

## VERSUCHE ZUR ENTDECKUNG NEUER FUNGISTATIKA—V

TIBOR ZSOLNAI

Hygienisches Institut\* der Medizinischen Universität, Debrecen, Ungarn

(Received 18 December 1961; accepted 1 February 1962)

**Abstract**—The fungistatic activity of hydrocarbons, alcohols, aldehydes, ketones, nitriles, carbonic acids, carbonic acid esters, quinones and their halogen-substituted derivatives has been examined on liquid mash culture-medium containing 10% cattle-serum as well as on solid mash culture medium solidified by 3% agar. The fungistatic activity of the most effective compounds is reduced by some of the compounds by the addition of cystein-hydrochloride and Na-thioglycolate. Correlations between chemical structure and fungistatic activity of the tested compounds have been obtained, and possible reaction mechanisms discussed.

IN DEN ersten Teilen dieser Mitteilungsserie haben wir uns mit der *in vitro* ausgeübten fungistatischen Wirkung von Phenol-Derivaten,<sup>1</sup> Nitro-Verbindungen,<sup>2</sup> 8-Hydroxy-chinolin-Derivaten, Nitroso-Verbindungen, Oxymen,<sup>3</sup> und organischen Schwefel-Verbindungen<sup>4</sup> beschäftigt.

In dieser Mitteilung wollen wir die fungistatische Wirkung verschiedener Verbindungsgruppen behandeln, die in chemischer Hinsicht ziemlich heterogen sind. Die Behandlung ihrer fungistatischen Wirkung innerhalb eines Kapitels wird—trotz ihrer verschiedenen chemischen Struktur—durch folgende Faktoren begründet:

(1) Die Mehrheit der hier zu behandelnden Verbindungsgruppen verbindet das Band der gemeinsamen Herkunft: wie z.B. die Kohlenwasserstoffe und ihre Halogen-substituierten Derivate; die Alkohole, Aldehyde, Karbonsäuren und Ketone; die Karbonsäuren und ihre Halogen-substituierten Derivate; die Karbonsäuren, die Halogen-substituierten Karbonsäuren und deren Ester; die Ketone und Halogen-Ketone, sowie die Ketone und die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketone u.s.w.

(2) Die Mehrheit der Verbindungen, welche den hier zu erörternden Verbindungs-familien angehören, enthalten in ihren Molekülen eine oder mehrere —CO— oder —CN Gruppen von elektrophylor Eigenschaft. Diese Gruppen sollen entweder mittelbar oder unmittelbar einen Anteil an der Herbeiführung der fungistatischen Wirkung bei einigen unter diesen Verbindungen haben. Die Wechselwirkung dieser Gruppen mit anderen Strukturelementen ihrer Moleküle, sowie die Abhängigkeit ihrer fungistatischen Wirkung von der Qualität und Stufe dieser Wechselwirkungen kann im Falle der Behandlung dieser Wirkungen innerhalb eines und desselben Kapitels aus einheitlichen Gesichtspunkten untersucht werden.

\* Vorstand: Universitätsprofessor Dr. med. Endre Jeney.

(3) Von vielen Verbindungen, die in den V. Teil unserer Mitteilungsserie eingereiht sind, lässt sich grösstenteils voraussetzen, dass sie mit Sulphydryl-Radikal enthaltenen Verbindungen zu reagieren vermögen und dass diese ihre eventuelle fungistatische Wirksamkeit—per analogiam—durch Hemmung der Tätigkeit der Sulphydryl—Enzyme der Pilzzellen ausüben. Auch der hypothetisch gleiche Wirkungsmechanismus der fungistatisch wirksamen Mitglieder dieser Verbindungsgruppen begründet die Behandlung ihrer fungistatischen Wirkung innerhalb desselben Kapitels, selbst wenn diese in bezug auf ihre chemische Struktur mehr oder weniger voneinander abweichen sollen.

Die fungistatische Wirksamkeit mancher der hier behandelten Verbindungen wurde schon vor uns auch durch andere Forscher untersucht. Wegen der Abweichung ihrer Untersuchungsmethoden und Testorganismen lassen sich jedoch die von ihnen erhaltenen Ergebnisse im allgemeinen nicht miteinander vergleichen.

Die folgenden Verbindungen wurden durch die verschiedenen Forscher als fungistatisch wirksam gefunden:

#### A. Halogen-substituierte Kohlenwasserstoffe

Tetrajod-aethylen, Trijod-brom-aethylen, Dijod-acetylen,<sup>5</sup> 1-Chlor-3-brom-propen-(1),<sup>6</sup> 1-Chlor-naphthalin,<sup>7</sup>  $\gamma$ -Hexachlor-cyklohexan.<sup>8-12</sup>

#### B. Alkohole

*n*-Octyl-, *n*-Nonyl-, *n*-Decyl-, Zinnamyl-alkohol,<sup>13, 14</sup> Geraniol,  $\beta$ -Zitronellol, Rhodinol und Terpineol.<sup>14</sup>

#### C. Aldehyde und Ketone

Zitral, Methyl-heptenon,<sup>14</sup> Formaldehyd, Benzaldehyd, Phenyl-acetaldehyd,  $\beta$ -Phenyl-propionaldehyd.<sup>13</sup>

#### D. Karbonsäuren,<sup>15, 16</sup> ihre Ester und Amide

Propion-säure,<sup>13, 18, 22-26</sup> *n*-Butter-säure, Valerian-säure, Capron-säure,<sup>13</sup> Capryl-säure,<sup>22</sup> Octin-säuren,<sup>27</sup> 9, 10-Hendecin-säure,<sup>27</sup> Undecylen-säure,<sup>17-27</sup> Benzoe-säure, Zimt-säure und ihre Alkyl-ester,<sup>13</sup> *n*-Butter-säure- $\beta$ -phenyl-aethyl-ester,<sup>13</sup> Diaethyl-ester der Malein-säure und Fumar-säure,<sup>28</sup> N-Aethyl-N-*o*-tolyl-croton-säure-amid,<sup>29</sup> N-(1-Naphtyl)-maleam-säure-methyl-ester,<sup>30</sup> Furfuryl-carbanilate.<sup>31</sup>

#### E. Halogen-substituierte Karbon-säuren, ihre Ester und Amide

$\beta$ -Jod-propion-säure,<sup>32</sup> Monobrom-essigsäure-aethyl-ester,<sup>33</sup> Cyklohexan-1:4-diol-di-(monobrom-acetat),<sup>34</sup> symm. Dichlor-bernstein-säure-di-(alkyl-ester),<sup>35</sup> Mono-brom-essigsäure-amid und seine N-Alkyl-, N,N-Dialkyl-, N-Aryl-Derivate,<sup>36</sup> Methyl- und Butyl-ester der N-(1-Naphtyl)-monochlor-maleam-säure.<sup>30</sup>

#### F. Halogen-substituierte Ketone

$\omega$ -Brom-acetophenon,<sup>13</sup> 2:3:4:4:6-Pentachlor-cyklohexa-2:5-dienon-(1),<sup>37</sup> 1:1:3:4:5-Pentachlor-3-pentenon-(2) und 1:1:5-Trichlor-4-pentendion-(2,3).<sup>38</sup>

#### G. $\alpha, \beta$ -Ungesättigte Aldehyde und Ketone

Zimmaldehyd,<sup>13</sup>  $\beta$ -Jonon,<sup>14</sup> 1:2-Diacyl-aethylene,<sup>28</sup> Mesityloxyd, Phoron, Indalon, Acrylophenon,<sup>39</sup> Die Benzal- und Furfural-Derivate des Acetons und Acetophenons,<sup>39</sup>  $\beta$ -(2-Hydroxy-benzoyl)-akryl-säure,<sup>40</sup> Benzal-acetophenon, Dibenzal-aceton und ihre

verschiedene Dihydroxy-Derivate,<sup>21, 41</sup> Thujaplizin, 3:4-Benztopolon,<sup>42</sup> 3-Acyl-6-alkyl-pyran-2:4-dione,<sup>43</sup> Dehydro-acetessigsäure,<sup>44</sup> Actidion,<sup>45</sup> Patulin<sup>46-48, 25, 26, 39</sup> Griseofulvin,<sup>49</sup> Mycophenol-säure.<sup>50</sup>

