

dampft. Die zurückgebliebene Pyridin- β -sulfonsäure wird aus 80-proz. Alkohol umkrystallisiert.

3.075 mg Subst.: 0.235 ccm N_2 (24°, 747 mm).

$C_5H_5O_3NS$. Ber. N 8.80. Gef. N 8.63.

Pyridin- β -sulfonamid³⁶⁾, Pyridin- β -sulfonsäure-diäthylamid (S-Coramin)³⁶⁾, Pyridin- β -sulfonsäureamid-jodmethylat³⁶⁾.

Picolinsäure (Heyl & Co.) über das Cu-Salz gereinigt und aus Essigester umkrystallisiert. Schmp. 127—129°. — α -Picolin (Riedel-de Haën).

Nicotin (E. Merck, puriss.) wurde in wäßriger Lösung bei pH 6.6 16 Stdn. im Apparat mit Äther extrahiert, um u. U. vorhandene Nicotinsäure zu entfernen. Die wäßr. Nicotin-Lösung wurde dann bei alkalischer Reaktion (Zugabe von NaOH) mit Äther ausgeschüttelt, und der Ätherrückstand im Vak. (1 mm) unter reinstem Stickstoff destilliert.

Pyrazin-dicarbonensäure-(2,3) und Pyrazin-monocarbonensäure-(3) nach S. Gabriel und A. Sonn³⁶⁾. — Thio-nicotinsäureamid und Thio-picolinsäureamid waren von Hrn. Dr. G. Wendt überlassene Präparate, über deren Darstellung noch berichtet werden wird. — Thiazol-carbonsäure-(5) nach H. Erlenmeyer und H. von Meyenburg^{37,38)}. — Chinaldinsäure (E. Merck, p.a.). — Chinolin- β -carbonensäure (I. G.) aus Eisessig umkrystallisiert, Schmp. 278—279°.

Frau A. Birkofer, Frä. A. Roehse u. Hrn. K. Breitwieser danken wir für technische Mitarbeit.

156. Ernst Friedrich Möller und Leonhard Birkofer: Gibt es Antagonisten der Nicotinsäure bei *Proteus vulgaris* und *Streptobacterium plantarum*?

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 3. August 1942.)

Es ist schon lange bekannt, daß die wirksamen Dosen bakteriostatischer Stoffe vom Nährmedium, in dem die Organismen gezüchtet werden, abhängig sind. Aber erst in den letzten Jahren hat man sich damit beschäftigt, die für diese Unterschiede verantwortlichen Stoffe auch chemisch näher kennenzulernen. So konnte P. Fildes¹⁾ zeigen, daß die Hemmung von Quecksilber II-chlorid auf *Bacterium coli* von —SH-Verbindungen aufgehoben wird. Von besonderem Interesse war, daß D. D. Woods und P. Fildes²⁾ einen Antagonisten zu der therapeutisch so wichtigen Gruppe der Sulfonamide in der *p*-Amino-benzoesäure fanden. Die Tatsache, daß der Ersatz z. B. der Carboxyl-

³⁶⁾ B. 40, 4851 [1907].

³⁷⁾ H. Erlenmeyer u. H. von Meyenburg, Helv. chim. Acta 20, 205 [1937].

³⁸⁾ Wir danken Hrn. Dr. O. Dann für Überlassung eines von ihm dargestellten Präparats.

¹⁾ Brit. Journ. exp. Pathol. 21, 67 [1940].

²⁾ Chem. Industries 59, 133 [1940]; D. D. Woods, Brit. Journ. exp. Pathol. 21, 74 [1940].

