

129. Über die tuberkulostatischen Eigenschaften des Thiophen-2-carbonsäurehydrazids.

Metallionen und biologische Wirkung. 15. Mitteilung¹⁾

von W. Roth, G. Carrara und H. Erlenmeyer.

(6. VI. 53.)

In der Reihe der Hydrazide heterocyclischer Carbonsäuren besitzt das Thiophen-2-carbonsäurehydrazid ein besonderes Interesse.

So wurde ermittelt²⁾, dass diese Verbindung selbst kaum eine hemmende Wirkung auf Kulturen des Tbc-Stammes $H_{37}R_v$ besitzt. Wir haben diese Beobachtung mit unserem $H_{37}R_v$ -Stamm bestätigen können und ausserdem aber festgestellt, dass Kulturen des Tbc-Stammes *Vallée* von Thiophen-2-carbonsäurehydrazid gehemmt werden. In *Kirchner*-Nährlösung fanden wir nach 10 Tagen die total hemmende Grenzkonzentration beim Stamm *Vallée* zu weniger als m/100 000, während für den Stamm $H_{37}R_v$ m/1000 ermittelt wurde.

Von besonderem Interesse ist nun die Beobachtung von *Carrara* und Mitarbeitern, dass Thiophencarbonsäurehydrazid die Eigenschaft hat, die tuberkulostatische Wirkung des Isonikotinsäurehydrazids (INH) herabzusetzen bzw. aufzuheben. Dieser eigenartige Befund wird durch folgende, in Tabelle I und Ia wiedergegebene Versuche bestätigt, die mit einer anderen Methode als der von *Carrara* und Mitarbeitern verwendeten ausgeführt wurden.

Tabelle I.

Tbc: Stamm $H_{37}R_v$, *Kirchner*-Nährlösung.

	Ablesung nach 10 Tagen
m/500 000 INH	Hemmung
m/500 000 INH + m/5000 Thiophen-2-carbonsäurehydrazid	Wachstum
m/500 000 INH + m/20 000 Thiophen-2-carbonsäurehydrazid	Wachstum

Tabelle Ia.

Thiophen-2-carbonsäurehydrazid	INH Total hemmende Grenzkonzentration nach 10 Tagen
—	m/1000 000
m/ 5000	m/ 200 000
m/20 000	m/ 500 000

¹⁾ 14. Mitteilung: H. Erlenmeyer, J. Bäumler & W. Roth, *Helv.* **36**, 941 (1953).

²⁾ G. Carrara, F. M. Chiancone, V. d'Amato, E. Ginoulhiac, C. Martinuzzi, U. M. Teotino & N. Visconti, *G.* **82**, 652 (1952).

Für die Deutung des Mechanismus dieser Wechselwirkung geben vielleicht noch die folgenden Beobachtungen einen Hinweis:

Fügt man der INH und auch Thiophencarbonsäurehydrazid enthaltenden Nährlösung noch Cu^{++} in einer Konzentration von $m/5000$ zu, so verschwindet die enthemmende Wirkung des Thiophencarbonsäurehydrazids, und man beobachtet im ganzen Konzentrationsbereich eine totale Wachstumshemmung (Tab. II).

Tabelle II.

Tbc: Stamm H_{37}R_v , *Kirchner*-Nährlösung.

Thiophen-2-carbonsäurehydrazid	Cu^{++}	INH	
		Total hemmende Grenzkonzentration nach 10 Tagen	
—	—	m/1000000	
m/ 5000	—	m/ 200000	
m/ 5000	m/5000	m/1000000	
m/20000	m/5000	m/1000000	

Die Deutung, dass durch den Zusatz der Cu^{++} eine Aktivierung des unter normalen Bedingungen nicht tuberkulostatisch wirksamen Thiophencarbonsäurehydrazids erfolgt, wie wir sie für das 5-Oxychinoxalin u. a. ermittelt haben¹⁾, kann ausgeschlossen werden, da Thiophencarbonsäurehydrazid auch in Gegenwart von Cu^{++} auf den H_{37}R_v -Stamm unwirksam ist. Die total hemmende Grenzkonzentration in *Kirchner*-Nährlösung war in Gegenwart von $m/5000$ Cu^{++} oder ohne Kupferzusatz jeweils $m/1000$.

Dass Thiophencarbonsäurehydrazid an einer anderen Stelle angreift als INH, lässt sich noch ableiten aus der Beobachtung, dass Thiophencarbonsäurehydrazid wirksam ist auf einen INH-resistenten *Vallée*-Stamm. Bei dem INH-resistenten Stamm war, wie beim ursprünglichen Stamm *Vallée*, die total hemmende Grenzkonzentration $m/100000$.

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, dass INH auf einen Picolinsäurehydrazid-resistenten Stamm nicht mehr wirksam ist (Tab. III).

Tabelle III.

Kirchner-Nährlösung.

	Total hemmende Grenzkonzentration nach 10 Tagen:	
	Picolinsäurehydrazid	INH
Tbc: Stamm <i>Vallée</i>	m/50000	m/1000000
Tbc: Picolinsäurehydrazid-resistenter <i>Vallée</i> -Stamm	>m/1000	>m/1000

¹⁾ E. Sorokin, W. Roth & H. Erlenmeyer, *Helv.* **35**, 1736 (1952); H. Erlenmeyer, J. Bäumlér & W. Roth, *Helv.* **36**, 941 (1953).