#### H. Chinon-Derivate

1:4-Benzochinon<sup>21, 51</sup> und seine substituierte Derivate,<sup>52-60</sup> Octachlor-4:4'-diphenochinon,<sup>61</sup> substituierte Derivate des 1:2-Benzochinon-di-oxyms, 1:2-Benzochinon-furoxans und 1:2-Benzochinon-furazans,<sup>62, 63</sup> 1:2- und 1:4-Naphthochinon und ihre substituierte Derivate,<sup>21, 52, 55, 64-70</sup> Phenanthren-9:10-chinon.<sup>21</sup>

#### I. Anorganische und organo-metallische Verbindungen

Jod,<sup>25, 26</sup> Calcium-polysulfid,<sup>80</sup> Nitrogen-trichlorid,<sup>86</sup> Phenyl-mercuri-chlorid,<sup>80</sup> Phenyl-mercuri-borat,<sup>81, 82</sup> 2-Chlor-mercuri-thiophene,<sup>83</sup> N-(Triaethyl-plumbi)-phtalimid und N-(Triaethyl-plumbi)-tetrachlor-phtalimid<sup>84</sup> Tri-(n-butyl)-stanni-acetat und Diaethyl-n-octyl-stanni-acetat.<sup>85</sup>

Von den Angaben der Fachliteratur ausgehend haben wir die fungistatische Wirkung einer verhältnismässig grossen Anzahl von organischen Verbindungen mit verschiedener Struktur mittels einer einheitlicher Methode untersucht, damit wir die erhaltenen Ergebnisse je nach der Grössenordnung miteinander in Vergleich stellen können.

Wir haben auch die bestehenden Zusammenhänge zwischen dem chemischen Aufbau und der fungistatischen Wirkung der erforschten Verbindungsreihen untersucht, und auch den biochemischen Wirkungsmechanismus der am wirksamsten gefundenen unter denselben studiert.

Die Mehrheit der untersuchten Verbindungen haben wir mittels der in der chemischen Fachliteratur bekannten Methoden oder deren Anwendung auf Analoga selbst synthetisiert; die Minderheit stand uns in der Form von Handelsprodukten in "pro analysi" Qualität zur Verfügung.

Die im Laufe der Untersuchung der fungistatischen Wirkung dieser Verbindungsreihe verfolgten Methoden waren mit denen, die im Teil I. unserer Mitteilungsserie<sup>1</sup> bereits beschrieben wurden, ganz übereinstimmend, deshalb wollen wir hier darauf nicht mehr eingehen.

### ERGEBNISSE

Die bei der Untersuchung der fungistatischen Wirkung der erforschten Verbindungsreihen erhaltenen Resultate fassten wir in den Tabellen 1, 2 und 3 zusammen.

TABELLE 1. DIE AUF FLÜSSIGEM SERUM-MAISCHE NÄHRBODEN AUSGEÜBTE FUNGI-STATISCHE WIRKUNG DER UNTERSUCHTEN VERBINDUNGEN

Nr.	Verbindungen	Penicillium simplicissimum	Aspergillus niger	Trichothecium roseum	Candida albicans	Achorion quincceanum	Trichophyton gypseum	Epidermophyton Kaufman-Wolff
<i>I. Kohlenwasserstoffe</i>								
F/1011	Diphenyl	(5000)	—	5000	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1012	Naphthalin	5000	—	5000	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1013	1-Methyl-naphthalin	—	—	(5000)	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1014	2-Methyl-naphthalin	—	—	(5000)	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1015	Acenaphthen	—	—	5000	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1018	Phenanthren	—	—	—	—	5000	5000	5000

TABELLE 1—*fortges.*

Nr.	Verbindungen	Penicillium simplicissimum	Aspergillus niger	Trichotrichum roseum	Candida albicans	Achorion quinceanum	Trichophyton gypseum	Epidermophyton Kaufman-Wolff
<i>II. Halogen-substituierte Kohlenwasserstoffe</i>								
F/1042	Tetrajod-aethylen	100 000	100 000	100 000	100 000	250 000	250 000	250 000
F/1043	$\alpha$ -Pinen-dibromid	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1045	$\gamma$ -Hexachlor-cyklohexan	5000	5000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1049	Phenyl-jod-acetyl-en	250 000	250 000	250 000	100 000	250 000	250 000	250 000
F/1050	Phenyl-tribrom-aethylen	50 000	50 000	100 000	50 000	100 000	100 000	100 000
F/1062	4 : 4-Dibrom-diphenyl	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1063	1-Chlor-naphthalin	10 000	—	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1064	1-Brom-naphthalin	10 000	5000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1065	1-Jod-naphthalin	5000	5000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1066	4-Brom-acenaphthen	5000	—	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1070	9-Brom-phenanthren	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
<i>III. Alkohole, Aldehyde, Ketone und Nitrile</i>								
F/1081	<i>n</i> -Octyl-alkohol	(5000)	—	(5000)	—	5000	5000	5000
F/1082	<i>n</i> -Nonyl-alkohol	(5000)	—	(5000)	—	5000	5000	5000
F/1087	Menthol	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1098	Formaldehyd	5000	5000	5000	—	25 000	25 000	25 000
F/1103	4-Aethoxy-benzaldehyd	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1104	4-Chlor-benzaldehyd	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1109	Methyl- <i>n</i> -nonyl-keton	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1120	2-Acetonaphthon	5000	5000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1121	Diacetyl	5000	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1126	Euroin	—	—	—	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1127	Furyl	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1128	Benzyl	—	—	—	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1135	Phenyl-isonitril	5000	—	—	—	5000	5000	5000
<i>IV. Karbonsäuren und ihre Ester</i>								
F/1186	Croton-säure	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1205	Zimtsäure-aethyl-ester	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1206	Malein-säure-di( <i>n</i> -propyl-ester)	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1208	Benzoesäure- $\beta$ -chlor-aethyl-ester	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1209	Phthalsäure-di( $\beta$ -chlor-aethyl-ester)	—	—	5000	—	5000	5000	5000
<i>V. Halogen-substituierte Karbonsäuren und ihre Ester</i>								
F/1222	Monochlor-essigsäure-methyl-ester	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
F/1223	Monochlor-essigsäure-aethyl-ester	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
F/1224	Monochlor-essigsäure- <i>n</i> -propyl-ester	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
F/1225	Monochlor-essigsäure- <i>n</i> -butyl-ester	10 000	10 000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1226	Monochlor-essigsäure- <i>i</i> -amyl-ester	5000	5000	5000	—	5000	5000	5000
F/1227	Monochlor-essigsäure- <i>n</i> -hexyl-ester	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1228	Monochlor-essigsäure- <i>n</i> -octyl-ester	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1229	Monochlor-essigsäure- <i>n</i> -decyl-ester	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1231	Aethylen-glycol-di-(monochlor-acetat)	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1235	Monooja-essigsäure-aethyl-ester	250 000	100 000	250 000	250 000	250 000	250 000	250 000
F/1236	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -propyl-ester	250 000	100 000	100 000	100 000	50 000	50 000	100 000
F/1237	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -butyl-ester	250 000	100 000	250 000	100 000	50 000	50 000	100 000
F/1238	Monojod-essigsäure- <i>i</i> -amyl-ester	250 000	100 000	100 000	100 000	50 000	50 000	100 000
F/1239	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -hexyl-ester	100 000	50 000	100 000	100 000	50 000	50 000	100 000
F/1240	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -octyl-ester	50 000	25 000	50 000	25 000	50 000	50 000	50 000
F/1241	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -dodecyl-ester	25 000	10 000	25 000	10 000	25 000	25 000	25 000
F/1242	Monojod-essigsäure- $\beta$ -chlor-aethyl-ester	5000	5000	10 000	5000	5000	5000	10 000
F/1243	Aethylen-glycol-di-(monochlor-acetat)	100 000	100 000	250 000	250 000	100 000	100 000	250 000
F/1246	Dibrom-essigsäure-methyl-ester	—	—	5000	—	5000	250 000	5000
F/1252	Monobrom-malonsäure-di-(aethyl-ester)	25 000	25 000	25 000	10 000	50 000	50 000	50 000
F/1253	Monobrom-cyan-essigsäure-aethyl-ester	25 000	25 000	25 000	10 000	25 000	25 000	25 000

TABELLE 1—fortges.

