

Tag	cm ³ NaOH ber.	cm ³ NaOH gem.	Differenz d [cm ³]
1.	12,7	10,7	+ 2,0
2.	7,7	10,1	— 2,4
3.	4,9	6,1	— 1,2
4./5.	5,0	3,7	+ 1,3
6.	1,3	2,0	— 0,7
7.	0,8	1,1	— 0,3

Tab. 2.

Anscheinend paßt sich die in (10) gefundene Relation besser an die beobachteten Werte an als die a. a. O.¹ abgeleitete. Der mittlere Fehler $m_{1/T}$ beweist eindeutig, daß der dort verwendete Wert $T = 2,0$ gerade noch inner-

halb des Streuungsbereiches gelegen ist. Während dort der Wert für die Güte der Anschmiegung an die gemessenen Werte $\sum d^2 = 15,13$ betrug, ist er nunmehr auf 13,47 herabgesunken.

Man erkennt, daß die Methode der kleinsten Quadrate nicht nur ein Maß zur Beurteilung der Anschmiegungsgüte bietet, sondern daß sie in eindeutiger Weise die wahrscheinlichsten Werte für die gesuchten „Konstanten“ zu ermitteln gestattet und darüber hinaus, gleichsam als Nebenprodukt, im zugehörigen mittleren Fehler ein wertvolles Kriterium für die Zuverlässigkeit des Ergebnisses erbringt. Insbesondere aber sollte aufgezeigt werden, wie einfach sich die Rechnungen gestalten, wenn man an Stelle der wirklichen Verbesserungen die Funktionsverbesserungen benutzt.

Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung*

VON ERNST SCHRAUFSTÄTTER **

Aus dem Laboratorium Dr. R. Pflieger, Erlangen

(Z. Naturforsch. 5b, 190—195 [1950]; eingegangen am 5. Mai 1950)

Es wurden der antimikrobielle Effekt und die komplexbildenden Eigenschaften einer größeren Anzahl von Stoffen untersucht, die entweder wegen ihrer chemotherapeutischen Wirkung oder wegen ihrer Schwermetallkomplexbildung bekannt waren. Hierbei wurde gefunden, daß kein verallgemeinbarer, deutlicher Zusammenhang zwischen diesen beiden Eigenschaften besteht. Viele der untersuchten chemotherapeutischen Stoffe sind aber in der Lage, mit Schwermetallionen Komplexe einzugehen. Andererseits zeigen Verbindungen mit ausgeprägter Komplexbildungstendenz oftmals nur sehr mäßige antibakterielle Wirkung.

Von den untersuchten Schwermetallsalzen scheint das Cobalt eine wesentliche Rolle zu spielen, da mit Cobaltsalzen bei mehreren Verbindungen die antibakterielle Wirkung gegenüber *Staph. aureus* antagonistisch beeinflusst werden konnte. Mit anderen Schwermetallsalzen war der gleiche Effekt entweder überhaupt nicht oder nur andeutungsweise zu erzielen.

Viele chemotherapeutische Stoffe, wie z. B. Sulfonamide, Oxychinoline, Penicilline, Paludrin u. a., bilden mit Schwermetallionen schwerlösliche Komplexverbindungen. Andererseits haben aber auch viele metallorganische Verbindungen (besonders As-, Bi- und Sb-Derivate) eine große Bedeutung in der Chemotherapie erlangt.

Die ersten Arbeiten über mögliche Zusammenhänge zwischen Schwermetallkomplexbildung und antibakterieller Wirkung erschienen von Albert und Mitarbb.¹ Bei einer großen Anzahl von 8-Oxy-chinolin und verwandten

Verbindungen gelang es, eine Parallelität zwischen den bakteriostatischen Eigenschaften und der Schwermetallkomplexbildung, die unter biologischen Bedingungen durchgeführt wurde, aufzuzeigen. Von den gleichen Autoren wurden auch einige in der analytischen Chemie gebräuchliche Schwermetallkomplexbildner bei *B. subtilis* und *E. coli* geprüft, wobei aber keine nennenswerten Wirkungen festgestellt werden konnten. Früher hatte Zentmyer² darauf hingewiesen, daß die fungistatische Wirkung von 8-Oxy-chinolin bei *Fusarium oxysporium lycopersici* durch Zinksalze aufgehoben wird. Bei anderen Fungus-Species konnten dagegen Viferri und Baldacci³ keine antagonistische Wirkung von Zinksalzen gegenüber 8-Oxy-chinolin feststellen.