gruppe durch die Sulfonsäuregruppe zu einem bakteriostatischen Körper führt, regte andere Forscher an, in Wirkstoffen, die eine Carboxylgruppe enthalten, diese durch eine SO_3H - bzw. $\text{SO}_2\cdot\text{NH}_2$ -Gruppe zu ersetzen. In der Tat erwies sich das *N*-[α,γ -Dioxy- β,β -dimethyl-butyryl]-taurin als Antagonist zur Pantothensäure *N*-[α,γ -Dioxy- β,β -dimethyl-butyryl]- β -alanin³⁾. Auch die Pyridin- β -sulfonsäure und besonders deren Amid wirken bei *Proteus vulgaris*, *Bacterium coli*, und besonders bei *Staphylococcus aureus* in Anwesenheit kleiner Nicotinsäuremengen wachstumshemmend (H. Mc Ilwain⁴⁾, Lwoff und Mitarbeiter⁵⁾) konnten indessen eine hemmende Wirkung bei *Proteus vulgaris* (Stamm X 19, Syrie) durch Pyridin- β -sulfonsäureamid in Glucose-Ammoniumsulfat-Nicotinsäure-Medium nicht bestätigen. Desgleichen wurden *Bacterium coli* in Ammoniumlactat-Medium und *Polytomella caeca* in Ammoniumacetat-Aneurin-Medium von Pyridin- β -sulfonsäure in Konzentrationen bis zu 0.2% nicht gehemmt. Kürzlich erhielten H. Erlenmeyer und W. Würigler⁶⁾ bei *Proteus vulgaris* wiederum vollständige Hemmung durch Pyridin- β -sulfonsäure, die sich durch weiteren Zusatz von Nicotinsäure oder interessanterweise auch von Thiazolcarbonsäure wieder aufheben ließ. Auch Sulfapyridin soll nach R. West und A. F. Coburn⁷⁾ beim Wachstum von *Staphylococcus aureus* und nach Dorfman und Mitarbeitern⁸⁾ bei der Atmung von *Bacterium dysenteriae* unter bestimmten Bedingungen ein Antagonist der Nicotinsäure sein.

Es kommt übrigens nicht darauf an, daß die Carboxylgruppe gegen eine S-haltige Gruppe (z. B. SO_3H , $\text{SO}_2\cdot\text{NH}_2$, SO_2 usw.) ausgetauscht ist, sondern es wurde jüngst von R. Kuhn, E. F. Möller, G. Wendt und H. Beinert⁹⁾, sowie von E. Auhagen¹⁰⁾, auch in dem *p,p'*-Diamino-benzophenon ein Antagonist der *p*-Amino-benzoessäure aufgefunden. Das β -Acetyl-pyridin war jedoch in den Versuchen von Auhagen kein Antagonist der Nicotinsäure.

I. Hemmung des Wachstums¹¹⁾.

Zu unseren Untersuchungen, mit denen wir besonders die unklaren Verhältnisse beim Antagonismus Nicotinsäure—Pyridin- β -sulfonsäure aufzuklären hofften, benutzten wir *Proteus vulgaris* (*Pr. v.*) und *Streptobacterium plantarum* (*Sbm. pl.*). Wir prüften daran zuerst die hemmende Wirkung verschiedener Pyridin-Derivate. Die Versuchsbedingungen entsprechen denen in der vorangehenden Arbeit. Das Grundmedium enthält mindestens so viel Nicotinsäure wie zum optimalen Wachstum notwendig ist.

Unsere Ergebnisse sind in Tafel I zusammengefaßt.

³⁾ R. Kuhn, Th. Wieland u. E. F. Möller, B. **74**, 1605 [1941] (bei *Streptobacterium plantarum*); E. E. Snell, Journ. biol. Chem. **141**, 121 [1941] (bei *Lactobacillus arabinosus*).

⁴⁾ Brit. Journ. exp. Pathol. **21**, 136 [1940].

⁵⁾ J. Matti, F. Nitti, M. Morel u. A. Lwoff, Ann. Inst. Pasteur **67**, 240 [1941].

⁶⁾ Helv. chim. Acta **25**, 249 [1942].

⁷⁾ Journ. exp. Medicine **72**, 91 [1940].

⁸⁾ A. Dorfman, L. Rice, St. A. Koser u. F. Saunders, Proceed. Soc. exp. Biol. Med. **45**, 750 [1940].

⁹⁾ B. **75**, 711 [1942].

¹⁰⁾ Ztschr. physiol. Chem. **274**, 48 [1942].

¹¹⁾ Herkunft, Darstellung und Reinigung der Stoffe siehe die vorangehende Arbeit.

Tafel I.

Hemmung des Wachstums von *Proteus vulgaris* (3056) und *Streptobacterium plantarum* (Stamm 10 S. O. J.)^{a)}.