Nr.	Verbindungen	Penicillium simplicis- sum	Aspergillus niger	Trichot- hecum roseum	Candida albicans	Achorion quinc- keanum	Tricho- phyton gypseum	Epidermo- phyton Kaufman- Wolff
F/1255	$\alpha, \beta$ -Dibrom-propion-säure- aethyl-ester	5000	5000	25 000	5000	50 000	50 000	50 000
F/1256	$\alpha, \beta$ -Dibrom- $\alpha$ -butter-säure- $n$ - propyl-ester	5000	—	25 000	5000	50 000	50 000	50 000
F/1257	$\alpha, \beta$ -Dibrom- $\beta$ -phenyl-propion- säure-aethyl-ester	5000	5000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1258	symm. Dibrom-bernstein-säure- di-(aethyl-ester)	25 000	10 000	50 000	10 000	25 000	50 000	50 000
F/1259	symm. Dibrom-bernstein-säure- di-( $n$ -propyl-ester)	25 000	10 000	50 000	10 000	25 000	50 000	50 000
<i>VI. Halogen-substituierte Aldehyde und Nitrile</i>								
F/1261	$\alpha, \beta$ -Dibrom- $\beta$ -phenyl- propion-aldehyd	25 000	10 000	50 000	10 000	50 000	25 000	50 000
F/1262	Monobrom-acetonitril	—	—	5000	—	5000	5000	5000
F/1263	$\alpha, \beta$ -Dibrom-propionitril	50 000	5000	100 000	5000	100 000	100 000	100 000
<i>VII. Halogen-substituierte Ketone</i>								
F/1264	Monochlor-aceton	100 000	50 000	250 000	50 000	250 000	250 000	250 000
F/1265	Monobrom-aceton	100 000	100 000	100 000	50 000	250 000	250 000	250 000
F/1266	Aethyl-brom-methyl-keton	100 000	50 000	100 000	50 000	250 000	250 000	250 000
F/1267	$n$ -Propyl-brom-methyl-keton	100 000	50 000	100 000	50 000	250 000	250 000	250 000
F/1268	$n$ -Amyl-brom-methyl-keton	25 000	25 000	50 000	10 000	50 000	50 000	100 000
F/1269	$n$ -Nonyl-brom-methyl-keton	25 000	25 000	50 000	10 000	50 000	50 000	100 000
F/1270	Monobrom-diethyl-keton	50 000	25 000	100 000	25 000	100 000	100 000	100 000
F/1271	5-Brom-undecanon-(6)	5000	5000	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1272	Monobrom-acetyl-aceton	5000	5000	10 000	5000	10 000	10 000	10 000
F/1273	Monobrom-acetessigerster	100 000	100 000	100 000	50 000	100 000	100 000	100 000
F/1274	$\delta$ -Brom-laevulin-säure	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1275	$\delta$ -Brom-laevulin-säure- $n$ - propyl-ester	5000	5000	50 000	10 000	50 000	50 000	50 000
F/1276	$\delta$ -Brom-laevulin-säure- $n$ - butyl-ester	5000	5000	50 000	10 000	50 000	50 000	50 000
F/1277	$\delta$ -Brom-laevulin-säure- $n$ - octyl-ester	5000	5000	50 000	10 000	50 000	50 000	50 000
F/1278	2-Brom-cyklohexanon-(1)	—	—	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1279	$\omega$ -Chlor-acetophenon	100 000	50 000	250 000	50 000	250 000	250 000	250 000
F/1280	$\omega$ -Brom-acetophenon	100 000	50 000	250 000	100 000	250 000	250 000	250 000
F/1281	$\omega$ -Brom-2-acetonaphton	100 000	50 000	100 000	50 000	100 000	100 000	250 000
F/1282	$\alpha$ -Brom- $\beta$ -dimethylamino- propio-phenoxy hydrobromid	10 000	10 000	50 000	10 000	50 000	100 000	100 000
F/1283	$\alpha$ -Brom- $\beta$ -diethylamino-propio- phenoxy hydrobromid	10 000	10 000	50 000	10 000	50 000	100 000	100 000
<i>VIII. <math>\alpha, \beta</math>-Ungesättigte Aldehyde und Ketone</i>								
F/1284	Croton-aldehyd	—	—	5000	—	25 000	25 000	25 000
F/1285	Zimtaldehyd	10 000	10 000	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1286	$\alpha$ -Aethyl-zimtaldehyd	—	—	5000	—	25 000	25 000	25 000
F/1287	Stiryl- $n$ -propyl-keton	—	—	5000	—	25 000	25 000	25 000
F/1288	Stiryl- $n$ -amyl-keton	—	—	10 000	—	25 000	25 000	25 000
F/1289	2-Hydroxy-stiryl- $n$ -propyl-keton	5000	—	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1290	2-Hydroxy-5-brom-stiryl- $n$ - propyl-keton	5000	5000	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1291	Benzal-acetophenon	—	—	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1292	2-Hydroxy-benzal-acetophenon	—	—	5000	(5000)	10 000	10 000	10 000
F/1293	2-Hydroxy-5-brom-benzal- acetophenon	5000	5000	10 000	(5000)	25 000	25 000	25 000
F/1294	4-Hydroxy-benzal-acetophenon	—	—	5000	—	10 000	5000	10 000
F/1295	3-Methoxy-4-hydroxy-benzal- acetophenon	—	—	(5000)	—	(5000)	—	(5000)
F/1296	4-Dimethylamino-benzal- acetophenon	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1297	Zinnamilden-acetophenon	—	—	—	—	(5000)	—	(5000)
F/1298	Furfural-acetophenon	—	—	10 000	—	10 000	10 000	10 000
F/1299	Furfural-4-acetylamino- acetophenon	—	—	—	—	(5000)	—	(5000)
F/1300	2-Hydroxy-1-naphthal- acetophenon	5000	—	5000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1301	Benzal-2-acetonaphton	—	—	—	—	25 000	10 000	25 000
F/1302	2'-Hydroxy-benzal-2- acetonaphton	5000	—	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1303	3'-Methoxy-4'-hydroxy-benzal- 2-acetonaphton	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1304	4'-Dimethylamino-2- acetonaphton	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1305	Zinnamilden-2-acetonaphton	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1306	Furfural-2-acetonaphton	—	—	10 000	—	25 000	10 000	25 000
F/1307	2'-Hydroxy-1'-naphthal-2-aceto- naphton	5000	5000	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1308	Benzal-acetylacetone	—	—	10 000	—	25 000	25 000	25 000