* Die vor kurzem von E. Carl u. P. Marquardt (Z. Naturforsch. 4b, 280 [1949]) und K. Liebermeister (Z. Naturforsch. 5b, 79 [1950]) erschienenen Arbeiten über Cu-Komplexbildung und tuberkulostatische Eigenschaften einiger chemotherapeutischer Verbindungen veranlaßt uns, eigene Versuche in dieser Richtung mitzuteilen, obwohl eine endgültige Stellungnahme zu diesem Problem noch nicht möglich ist.

** jetzige Anschrift: Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.

¹ A. Albert, S. D. Rubbo, B. J. Goldacre u. B. G. Balfour, Brit. J. exp. Pathol. 28, 69 [1947]; A. Albert u. W. S. Gledhill, Biochem. J. 41, 529 [1947]; A. Albert u. D. Magrath, Biochem. J. 41, 534 [1947]; A. Albert, Chem. Age 61, 802 [1949].

² G. A. Zentmyer, Science [New York] 100, 294 [1944].

³ R. Viferri u. E. Baldacci, Farm. sci. et tec. I, 250 [1946].

Durch Untersuchungen von Berkman, Henry und Housewright⁴ wurde bekannt, daß viele anorganische Salze die Streptomycin-Wirkung bei verschiedenen Bakterien beeinträchtigen. Massart⁵ und Mitarbb. fanden eine antagonistische Wirkung von Mg^{++} , Al^{+++} und La^{+++} gegenüber Trypaflavin bei Hefen und Bakterien.

Auch bei den Malariamitteln scheint die Komplexbildung eine Rolle zu spielen. Silverman⁶ konnte durch ausführliche Versuche einen Antagonismus zwischen Atebrin und Ca^{++} , Mg^{++} und Mn^{++} bei *E. coli* aufzeigen. Ebenso war bei Chinin, Plasmodin, Paludrin, Pentaquin und einem Cyaninfarbstoff in mehr oder minder ausgeprägtem Maße der gleiche Effekt zu erzielen. Interessant ist auch noch, daß durch Zugabe von Na-citrat zur Nährlösung die Atebrin-Wirkung gesteigert werden konnte, was auf eine Verarmung des Metallionen-Gehaltes der Nährlösung zurückgeführt wird. Schon früher hatten Curd und Rose⁷ darauf aufmerksam gemacht, daß Paludrin mit Cu^{++} Komplexe bildet und dieser Vorgang wahrscheinlich für den Wirkungsmechanismus von Paludrin von wesentlicher Bedeutung ist.

Ferner sei noch erwähnt, daß Brenzcatechin durch Molybdate seine bakterio statischen Kräfte infolge einer Komplexbildung weitgehend einbüßt⁸.

Bei Beginn der eigenen Arbeiten war der größte Teil der hier erwähnten Publikationen noch nicht erschienen und es konnten daher die darin enthaltenen Problemstellungen nicht von Anfang an berücksichtigt werden. Auch sind inzwischen einige der in dieser Arbeit aufgeführten Verbindungen bereits von anderer Seite auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften, allerdings meist bei anderen Mikroorganismen, bzw. auf ihre Schwermetallkomplexbildungstendenz untersucht worden.

Methoden und Materialien

1. Schwermetallkomplexbildung: Die aus der analytischen Chemie vorliegenden Daten über die Empfindlichkeiten von Komplexbildnern waren für die vorliegende Untersuchung nur von geringem Wert, da diese Ergebnisse meist unter unphysiologischen Verhältnissen (z. B. in stark saurem oder alkalischem Medium) erhalten wurden. Es wurde deshalb in eigenen Versuchen nach folgender, den biologischen Bedingungen angenäherter Methodik verfahren:

a) Substanzlösungen: Von jeder Verbindung wurde eine 0,001-m. Lösung in Alkohol hergestellt.

b) Salzlösungen: Als Stammlösungen dienten 0,02-m. wäßrige Lösungen der Sulfate der genannten Metalle.