Nr.	Name der Substanz	<i>Pr. v.</i> pH 7.2	<i>Pr. v.</i> pH 7.5	<i>Sbm. pl.</i> pH 6.6
1	Nicotinsäure		1.95×10^{-1} 2.6×10^{-1}	1.3×10^{-1} 2.6×10^{-1}
2	Nicotinsäureamid		4.9×10^{-2} 6.6×10^{-2}	1.0×10^{-1} 1.3×10^{-1}
3	Nicotinsäureamid-jodmethylat	4.6×10^{-2} 9.2×10^{-2}	$>1.0 \times 10^{-2}$ nicht prüfbar	7.6×10^{-3} 0.95×10^{-2}
4	Coramin		4.7×10^{-2} 9×10^{-2}	1.4×10^{-1} 1.8×10^{-1}
5	Picolinsäure	1.6×10^{-2} 3.2×10^{-2}		2.1×10^{-3} 4.2×10^{-3}
6	Pyridin- β -sulfonsäure		7.5×10^{-2} 1.5×10^{-1}	8.8×10^{-2} 1.76×10^{-1}
7	Pyridin- β -sulfamid	4.8×10^{-2} 9.6×10^{-2}	7.5×10^{-2} 1.0×10^{-1}	$(4.6 \times 10^{-4})^b)$ $(1.3 \times 10^{-3})^b)$
8	Pyridin- β -sulfamid- jodmethylat	4.0×10^{-2} 5.0×10^{-2}	$>8.3 \times 10^{-3}$ nicht prüfbar	4.0×10^{-3} 8.3×10^{-3}
9	N-Diäthyl-pyridin- β -sulfo- säureamid			$>1.2 \times 10^{-2}$ nicht prüfbar
10	Thionicotinsäureamid		1.45×10^{-2} $>1.8 \times 10^{-2}$	4.6×10^{-4} 1.2×10^{-2}
11	Thiopicolinsäureamid		$>1.8 \times 10^{-2}$ nicht prüfbar	4.6×10^{-3} 5.6×10^{-3}
12	Natriumjodid	2.7×10^{-2} 5.0×10^{-2}		$<6.7 \times 10^{-3}$ 1.0×10^{-2}
13	Sulfanilsäure		3.7×10^{-2} 4.6×10^{-2}	0.72×10^{-4} 1.4×10^{-4}
14	Sulfanilamid		0.73×10^{-4} 1.9×10^{-4}	3.0×10^{-6} 6.0×10^{-6}
15	Sulfapyridin		0.64×10^{-4} 1.57×10^{-4}	$4.2 \times 10^{-6e)}$ $8.0 \times 10^{-6e)}$
16	Thiazolcarbonsäure			1.6×10^{-2} 3.2×10^{-2}
17	Chinolin- β -carbonsäure		$<0.6 \times 10^{-2d)}$ $\sim 0.6 \times 10^{-2d)}$	2.3×10^{-2} $>0.93 \times 10^{-1}$
18	Chinolin- α -carbonsäure		$<0.6 \times 10^{-2d)}$ $2.3 \times 10^{-2d)}$	1.0×10^{-2} 3.5×10^{-2}

^{a)} Alle Werte sind bei *Pr. v.* nach 1 Tag und bei *Sbm. pl.* nach 2 Tagen bestimmt. Die zu jeder Substanz gehörenden oberen Zahlen stellen Konzentrationen in *mol/l* dar für Hemmung auf halb-optimales Wachstum; die unteren, eingerückten Zahlen die entsprechenden Werte für vollständige Hemmung. Die Grundlösungen enthalten 1.65×10^{-7} g Nicotinsäure/ccm = 1.34×10^{-6} Mole Nicotinsäure/l. Die Grundlösung für *Sbm. pl.* enthält außerdem 2.1×10^{-9} g *p*-Amino-benzoessäure/ccm.

^{b)} Schwankende Werte.

^{c)} Nach 4 Tagen gemessen.

^{d)} Rasche Selbstenthemmung im weiteren Versuchsverlauf.

