

Sie sind also wie $\text{CaO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ -Verbindungen. Nicht zu den Gittern gehörende Linien wurden nicht aufgefunden, so daß keine Veranlassung zu der Annahme vorliegt, es enthielten die Präparate noch SrO bzw. BaO und In_2O_3 .

2. Beryllium- und Zinkindate

$\text{BeO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ zeigte das gleiche Gitter, wie In_2O_3 mit der gleichen Gitterkonstanten $a = 10,10 \text{ \AA}$. $\text{BeO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ ist also ein Mischkristall.

Das Präparat $\text{ZnO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ verhält sich ebenso, während das mit $2 \text{ ZnO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ bezeichnete neben dem In_2O_3 -Gitter mit $a = 10,10 \text{ \AA}$ noch das hexagonale ZnO -Gitter mit $a = 3,18 \text{ \AA}$ und $c/a = 1,56$ durch einige Linien erkennen ließ (statt, wie in Tabellen angegeben $3,22 \text{ \AA}$ und $1,608$). Offenbar verhalten sich BeO und ZnO dem In_2O_3 gegenüber gleich, was nicht verwunderlich ist, da BeO und ZnO dem gleichen Gittertyp angehören (Wurzit, hexagonal).

3. Mangan-, Kobalt-, Nickelindate

Alle Mangan-, Kobalt- und Nickelindat-Präparate besaßen das In_2O_3 -Gitter, waren also Mischkristalle. Da indessen

die Filme der Präparate $\text{MnO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ und $\text{NiO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ sich gegenüber den anderen Mn- und Ni-Schmelzen durch besonders scharfe Linien auszeichneten, war zu schließen, daß in diesen Präparaten weniger MnO und NiO enthalten war als in den anderen, was mit der chem. Analyse in Einklang steht. MnO, CoO, NiO (sämtlich vom Gittertyp des Steinsalzes) selbst konnten in den Präparaten röntgenographisch nicht nachgewiesen werden.

4. Kupferindate

Die zur Untersuchung vorliegenden Kupferindate zeigten sämtlich die Linien des In_2O_3 ; zwei von ihnen, nämlich $5 \text{ CuO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$ und $2,3 \text{ CuO} \cdot \text{In}_2\text{O}_3$, lieferten aber Linienintensitäten, die von denen des In_2O_3 etwas abwichen. CuO lag bei diesen Präparaten, wie es scheint, in solchen Mengen vor, daß ein stärkerer Einfluß auf das In_2O_3 -Gitter ausgeübt wurde, ohne jedoch das Gitter etwa zu sprengen. Bei den 4 anderen Indaten ist das CuO völlig in das In_2O_3 aufgenommen und bildet mit ihm einen Mischkristall.

Über antituberkulöse Stoffe: Antibiotische Eigenschaften von Derivaten des Orcins

VON TH. LENNARTZ

Aus dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.
(Z. Naturforschg. **2b**, 7—9 [1947]; eingegangen am 13. Februar 1947)

Verbindungen vom Typus des in Leprabazillen vorkommenden α - und β -Leprosols wurden an Tuberkelkulturen geprüft. 4.5.6-Trimethyl-resorcin zeigte eine geringe wachstumsbeschleunigende Wirkung. Den 4-Chlor-6-alkyl-Derivaten des Orcins dagegen kommt ein hohes antibiotisches Vermögen zu.

Die von A. Butenandt und F. H. Stodola¹ getroffene Feststellung, daß in dem aus Leprabazillen isolierten Leprosol wahrscheinlich Derivate des 4.5.6-Trialkyl-resorcins vorliegen, erweckte vor Jahren² bestimmte Vorstellungen und gab Veranlassung, solche Verbindungstypen an säurefesten Bazillen zu prüfen.

In der Tafel sind einige Ergebnisse der bakteriostatischen Prüfung einer Reihe von Substanzen an Kulturen humaner Tuberkelbazillen auf 25 cm synthetischer Nährflüssigkeit nach Sauton bei p_{H} 7,2 zusammengestellt.