⁴ S. Berkman, R. J. Henry u. R. D. Housewright, J. Bacteriol. **53**, 567 [1947].

⁵ L. Massart u. Mitarbb., Experientia **3**, 154, 288 [1947]; Arch. Int. Pharmacodynam. Therap. **75**, 141, 162 [1947]; **79**, 490 [1949].

⁶ M. Silverman, J. biol. Chemistry **172**, 849 [1948]; Arch. Biochem. **19**, 193 [1948].

⁷ F. S. H. Curd u. F. L. Rose, Nature [London] **158**, 707 [1946].

Sämtliche Salze waren p.a.-Präparate von E. Merck. Für alle Versuche gelangte doppelt destilliertes Wasser zur Verwendung.

c) Empfindlichkeitsbestimmung: 0,5 ccm der Substanzlösung wurde mit 0,5 ccm der Metallsalzlösung in einem Reagensglas vermischt und mit Wasser auf 2 ccm aufgefüllt. Die Reagensgläser wurden verstöpselt und 24 Std. bei 37° (Brutschrank) stehen gelassen. War ein Niederschlag festzustellen, so wurde beim nächsten Versuch nur 0,25 bzw. 0,1 ccm der Metallsalzlösung verwendet. Waren auch diese Versuche positiv, so wurde die Metallsalzstammlösung 1:10, 1:100 bzw. 1:1000 verdünnt und wiederum jeweils 3 Röhrchen angesetzt. Es liegen also folgende Endkonzentrationen der Metallsalze vor (in Millimol): 5; 2,5; 1,25; 0,5; 0,25; 0,125; 0,05 usw. Als Endpunkt wurde diejenige Konzentration angenommen, bei der makroskopisch noch ein deutlicher Niederschlag sichtbar war.

2. Testmethodik bei den Mikroorganismen: Folgende Bakterien und Pilze wurden für die Ausstellungen benutzt, wobei jeweils auf die bereits früher beschriebene Versuchstechnik verwiesen sei: *Mycobact. tuberculosis*⁹, *Trichophyton gypseum*¹⁰, *Torulopsis minor*¹⁰, *Staph. aureus*¹¹ und *Salm. paratyphi*¹¹.

Ergebnisse

Tab. 1 bringt die Versuchsergebnisse derjenigen Verbindungen, bei denen antibakterielle Effekte bekannt waren, Tab. 2 derjenigen Stoffe, die in der analytischen Chemie eine mehr oder minder große Bedeutung bei der Bestimmung von Metallionen haben.

Bei Betrachtung von Tab. 1 fällt zweifellos auf, daß die chemotherapeutisch wirksamen Stoffe, soweit sie untersucht wurden, meist Schwermetallkomplexe bilden. Bei Sulfanilamid und Sulfathiazol wurde bereits von Todd¹² darauf hingewiesen, daß diese beiden Stoffe mit Kupfersalzen wasserunlösliche Komplexe bilden. Bemerkenswert ist, daß die Empfindlichkeit in Gegenwart von 1 Mol-Äquivalent Natronlauge erheblich größer ist als in neutraler Lösung. Es ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, daß bei den meisten Stoffen, wenn diese als Na-Salze vorlagen, der komplexbildende Effekt größer war, was wahrscheinlich auf einen erhöhten Dissoziationsgrad der Natriumsalze zurückgeführt werden darf. Der stärkste Komplexbildner von allen untersuchten Stoffen ist das

⁸ J. C. McGowan u. P. W. Brian, Nature [London] **159**, 373 [1947].

⁹ E. Schraufstatter, Z. Hyg. Infekt.-Krank. **131**, 318 [1950].

¹⁰ E. Schraufstatter, R. Richter u. W. Ditscheid, Arch. Dermatol. Syphilis **188**, 259 [1949].

¹¹ E. Schraufstatter u. S. Deutsch, Z. Naturforsch. **3b**, 163 [1948].

¹² W. R. Todd, Arch. Biochem. **4**, 343 [1944].

