

171. Zur Charakterisierung der tuberkulostatisch wirksamen Amine II

von H. Erlenmeyer, E. Sorkin und W. Vögli.

(2. V. 49.)

Wir haben uns in einer früheren Mitteilung¹⁾ mit dem Problem der Wirkung der p-Aminosalicylsäure (PAS) beschäftigt und hatten in diesem Zusammenhang einige strukturähnliche Verbindungen hergestellt und biologisch geprüft, um auf diesem Wege Einblicke in die für die Wirkung der p-Aminosalicylsäure bedeutsamen Struktur-faktoren zu gewinnen.

Versucht man, die p-Aminosalicylsäure mit anderen tuberkulostatisch wirksamen Verbindungen strukturechemisch in einen Zusammenhang zu bringen, so stellt sich die Frage, in wie weit die p-Aminosalicylsäure zu der Gruppe der früher beschriebenen tuberkulostatisch wirksamen H_2N -R-Verbindungen gehört. Wir haben es in einer vorangegangenen Mitteilung²⁾ unternommen, diese Gruppe zu analysieren, und gezeigt, dass auf Grund von Unterschieden im reaktiven Verhalten sich einige charakteristische Untergruppen gewinnen lassen. PAS ist nun einmal dadurch charakterisiert, dass sie im Gegensatz zu vielen anderen tuberkulostatisch wirksamen Verbindungen dieser H_2N -R-Reihe auf das Wachstum von Smegma-Kulturen nicht hemmend wirkt. Weiterhin ist für die PAS charakteristisch, dass die tuberkulostatische Aktivität, im Gegensatz zu den Wirkungen der anderen Verbindungen aus der Reihe der Smegma-inaktiven Gruppe, in Gegenwart von Serum erhalten bleibt. Diese Sonderstellung der PAS gegenüber anderen Verbindungen aus der Reihe der tuberkulostatisch wirksamen H_2N -R-Verbindungen ist entweder auf spezielle Affinitätsverhältnisse, die mit einer besonderen Struktur der NH_2 -Gruppe in der PAS verbunden sind, zurückzuführen, oder aber man muss annehmen, dass die NH_2 -Gruppe nicht die die Bindung vermittelnde pharmakodynamische Gruppe ist.

In diesem Zusammenhang ist an die Beobachtung von *Lehmann*³⁾ zu erinnern, nach der PAS ebenso wie auch die Salicylsäure und die

¹⁾ H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin und E. Suter, Helv. **31**, 988 (1948).

²⁾ H. Erlenmeyer, H. Nöll und E. Sorkin, Helv. **32**, 605 (1949). Zu der Fussnote⁶⁾, S. 607, in dieser ersten Mitteilung ist zu vermerken, dass der angegebene Wert in der Tabelle 1 für die aktivste Verbindung aus einer Reihe von Pigmenten gilt, die vermutlich als Derivate des 2,3-Diaminophenazins aufzufassen sind. Herrn V. C. Barry, Dublin, sind wir für diesen Hinweis zu Dank verpflichtet.

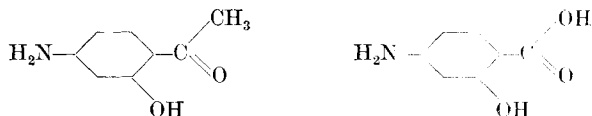
³⁾ J. Lehmann, Lancet **250**, 14, 15 (1946); Svenska Läkartidn. **43**, 2029 (1946).

Benzoessäure nach den Messungen von *Bernheim*¹⁾ den Sauerstoffverbrauch und entsprechend die Kohlendioxydbindung von Tbc-Kulturen befördert. Diese Wirkung der drei Carbonsäuren ist insofern spezifisch, als nach den umfassenden Prüfungen von *Bernheim* und sodann von *Lehmann* zahlreiche andere Derivate der Benzoessäure und auch Verbindungen aus anderen Reihen diese Wirkung nicht zeigen.