Orcin (I) bewirkte völlige Entwicklungshemmung humaner Tuberkelbazillen in einer Verdünnung von 1 : 10 000 und ist nach E. Haile³ in einer Verdünnung 1 : 50 tuberkulozid in 2 bis 4 Stunden. Die Einführung einer Aldehyd- (II) oder

einer zweiten Methylgruppe (III) in das Resorcinmolekül bedeutet keine tiefgreifende Veränderung des Antibioticums, wogegen die Verlängerung der Alkylkette, wie im Propylorcin (IV) eine bemerkenswerte Steigerung verursacht. Die dritte Methylgruppe im 4.5.6-Trimethyl-resorcin (V) verändert das Molekül soweit, daß bei einer Konzentration von 1 : 50 000—200 000 keinerlei Wachstumsverhinderung, sondern eine geringe Beschleunigung des Wachstums festzustellen war. Hieraus kann geschlossen werden, daß das in Leprabazillen vorkommende Leprosol vermutlich als Wachstumskatalysator bei Tuberkelbazillen zu fungieren vermag.

Ein stärkerer Wachstumsbeschleuniger wurde in Blütenhonig aufgefunden. Naturhonig (von einer Imkerei des Hunsrück) in 10-proz. wässriger

von trisubstituierten Essigsäuren in Tuberkelbazillen an die Seite zu stellen. Im Gegensatz zu den trisubstituierten Essigsäuren blieben die Trialkylresorcine bei inländischen therapeutischen Chemikern bis jetzt unbeachtet.

³ Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **110**, 31 [1939].

¹ A. Butenandt u. F. H. Stodola, Liebigs Ann.Chem. **539**, 40 [1939].

² Vgl. Th. Lennartz, Angew. Chemie **59**, 15 (1947). — Diese Ergebnisse von Butenandt und Stodola, welche das Vorkommen von 4.5.6-Trialkyl-resorcin in Leprabazillen erstmalig anzeigten, sind der Auffindung

Lösung bewirkte nach Zusatz zu 25 ccm Sauton-Lösung in einer Menge von 10 ccm nach 13 Tagen etwa das gleiche Wachstum der Tuberkelbazillen wie nach 21 Tagen ohne Honigzusatz. 0,1 ccm derselben Honiglösung lieferte nach 3 Wochen eine um etwa 50—60% üppigere Bazillenausbeute. Dieser Befund steht wohl im Einklang mit den Angaben von B. D. Davis⁴, daß Aminosäuren die Entwicklung Kochscher Bazillen katalysieren, denn auch im Honig sind wahrscheinlich Aminosäuren die Träger dieses Effektes.

Mit der Substitution des Orcins durch Chlor ist eine wesentlich intensivere Entwicklungshemmung verknüpft. Der Hemmeffekt nimmt von 4-Chlor-orcin (VI) in einer Konzentration von 1 : 100 000 über 4-Chlor-5.6-dimethyl-resorcin (VII, 1:300 000) bis zum 4-Chlor-5-methyl-6-*n*-propyl-resorcin (VIII, 1 : 400 000) um ein Vielfaches zu und kann durch Verlängerung des einen Alkylrestes bis zu C₅₋₇ wahrscheinlich noch etwas erhöht werden. Das Ansteigen der bakteriziden Wirkung von Alkyl-resorcinen mit zunehmender Kettenlänge stellten schon 1921 Johnson und Lane fest⁵. Einige Chlor-dialkylresorcin-Derivate werden in vivo geprüft, ebenso Chlor-alkyl-Abkömmlinge der Orsellinsäure und *p*-Orsellinsäure, die sich durch eine besonders geringe Toxizität auszeichnen⁶.

Daß die Hemmwirkung in den besprochenen Chlor-alkyl-orcinen mit zunehmend lipophilem Charakter ansteigt, findet auch Ausdruck beim Ersatz eines Hydroxyls des Orcinderivates VI durch Methyl: 2-Chlor-xylol-(1.3.5)⁷ (IX) entfaltet, wie sein Isomeres 2-Chlor-xylol-(1.4.5) (X), eine doppelt so intensive Hemmung wie 4-Chlor-orcin (VI). Für das isologe 4-Chlor-thymol (XI), von dem Hisashi⁸ angab, daß es noch in einer Verdünnung von 1 : 100 000—1 000 000 entwicklungshemmende Eigenschaften gegenüber Tuberkelbazillen besitzt, wurde eine absolute Wachstumsunterdrückung bei einer Konzentration von 1 : 250 000 ermittelt, was größenordnungsmäßig den mit IX und X erzielten

Resultaten entspricht; 4-Chlor-thymol wurde als Antibiose-Kontrolle bei den Versuchen benutzt.