TABELLE 1—*fortges.*

Nr.	Verbindungen	Penicillium simplicissimum	Aspergillus niger	Trichothecium roseum	Candida albicans	Achorion quinceanum	Trichophyton gypseum	Epidermophyton Kaufman-Wolff
F/1309	2-Hydroxy-5-brom-benzal-acetyl-aceton	10 000	5000	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1311	2 : 2'-Dihydroxy-dibenzal-aceton	5000	—	10 000	5000	10 000	10 000	10 000
F/1312	2 : 2'-Dihydroxy-5 : 5'-dibrom-dibenzal-aceton	10 000	5000	25 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1313	3 : 3'-Dimethoxy-4 : 4'-dihydroxy-dibenzal-aceton	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1315	Di-(zinnamilden)-aceton	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1316	Difurfural-aceton	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1318	2 : 5-Di-(2'-hydroxy-benzal)-cyklopentanon-(1)	5000	—	10 000	—	10 000	25 000	25 000
F/1320	2 : 5-Difurfural-cyklopentanon-(1)	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1322	2 : 6-Di-(2'-hydroxy-benzal)-cyklohexanon-(1)	—	—	5000	(5000)	25 000	25 000	25 000
<i>X. Chinon-Derivate</i>								
F/1335	1 : 4-Benzochinon	—	—	—	—	(5000)	(5000)	(5000)
F/1338	Tetrachlor-1 : 4-benzochinon (Chloranil)	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1339	2-Methyl-trichlor-1 : 4-benzochinon	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1350	1 : 4-Naphthochinon	5000	—	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1351	2-Methyl-1 : 4-naphthochinon	50 000	10 000	50 000	25 000	100 000	100 000	100 000
F/1352	2 : 3-Dichlor-1 : 4-naphthochinon	—	—	—	—	25 000	25 000	25 000
F/1354	Acenaphthen-9 : 10-chinon	10 000	—	25 000	5000	25 000	5000	5000
F/1356	1-Amino-9 : 10-anthrachinon	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1357	1 : 2-Dihydroxy-9 : 10-anthrachinon (Alizarin)	—	—	—	—	10 000	10 000	10 000
F/1359	Phenanthren-9 : 10-chinon	10 000	—	25 000	5000	100 000	100 000	100 000
F/1360	Chrysen-1 : 2-chinon	—	—	—	—	5000	5000	5000
<i>XI. Anorganische Verbindungen</i>								
F/1362	AgNO <sub>3</sub>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
F/1363	HgCl <sub>2</sub>	5000	5000	10 000	25 000	10 000	10 000	10 000
F/1364	CdCl <sub>2</sub>	5000	5000	10 000	—	10 000	25 000	25 000
F/1365	Tl-OOC-CH <sub>3</sub>	25 000	10 000	25 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1387	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	10 000	10 000	10 000	5000	10 000	10 000	10 000
F/1389	Na <sub>2</sub> (Fe(CN) <sub>6</sub> )NO	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1391	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	—	—	5000	—	10 000	10 000	10 000
F/1400	NaN <sub>3</sub>	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000
F/1401	KCN	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1402	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	—	—	—	—	5000	5000	5000
F/1403	KJ <sub>3</sub>	—	—	—	—	5000	5000	5000
<i>XII. Organo-metallloid- und Organo-metall-Verbindungen</i>								
F/1423	S, S'-Cadmium-di-(thioglycol Säure)	—	—	5000	5000	5000	5000	5000
F/1424	Cadmium-acetylacetonat	—	—	5000	(5000)	10 000	10 000	10 000
F/1425	9-Chlor-mercuri-8-acetoxy-stearin-säure	5000	10 000	10 000	5000	25 000	25 000	25 000
F/1426	Natrium-(S-ethyl-mercuri)-thio-salicylat	250 000	250 000	500 000	500 000	500 000	500 000	500 000
F/1427	Phenyl-mercuri-borat	250 000	250 000	500 000	500 000	500 000	500 000	500 000
F/1428	3-Pyridyl-mercuri-chlorid	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
F/1429	4-Chlor-mercuri-benzoe-säure	10 000	10 000	10 000	25 000	25 000	25 000	25 000
F/1430	2-Hydroxy-5-methyl-phenyl-mercuri-chlorid	10 000	25 000	50 000	25 000	100 000	100 000	100 000
F/1432	2-Hydroxy-1-naphtyl-mercuri-chlorid	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000

Die in der Tabelle stehenden Ziffern bezeichnen die Reziprokwerte jener Verdünnung der einzelnen Verbindungen, welche zur vollkommenen Entwicklungshemmung führen.

— = Die untersuchte Verbindung übt auch in der angewandten niedrigsten Verdünnung—in 1 : 5000—keine fungistatische Wirkung aus.

(5000) = Die untersuchte Verbindung kann auch in der angewandten niedrigsten Verdünnung—in 1 : 5000—nur eine teilweise Entwicklungshemmung des Pilzstammes herbeiführen.

TABELLE 2. VERBINDUNGEN, WELCHE IN FLÜSSIGEM SERUM-MAISCHER NÄHRBODEN AUF JEDE UNTERSUCHTE PILZ-STÄMME VOLLSTÄNDIG UNWIRKSAM SIND

	I	F/1017	Anthracen
F/1009	α-Pinen	F/1019	Chrysen
F/1010	Phenyl-acetylen	F/1020	Pyren
F/1016	Fluoranthen	F/1021	3:4-Benzpyren

