkeit über einen weiten Bereich der σ -Werte.

Darüber hinaus besitzen die *p*-substituierten Benzolringe eine Ringschwingung zwischen 1640 bis 1545 cm⁻¹ und eine weitere bei ~1500 cm⁻¹. Das Intensitätsverhältnis dieser Banden ändert sich ebenfalls mit dem Wechsel des zur Nitrilgruppe *p*-ständigen Substituenten. Im Falle der *p*-substituierten Benzonitrile wächst die Intensität der Ringschwingung bei ~1605 cm⁻¹ (s. auch LIPPERT, 1955)⁵ infolge starker Konjugation, die die chinoide Struktur begünstigt. Die Intensität dieser Ringschwingung ist bei *p*-Dimethylaminobenzonitril, das

Abb. 2. Beziehung zwischen $\nu_{C\equiv N}$ und σ -Werten von substituierten Benzonitrilen in Chloroform.

von den hier untersuchten *p*-substituierten Nitrilen den stärksten +M-Effekt besitzt, am größten und zeigt, daß die Moleküle ähnlich der in der Grenzform C beschriebenen Ladungsverteilung vorliegen.

Die in der vorangegangenen Arbeit (KAKIMOTO und Mitarbb., 1961)¹ versuchte Zuordnung der Lage der C=S-Schwingungen (bzw. der daraus berechneten Kraftkonstanten) zur antibakteriellen *in vitro*-Wirkung dieser Präparate war in einigen Fällen wegen der Schwierigkeit der Identifizierung der C=S-Schwingung nicht ganz eindeutig. Trotzdem glaubten wir aus den vorliegenden Befunden schließen zu können, daß mit zunehmender Polarisierung der C=S-Bindung die antibakterielle Wirksamkeit der Carbonsäurethioamide steigt.

Bei den Ausgangsverbindungen dieser Carbonsäurethioamide, den Nitrilen, liegen die Verhältnisse günstiger. Die bessere Löslichkeit der Nitrile macht Intensitätsmessungen möglich. Aus der Elektronenverteilung an der C≡N-Gruppe des dem jeweiligen Carbonsäurethioamid zugehörigen Nitrils kann man eine Bestätigung der in der Arbeit von KAKIMOTO und Mitarbb. (1961)¹ vertretenen Auffassung über Struktur und Wirkung bei Benzolcarbonsäurethioamiden ableiten. Die Beeinflussung der Elektronenkonfiguration der $\text{—C}\equiv\text{N—}$, bzw. der —CS—NH_2 -Gruppe, die beide Substituenten mit —M-Effekt

sind, durch die gleichen *p*-Substituenten sollte gleichsinnig erfolgen, ebenso die der Ringschwingung, so daß man von den Verhältnissen bei den Nitrilen auf die bei den Carbonsäurethioamiden schließen darf.

Die Elektronenverteilung an der C=S-Gruppierung und ihre dadurch bedingte Reaktionsfähigkeit ist mit großer Wahrscheinlichkeit verantwortlich für die antibakterielle Wirksamkeit der Benzolcarbonsäurethioamide; der *p*-Substituent modifiziert diese Wirksamkeit durch Beeinflussung der Elektronenverteilung an der C≡N- bzw. C=S-Bindung, die polarisiert sein muß.

Möglicherweise wird die polarisierte C=S-Bindung durch Resonanz mit einer polaren bzw. chinoiden Struktur und Konjugation mit dem aromatischen Ring begünstigt und stabilisiert. Danach erwarten wir, daß die Umsetzung von *p*-substituierten Benzonitrilen, die eine starke Intensität der Nitril- und Ringschwingung haben, zu Carbonsäurethioamiden mit größerer antibakterieller *in vitro*-Wirkung führt. Die bisherigen Befunde haben diese Erwartung bestätigt.

Die chemische Natur der „Luftphytoncide“ von Blattpflanzen insbesondere von *Robinia pseudacacia*

II. Mitteilung über Abwehrstoffe von Pflanzen²

Von H. SCHILDKNECHT * und G. RAUCH **

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Z. Naturforschg. **16 b**, 422–429 [1961]; eingegangen am 21. März 1961)

Mit einer Versuchsanordnung, bei der nur gasförmige, flüchtige Stoffe erfaßt werden, wurde das Phytoncid von *Robinia pseudacacia* aus dem Pflanzenbrei isoliert und durch Zonenschmelzen und normales Erstarren angereichert. Durch sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, sein UV- und IR-Absorptionsspektrum sowie durch Synthese konnte es als das Δ^2 -Hexenal identifiziert werden. Pharmakologisch wirkt es wenig toxisch, zeigt aber als Phytoncid fungizide und protistozide Eigenschaften. Es wurde weiterhin als Phytoncid der Eiche, Erle, Lupine, der schwarzen Johannisbeere, der Heidel- und Preiselbeere sowie des Ligusterstrauches und des Grases erkannt. In Freilandversuchen konnte nachgewiesen werden, daß Δ^2 -Hexenal auch von unverletzten Pflanzen ausgeschieden wird.

Bereits vor rund 30 Jahren hat TOKIN¹ den Begriff Phytoncide geprägt; er bezeichnete so alle Stoffe mit protistozider, bakterieller und fungizider Wirkung,

die besonders von höheren Pflanzen ausgeschieden werden. Inzwischen aber versteht der russische Forscher unter Phytoncide einen ganzen Stoffkomplex

* Teilweise vorgetragen auf dem IV. Internationalen Kongreß für Biochemie in Wien 1958.

¹ Siehe hierzu B. P. TOKIN, Phytoncide, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1956.