Nr.	Verbindung	Wirksamkeit bei					Niederschlagsbildung*		
		<i>Mycobact. tuberculosis</i>	<i>Tridlophyton gypseum</i>	<i>Tortolopsis minor</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Salm. paratyphi</i>	<i>Cu</i> ⁺⁺	<i>Co</i> ⁺⁺	<i>Zn</i> ⁺⁺
1	Sulfanilamid	1: 2 000	1: 2 000	<1: 1 000	<1: 2 000	<1: 2 000	— (0,5)	...	— (1,25)
2	Sulfathiazol	1: 160 000	<1: 1 000	<1: 1 000	1: 10 000	<1: 5 000	0,5 (0,125)	5 (0,05)	1,25 (0,5)
3	Trypaflavin	1: 320 000	1: 320 000	1: 80 000	1: 160 000	1: 40 000	—	—	—
4	8-Oxy-chinolin	1: 1 280 000	1: 640 000	1: 160 000	1: 320 000	1: 80 000	0,0025 (0,0025)	0,005 (0,0025)	0,005 (0,005)
5	8-Oxy-chinaldin	1: 320 000	1: 20 000	1: 10 000	1: 80 000	1: 80 000	...	...	...
6	5,7-Dichlor-8-oxy-chinolin	1: 2 560 000	1: 320 000	1: 320 000	1: 640 000	1: 320 000	...	...	...
7	5,7-Dichlor-8-oxy-chinaldin	1: 640 000	1: 640 000	1: 640 000	1: 1280 000	1: 80 000	...	...	...
8	p-Acetylamino-benzal-thiosemicarbazon	1: 1 280 000	1: 32 000	1: 4 000	1: 4 000	1: 4 000	2,5	nur Färbung	—
9	p-Methoxy-benzal-thiosemicarbazon	1: 2 560 000	1: 16 000	1: 8 000	1: 8 000	1: 8 000	1,25	0,25	—
10	5-Brom-salicylal-thiosemicarbazon**	1: 160 000	1: 64 000	1: 16 000	1: 160 000	1: 16 000	0,5	0,5	0,5
11	5-Brom-salicylal-semicarbazon**	1: 16 000	1: 128 000	1: 32 000	1: 16 000	1: 32 000	0,5	0,5	—
12	5-Brom-salicylal-dioxim	1: 128 000	1: 256 000	1: 32 000	1: 12 000	1: 16 000	1,25 (0,25)	— (2,5)	— (2,5)
13	5-Brom-salicylaldehyd	1: 64 000	1: 128 000	1: 32 000	1: 12 000	1: 16 000	— (1,25)	—	—
14	5-Nitro-furfuraldioxim	1: 320 000	1: 256 000	1: 160 000	1: 160 000	1: 240 000	0,5	—	—
15	Hexamethyltetramin	1: 4 000	1: 16 000	1: 8 000	<1: 250	1: 250	...	...	...
16	2,2'-Dioxy-chalkon	1: 80 000	1: 160 000	...	1: 60 000	...	0,025	...	—
17	4,4'-Dioxy-chalkon	1: 80 000	1: 80 000	...	1: 15 000	...	—	...	—
18	2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid	1: 320 000	1: 2 560 000	1: 160 000	1: 640 000	1: 80 000	1,25 (1,25)	— (2,5)	— (5)
19	2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfoxyd	1: 80 000	1: 40 000	<1: 10 000	1: 80 000	1: 20 000	— (5)	— (5)	— (5)
20	2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfon	1: 80 000	1: 80 000	1: 10 000	1: 160 000	1: 10 000	— (5)	—	— (5)
21	2,2',4,4'-Tetraoxy-diphenylsulfid	1: 40 000	1: 4 000	1: 2 000	1: 4 000	1: 10 000	— (5)	—	—
22	2,2'-Dioxy-diphenylsulfid	1: 40 000	1: 40 000	1: 5 000	1: 10 000	1: 10 000	— (1,25)	— (2,5)	— (5)

* Zeichenerklärungen: Die angegebenen Zahlen bedeuten die millimolaren Konzentrationen der Metallsalzlösungen, die noch Niederschläge ergeben. Die Werte in Klammern beziehen sich auf die alkalischen Lösungen der Verbindungen, und zwar wurden bei Substanz 1, 2, 4, 12 und 13 1 Moläquivalent, bei Substanz 18—22 2 Moläquivalent Natriumhydroxid den Substanzlösungen zugesetzt. Das Zeichen — bedeutet, daß bei 5-millimolarer Konzentration kein Niederschlag entsteht.