Es ist auffallend, daß die hier untersuchten Stoffe bei *Pr. v.* viel weniger wirksam sind als bei *Sbm. pl.* So wirkt z. B. Sulfapyridin (Nr. 15) erst in >15-mal höherer Konzentration vollständig hemmend auf *Pr. v.* (p_{H} 7.5). Die weniger aktive Picolinsäure (Nr. 5) muß bei *Pr. v.* (p_{H} 7.2) in etwa 8-fach höherer Konzentration gegeben werden. Pyridin- β -sulfonsäure (Nr. 6) hat praktisch keinen hemmenden Einfluß auf die beiden von uns benutzten Bakterienstämme. Wie aus Tafel I hervorgeht, stimmen die sehr hohen Konzentrationen, mit denen man durch Pyridin- β -sulfonsäure das Wachstum völlig unterbinden kann, etwa mit denen von Nicotinsäure (Nr. 1), Nicotinsäureamid (Nr. 2) und Coramin (Nr. 4) überein. Es handelt sich also um eine ganz unspezifische Wirkung.

Während auch bei Pyridin- β -sulfamid (Nr. 7) praktisch von einer Hemmung auf *Pr. v.* nicht gesprochen werden kann, läßt sich das Wachstum von *Sbm. pl.* immerhin in Konzentrationen zwischen 10^{-5} und 10^{-3} g/ccm vollkommen hemmen. Auffallend ist wieder, daß die hemmende Wirkung ebenso starke Streuungen zeigt wie die Wuchsstoffwirkung dieses Stoffes¹²⁾.

Die Jodmethylate (Nr. 3 und 8) von Nicotinsäure- und Pyridin- β -sulfonsäureamid sind wirksamer als diese selbst. Wie sich aus der hemmenden Wirkung von Natriumjodid (Nr. 12) ergibt, wird die Hemmung durch die Jodmethylate völlig vom Jod-Ion bestimmt.

Thionicotinsäureamid (Nr. 10) hemmt bei *Pr. v.* nur etwas stärker als Nicotinsäureamid (Nr. 2). Bei *Sbm. pl.* ist die Hemmung auf 50-proz. Wachstum schon mit 200-mal kleinerer Konzentration als mit dem Carbonsäureamid zu erzielen; jedoch braucht man zur vollständigen Hemmung relativ große Mengen.

Thiopicolinsäureamid (Nr. 11) ergibt bei *Sbm. pl.* fast dieselbe Hemmungskurve wie Picolinsäure (Nr. 5). Bei *Pr. v.* kann infolge der geringen Löslichkeit noch nicht Hemmung auf halboptimales Wachstum erreicht werden.

Die Chinolincarbonsäuren (Nr. 17 und 18) verzögern das Wachstum anfänglich recht stark, hemmen aber endgültig nur sehr wenig. Dabei ist wieder die α -Verbindung stärker wirksam als die β -Verbindung, wenn auch diese Unterschiede nicht so ausgeprägt sind wie im Falle der Pyridincarbonsäuren.

Unsere Ergebnisse bei *Pr. v.* stimmen mit denen von Lwoff und Mitarbeitern⁵⁾ überein, da diese mit Pyridin- β -sulfonsäureamid bei einer Konzentration von 1.2×10^{-2} mol auch keinen Einfluß auf das Wachstum feststellten; wir konnten erst bei einer Konzentration von etwa 10^{-1} mol vollkommene Hemmung beobachten. Die abweichenden Ergebnisse von Erlenmeyer⁶⁾ und Mc Ilwain⁴⁾ dürften in Unterschieden der benutzten Stämme ihre Erklärung finden, da die Versuchsbedingungen dieser Autoren im wesentlichen mit den unseren übereinstimmen¹³⁾. Die Konzentration (10^{-5} bis 10^{-3} mol), die das Wachstum von *Sbm. pl.* vollkommen hemmt, liegt etwas tiefer, als sie Mc Ilwain⁴⁾ bei *Staphylococcus* (10^{-3} mol), *Pr. v.* und *Bacterium coli* sowie Erlenmeyer und Würigler⁶⁾ bei *Pr. v.* (4×10^{-3} mol) angeben. Es war nicht möglich, an dem von uns benutzten *Proteus*-Stamm (sowie mit *Sbm. pl.*) den Befund Mc Ilwains⁴⁾ zu bestätigen, daß die hemmende Wirkung von Pyridin- β -sulfamid in Gegenwart von Nicotinsäureamid geringer sei als in Anwesenheit

¹²⁾ Siehe die vorangehende Arbeit.

