

Une révision des données enregistrées dans la littérature, concernant des thiosemicarbazones ou des mélanges de thiosemicarbazones des irones, a été effectuée. Cette révision éclaire la composition souvent complexe et dans plusieurs cas inattendue des matières premières utilisées pour la préparation de ces dérivés.

Laboratoires de recherches de
L. Givaudan & Cie, S.A., Vernier-Genève.

77. Sur la phényl-4-semicarbazone d' α -ionone

par Yves-René Naves et Pierre Bachmann.

(7 II 49)

G. Büchi, K. Seitz et O. Jeger viennent de mentionner la phényl-4-semicarbazone d' α -ionone comme fondant à 175° (corr.)¹⁾. Nous avons précédemment indiqué que ce produit F. 186,5—187°²⁾ et l'absorption de ses solutions alcooliques dans l'U.-V. moyen a été récemment décrite par l'un de nous et *P. Ardizio*³⁾. Le contrôle du point de fusion de notre préparation de 1943 ainsi que des préparations réalisées depuis lors nous autorise à confirmer notre constatation antérieure: la *phényl-4-semicarbazone de l' α -ionone* F. 186,5—187°.

Des valeurs plus basses peuvent avoir trait à des mélanges avec la phényl-4-semicarbazone de la β -ionone.

Laboratoires de recherches de
L. Givaudan & Cie., S.A., Vernier-Genève.

78. Zur Charakterisierung der tuberkulostatisch wirksamen Amine

von H. Erlenmeyer, H. Noll und E. Sorkin.

(8. II. 49.)

Unter den vielen Verbindungen, für die in in-vitro-Versuchen eine strukturspezifische tuberkulostatische Wirkung ermittelt wurde, befinden sich zahlreiche primäre aromatische Amine. Aus der grossen Zahl von Derivaten sind hier nur einige typische Vertreter in Tabelle 1 aufgeführt.

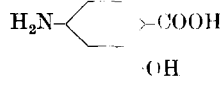
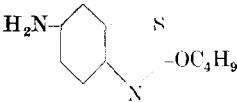

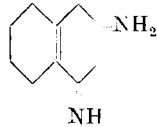
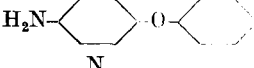
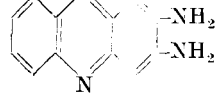
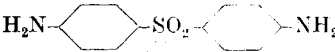
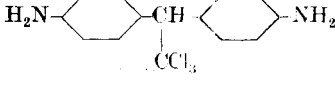


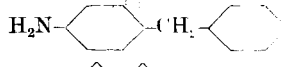
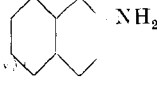
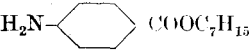
¹⁾ Helv. **32**, 42 (1949).

²⁾ Helv. **26**, 2159 (1943); *P. Bachmann*, Thèse doct. sc., Genève, 1943, p. 12.

³⁾ Helv. **31**, 1429 (1948).

Tabelle 1.

Tuberkulostatische Wirkung primärer aromatischer Amine.

Verbindung	Formel	Bakteriostatische Wirkung in einer Verdünnung von
p-Aminosalicylsäure ¹⁾		0,38 · 10 ⁻⁶
6-Amino-2-n-butoxy-benzthiazol ²⁾		0,025 · 10 ⁻⁶
5-Amino-2-butoxypyridin ³⁾		0,010 · 10 ⁻⁶
2-Amino-4-imino-naphtochinon ⁴⁾		2 · 10 ⁻⁶
p-Aminodiphenyläther ⁵⁾		28,5 · 10 ⁻⁶
2,3-Diaminophenazin ⁶⁾		0,011 · 10 ⁻⁶
4,4'-Diamino-diphenyl-sulfon ⁷⁾		25 · 10 ⁻⁶
α,α-Bis-(4-aminophenyl)-β,β,β-trichlor-äthan ⁸⁾		10 · 10 ⁻⁶
4-Aminodiphenyl ⁹⁾		0,021 · 10 ⁻⁶
5-[p-Aminophenyl]-thiazol ⁹⁾		0,018 · 10 ⁻⁶
4-Aminodiphenylmethan ¹⁰⁾		0,23 · 10 ⁻⁶
β-Naphtylamin ¹¹⁾		0,36 · 10 ⁻⁶
p-Aminobenzoesäure-n-heptyl-ester ⁹⁾		0,094 · 10 ⁻⁶

Anmerkungen siehe Seite 607.