** E. Schraufstätter, unveröff. Versuche.

Tab. I. Antibakterielle Wirkung und komplexbildende Eigenschaften von bakteriostatischen Stoffen.

Nr.	Verbindung	Wirksamkeit bei					Niederschlagsbildung		
		<i>Mycobact. tuberculosis</i>	<i>Trichophyton gypseum</i>	<i>Torulopsis minor</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Salmon. paratyphi</i>	Cu ⁺⁺	Co ⁺⁺	Zn ⁺⁺
23	Thioharnstoff	1: 2000	1: 8000	1: 4000	<1: 250	<1: 250	—	...	—
24	Thiosemicarbazid	1: 32000	1: 16000	1: 16000	1: 8000	1: 8000	2,5	...	—
25	Rubeanwasserstoffsäure	1: 64000	1: 64000	1: 16000	1: 8000	1: 8000	0,5	...	—
26	Diphenylcarbazid	<1: 8000	1: 8000	1: 16000	<1: 8000	<1: 8000	1,25	1,25	—
27	Diphenylcarbazon	1: 16000	1: 2000	<1: 2000	1: 4000	1: 4000	0,025	...	nur Färbung
28	Diphenylthiocarbazid	1: 32000	1: 10000	<1: 10000	<1: 10000	<1: 10000	0,025	0,025	0,025
29	Diphenylthiocarbazon	1: 240000	1: 20000	<1: 20000	1: 160000	<1: 20000	0,0125	0,025	0,0125
30	2-Mercapto-benzthiazol	1: 320000	1: 128000	1: 16000	1: 8000	1: 4000	0,25	...	—
31	2-Mercapto-benzoxazol	1: 80000	1: 40000	1: 20000	1: 20000	<1: 10000	...	...	...
32	2,5-Dimercapto-thiodiazol	1: 16000	<1: 4000	1: 8000	<1: 4000	<1: 4000	...	...	...
33	Dimethylaminobenzal-rhodamin	1: 80000	1: 20000	<1: 20000	<1: 20000	<1: 20000	0,0125	...	0,025
34	Na-diäthylthiocarbamat	1: 32000	1: 16000	1: 8000	1: 8000	1: 8000	0,25	...	0,25
35	4-Oxy-5-carboxy-4'-nitro-azobenzol	<1: 16000	1: 32000	<1: 16000	<1: 16000	<1: 16000	2,5	...	2,5
36	Thionalid	1: 8000	1: 8000	<1: 4000	1: 16000	1: 8000	0,05	...	0,05
37	Fluorescein	<1: 4000	1: 2000	<1: 2000	1: 2000	1: 4000	—	...	—
38	Dimethylglyoxim	<1: 4000	1: 32000	<1: 8000	1: 16000	1: 8000	0,025	...	—
39	Kupferron	1: 64000	1: 8000	<1: 8000	1: 2000	1: 4000	—	...	—
40	Na-rhodizonat	<1: 8000	<1: 8000	<1: 8000	1: 16000	<1: 8000	—	...	—
41	Acetylacetone	1: 8000	1: 2000	1: 500	1: 500	1: 500	—	...	—
42	Nitrosoantipyrin	1: 20000	<1: 10000	1: 10000	1: 4000	1: 10000	—	...	—
43	Isonitrosocampher	1: 8000	<1: 4000	1: 8000	<1: 4000	<1: 4000	5	...	5
44	Camphersäure	1: 32000	<1: 4000	1: 16000	<1: 4000	<1: 4000	—	...	—
45	Titangelb	<1: 20000	<1: 10000	<1: 10000	<1: 10000	<1: 10000	...	...	...
46	Benzoin-monoxim	1: 16000	1: 4000	<1: 4000	<1: 4000	<1: 4000	...	...	...
47	Nitron	1: 64000	1: 16000	1: 4000	1: 16000	1: 16000	...	...	...
48	Methylenblau	1: 8000	1: 8000	1: 16000	1: 32000	1: 16000	...	...	...
49	p-Nitrosophenol	1: 40000	1: 40000	1: 20000	1: 20000	1: 10000	...	5	—
50	Chinon	1: 20000	<1: 2000	1: 2000	1: 4000	1: 10000	...	—	—
51	Dinitrosoresein	1: 64000	1: 16000	<1: 4000	1: 2000	1: 2000	1,25	2,5	—
52	α-Nitroso-β-naphthol	1: 160000	1: 160000	1: 80000	1: 160000	1: 40000	0,025	0,25	5
53	β-Nitroso-α-naphthol	1: 160000	1: 160000	1: 20000	1: 160000	1: 40000	0,125	0,5	5
54	o-Naphthochinon-dioxim	1: 40000	1: 80000	1: 40000	1: 20000	1: 20000	0,125	0,25	5
55	o-Naphthochinon-sulfonsäure	1: 32000	1: 4000	1: 8000	1: 2000	1: 4000	—	—	—
56	o-Naphthochinon	1: 40000	1: 80000	1: 20000	1: 40000	1: 40000	—	—	—
57	1-Oxy-4-nitroso-naphthalin	1: 160000	1: 20000	1: 10000	1: 20000	<1: 20000	...	...	...
58	Anthrachinon	<1: 20000	1: 40000	<1: 10000	1: 32000	1: 32000	...	...	...
59	Chinalizarin	1: 64000	1: 40000	1: 160000	1: 640000	1: 80000	—	—	—
60	Phenanthrenchinon	1: 640000	1: 1280000	1: 160000	1: 320000	1: 80000	...	...	...
61	Phenanthrenchinon-monoxim	1: 1280000	1: 2560000	1: 160000	1: 320000	1: 80000	...	...	...