Die drei nach diesen Untersuchungen in der biologischen Wirkung als verwandt zu bezeichnenden aromatischen Carbonsäuren können nun auch strukturehemisch in einen Zusammenhang gebracht werden, in dem, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben²⁾, die drei Verbindungen auf Grund des vergleichbaren orientierten Aufwachsens auf der 100-NaCl Krystallfläche als partiell isomorph zu bezeichnen sind.

Die Ergebnisse dieser vergleichenden Untersuchungen könnten als Hinweis für die Bedeutung einer besonders ausgezeichneten COOH-Gruppe als Koordinationsstelle bzw. als ein für die Wirkung wichtiger Strukturfaktor bewertet werden.

Wir haben zur Überprüfung dieser Frage noch das mit der p-Aminosalicylsäure isostere 4-Amino-2-oxy-acetophenon hergestellt.



Die Strukturen dieser beiden Derivate des m-Aminophenols können als sehr ähnlich betrachtet werden, da in beiden Verbindungen die NH₂-Gruppe eine ähnliche Ausbildung zeigt, d. h. unter dem Einfluss eines p-ständigen, eine CO-Gruppe enthaltenden Substituenten zweiter Ordnung steht. Weiterhin ist in beiden Verbindungen für die OH-Gruppe die Möglichkeit vorhanden, mit einer o-ständigen CO-Gruppe eine Chelatbindung einzugehen.

4-Amino-2-oxy-acetophenon wurde nach den Angaben von *C. S. Gibson* und *B. Levin*³⁾ über den 3-Acetaminophenol-methyläther als eine bei 124° schmelzende Verbindung erhalten.

Die tuberkulostatische Wirkung dieser Verbindung in der von *Dubos* angegebenen Nährlösung, d. h. in Gegenwart von Tween 80, wurde bereits in der interessanten und umfangreichen Studie von *R. Hirt* und *H. Hurmi*⁴⁾ aufgeführt und von diesen Autoren zu $3,3 \cdot 10^{-4}$ Mol/l angegeben. Da die Eigenart der *Dubos*-Nährlösung

¹⁾ *F. Bernheim*, *Science* **92**, 204 (1940); *J. Bact.* **41**, 387 (1941).

²⁾ *H. Erlenmeyer* und *M. Müller*, *Helv.* **32**, 17 (1949).

³⁾ *Soc.* **1931**, 2401.

⁴⁾ *Helv.* **32**, 378 (1949).

und die Bedeutung der in diesem Milieu ermittelten Wirkungswerte noch nicht ganz abgeklärt ist¹⁾, haben wir als Grundlage für eine Diskussion noch die Wirkung des 4-Amino-2-oxy-acetophenons in *Lockemann*-Nährlösung und in einer serumhaltigen Nährlösung (*Kirchner*) ermittelt.

Die biologische Prüfung mit Kulturen von *Mycobacterium tuberculosis* (Stamm *Vallée*) ergab die in Tabelle 1 angeführten Werte.

Tabelle 1.

	Oberflächenkultur in <i>Lockemann</i> -Nährlösung	<i>Kirchner</i> Nährlösung
	total hemmende Grenzkonzentration Mol/l	
p-Aminosalicylsäure	$2,5 \cdot 10^{-6}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
4-Amino-2-oxy-acetophenon . .	$2 \cdot 10^{-4}$	10^{-3}

Zum Vergleich sind die entsprechenden Zahlen für die p-Aminosalicylsäure angegeben.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sprechen gleichfalls für die Bedeutung und die Besonderheit der aromatischen COOH-Gruppe in der p-Aminosalicylsäure.

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

Zusammenfassung.

Die tuberkulostatischen Eigenschaften des 4-Amino-2-oxy-acetophenons in *Lockemann*- und *Kirchner*-Milieu werden angegeben.

Universität Basel,
Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ *T. H. Sattler* und *G. P. Youmans*, *J. Bact.* **56**, 235 (1948); *A. S. Youmans* und *G. P. Youmans*, *J. Bact.* **56**, 245 (1948).