TABELLE 2—*fortges.*

	II		
F/1022	Allyl-chlorid	F/1095	Propylen-1:2-glycol
F/1023	<i>n</i> -Propyl-jodid	F/1096	Butylen-1:4-glycol
F/1024	<i>n</i> -Butyl-jodid	F/1097	Pentylen-1:5-glycol
F/1025	<i>i</i> -Amyl-jodid	F/1099	Propionaldehyd
F/1026	<i>n</i> -Hexyl-jodid	F/1100	<i>n</i> -Butyraldehyd
F/1027	<i>n</i> -Octyl-jodid	F/1101	Benzaldehyd
F/1028	<i>n</i> -Nonyl-jodid	F/1102	4-Dimethylamino-benzaldehyd
F/1029	<i>n</i> -Decyl-jodid	F/1105	Furfurol
F/1030	<i>n</i> -Dodecyl-jodid	F/1106	Diethyl-keton
F/1031	<i>n</i> -Octadecyl-jodid	F/1107	Methyl- <i>n</i> -propyl-keton
F/1032	<i>n</i> -Hexadecyl-bromid	F/1108	Methyl- <i>n</i> -amyl-keton
F/1033	Triiod-methan (= Jodoform)	F/1110	Di-( <i>n</i> -amyl)-keton
F/1034	1:2-Dichlor-aethan	F/1111	Cyklopentanon
F/1035	1:2-Dibrom-aethan	F/1112	Cyklohexanon
F/1036	1:3-Dibrom-propan	F/1113	<i>l</i> -Menthon
F/1037	1:4-Dibrom-butan	F/1114	<i>d</i> -Campher
F/1038	1:5-Dibrom-pentan	F/1115	4:22-Ergostadien-on-(3)
F/1039	Tetrachlor-aethan	F/1116	Oestron
F/1040	1:2-Dibrom-3-chlor-propan	F/1117	Progesteron
F/1041	Trichlor-aethylen	F/1118	Acetophenon
F/1044	Cholesterin-bromid	F/1119	4-Acetylamino-acetophenon
F/1046	Benzyl-chlorid	F/1122	Acetyl-aceton
F/1047	Benzyl-bromid	F/1123	Acetonyl-aceton
F/1048	Benzyl-jodid	F/1124	Acetessigester
F/1051	Chlor-benzol	F/1125	Laevulin-säure
F/1052	Brom-benzol	F/1129	1:3-Diketo-hydrinden
F/1053	Jod-benzol	F/1130	Ninhydrin
F/1054	4-Chlor-toluol	F/1131	Alloxan-tetrahydrat
F/1055	3-Jod-toluol	F/1132	Acetonitril
F/1056	4-Jod-toluol	F/1133	Acrylonitril
F/1057	1:2-Dichlor-benzol	F/1134	Benzyl-cyanid
F/1058	1:4-Dichlor-benzol		IV
F/1059	1:3:5-Trichlor-benzol	F/1136	Propion-säure
F/1060	1:3:5-Tribrom-benzol	F/1137	<i>n</i> -Butter-säure
F/1061	1:1-Di-(4'-chlor-phenyl)-2:2:2-trichlor-aethan (= DDT)	F/1138	<i>i</i> -Butter-säure
F/1067	4-Brom-fluoranthen	F/1139	<i>n</i> -Valerian-säure
F/1068	9-Brom-anthracen	F/1140	<i>i</i> -Valerian-säure
F/1069	9:10-Dibrom-anthracen	F/1141	<i>n</i> -Capron-säure
F/1071	2-Brom-chrysen	F/1142	<i>n</i> -Capryl-säure
F/1072	3-Brom-pyren	F/1143	Pelargon-säure
	III	F/1144	Laurin-säure
		F/1145	Undecylen-säure
F/1073	<i>n</i> -Propyl-alkohol	F/1146	Myristin-säure
F/1074	<i>i</i> -Propyl-alkohol	F/1147	Palmitin-säure
F/1075	<i>n</i> -Butyl-alkohol	F/1148	Stearin-säure
F/1076	<i>i</i> -Butyl-alkohol	F/1149	Oelsäure
F/1077	<i>n</i> -Amyl-alkohol	F/1150	Linol-säure
F/1078	<i>i</i> -Amyl-alkohol	F/1151	Linolen-säure
F/1079	Amylen-hydrat	F/1152	Rizinoel-säure
F/1080	<i>n</i> -Hexyl-alkohol	F/1153	Dibrom-stearin-säure
F/1083	<i>n</i> -Decyl-alkohol	F/1154	Tetrabrom-stearin-säure
F/1084	<i>n</i> -Dodecyl-alkohol	F/1155	Malon-säure
F/1085	<i>n</i> -Hexadecyl-alkohol	F/1156	Bernstein-säure
F/1086	<i>n</i> -Octadecyl-alkohol	F/1157	Glutar-säure
F/1088	Benzyl-alkohol	F/1158	Adipin-säure
F/1089	Furfuryl-alkohol	F/1159	Azelain-säure
F/1090	Tetrahydro-furfuryl-alkohol	F/1160	Sebazin-säure
F/1091	Aethylen-chlorhydrin	F/1161	Schleim-säure
F/1092	Glycerin-1:3-dichlorhydrin	F/1162	Benzoësäure
F/1093	Trichlor-tert. butylalkohol	F/1163	2-Jod-benzoësäure
F/1094	Aethylen-1:2-glycol	F/1164	2-Amino-benzoësäure (= Anthranyl-säure)
		F/1165	4-Amino-benzoësäure

TABELLE 2—*fortges.*

F/1166	2-Amino-5-brom-benzoësäure	F/1244	Dichlor-essigsäure-methyl-ester
F/1167	2-Amino-5-jod-benzoësäure	F/1245	Dichlor-essigsäure- <i>n</i> -propyl-ester
F/1168	Phenyl-essigsäure	F/1247	Trichlor-essigsäure-methyl-ester
F/1169	β-Phenyl-propion-säure	F/1248	Trichlor-essigsäure- <i>n</i> -propyl-ester
F/1170	Anilino-essigsäure (= N-Phenyl-glyzin)	F/1249	Aethylenglycol-di-(trichlor-acetat)
F/1171	Phtalsäure	F/1250	Butylen-1:4-glycol-di-(trichlor-acetat)
F/1172	Tetrachlor-phtalsäure	F/1251	Pentylen-1:5-glycol-di-(trichlor-acetat)
F/1173	Terephitalsäure	F/1254	β-Chlor-propion-säure-aethyl-ester
F/1174	1-Naphtyl-essigsäure		
F/1175	2-Naphtoxy-essigsäure		
F/1176	Furan-2-karbonsäure		
F/1177	Mecon-säure		
F/1178	Nikotin-säure	F/1260	Chloral-hydrat
F/1179	Isonikotin-säure		
F/1180	Chinolin-säure		
F/1181	2-Phenyl-chinolin-4-karbonsäure		
F/1182	3-Indolyl-essigsäure	F/1310	Dibenzal-aceton
F/1183	γ-(3-Indolyl)-buttersäure	F/1314	4:4'-Bis-(dimethylamino)-dibenzal-aceton
F/1184	Fumar-säure	F/1317	2:5-Dibenzal-cyklopantanone-(1)
F/1185	Malein-säure	F/1319	2:5-Di-(4'-dimethylamino-benzal)-cyklopantanone-(1)
F/1187	Zimtsäure	F/1321	2:6-Dibenzal-cyklohexanon-(1)
F/1188	Furfurakryl-säure	F/1323	2:6-Di-(4'-dimethylamino-benzal)-cyklohexanon-(1)
F/1189	Cholsäure	F/1324	2:6-Difurfural-cyklohexanon-(1)
F/1190	Desoxy-cholsäure		
F/1191	Nitrilo-triessigsäure (= Komplexon III)		
F/1192	Aethylendiamin-tetraessigsäure-dinatrium (= Komplexon II)		
F/1193	Essigsäure- <i>n</i> -butyl-ester		
F/1194	Essigsäure-β-chlor-aethyl-ester		
F/1195	<i>n</i> -Capron-säure-aethyl-ester		
F/1196	Cyan-essigsäure-methyl-ester	F/1325	<i>Cyklistische Karbonyl-Verbindungen mit α,β-Ungesättigkeit</i>
F/1197	Cyan-essigsäure-aethyl-ester	F/1326	Cumarin
F/1198	Cyan-essigsäure- <i>n</i> -propyl-ester	F/1327	4-Methyl-7:8-benzocumarin
F/1199	Glycerin-triacetat (= Triacetin)	F/1328	Di-(4-hydroxy-3-cumarinyl)-methan (= Dicumarol)
F/1200	Malon-säure-diaethyl-ester	F/1329	Di-(4-hydroxy-3-cumarinyl)-essigsäure-aethyl-ester (= Pelentan)
F/1201	Azelain-säure-dimethyl-ester	F/1330	Khellin
F/1202	Sebazin-säure-dimethyl-ester	F/1331	Quercetin
F/1203	Akrylsäure-aethyl-ester	F/1332	Quercitrin
F/1204	Croton-säure- <i>n</i> -propyl-ester	F/1333	Rutin
F/1207	Benzoesäure-methyl-ester	F/1334	Santonin
F/1210	Furan-2-karbonsäure-aethyl-ester		Colchicin
	V		X
F/1211	Monofluor-essigsäure		
F/1212	Monochlor-essigsäure		
F/1213	Monobrom-essigsäure	F/1336	2- <i>i</i> -Propyl-5-methyl-1:4-benzochinon (= Thymochinon)
F/1214	Monojod-essigsäure	F/1337	2:6-Dibrom-1:4-benzochinon
F/1215	Dichlor-essigsäure	F/1340	2:5-Dichlor-3:6-dihydroxy-1:4-benzochinon
F/1216	Dibrom-essigsäure	F/1341	2-Methyl-5-chlor-3:6-dihydroxy-1:4-benzochinon
F/1217	Trichlor-essigsäure	F/1342	2:5-Di-(anilino)-3:6-dichlor-1:4-benzochinon
F/1218	β-Chlor-propion-säure	F/1343	2:5-Di-(4'-chlor-anilino)-3:6-dichlor-1:4-benzochinon
F/1219	α,β-Dibrom-butter-säure	F/1344	2:5-Di-(2'-pyridyl-amino)-3:6-dichlor-1:4-benzochinon
F/1220	α,β-Dibrom-β-phenyl-propion-säure	F/1345	2:5-Di-(anilino)-1:4-benzochinon
F/1221	symm. Dibrom-bernstein-säure	F/1346	2:5-Di-(4'-chlor-anilino)-1:4-benzochinon
F/1230	Monochlor-essigsäure- <i>n</i> -dodecyl-ester	F/1347	1:2-Naphthochinon
F/1232	Propylen-1:2-glycol-di-(monochlor-acetat)		
F/1233	Butylen-1:4-glycol-di-(monochlor-acetat)		
F/1234	Pentylen-1:5-glycol-di-(monochlor-acetat)		