Für das Verständnis der Wirkung dieser Stoffe ist nun die Frage wichtig, ob alle diese Verbindungen als strukturähnlich zu bewerten sind, in dem Sinne, dass ihnen eine gleichartige pharmacodynamische Gruppe gemeinsam ist.

Eine erste Differenzierung kann aus dem Verhalten gegenüber enthemmenden Stoffen abgeleitet werden. So wird, soweit dies aus den bisherigen Untersuchungen zu entnehmen ist, nur die hemmende Wirkung der Derivate des p-Aminobenzolsulfonamids¹¹⁾ und die der p-Aminosalicylsäure¹²⁾ durch p-Aminobenzoesäure aufgehoben.

Verschiedenartig ist auch das Verhalten dieser Stoffe in in-vitro-Wachstumsversuchen von Tuberkelbazillen in Gegenwart von Serum. Nur wenige wie z. B. p-Aminosalicylsäure, 2,3-Diaminophenazin, 6-Amino-2-butoxybenzthiazol behalten unter solchen Bedingungen in stärkerem Umfange ihre tuberkulostatische Wirkung.

Eine weitere Differenzierung im Bereich der angeführten primären Amine ist mit den Beobachtungen über eine biologische Spezifität der hemmenden Wirkung gegeben.

Wir wollen nun im folgenden über einige Beobachtungen berichten, die zeigen, dass die Reihe der tuberkulostatisch wirkenden primären Amine nicht zu einer einheitlichen Gruppe mit vergleichbarem Wirkungsbereich zusammengefasst werden kann, indem sich bei der Prüfung des Verhaltens gegenüber verschiedenen Vertretern aus der Gruppe der sogenannten säurefesten Bakterien Unterschiede ermitteln lassen. Zur Differenzierung verwendeten wir einmal das *Mycobacterium tuberculosis*, Stamm *Vallée*, und sodann das *Mycobacterium smegmatis*.

Die Ergebnisse von Versuchen, die in *Lockemann*-Nährlösung erhalten worden sind, sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

¹⁾ *H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin* und *E. Suter*, *Helv.* **31**, 988 (1948); s. a. *J. Lehmann*, *Lancet* **250**, 15 (1946); u. a.

²⁾ *B. L. Freedlander, F. A. French*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **66**, 362 (1947).

³⁾ *W. H. Feinstone*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **63**, 153 (1946); *W. H. Feinstone, H. L. Friedman, M. V. Rothlauf, A. M. Kelly* und *R. D. Williams*, *J. Pharmacol.* **89**, 153 (1947).

⁴⁾ *W. Alcalay*, *Schw. Zts. Path. u. Bakt.* **10**, 229 (1947).

⁵⁾ *V. C. Barry, L. O'Rourke* und *D. Twomey*, *Nature* **160**, 800 (1947).

⁶⁾ *B. C. Barry, J. G. Belton, M. L. Conally* und *D. Twomey*, *Nature* **162**, 622 (1948).

⁷⁾ *E. Suter, H. Erlenmeyer, E. Sorkin* und *H. Bloch*, *Schw. Zts. Path. u. Bakt.* **11**, 193 (1948).

⁸⁾ *S. Kirkwood* und *P. H. Phillips*, *Am. Soc.* **69**, 934 (1947).

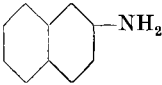

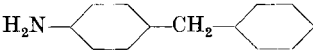

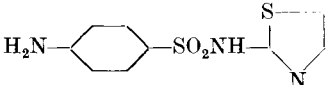
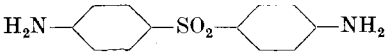
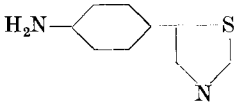
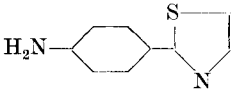
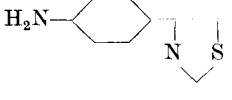

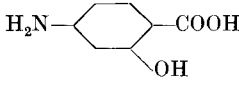
⁹⁾ *H. Erlenmeyer, C. Becker, E. Sorkin, H. Bloch* und *E. Suter*, *Helv.* **30**, 2058 (1947).