¹³⁾ Die Ergebnisse sind auch in Abwesenheit von Nitrat und Aminosäuren grundsätzlich die gleichen.

von Nicotinsäure. Auch bei Anwendung von Nicotinsäuremethylester fanden wir keine anderen Werte.

II. Versuche zur Enthemmung.

Den hemmenden Einfluß des Pyridin- β -sulfamids auf *Sbm. pl.* konnten wir durch Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Cozymase, Thiazolcarbonsäure und durch verschiedene Schwermetalle, besonders durch Eisensalze, wieder aufheben. Arbeitet man bei optimalen Nicotinsäure-Konzentrationen, so läßt sich die Enthemmung durch größere Dosen der genannten Stoffe erst nach einer Zeit zeigen, in der infolge der erwähnten Streuung¹²⁾ bereits ohne ihren Zusatz ein bestimmter Prozentsatz der Versuchsröhrchen Enthemmung zeigt. Wir waren deshalb gezwungen, unsere Versuchsergebnisse statistisch auszuwerten und mußten davon absehen, die optimal enthemmende Konzentration genau zu bestimmen.

Tafel II.

Aufhebung der Hemmung von Pyridin- β -sulfamid auf *Streptobacterium plantarum* (Stamm 10 S, O. J.).

Enthemmung durch	g/ccm Konz.	2 Tage			3 Tage		4 Tage	
		1	2	3	2	3	2	3
—		10	1	10%	2	20%	2	20%
Nicotinsäure	4.2×10^{-5} bis 1.1×10^{-2}	10	1	10%	8	80%	8	80%
Nicotinsäureamid	desgl.	10	2	20%	6	60%	7	70%
Thiazolcarbonsäure	desgl.	10	4	40%	10	100%	10	100%
MnCl ₂ + 4H ₂ O	0.8×10^{-6} bis 2.6×10^{-4}	5	1	20%	1 (2)	20 (40)%	4	80%
CuSO ₄ + 5H ₂ O	1.0×10^{-6} bis 1.7×10^{-4}	5	2	40%	(3)	60%	5	100%

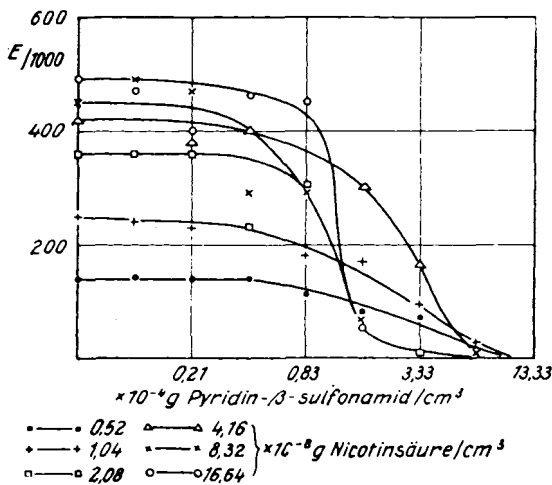
Tafel III.

Aufhebung der Hemmung von Pyridin- β -sulfamid auf *Streptobacterium plantarum* (Stamm 10 S, O. J.), zweiter Versuch.

Enthemmung durch	g/ccm Konz.	2 Tage			3 Tage	
		1	2	3	2	3
—		9	0	0%	6	66%
Nicotinsäure	2.6×10^{-6} bis 6.7×10^{-4}	20	7	35%	17	85%
Nicotinsäureamid	desgl.	19	6	32%	18	95%
Thiazolcarbonsäure	desgl.	19	13	69%	18	95%
Cozymase	5.4×10^{-6} bis 8.0×10^{-5}	14	9	64%	13	93%
ZnCl ₂	8.3×10^{-6} bis 1.3×10^{-4}	10	0	0%	4 (5)	45%
MnCl ₂ + 4H ₂ O	3.3×10^{-5} bis 5.3×10^{-4}	10	0	0%	3	30%
CuSO ₄ + 5H ₂ O	1.7×10^{-6} bis 2.7×10^{-5}	10	0	0%	0	0%
Eisencitrat	1.7×10^{-5} bis 2.7×10^{-4}	10	8	80%	10	100%

In den Tafeln II und III zeigen die Spalten 1 die Anzahl der gesamten für die Substanz angesetzten Röhrchen, Spalte 2 die Anzahl der Röhrchen, in denen Enthemmung auftritt und Spalte 3 den Prozentsatz der Enthemmung.