TABELLE 2—*fortges.*

F/1348	1:2-Naphthochinon-4-sulfonsäure	F/1398	KClO <sub>4</sub>
F/1349	4-(4'-Chlor-anilino)-1:2-naphthochinon	F/1399	KJO <sub>3</sub>
F/1353	2-Chlor-3-hydroxy-1:4-naphthochinon		XII
F/1355	9:10-Anthrachinon		
F/1358	1:4-Dihydroxy-9:10-anthrachinon (=Chinizarin)	F/1404	Natrium-methyl-arsenat
F/1361	Pyren-chinon (=eine Mischung von den Isomeren 3:8 und 3:10)	F/1405	Natrium-aethyl-arsenat
		F/1406	4-Chlor-phenyl-arsin-säure
		F/1407	4-Amino-phenyl-arsin-säure
		F/1408	3-Amino-4-hydroxy-phenyl-arsin- säure
		F/1409	3-Acetylamino-4-hydroxy-phenyl- arsin-säure
		F/1410	2-Amino-4-methyl-5-phenyl-azo- thiazol-4'-arsin-säure
XI		F/1411	2-Amino-4-phenyl-5-phenyl-azo- thiazol-4'-arsin-säure
F/1366	CuSO <sub>4</sub> .5H <sub>2</sub> O	F/1412	2-( <i>p</i> -Amino-benzolsulfamido)-5- phenyl-azo-thiazol-4'-arsin-säure
F/1367	Pb(OOC-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F/1413	2-( <i>p</i> -Amino-benzolsulfamido)-4- methyl-5-phenyl-azo-thiazol-4'- arsin-säure
F/1368	SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	F/1414	2:6-Diamino-3-phenyl-azo-pyridin- 4'-arsin-säure
F/1369	Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	F/1415	2:4-Diamino-azobenzol-4'-arsin- säure
F/1370	K <sub>2</sub> TeO <sub>3</sub>	F/1416	4-Phenyl-azo-1-naphtylamin-4'- arsin-säure
F/1371	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	F/1417	4-Phenyl-azo-1-naphtol-4'-arsinsäure
F/1372	Kalium-antimonyl-tartarat	F/1418	1-Phenyl-azo-2-naphtol-4'-arsinsäure
F/1373	H(AuCl <sub>4</sub> ).3H <sub>2</sub> O	F/1419	5-Phenyl-azo-8-hydroxy-chinolin- 4'-arsin-säure
F/1374	OsO <sub>4</sub>	F/1420	Neosalvarsan
F/1375	UO <sub>2</sub> (OOC-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	F/1421	3-Amino-4-hydroxy-phenyl-arsin- oxyd hydrochlorid (= Mapharsen)
F/1376	Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O	F/1422	S:S'- (3-Acetyl-amino-4-hydroxy- phenyl-arseno)-di-thioglycol- säure
F/1377	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	F/1431	S-(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl- mercuri)-thioglycol-säure
F/1378	NiSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	F/1433	S:S'-Mercuri-di-(thioglycol-säure)
F/1379	FeSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	F/1434	Natrium-tetraphenyl-borat
F/1380	ZnSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O		
F/1381	MnCl <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O		
F/1382	Na <sub>3</sub> VO <sub>4</sub> .10H <sub>2</sub> O		
F/1383	Na <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O		
F/1384	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub>		
F/1385	H <sub>7</sub> [PMo <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ] <sub>6</sub>		
F/1386	KMnO <sub>4</sub>		
F/1388	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] <sub>3</sub>		
F/1390	Na <sub>2</sub> S.9H <sub>2</sub> O		
F/1392	NaHSO <sub>3</sub>		
F/1393	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
F/1394	NH <sub>4</sub> SCN		
F/1395	NaF		
F/1396	NaNO <sub>2</sub>		
F/1397	KClO <sub>3</sub>		

TABELLE 3. DIE AUF FESTEM MAISCHE-AGAR NÄHRBODEN AUSGEÜBTEN FUNGISTATISCHE WIRKUNG DER UNTERSUCHTEN VERBINDUNGEN

Nr.	Verbindungen	Penicillium simplicissimum	Aspergillus niger	Trichothecium roseum	Candida albicans	Saccharomyces cerevisiae
F/1042	Tetrajod-ethylen	12	14	10	15	15
F/1045	γ-Hexachlor-cyklohexan	10	10	10		37
F/1049	Phenyl-jod-acetylen	>90	>90	>90	37	37
F/1050	Phenyl-tribrom-ethylen	>90	>90	>90	55	50
F/1120	2-Acetonaphthon	10	10	16	10	10
F/1235	Monojod-essigsäure- <i>α</i> -ethyl-ester	>90	>90	>90	>90	>90
F/1236	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -propyl-ester	>90	>90	>90	>90	>90
F/1237	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -butyl-ester	>90	>90	>90	>90	>90
F/1238	Monojod-essigsäure- <i>i</i> -amyl-ester	>90	>90	>90	>90	>90
F/1239	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -hexyl-ester	>90	>90	>90	>90	>90
F/1240	Monojod-essigsäure- <i>n</i> -octyl-ester	12	—	15	—	—
F/1242	Monojod-essigsäure- <i>β</i> -chlor- <i>α</i> -ethyl-ester	>90	>90	>90	>90	>90
F/1243	Aethyl-olen-glycol-di-(monoiod-acetat)	60	>90	>90	>90	>90
F/1252	Monobrom-malonsäure-di-( <i>α</i> -ethyl-ester)	30	16	17	32	32
F/1253	Monobrom-cyan-essigsäure- <i>α</i> -ethyl-ester	12	10	15	10	12
F/1255	<i>α,β</i> -Dibrom-propion-säure- <i>α</i> -ethyl-ester	—	—	15	10	10
F/1257	<i>α,β</i> -Dibrom- <i>β</i> -phenyl-propion-säure- <i>α</i> -ethyl-ester	10	10	18	42	40
F/1258	symm. Dibrom-bernstein-säure-di-( <i>α</i> -ethyl-ester)	17	19	40	42	40