5-Chlor-2.4-dioxy-benzaldehyd (XII) gehört zu den schwächeren Antibioticis (1 : 10 000) und die entsprechende Säure (XIII) hemmt erst in Verdünnung 1 : 20 000. Der Austausch des Hydroxyls in 4-Stellung gegen Methyl führt zu Chlor-*m*-kresotinsäure (XIV, 1 : 100 000) und damit zu einer 10-fachen Steigerung des Hemmungsvermögens. XIV ist noch tuberkulozid in Verd. 1 : 10 000 nach 2—4 Std⁹. Die Isomeren Orsellinsäure (XV) und *p*-Orsellinsäure (XVI) verhinderten die Entwicklung der Bazillen erst in einer Konzentration von 10⁻⁴ g/ccm.

Beim Vergleich der 5-Chlor-salicylsäure (XVII) mit der 4-Chlor-salicylsäure (XVIII) fiel ein verstärkter Hemmeffekt bei der in 4-Stellung chlorierten Salicylsäure auf. 5-Amino-salicylsäure (XIX) erwies sich als das schwächste Antibioticum unter den hier angeführten Stoffen (1 : 5 000). In diesem Stadium meiner Arbeiten erhielt ich Kenntnis von den Prüfungsergebnissen von J. Lehmann¹⁰, der die 4-Amino-salicylsäure (XX) als einen besonders spezifisch bakteriostatischen Stoff gegen Tuberkelbazillen beschreibt und erfolgversprechende Ergebnisse am tuberkulösen Menschen damit erzielte.

Interessant schien mir die Prüfung arsenierter aromatischer Verbindungen. Vergleichende Untersuchungen ergaben, daß die Hemmwirkung der 3.5-Dijod-4-oxy-benzoessäure¹¹ (XXI) eine 10-fache Verstärkung erfuhr beim Ersatz der Carboxylgruppe durch den Arsensäurerest (XXII). Im weiteren Verfolg wurden arsenhaltige Substanzen geprüft, die in ihrem tuberkulostatischen Verhalten in vitro den wirksamsten Chlor-alkyl-resorcinen nicht nachstehen und wegen der gleichzeitigen abtötenden Wirkung (in 0,1-proz. Lösung nach 1-stdg. Einwirkung) günstige Erwartungen aufkommen ließen. Auch über diese Versuche wird in Kürze berichtet.

Bei den chemischen und bakteriologischen Versuchen hat Hr. Hans Lieber geschickt und sorgfältig mitgewirkt.

⁴ J. exp. Medicine 83, 409 [1946].

⁵ J. Amer. chem. Soc. 43, 348 [1921]. — Das Optimum der Wirkung in *p*-Chlor-*o*-alkyl- und *p*-Alkyl-*o*-chlor-phenolen fanden Klarmann, Shternov u. Gates bei C₅₋₈-Seitenketten. Sie prüften diese Stoffe auch an Tuberkelbazillen. J. Lab. clin. Med. 19, 835; 20, 40 [1934]; Chem. Zbl. 1934 II, 3394; 1935 I, 2199.

⁶ Vgl. auch F. Fuzikawa u. J. Fushimi, Chem. Zbl. 1942 II, 383 und frühere Arbeiten.

⁷ Tötet Typhuserreger in Verd. 1 : 10 000 in 1 Stde. und ist an Pneumokokkenmäusen therapeutisch wirksam. B. Zondek, Nature [London] 149, 334 [1942]; Chem. Zbl. 1942 II, 1596.

⁸ Beitr. Klin. Tuberkul. spezif. Tuberkul. Forschg. 92, 52 [1938]; Chem. Zbl. 1938 II, 2618; Kongr.-Zbl. inn. Med. 98, 154 [1939]. K. Sasaki, Z. Tuberkul. (jap.) 15, H. 2 [1937]. Intravenös in 5—10-proz. Traubenzuckerlösung in Dosen von 0,3—2 g erprobt bei Lungen-, Hilusdrüsen- und Nierentuberkulose. F. Yoshida, Z. Gynäkol. (jap.) 31, H. 5, fand zuverlässige Wirkung bei Tuberkulose weibl. Genitalien. — Das isomere 4-Chlor-carvaerol ist unter dem Namen „Carvasept“ im Handel als Antisepticum.

⁹ E. Hailer, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 121, 413 [1939].

¹⁰ Lancet 1946 I, 15.

¹¹ A. K. Saz u. F. Bernheim, Science [New York] 93, 622 [1941]; Chem. Zbl. 1943 I, 1579.