Tab. 2. Antibakterielle Wirkung und komplexbildende Eigenschaften von Schwermetallkomplexbildnern.

8-Oxy-chinolin. Trypaflavin bildet keine Komplexe mit Metallionen, was nach den Untersuchungen von Massart und Mitarbb.⁵ auch anzunehmen war. Trotzdem wird Trypaflavin nach den Untersuchungen der genannten Autoren durch Metallionen antagonisiert, was auf ein Konkurrenzphänomen der Metallionen zu den positiven Trypaflavinionen zurückgeführt wird. Die Thiosemicarbazone und Semicarbazone (Verb. 8—11) bilden ebenfalls mit Schwermetallsalzen Niederschläge. Es bestehen aber innerhalb dieser Gruppe keinerlei Zusammenhänge zwischen Schwermetallkomplexbildung und tuberkulostatischer Wirkung. So ist Verb. 9 bei etwa gleicher Komplexeigung wie Verb. 11 bei *Mycobact. tuberculosis* mehr als 100-mal wirksamer als letztere Verbindung. Auch 5-Nitro-furfuraldoxim, ein dem Furacin nahestehender Stoff bildet mit Cu^{++} einen unlöslichen Komplex. Ebenso sind verschiedene Oxychalkone und Oxydiphenylsulfide (Verbb. 16—22) in der Lage, mit Schwermetallionen Komplexe einzugehen. Beim Vergleich von 2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid (Verb. 18) und 2,2'-Dioxy-diphenylsulfid (Verb. 22) fällt auf, daß erstere Verbindung schon in neutraler Lösung mit Cu^{++} Komplexe bildet, während die letztgenannte Verbindung dazu erst in alkalischer Lösung in der Lage ist. Durch die Halogenierung wird eine Negativierung der Verbindung und dadurch eine erhöhte Reaktionsfähigkeit mit den positiven Cu^{++} Ionen erzielt. Zu erwähnen wäre noch, daß das Curcumin, das von Thrun¹³ als Schwermetallkomplexbildner erkannt wurde, auch antimikrobielle Eigenschaften besitzt¹⁴.