Aus den beiden Versuchen geht hervor, daß Thiazolcarbonsäure, Nicotinsäure, Cozymase und Fe^{+++} die bakteriostatische Wirkung des Pyridin- β -sulfamids vollständig aufheben. Die Wirkungsweise dieser Substanz kann also nicht nur durch eine Blockierung von Nicotinsäure, sondern auch von bestimmten Schwermetallen bedingt sein. Wir prüften deshalb die Kombination Fe^{+++} -Nicotinsäure (desgl. Zn^{++} -Nicotinsäure), fanden aber keine bessere Wirkung als mit Nicotinsäure allein. Um den Einfluß von Pyridin- β -sulfamid besser quantitativ erfassen zu können, versuchten wir noch, bei suboptimalen Nicotinsäure-Konzentrationen zu arbeiten. Wir hatten dabei erwartet, auch mit kleineren Konzentrationen des Sulfamids auszukommen und dadurch die Streuungen zu verringern. Wie aus Abbild. 1 hervorgeht,



Abbild. 1. Hemmung von *Streptobacterium plantarum* (10 S, O. J.) durch Pyridin- β -sulfamid bei etwa optimalen und suboptimalen Nicotinsäure-Konzentrationen. (Beimpfung aus Zwischenkultur, Messung nach 2-tägiger Bebrütung bei 27° C).

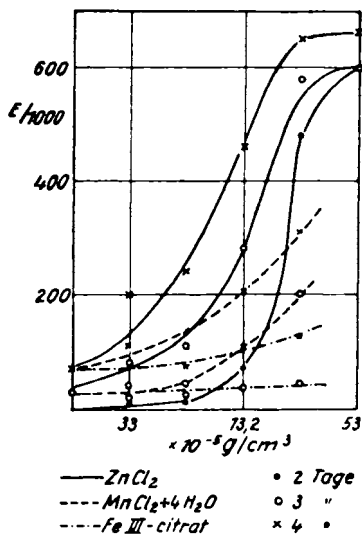
ist dies nicht der Fall. Der Antagonismus Nicotinsäure—Pyridin- β -sulfonsäureamid entspricht also nicht den einfachen Verhältnissen, wie sie bei der Konkurrenzreaktion zwischen Sulfanilsäure und *p*-Amino-benzoesäure, sowie zwischen Sulfopantothenensäure und Pantothenensäure zutage getreten sind.

Dorfman, Rice, Koser und Saunders⁶⁾ fanden, daß man die Atmung nicotinsäurearm gezüchteter Ruhr-Bakterien durch Zugabe von Nicotinsäureamid stark erhöhen kann, und daß unter bestimmten Bedingungen Sulfapyridin auf Nicotinsäureamid antagonistisch wirkt. West u. Coburn⁷⁾ erhielten ähnliche Effekte beim Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Wir konnten eine enthemmende Wirkung von Nicotinsäure und Nicotinsäureamid in Konzentrationen von 0,01—1% auf die durch Sulfapyridin bewirkte Hemmung von *Pr. v.* und *Sbm. pl.* nicht beobachten. Auch G. Ivánovics¹⁴⁾ war es unmöglich, selbst bei *Staphylococcus aureus* die Versuche von West und Coburn⁷⁾ zu bestätigen. Ein Cozymase-Präparat

¹⁴⁾ Ztschr. Immunitätsforsch. exp. Therap. 101, 58 [1941].

