

10. Über die tuberkulostatischen Eigenschaften der Hydrazide der Isonicotinsäure und der Benzoessäure.

Metallionen und biologische Wirkung, 17. Mitteilung¹⁾

von W. Roth und H. Erlenmeyer.

(17. XI. 53.)

In einer vorangegangenen Mitteilung²⁾ über die Wirkung, die das Thiophen-2-carbonsäurehydrazid auf die tuberkulostatische Aktivität des Isonicotinsäurehydrazids (INH) ausübt, berichteten wir, dass im normalen *Kirchner*-Milieu die Wirkung des INH auf Kulturen des Tbc-Stammes H₃₇R_v durch Thiophencarbonsäurehydrazid – wenn die beiden Verbindungen in bestimmten Konzentrationsverhältnissen vorliegen – abgeschwächt wird; durch Zusatz von Cu⁺⁺ kann aber diese abschwächende Wirkung behoben werden, und unter diesen Bedingungen bleibt sogar das nach dem 10. Tag bei Zusatz von INH allein zu beobachtende Wachstum, das auf Ausbildung einer Resistenz zurückgeführt wird, aus.

Wir haben nun das mit dem Thiophencarbonsäurehydrazid isostere Benzhydrazid in seinem Verhalten gegenüber INH in den gleichen Versuchsanordnungen überprüft (siehe Tab. 1).

Tabelle 1.

Tbc-Stamm H₃₇R_v, *Kirchner*-Nährlösung.

		m/5000	m/20000	m/50000	m/100000	m/200000
INH	10 Tg.	–	–	–	–	–
	21 Tg.	+	+	+	+	+
Benzhydrazid.	10 Tg.	++	++	++	++	
	21 Tg.	++	+++	+++	+++	
Benzhydrazid + Cu ⁺⁺ m/20000 .	10 Tg.	+	++	++	++	
	21 Tg.	++	++	+++	+++	
INH + Benzhydrazid m/20000.	10 Tg.	–	–	–	–	+
	21 Tg.	–	–	+	+	++
INH + Benzhydrazid m/50000.	10 Tg.	+	+	+	+	+
	21 Tg.	+	+	++	++	+++
INH + Benzhydrazid m/20000 + Cu ⁺⁺ m/20000	10 Tg.	–	–	–	–	+
	21 Tg.	–	–	–	–	+++

¹⁾ 16. Mitteilung: B. Prijs, R. Gall, R. Hinderling & H. Erlenmeyer, *Helv.* **37**, 90 (1954).

²⁾ W. Roth, G. Carrara & H. Erlenmeyer, *Helv.* **36**, 1004 (1953).

Es zeigte sich, dass Benzhydrazid ebenso wie Thiophencarbon-säurehydrazid auf Tbc $H_{37}R_v$ auch in Gegenwart von Cu^{++} nicht hemmend wirkt. Die bei der Ablesung am 10. Tag zu konstatierende wachstumshemmende Wirkung des INH wird durch Zusatz von Benzhydrazid, besonders deutlich in einer Konzentration von $m/50\,000$, abgeschwächt.

Die Wirkung eines Cu^{++} -Zusatzes zu diesem System zeigt sich insbesondere nach 21 Tagen. Gegenüber dem Versuch mit Thiophencarbon-säurehydrazid ($m/20\,000$) ohne Cu^{++} -Zusatz, wo die total hemmende Grenzkonzentration von INH $m/20\,000$ ist, liegt die Grenzkonzentration in Gegenwart von Cu^{++} bei $m/100\,000$. Der Vergleich mit dem Ansatz, der nur INH enthält, zeigt auch in diesem Fall, dass nach 21 Tagen Versuchsdauer das durch Resistenzbildung gedeutete Wachstum stark zurückgedrängt ist.

Die wachstumshemmende Wirkung des Benzhydrazids auf einen *Vallée*-Stamm ist nicht sehr ausgeprägt. Zur totalen Hemmung wird eine Konzentration von $m/3000$ benötigt. Gegenüber einem INH-resistenten *Vallée*-Stamm ist die hemmende Wirkung abgeschwächt. Als Grenzkonzentration fanden wir in diesem Falle $m/1000$.

