

avec une extrême sensibilité sur la plupart des composés organo-mercuriels bruts, sans minéralisation préalable.

Ce réactif, déjà préconisé dans la littérature pour un dosage colorimétrique du mercure minéral, s'applique de même au dosage colorimétrique de l'ion phényl-mercure jusqu'à la dilution de 10^{-6} .

Nous nous réservons le droit d'indiquer, dans une note ultérieure, les précisions de la méthode qui semble devoir présenter d'intéressantes applications biologiques et pharmaceutiques.

Laboratoire de Chimie analytique et de
Microchimie de l'Université de Genève.

70. Über den Stoffwechsel von Tuberkelbazillen.

(11. Mitteilung¹).

Systematische Untersuchungen über die Wirkung primärer aromatischer Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen²)

von H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer und E. Suter.

(1. II. 47.)

In früheren Mitteilungen berichteten wir über die tuberkulostatische Wirkung von primären Aminen und deren Derivaten³). Das Hemmvermögen dieser Verbindungen wurde gemessen, indem man sie synthetischen Nährflüssigkeiten beimischte und ihren Einfluss auf die Entwicklung von Oberflächen-Schwimmkulturen eines bestimmten Tuberkelbazillenstamms feststellte. Um die Ergebnisse solcher Reihenversuche unter sich besser vergleichbar zu machen und Schwankungen, wie sie bei dieser Versuchsanordnung immer wieder vorkommen, auszugleichen, stellten wir nicht nur die das Kulturwachstum eben noch hemmende Grenzkonzentration eines Stoffes fest, sondern verglichen diese immer noch mit derjenigen von salicylsaurem Natrium, das in der Konzentration von 2×10^{-4} Mol/l als Standard-Hemmsubstanz für diese Versuche verwendet wurde. Das Hemmvermögen einer Verbindung kann demnach durch die eben

¹) 10. Mitteilung: H. Bloch und E. Suter, Schw. Z. Path. Bakt., im Druck.

²) Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung eines Arbeitsbeschaffungskredites des Bundes ausgeführt, für dessen Gewährung wir auch an dieser Stelle danken möchten. Ferner danken wir auch der *Ciba Aktiengesellschaft* für ihre Unterstützung.

³) H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, Helv. **28**, 1406 (1945); H. Bloch, H. Lehr, H. Erlenmeyer und K. Vogler, Helv. **28**, 1410 (1945); H. Erlenmeyer, H. Lehr und H. Bloch, Helv. **28**, 1413 (1945); H. Lehr, H. Bloch und H. Erlenmeyer, Helv. **28**, 1415 (1945).

noch hemmende Grenzkonzentration sowie durch die Zahl charakterisiert werden, um die die betreffende Substanz wirksamer ist als eine 2×10^{-4} -molare Natriumsalicylatlösung, einen Wert, den wir als „Salicylatzahl“ bezeichnet haben. Es sei hier noch betont, dass die so erhaltenen Werte relative Grössen darstellen, die zunächst nur für die beschriebene Versuchsanordnung Gültigkeit besitzen und unter sich verglichen werden können.

Beim Vergleich einer grösseren Zahl solcher Amine erwies sich deren Wirkung als spezifisch¹⁾ und strukturabhängig. So geht aus den früher veröffentlichten Tabellen bereits hervor, dass z. B. α -Naphthylamin 20mal weniger wirksam ist als β -Naphthylamin. Unsere neueren Untersuchungen, über die wir hier berichten, haben diese grossen strukturbedingten Unterschiede bestätigt und gezeigt, dass in Reihen von sehr ähnlichen Verbindungen einzelne Vertreter bis 3000 mal wirksamer sein können als andere.

Allgemein zeigte es sich, dass nur solche primäre aromatische Amine das Tuberkelbazillenwachstum hemmen, bei denen die Parastellung des die NH_2 -Gruppe tragenden Ringes besetzt ist. Die quantitativen Unterschiede waren jedoch beträchtlich zwischen den einzelnen Verbindungen, so dass der Einfluss auf die para-ständige NH_2 -Gruppe zur Diskussion steht. Wir führten deshalb systematische Untersuchungen durch, um Näheres über die Struktur der die bakteriostatischen Eigenschaften offensichtlich beeinflussenden Substituenten kennen zu lernen. Einige der Ergebnisse finden sich in den Tabellen 1 bis 4 wiedergegeben, wo neben den Formeln der geprüften Substanzen deren absolutes und das auf Natriumsalicylat bezogene Hemmvermögen in der Oberflächen-Schwimmkultur auf der früher beschriebenen²⁾ synthetischen Nährflüssigkeit aufgeführt wird.

Für die Auswahl der in diesen Tabellen zusammengestellten Substanzen waren verschiedene systematische Ordnungen chemischer Verbindungen wegleitend. Die Tabellen 1a und 1b bringen Verbindungen aus homologen Reihen; als Beispiele für die Beziehungen, die sich aus dem periodischen System der Elemente ableiten lassen, sind die in Tabellen 2a und 2b zusammengestellten Reihen zu nennen, während die in Tabellen 3a, 3b und 3c sowie in 4a und 4b aufgeführten Substanzen die im Hydridverschiebungssatz von *H. G. Grimm* angegebenen isosteren Reihen berücksichtigen. Die Beziehungen zwischen der Struktur dieser nach den genannten verschiedenen Gesichtspunkten systematisch geordneten Verbindungen und ihrer tuberkulostatischen Wirkung sind aus diesen Tabellen ersichtlich.