Bei den als Komplexbildnern bekannten Stoffen ist nur in wenigen Fällen eine ausgeprägte antibakterielle Wirkung vorhanden, allerdings zeigen doch die meisten der geprüften Stoffe einen mäßigen bakteriostatischen Effekt. Die starken Komplexbildner Diphenylcarbazon, Diphenylthiocarbazon und Diphenylthiocarbazon beeinflussen das Wachstum der Mikroorganismen, mit Ausnahme des Dithizons bei *Mycobact. tuberculosis* nur wenig. Eigene Versuche¹⁵ an einer Reihe substituierter Diphenylthiocarbacide, Diphenylthiocarbazone und Phenylthiosemicarbazide ergaben keine quantitativen Zusammenhänge zwischen tuberkulostatischer Wirkung und Schwermetallkom-

plexbildung, obwohl die wirksamsten Verbindungen dieser Reihe meistens auch starke Komplexbildner waren.

Kupferron, dessen fungistatische Wirkung bereits von Zentmyer² festgestellt worden war, und Nadiäthylthiocarbamat, beides starke Komplexbildner, zeigen nur mäßige Wachstumshemmung. Zum Teil recht gut wirksam waren 2-Mercaptobenzthiazol sowie die Nitrosophenole und Nitrosonaphthole (Verbb. 49—57). Bei letzteren Verbindungen sind auch gewisse Zusammenhänge zu den komplexbildenden Eigenschaften zu erkennen. Der beste Komplexbildner dieser Reihe, das α -Nitroso- β -naphthol hatte auch den größten Hemmeffekt. Erheblich wirksamer war nur noch das Phenanthrenchinon-monoxim, bei dem allerdings noch die Prüfung auf Komplexbildung aussteht.

Diskussion der Ergebnisse

Albert¹ nimmt als Wirkungsmechanismus des 8-Oxy-chinolins an, daß diese Verbindung mit Schwermetallgruppen lebensnotwendiger Enzyme eine Komplexbildung eingeht und auf diese Weise den Tod des Mikroorganismus herbeiführt. Es gelang ihm auch, nachzuweisen, daß Schwermetallionen in der Lage sind, die Wirkung des 8-Oxy-chinolins zu antagonisieren. Von den untersuchten Metallionen zeigte aber bei *Staph. aureus* nur Co^{++} diese Eigenschaft, während bei gram-neg. Erregern wiederum nur Zn^{++} , Fe^{++} und teils Cu^{++} in der Lage waren, einen antagonistischen Effekt hervorzurufen. Albert nimmt auf Grund seiner Versuche an, daß Co^{++} eine wichtige Enzymgruppe (wahrscheinlich —SH-Gruppe) schützt, welche beim Co^{++} -Entzug rasch oxydiert wird.

Wir hatten bereits, bevor uns der Inhalt der Albertschen Arbeit bekannt war, einige Verbindungen (Tab. 3) in Nährlösungen unter Zusatz von Mg^{++} , Zn^{++} , Mn^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} , Ni^{++} , Co^{++} , Cd^{++} , Co^{+++} , Cu^{++} bzw. Pb^{++} ausgetestet. Diese Versuche wurden mit *Staph. aureus* durchgeführt. Hierbei ergab sich, daß nur Co^{++} in der Lage war, deutliche antagonistische Effekte hervorzurufen. Diese Versuche bestätigen eindeutig auch an anderen Substanzen die Befunde von Albert bei 8-Oxy-chinolin. Daß gerade Co^{++} diese wesentliche Rolle spielt, ist zweifellos überraschend, da bisher über das Cobalt als Spurenelement in der Mikrobiologie kaum etwas bekannt war. Es sei in diesem Zusammenhang aber darauf hingewiesen, daß bei der bisherigen Erforschung des Vitamin B_{12} ein Cobaltgehalt von etwa

¹³ W. E. Thrun, Ind. Engng. Chem., analyt. Edit. 4, 426 [1932].

¹⁴ E. Schraufstätter u. H. Bernt, Nature [London] 164, 456 [1949].

¹⁵ E. Schraufstätter u. H. Bernt, unveröff. Versuche.

Verbindung	Wirkungsbeeinträchtigung
α -Nitroso- β -naphthol . . .	Co^{++}
5-Brom-salicylal-thiosemicarbazon	Co^{++} wenig ausgeprägt: Cu^{++} , Fe^{+++} , Zn^{++}
8-Oxy-chinolin	Co^{++}
5,7-Dichlor-oxychinaldin .	—
5-Brom-salicylaldehyd . .	—
2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfid	wenig ausgeprägt: Co^{++}
2,2'-Dioxy-5,5'-dichlor-diphenylsulfoxyd	—

Tab. 3. Antagonistische Wirkung von Schwermetallsalzen bei verschiedenen Substanzen.