¹⁰⁾ *H. Bloch, G. Brubacher, H. Erlenmeyer* und *E. Suter*, *Helv.* **30**, 539 (1947).

¹¹⁾ *H. Bloch, H. Lehr* und *H. Erlenmeyer*, *Helv.* **28**, 1406 (1945).

¹²⁾ *H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin* und *E. Suter*, loc. cit.; *G. P. Youmans, G. W. Raleigh, A. S. Youmans*, *J. Bakt.* **54**, 409 (1947).

Tabelle 2.Wirkung primärer aromatischer Amine auf *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium smegmatis*.

Verbindung	Tuberkelbazillen, total hemmende Grenzkonzentration Mol/l.	Smegmazellen, total hemmende Grenzkonzentration Mol/l.
	m/400000	m/650000
	m/400000	m/30000
	m/800000	m/150000
	m/8000000	m/400000
	m/25000	m/80000
	m/5000	m/25000
	m/10000000	m/1000
	m/4000000	m/1000
	m/2000000	m/1000
	m/3000000	m/1000
	m/400000	m/1000

Es zeigt sich deutlich, dass mit diesen Versuchen eine Substanzgruppe zu ermitteln ist, die nur das Wachstum von Tbc und nicht das von Smegma-Kulturen hemmt.

Wir möchten auch an dieser Stelle für die biologischen Versuche Herrn Dr. *E. Suter* und Herrn *H. Meyer* von der Hygienischen Anstalt der Universität Basel verbindlichst danken.

Zusammenfassung.

In der Reihe der in der Literatur angegebenen tuberkulostatisch wirksamen Amine wurde durch biologische Versuche eine Gruppe ermittelt, die Tbc-Kulturen und Smegma-Kulturen bakterio­statisch beeinflusst, während eine andere Gruppe von Verbindungen nur auf Tbc-Kulturen wirksam ist.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

79. Über die Wirkung eines mit radioaktivem ^{35}S indizierten 2-[p-Aminophenyl]-thiazols auf Kulturen von Tuberkelbazillen I

von *H. Noll*, *E. Sorkin* und *H. Erlenmeyer*.

(8. II. 49.)

Über die Wechselwirkung zwischen Verbindungen mit tuberkulostatischen Eigenschaften und Tuberkelbazillen ist bisher wenig mit Sicherheit ermittelt worden¹). Die Beeinflussung dieser Wechselwirkung durch verschiedene Faktoren²) und sodann die Wirkung, die einige das Wachstum von Tuberkelbazillen hemmende Verbindungen auf die toxischen Erscheinungen, die durch eine sterile Infektion im Organismus erzeugt werden, ausüben, machten es erwünscht, mit Sicherheit festzustellen, ob die Wirkung solcher Verbindungen mit einer Bindung durch die Mikroben verbunden ist.

Zur Prüfung dieser Frage haben wir, ausgehend von einem radioaktiven BaS-Präparat mit ^{35}S (Halbwertszeit 87,1 Tage) über die folgenden Stufen das tuberkulostatisch wirksame³) 2-[p-Aminophenyl]-thiazol (APT) hergestellt.

Die biologische Prüfung erfolgte mit dem BCG-Stamm des *Staatlichen Serum­instituts Kopenhagen*. Zwei Versuche (I und II) wurden in *Sauton*-Nähr­lösung und zwei (III und IV) in *Lockemann*-Lösung durchgeführt. Die Grösse des Inoculums betrug 50 bis 60 mg Trockengewicht auf 50 cm³ Nähr­lösung. Die Konzentration des zugefügten APT

¹) Siehe z. B. *D. Yegian* und *V. Budd*, *J. Pharmacol.* **84**, 318 (1945).

²) *H. Bloch*, *H. Erlenmeyer* und *E. Suter*, *Exper.* **3**, 199 (1947); *E. Suter*, *H. Erlenmeyer*, *E. Sorkin* und *H. Bloch*, *Schw. Z. Path. u. Bakt.* **11**, 193 (1948).

³) *H. Erlenmeyer*, *C. Becker*, *E. Sorkin*, *H. Bloch* und *E. Suter*, *Helv.* **30**, 2058 (1947); s. a. *B. S. Friedman*, *M. Sparks* und *R. Adams*, *Am. Soc.* **59**, 2262 (1937).