¹⁾ *H. Bloch*, Schweiz. med. Wschr. **76**, 1179 (1946).

²⁾ *H. Bloch*, *H. Erlenmeyer* und *H. P. Furger*, Helv. **27**, 414 (1944).

Tabelle 1a.

Tuberkulostatische Wirkung homologer Ester der p-Aminobenzoesäure, ausgedrückt durch Salicylzahl (S.Z.) und total hemmende Grenzkonzentration (Mol/l).

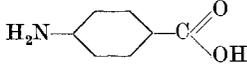
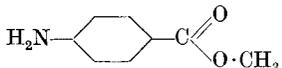
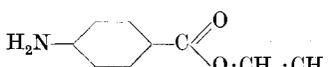
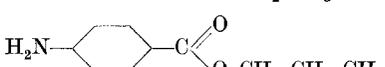
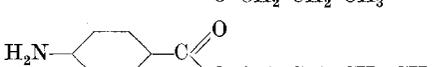
Verbindung	S.Z.	Mol/l
	0,5	4×10^{-4}
	16	$1,25 \times 10^{-5}$
	40	5×10^{-6}
	400	5×10^{-7}
	400	5×10^{-7}

Tabelle 1b.

Tuberkulostatische Wirkung homologer Äther des p-Aminophenols.

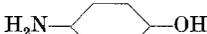
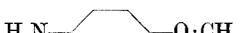
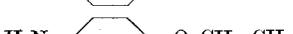
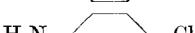
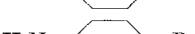
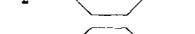
Verbindung	S.Z.	Mol/l
	< 1	$< 2 \times 10^{-4}$
	20	1×10^{-5}
	160	$1,25 \times 10^{-6}$
	320	$6,25 \times 10^{-7}$

Tabelle 2a.

Tuberkulostatische Wirkung der p-Amino-halogen-benzole.

Verbindung	S.Z.	Mol/l
	< 1	$< 2 \times 10^{-4}$
	6 ¹⁾	$3,3 \times 10^{-5}$
	7 ¹⁾	3×10^{-5}
	20	1×10^{-5}

¹⁾ Der Unterschied im Hemmvermögen dieser beiden Verbindungen ist gering, jedoch zeigt sich das p-Bromanilin in sämtlichen Versuchen etwas stärker wirksam als das p-Chloranilin.

Tabelle 2b.

Vergleich der tuberkulostatischen Wirkung von p-Phenetidin und dem entsprechenden Thioäther.

Verbindung	S.Z.	Mol/l
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	160	$1,25 \times 10^{-6}$
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	160	$1,25 \times 10^{-6}$

Tabelle 3a.

Tuberkulostatische Wirkung isosterer Amine.

Verbindung	S.Z.	Mol/l
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{F}$	<1	$< 2 \times 10^{-4}$
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{OH}$	<1	$< 2 \times 10^{-4}$
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{NH}_2$	<1	$< 2 \times 10^{-4}$
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{CH}_3$	27	$7,4 \times 10^{-6}$

Tabelle 3b.

Tuberkulostatische Wirkung isosterer Amine der $-\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{X}\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ -Reihe.

Verbindung	S.Z.	Mol/l
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{O}-\langle \text{Hexagon} \rangle$	40	5×10^{-6}
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{NH}-\langle \text{Hexagon} \rangle$	2	1×10^{-4}
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{CH}_2-\langle \text{Hexagon} \rangle$	160	$1,25 \times 10^{-6}$

Tabelle 3c.

Tuberkulostatische Wirkung isosterer Amine der $-\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{X}\cdot\text{C}_2\text{H}_5$ -Reihe.

Verbindung	S.Z.	Mol/l
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{O}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	160	$1,25 \times 10^{-6}$
$\text{H}_2\text{N}-\langle \text{Hexagon} \rangle-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$	320	$6,25 \times 10^{-7}$

Tabelle 4a.

Tuberkulostatische Wirkung isosterer Amine der $-C_6H_4 \cdot C \begin{matrix} O \\ // \\ X \end{matrix}$ -Reihe.

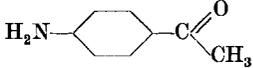
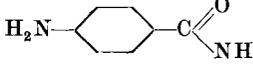
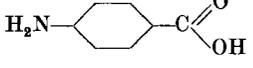
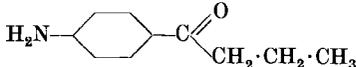
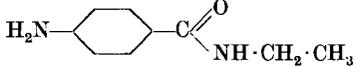
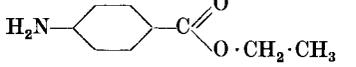
Verbindung	S.Z.	Mol/l
	0,2	1×10^{-3}
	<0,2	$< 1 \times 10^{-3}$
	0,5	4×10^{-4}

Tabelle 4b.

Tuberkulostatische Wirkung isolierter Amine der $-C_6H_4 \cdot C \begin{matrix} O \\ // \\ XC_2H_5 \end{matrix}$ -Reihe.

Verbindung	S.Z.	Mol/l
	80	$2,5 \times 10^{-6}$
	1	2×10^{-4}
	40	5×10^{-6}

Basel, Hygienisches Institut und Anstalt
für anorganische Chemie der Universität.