4% festgestellt wurde, was auf die Wichtigkeit des Cobalts bei biologischen Vorgängen hindeutet.

Ob es sich bei den Enthemmungsversuchen mit Schwermetallionen um einen tatsächlichen Antagonismus oder nur um die Ausschaltung des bakteriostatischen Stoffes durch die Bildung eines Schwermetallkomplexes von so geringer Löslichkeit handelt, daß die wirksame Konzentration unterschritten wird, dürfte sehr schwierig experimentell zu entscheiden sein. Ein Antagonismus ist jedoch wahrscheinlich, da bei den untersuchten Substanzen Cu^{++} mindestens genau so schwerlösliche Komplexe wie Co^{++} bildet und nicht in der Lage ist, die bakteriostatische Wirkung aufzuheben.

Von weiteren experimentellen Ergebnissen, die auf die Beziehungen der Schwermetallionen zu den bakteriostatischen Stoffen hindeuten, sei erwähnt, daß Mann und Keilin¹⁶ eine starke Hemmwirkung von Sulfanilamid auf Kohlensäureanhydrase fanden, wobei sie eine direkte Reaktion des Sulfanilamids mit der zinkhaltigen prosthetischen Gruppe des Enzyms annehmen. Bei der starken Neigung der Sulfonamide

zur Schwermetallkomplexbildung wäre zur Diskussion zu stellen, ob der Wirkungsmechanismus dieser Verbindungen nur durch den Antagonismus zur *p*-Aminobenzoesäure zu erklären ist, oder ob auch die Schwermetalle eine Rolle spielen.

Von Interesse dürfte auch noch sein, daß Heilmeyer¹⁷ bei der Therapie mit Thiosemicarbazonen einen starken Abfall des Serumkupferspiegels beobachtete.

Ein völlig anderer Mechanismus wird der Penicillinwirkung zugrunde liegen, obwohl auch dieser Stoff wasserunlösliche Schwermetallsalze bildet. Das Fe^{+++} , Ag^+ und Cu^{++} -Salz des Penicillins ist, den Untersuchungen von Jadassohn u. Mitarbb.¹⁸ zufolge, genau so wirksam wie Penicillin. Pratt und Dufrenoy¹⁹ fanden sogar eine Erhöhung der Penicillinwirkung durch geringe Mengen von Cobaltchlorid bei *E. typhosa* und *Staph. aureus*, wobei sie die erhöhte Wirkung auf die Ausschaltung SH-gruppenhaltiger Enzyme, die bekanntlich Penicillin zerstören, durch das Cobaltsalz zurückführen.

Beim jetzigen Stande der Forschung über die Beziehungen zwischen chemotherapeutischer Wirkung und Schwermetallkomplexbildung ist eine endgültige Beurteilung dieses Problems noch sehr schwierig. Doch sollten die bisherigen Erkenntnisse, nämlich die starke Komplexbildungstendenz vieler chemotherapeutischer Stoffe sowie die Interferenz von Co^{++} zu einigen bakteriostatischen Stoffen, zu weiteren Versuchen in dieser Richtung ermutigen. Andererseits kann aber bereits festgestellt werden, daß ausgeprägte Komplexbildner oftmals nur geringe oder gar keine antibakterielle Wirkung besitzen. Es dürften hierbei noch andere Faktoren eine Rolle spielen, z. B. strukturelle Einflüsse, da aus sterischen Gründen oftmals eine komplexe Anlagerung an die metallhaltigen prosthetischen Gruppen des Enzyms nicht möglich sein wird.

¹⁶ T. Mann u. D. Keilin, Nature [London] 146, 164 [1940].

¹⁷ Heilmeyer, Klin. Wschr. 26, 649 [1948].

¹⁸ W. Jadassohn, E. Cherbuliez, P. Boymond u. H. Isler, Experientia 4, 225 [1948].

¹⁹ R. Pratt u. J. Dufrenoy, J. Bacteriology 55, 75, 727 [1948].