TABELLE 3—*fortges.*

F/1259	symm. Dibrom-bernstein-säure-di-( <i>n</i> -propyl-ester)	12	15	20	20	22
F/1261	$\alpha, \beta$ -Dibrom- $\beta$ -phenyl-propionaldehyd	30	12	22	17	20
F/1263	$\alpha, \beta$ -Dibrom-propionitril	>90	>90	>90	50	>90
F/1264	Monochlor-aceton	40	35	45	45	42
F/1265	Monobrom-aceton	>90	>90	>90	>90	>90
F/1266	Aethyl-brom-methyl-keton	42	30	>90	47	68
F/1267	<i>n</i> -Propyl-brom-methyl-keton	40	35	>90	48	>90
F/1268	<i>n</i> -Amyl-brom-methyl-keton	15	15	25	20	23
F/1270	Monobrom-diaethyl-keton	35	20	>90	38	25
F/1272	Monobrom-acetylaceton	20	15	32	25	24
F/1273	Monobrom-acetessigerester	>90	>90	>90	35	37
F/1274	$\delta$ -Brom-laevulin-säure	10	—	12	10	10
F/1275	$\delta$ -Brom-laevulin-säure- <i>n</i> -propyl-ester	20	10	50	28	35
F/1276	$\delta$ -Brom-laevulin-säure- <i>n</i> -butyl-ester	20	12	27	20	35
F/1277	$\delta$ -Brom-laevulin-säure- <i>n</i> -octyl-ester	12	10	14	12	15
F/1278	2-Brom-cyclolhexanon-(1)	15	10	15	18	17
F/1279	$\omega$ -Chlor-acetophenon	35	45	>90	30	>90
F/1280	$\omega$ -Brom-acetophenon	>90	>90	>90	>90	>90
F/1281	$\omega$ -Brom-2-acetonaphthon	>90	>90	>90	>90	>90
F/1282	$\alpha$ -Brom- $\beta$ -dimethylamino-propiophenon hydro-bromid	23	20	30	17	30
F/1283	$\alpha$ -Brom- $\beta$ -diethylamino-propiophenon hydro-bromid	20	17	28	19	25
F/1290	2-Hydroxy-5-brom-stiryl- <i>n</i> -propyl-keton	18	15	25	15	15
F/1298	Furfural-acetophenon	—	10	24	10	10
F/1300	2-Hydroxy-1-naphthal-acetophenon	10	13	12	16	15
F/1307	2'-Hydroxy-1-naphthal-2-acetonaphthon	12	12	14	17	12
F/1309	2-Hydroxy-5-brom-benzal-acetylaceton	10	20	20	15	15
F/1312	2,2'-Dihydroxy-5,5'-dibrom-dibenzal-aceton	16	22	20	17	14
F/1350	1:4-Naphtochinon	15	10	20	20	27
F/1351	2-Methyl-1:4-naphtochinon	22	18	25	25	30
F/1352	2,3-Dichlor-1:4-naphtochinon	17	13	14	12	13
F/1359	Phenanthren-9:10-chinon	10	—	10	10	10
F/1362	$\text{AgNO}_3$	10	10	10	10	10
F/1363	$\text{HgCl}_2$	25	30	35	27	25
F/1364	$\text{CdCl}_2$	—	30	20	—	15
F/1387	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	20	20	20	15	15
F/1400	$\text{NaN}_3$	>90	>90	>90	>90	>90
F/1403	$\text{KJ}_3$	12	10	20	20	22
F/1425	9-Chlor-mercuri-8-acetoxy-stearin-säure	10	12	12	12	12
F/1426	Natrium-( <i>S</i> -ethyl-mercuri)-thiosalicylat	67	70	70	50	60
F/1427	Phenyl-mercuri-borat	30	42	42	42	40
F/1428	3-Pyridyl-mercuri-chlorid	20	20	30	25	30
F/1429	4-Chlor-mercuri-benzoe-säure	26	45	47	35	37
F/1430	2-Hydroxy-5-methyl-phenyl-mercuri-chlorid	24	37	32	20	35
F/1432	2-Hydroxy-1-naphthyl-mercuri-chlorid	17	22	25	20	25

Die in der Tabelle stehenden Ziffern bezeichnen die Durchmesser der durch die einzelnen Verbindungen herbeiführten wachstumsgehemmten Gebiete in mm ausgedrückt.

— Die Verbindung übt auf den angewandten Pilzstamm keine fungistatische Wirkung aus.

Jene von den untersuchten Verbindungen der Tabellen 1 und 2, welche in der Tabelle 3 nicht aufgeführt sind, übten auf festem Maische-Agar Nährboden keine fungistatische Wirkung auf die zu den Versuchen verwendeten fünf Pilzstämme aus.

### UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN WIRKUNGSMECHANISMUS

Die halogen-substituierten ungesättigten Kohlenwasserstoffe, Ketone und Karbonsäure-Ester, einige halogen-substituierten Aldehyde und Nitrile, sowie die verschiedenen Chinon-Derivate und semi-organischen Quecksilber-Verbindungen erwiesen sich für äusserst reaktionsfähig. Im Laufe unserer Untersuchungen zeigte sich ihre Mehrheit sowohl auf flüssigem, als auch auf festem Nährboden fungistatisch beträchtlich wirksam. Wir haben angenommen, dass sie ihre fungistatische Wirkung durch die Inaktivierung gewisser Sulfhydryl-Enzyme der Pilzellen ausüben.

Zur Bestätigung dieser Voraussetzung haben wir durch Untersuchungen auf festem Nährboden den fungistatischen Einfluss der am wirksamsten erwiesenen Verbindungen dieses Typus auf das *Penicillium simplicissimum* und *Saccharomyces cerevisiae* nicht nur auf einfachem Maische-Agar untersucht, sondern—mit derselben Methode—auch auf einem Maische-Agar Nährboden, der 3% Cystein-hydrochlorid, sowie 0,3% Na-Thioglycolat enthielt (pH = 6,2).

Wir sind dabei aus der Erwägung ausgegangen, dass indem die untersuchten Verbindungen auf dem Cystein-hydrochlorid und Na-Thioglycolat enthaltenden festen Nährboden einen bedeutend geringeren Wirkungsgrad zeigen, als auf dem normalen

Maische-Agar Nährboden ohne Zugaben, kann es für bestätigt gelten, dass sie mit Sulphydryl-Radikal enthaltenden Verbindungen reagieren können.

Auf Grund dessen kann angenommen werden, dass sie ihre fungistatische Wirkung durch die Inaktivierung gewisser lebenswichtiger Sulphydryl-Enzyme der Pilzzellen im Wege einer ähnlichen Reaktion ausüben.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus haben wir in der folgenden Tabelle 4 zusammengefasst.

TABELLE 4. DURCH CYSTEIN-HYDROCHLORID UND Na-THIOGLYCOLAT VERURSACHTE BEEINFLUSSUNG DER AUF FESTEM MAISCHE-AGAR NÄHRBODEN AUSGEÜBTEN FUNGI-STATISCHEN WIRKUNG VON DEN AM WIRKSAMSTEN ERWIESENEN VERBINDUNGEN DER  
TABELLE 3