vom Reinheitsgrad 1 zeigte zwar bei $\sim 10^{-4}$ g/ccm eine geringe enthemmende Wirkung. Wahrscheinlich enthält dieses „reine“ Cozymase-Präparat immer noch Spuren von *p*-Amino-benzoessäure, durch die sich Sulfapyridin bekanntlich leicht enthemmen läßt. In unserem Falle gelang die vollkommene Enthemmung bei *Pr. v.* z. B. durch 4×10^{-7} g/ccm *p*-Amino-benzoessäure (Sulfapyridin 1.7×10^{-6} g/ccm) und bei *Sbm. pl.* durch 0.67×10^{-8} g/cm (Sulfapyridin 1.0×10^{-6} g/ccm). Wir dachten schließlich noch daran, daß die Effekte der eben genannten Autoren als ein „*p*-Amino-benzoessäure sparender Effekt“ der Nicotinsäure erklärt werden könnten. Weder bei *Sbm. pl.* noch bei *Pr. v.* konnten wir in dieser Richtung Anhaltspunkte finden.

Ganz anders mögen die Dinge bei den Atmungsversuchen von Dorfman und Mitarbeitern⁸⁾ liegen. Es kommt hier nur zu einer Wirkung des Sulfapyridins, wenn es zeitlich vor dem Nicotinsäureamid zugegeben wird. Eine solche Versuchsanordnung ist natürlich bei Wachstumsversuchen, jedenfalls in der Art wie wir sie ausführen, nicht nachzuprüfen.



Abbild. 2. Enthemmung von Picolinsäure (0.1 %) durch Schwermetallsalze bei *Streptobacterium plantarum* (10 S, O. J.) nach verschiedenen Zeiten.

(27^o, Beimpfung aus Zwischenkultur).

Wir versuchten auch, die Hemmung von Picolinsäure auf *Sbm. pl.* aufzuheben¹⁵⁾. Nicotinsäure (bis zu 1%), Nicotinsäureamid (bis zu 1%) und Thiazolcarbonsäure (bis zu 0.25%) vermochten dies nicht. Ein Cozymase-Präparat (Reinheitsgrad 0.5) führte bei 8 mg-% zu einer langsamen Enthemmung, was auf Verunreinigungen beruhen konnte. Dagegen läßt sich bei Picolinsäure durch verschiedene Schwermetall-Ionen eine Enthemmung herbeiführen. Zn⁺⁺ ist das beste Enthemmungsmittel (optimale Konzentration für ZnCl₂ 0.025%), da es nicht nur vollkommen, sondern auch sehr rasch enthemmt, während Mn⁺⁺ und Fe⁺⁺⁺ langsam, Cu⁺⁺ überhaupt nicht enthemmen (s. Abbild. 2). Nicotinsäure oder Nicotinsäureamid beeinflussen die zur Enthemmung notwendige Konzentration an Zn⁺⁺ nicht. Die durch Chinaldinsäure (Chinolin- α -carbonsäure) bedingte Wachstumshemmung bei *Sbm. pl.* läßt sich ebenfalls durch Zn⁺⁺ wieder aufheben, obwohl diese viel schwächer hemmt als Picolinsäure.

Die Hemmung von Nicotinsäure- und besonders von Picolinsäurethioamid auf das Wachstum von *Sbm. pl.* wird durch Nicotinsäure wieder aufgehoben¹⁶⁾. Fe⁺⁺⁺ scheint die Hemmung durch die Thioamide eher zu

¹⁵⁾ *Pr. v.* zogen wir zu diesen Untersuchungen nicht heran, da die Hemmung durch Picolinsäure zu gering ist.

¹⁶⁾ Es wurde nur eine Versuchsreihe mit recht hoher (0.8×10^{-3} g/ccm) Nicotinsäure-Konzentration ausgeführt.

verstärken, jedenfalls in einem Konzentrationsgebiet, in dem es das Wachstum beeinflusst. Höhere Fe^{+++} -Konzentrationen sind von uns nicht geprüft worden.

Die Deutung der Ergebnisse stößt auf erhebliche Schwierigkeiten, vor allem aus folgenden Gründen:

1) Die hemmenden Konzentrationen von Pyridin- β -sulfamid und von Picolinsäure sind schon bei *Sbm. pl.* so hoch, daß man außer dem Antagonismus zur Nicotinsäure irreversible Veränderungen berücksichtigen muß.