Von besonderem Interesse ist nun der Befund, dass durch die Wirkung des Thiophencarbonsäurehydrazids in Gegenwart von INH und Cu^{++} auch das bei der Anwesenheit von INH allein immer nach 3 Wochen sich zeigende Wachstum, das dem Vorhandensein von primär INH-resistenten Keimen in den Tbc-Kulturen zugeschrieben wird, gehemmt wird (Tab. IV)¹⁾.

Tabelle IV.Tbc: Stamm H₃₇R_v, Kirchner-Nährlösung.

		+ Thiophen-2-carbon- säurehydrazid		+ Cu^{++} m/5000 + Thiophen-2-carbon- säurehydrazid	
		m/5000	m/20000	m/5000	m/20000
INH m/ 5000	-	-	-	-	-
m/ 20000	-	-	-	-	-
m/ 50000	++	-	-	-	-
m/ 100000	++	-	-	-	-
m/ 200000	++	+	-	-	-
m/ 500000	++	++	+	-	-
m/1000000	++	++	++	-	+

- kein Wachstum; + schwaches Wachstum; ++ ungehemmtes Wachstum.
Ablesung nach 21 Tagen.

Die angegebenen Befunde sprechen dafür, dass durch INH bzw. durch Thiophencarbonsäurehydrazid der Stoffwechsel der Tbc-Kulturen an verschiedenen Stellen gestört wird.

Von den Eigenschaften des Thiophencarbonsäurehydrazids sei noch erwähnt, dass es gleichfalls mit Cu^{++} einen Komplex zu bilden vermag²⁾, der zumindest in der Lösung als Acido-Dipolkomplex vorliegt, d. h. unter H^+ -Austritt gebildet wird (Tab. V).

Tabelle V.Erhöhung der $[\text{H}^+]$ in einer Lösung des Thiophen-2-carbonsäurehydrazids durch Zusatz von Cu^{++} .

Konzentra- tion Mol/l	pH der Thio- phen-2-carbon- säurehydrazid- lösung	pH der CuSO_4 - Lösung	pH der Lösung mit Thiophen- 2-carbonsäure- hydrazid + CuSO_4	pH- Änderung
$5 \cdot 10^{-4}$	5,62	5,65	4,72	-0,9
$5 \cdot 10^{-4}$	5,50	5,65	4,52	-0,98

¹⁾ Diese Wirkung ist ohne Cu^{++} -Zusatz nur in einem kleinen Konzentrationsbereich zu beobachten, da bei höherer Thiophen-2-carbonsäurehydrazid-Konzentration die Ent-
hemmung auftritt.

²⁾ S. Fallab & H. Erlenmeyer, Helv. **36**, 6 (1953); H. v. Hahn, J. Bäumlner, W. Roth & H. Erlenmeyer, Helv. **36**, 10 (1953).

Zusammenfassung.

Es wird gefunden, dass die durch INH verursachte Wachstumshemmung von Tbc-Kulturen, die durch Thiophen-2-carbonsäurehydrazid aufgehoben wird, wieder auftritt, wenn Cu^{++} -Ionen zugesetzt werden. In solchen Kulturen tritt auch das mit dem Vorhandensein resistenter Keime in Zusammenhang gebrachte Wachstum nach 3 Wochen nicht auf.

Hygienische Anstalt der Universität Basel,
Lepetit S.A., Milano,
Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

130. Die Glykoside der Samen von *Strophanthus divaricatus* (Lour.) Hook. et Arn.

Glykoside und Aglykone. 112. Mitteilung¹⁾

von O. Schindler und T. Reichstein.

(8. VI. 53.)

Das Verbreitungsgebiet der Gattung *Strophanthus* ist auf Afrika und den südlichen Teil Asiens beschränkt. Während über die afrikanischen Arten bereits zahlreiche genaue Untersuchungen vorliegen, ist über die asiatischen bisher wenig bekannt. Bei einigen wurde festgestellt, dass sie strophanthinartige Wirkung besitzen, doch ist uns über Isolierung reiner Stoffe daraus nichts bekannt. Wir berichten hier über die Analyse der Samen von *Strophanthus divaricatus* (Lour.) Hook. et Arn.²⁾ Diese Art ist besonders im südlichen China verbreitet, also in einer subtropischen Gegend, während die meisten anderen *Strophanthus*-Arten auf die eigentlichen Tropen beschränkt sind.

Beschaffung des Ausgangsmaterials. Die Samen verdanken wir den Bemühungen von Herrn R. E. Dean, Superintendent, Gardens Department Hong Kong, und Herrn H. C. Tang am gleichen Institut³⁾. Wir erhielten im ganzen 500 g. Davon wurden 300 g (erste

¹⁾ 111. Mitteilung: H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. **36**, 985 (1953).

²⁾ Nach Angaben von Herrn J. Monachino, Botanical Garden New York, dem wir dafür bestens danken möchten, sind die folgenden Bezeichnungen mit *S. divaricatus* synonym: *S. dichotomus chinensis* Ker., *S. divergens* R. Grah., *Emeritia divaricata* Roem & Schult., *Faskia divaricata* Lour. ex Gomes, *Pergularia divaricata* Lour., *Periploca divaricata* Spreng., *Streptocaulon divaricata* G. Don, *Vallaris*(?) *divaricata* G. Don. Nach Angabe von Herrn R. E. Dean, Hongkong, soll dies auch für *Strophanthus alterniflorus* (Lour.) Spreng. gelten.

³⁾ Wir möchten den Herren R. E. Dean & H. C. Tang auch hier unseren besten Dank für dieses wertvolle Material und die weiteren sehr nützlichen Angaben aussprechen.