Für die Diskussion der Faktoren, die an solchen Wirkungen beteiligt sind, ist die weitere Feststellung noch von Interesse, dass das in Gegenwart von INH nach 10 Tagen bis zum 21. Tag sich ausbildende Wachstum von $H_{37}R_v$ -Kulturen durch Zusatz von Co^{++} allein in einer Konzentration von $m/1000$ weitestgehend unterdrückt wird. In Vergleichsversuchen mit unwirksamen Hydraziden (Thiophencarbon-säurehydrazid und Benzhydrazid) bedingt Co^{++} selbst keine Wachstumshemmung (Tab. 2), so dass von einer Erweiterung des Wirkungsbereichs des INH durch Co^{++} gesprochen werden kann.

Tabelle 2.

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

		$m/5000$	$m/20\,000$	$m/50\,000$	$m/100\,000$	$m/200\,000$
INH	10 Tg.	—	—	—	—	—
	21 Tg.	+	+	+	+	+
INH + Co^{++} $m/1000$	10 Tg.	—	—	—	—	—
	21 Tg.	—	—	—	+	++
Thiophen-2-carbonsäure- hydrazid + Co^{++} $m/1000$	10 Tg.	++	++	++		
	21 Tg.	++	++	++		
Benzhydrazid + Co^{++} $m/1000$	10 Tg.	++	++	++	++	
	21 Tg.	++	++	++	++	

Dass Co^{++} wachstumshemmende Wirkungen „auslösen“ kann, bei Verbindungen, die allein in normalen Kulturlösungen unwirksam sind,

ist von uns mehrfach beobachtet worden¹⁾. Als Beleg für eine solche Wirkung sei ein Versuch mit 1-Pyrrolo-(2,3-h)-chinolin-2-carbonsäure ohne und mit Co⁺⁺-Zusatz hier angeführt.

Tabelle 3.Tbc-Stamm *Vallee*, *Kirchner*-Nährlösung.

	m/20000	m/50000	m/100000	m/200000
1-Pyrrolo-(2,3-h)-chinolin-2-carbonsäure, ohne Zusatz	++	++	++	++
1-Pyrrolo-(2,3-h)-chinolin-2-carbonsäure + Co ⁺⁺ m/5000	–	–	–	–

Zusammenfassung.

Benzhydrazid schwächt die Wirkung von INH auf Tbc H₃₇R_v deutlich ab. Zusatz von Cu⁺⁺ zu diesem System hebt diese Abschwächung wieder auf; darüber hinaus wird das nach dem 10. Tag mit INH allein zu beobachtende Wachstum stark zurückgedrängt. Ein ähnlicher Effekt ist auch durch Zusatz von Co⁺⁺ zu INH zu erreichen.

Universität Basel, Hygienische Anstalt und
Anstalt für anorganische Chemie.

II. Über die Verwendung von Cellulose als Adsorbens für Blutplasma-Proteine aus wässriger Lösung

von Hans Brandenberger.

(10. X. 53.)

In den letzten Jahren wurden wiederholt Versuche unternommen, Proteine an Filterpapier oder an pulverisierter Zellulose chromatographisch zu trennen. Während Arbeiten mit oft durch grössere Stabilität ausgezeichneten Ferment- oder Hormon-Proteinen sowohl an Cellulose- oder Papierpulver-Kolonnen²⁾, an Rundfilter-Kolonnen („chromatopile“³⁾), wie auch auf Filterpapier⁴⁾ beachtenswerte Erfolge gezeitigt haben, sind die Resultate der papierchromatographischen Trennungsversuche von Plasma-Proteinen und anderen Eiweiss-

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

²⁾ R. O. Hurst & G. C. Butler, *J. Biol. Chem.* **193**, 91 (1951); I. I. Geschwind et al., *Am. Soc.* **74**, 2121 (1952).

³⁾ H. K. Mitchell et al., *J. Biol. Chem.* **180**, 1071 (1949).

⁴⁾ Siehe besonders: W. W. Reid, *Nature* **166**, 569 (1950); K. V. Giri et al., *ibid.* **167**, 859 (1951); *Biochem. J.* **51**, 123 (1952).