2) Da die Nicotinsäure je nach dem herrschenden p_H teilweise auch als Zwitter-Ion vorliegen kann, so werden sich unter Umständen Abhängigkeiten der Wirkung vom p_H ergeben. Solche Abhängigkeiten sind für das Antagonistenpaar *p*-Amino-benzoesäure—Sulfanilsäure von Lwoff und Mitarbeitern¹⁷⁾ schon nachgewiesen worden.

3) Der Aufbau einer Codehydrase aus Nicotinsäure kann auf verschiedenen Wegen über verschiedenartige Zwischenstufen erfolgen. Es ist deshalb damit zu rechnen, daß Stoffe, die die Wirkung der Nicotinsäure aufheben, nicht nur eine Verdrängung (Kuhn, Wieland und Möller³⁾) der fertigen Codehydrase von ihrem Trägerprotein hervorrufen, sondern schon mit Vorstufen des eigentlichen Wirkstoffes in Konkurrenz treten. Bereits Mc Ilwain⁴⁾ glaubte aus seinen Versuchen schließen zu dürfen, daß die Pyridin- β -sulfonsäure und ihr Amid die Reaktion Nicotinsäure \rightarrow Nicotinsäureamid hemmen. Die starke Streuung der Versuchsergebnisse kann darauf zurückgeführt werden, daß ein und demselben Bakterium verschiedene Möglichkeiten des Codehydrase-Aufbaues zur Verfügung stehen; z. B. könnte, wenn die Amidierung der Nicotinsäure gehemmt ist, die Einführung der Amidgruppe erst in einem späteren Reaktionsstadium eintreten.

4) Die Angriffsmöglichkeiten des Hemmstoffes werden noch erweitert, wenn man annimmt, daß außer den bisher bekannten Codehydrasen noch weitere nicotinsäurehaltige Coenzyme existieren.

5) Das Pyridin- β -sulfamid ist in höherem Maße als die Sulfanilsäure befähigt, die entsprechende Carbonsäure als Wuchsstoff zu vertreten¹²⁾. Es ist denkbar, daß auch dadurch Streuungen und raschere Selbstenthemmung beim Pyridin- β -sulfamid erklärt werden können.

6) Die Streuung der Ergebnisse kann schließlich darauf zurückgeführt werden, daß z. B. unter der Einwirkung von Pyridin- β -sulfamid rascher Nicotinsäure bzw. Codehydrasen synthetisiert werden, als es bei der Anregung der *p*-Amino-benzoesäure-Synthese durch Sulfanilsäure, die erst in mehreren Passagen erfolgt, der Fall ist. (Adaptation, McLeod und Mitarbeiter¹⁸⁾). Nach Ivanovics¹⁴⁾ wird die Hemmung von manchen Bakterienstämmen auch überwunden, ohne daß es zu einer erhöhten Synthese des gehemmten Wirkstoffes kommt. Man kann annehmen, daß unter diesen Umständen Aktivatoren, die eine sparende Wirkung auf den betreffenden Wirkstoff ausüben, mobilisiert oder rascher synthetisiert werden. Es ist aber ebensogut denkbar, daß es unter der Wirkung des Hemmstoffes zu einer Neu-

¹⁷⁾ A. Lwoff, F. Nitti, J. Tréfouël u. V. Hamon, Ann. Inst. Pasteur **67**, 9 [1941].

¹⁸⁾ C. M. McLeod, Journ. exp. Medicine **72**, 217 [1940]; C. M. McLeod u. G. Daddi, Proceed. Soc. exp. Biol. Med. **41**, 69 [1939].

bildung des Trägerproteins kommt, vorausgesetzt, daß die Nährlösung die dazu benötigten Aminosäuren in ausreichender Menge enthält oder die Bakterien diese schnell genug synthetisieren können.

7) Unsere Beobachtungen, daß auch Schwermetall-Ionen die hemmende Wirkung von Pyridin- β -sulfamid sowie von Picolinsäure wieder aufheben, bringen neue Gesichtspunkte in die Deutung der vorliegenden Antagonismen.

Für die Ausführung der Versuche danken wir Frl. A. Roehse und Hrn. K. Breitwieser.