Nr.	Verbindungen	<i>Penicillium simplicissimum</i>			<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		
		— (ohne Zugaben)	0,3% Cystein- hydro- chlorid	0,3% Na-Thio- glycolat	— (ohne Zugaben)	0,3% Cystein- hydro- chlorid	0,3% Na-Thio- glycolat
F/1042	Tetrajod-aethylen	12	—	—	15	—	—
F/1049	Phenyl-jod-acetylen	>90	—	—	37	—	—
F/1050	Phenyl-tribrom-aethylen	>90	—	—	50	—	—
F/1235	Monojod-essigsäure-aethyl-ester	>90	—	—	>90	—	—
F/1236	Monojod-essigsäure-n-propyl-ester	>90	—	—	>90	—	—
F/1237	Monojod-essigsäure-n-butyl-ester	>90	—	—	>90	—	—
F/1238	Monojod-essigsäure-i-amyl-ester	>90	—	—	>90	—	—
F/1239	Monojod-essigsäure-n-hexyl-ester	>90	—	—	>90	—	—
F/1242	Monojod-essigsäure-β-chlor-actyl-ester	>90	—	—	>90	—	—
F/1243	Aethylen-glycol-di(monojod-acetat)	60	—	—	>90	—	—
F/1252	Monobrom-malonsäure-di(aethyl-ester)	30	10	12	32	—	15
F/1258	symm. Dibrom-bernstein-säure-di- (aethyl-ester)	17	10	12	40	—	12
F/1261	α,β-Dibrom-β-phenyl-propionaldehyd	30	—	—	20	—	—
F/1263	α,β-Dibrom-propionitril	>90	15	—	>90	14	12
F/1264	Monochlor-aceton	40	—	—	42	—	—
F/1265	Monobrom-aceton	>90	—	—	>90	—	—
F/1266	Aethyl-brom-methyl-keton	42	—	—	68	—	—
F/1267	n-Propyl-brom-methyl-keton	40	—	—	>90	—	—
F/1268	n-Amyl-brom-methyl-keton	15	—	—	23	—	—
F/1270	Monobrom-diaethyl-keton	35	—	—	25	—	—
F/1272	Monobrom-acetylaceton	20	—	—	24	—	—
F/1273	Monobrom-acetessigester	>90	—	—	37	—	—
F/1275	δ-Brom-laevulin-säure-n-propyl-ester	20	—	—	35	—	—
F/1276	δ-Brom-laevulin-säure-n-butyl-ester	20	—	—	35	—	—
F/1279	ω-Chlor-acetophenon	35	—	—	>90	—	—
F/1280	ω-Brom-acetophenon	>90	—	—	>90	—	—
F/1281	ω-Brom-2-acetonaphthon	>90	—	—	>90	—	—
F/1282	ω-Brom-β-dimethylamino-propiophenon hydrobromid	23	—	—	30	—	—
F/1283	ω-Brom-β-diethylamino-propiophenon hydrobromid	20	—	—	25	—	—
F/1350	1:4-Naphtochinon	15	—	—	27	—	—
F/1351	2-Methyl-1:4-naphtochinon	22	—	—	30	—	—
F/1352	2:3-Dichlor-1:4-naphtochinon	17	—	—	13	—	—
F/1363	HgCl <sub>2</sub>	25	—	—	25	—	—
F/1387	K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	20	—	—	15	—	—
F/1403	KJ <sub>3</sub>	12	—	—	22	—	—
F/1426	Natrium-(S-aethyl-mercuri)-thio- salicylat	67	18	17	60	20	22
F/1427	Phenyl-mercuri-borat	30	17	15	40	20	20
F/1428	3-Pyridyl-mercuri-chlorid	20	—	—	30	—	—
F/1429	4-Chlor-mercuri-benzoe-säure	26	—	—	37	—	—
F/1430	2-Hydroxy-5-methyl-phenyl-mercuri- chlorid	24	—	—	35	—	—
F/1432	2-Hydroxy-1-naphthyl-mercuri-chlorid	17	—	—	25	—	—

Siehe Zeichenerklärung der Tabelle 3.

#### BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Beim Durchblick unserer Ergebnisse kann folgendes festgestellt werden:

(1) Die untersuchten cykloalifatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffe, sowie die halogen-substituierten alifatischen Kohlenwasserstoffe sind im allgemeinen wirkungslos oder nur in geringem Masse wirksam.

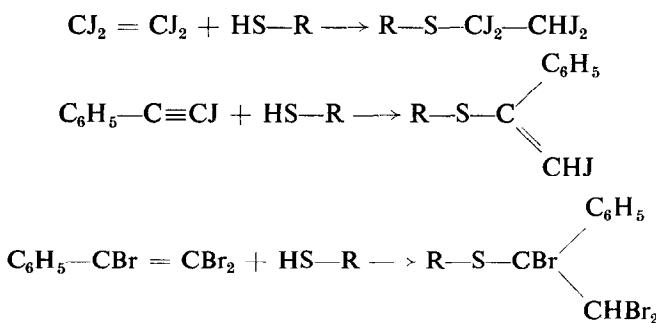
Dies lässt sich teilweise darauf zurückführen, dass sie im Nährboden nur recht geringem Masse lösbar sind und deshalb darin jene minimale Konzentration nicht erreichen, welche zur Auslösung der fungistatischen Wirkung nötig ist; anderseits aber liegt daran, dass sie gegen die verschiedenen chemischen Bestandteile der Pilzzellen eine Affinität nur recht niedrigen Grades aufweisen, deshalb mit ihnen nicht reagieren können. Diese Reaktion würde sonst die Störung des normalen Stoffwechsels der Pilzzellen und sonach die Hemmung ihrer Vermehrung hervorbringen.

(2) Die Benzyl-halogenide (F/1046, 1047 und 1048) sind wirkungslose Verbindungen, ihre *o*-Nitro-Derivate (F/316 und 317) verfügen dagegen über beträchtliche fungistatische Wirkung, da das Nitro-Radikal mit elektrophiler Eigenschaft das Halogen-Atom der Benzyl-Halogenide beweglicher, reaktionsfähiger und zu kryptoionischen Reaktionen fähiger macht. Mit dieser Frage haben wir uns schon im II. Teil<sup>2</sup> dieser Mitteilungsserie beschäftigt.

(3) Unter den untersuchten halogen-substituierten cykloalifatischen Kohlenwasserstoffen besitzt bloss das  $\gamma$ -Hexachlor-cyklohexan (=F/1045) eine bedeutende fungistatische Wirkung. Seine fungistatische Wirkung übt es vermutlich durch irgendeine Kompetition mit dem für das Zellstoffwechsel bedeutenden Inosit aus.

(4) Die ungesättigte Bindung enthaltenden Verbindungen F/1042, 1049, 1050 erwiesen sich gegen alle bei den Untersuchungen angewandten Pilzstämme als äußerst wirksam. Die Ergebnisse unserer Wirkungsmechanismus-Untersuchungen bestätigen, dass die *in vitro* ausgeübte fungistatische Wirkung dieser Verbindungen durch Cystein-hydrochlorid oder Na-thioglycolat abgewehrt werden kann. Daraus kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf schliessen, dass sie ihre fungistatische Wirkung durch die Hemmung gewisser, im Stoffwechsel der Pilzzellen bedeutend mitwirkender Sulphydryl-Enzyme entfalten.

Ihre Bindung an Sulphydryl-Radikale enthaltende Verbindungen geht vermutlich auf Grund eines einfachen Additions, nicht aber Substitutions-Mechanismus vor sich.



Für diese Reaktionen befähigt sie der Umstand, dass ihre Kohlenstoffatome mit doppelter bzw. dreifacher Bindung infolge des in ihren Molekülen anwesenden Halogen-Atoms (oder Atome) zu positiven Polen werden; demzufolge werden sie zur Addition der nucleophylen Sulphydryl-Radikale fähig gemacht.

(5) Auf flüssigem Nährboden erwiesen sich die folgende auf die Mehrheit der zu unseren Untersuchungen angewandten Pilzstämme in Verdünnung von 1:5000-1:10.000 fungistatisch wirksam unter den zu den Versuchen herangezogenen halogen-substituierten-aromatischen Kohlenwasserstoffen: das 1-Chlor-, 1-Brom-, 1-Jod-

naphtalin (F/1063, 1064, 1065), 4-Brom-acenaphthen (F/1066) und 9-Brom-phenanthren (F/1070). Sie blieben jedoch auf festem Nährboden—vermutlich infolge ihrer unbedeutenden Diffusibilität—gänzlich wirkungslos. Ihr Wirkungsmechanismus ist uns unbekannt.

(6) Die Mehrheit der von uns untersuchten Alkohole besitzt überhaupt keine fungistatische Wirksamkeit. Unter diesen verfügen bloss das *n*-Octyl- und das *n*-Nonyl-Alkohol (F/1081 und F/1082,) sowie das Menthol (F/1087) über eine geringe fungistatische Wirkung. Doch auch deren Wirkung lässt sich nicht spezifisch betrachten; ihre beobachtete Wirkung soll vermutlich auf der aspezifischen Desorganisation des Zellmembrans der Pilze beruhen.

(7) Unter den Aldehyden erwiesen sich nur das Formaldehyd (F/1098), sowie das 4-Äthoxy- und das 4-Chlor-benzaldehyd (F/1103 bzw. 1104) als beträchtlich fungistatisch wirksam. Es ist allgemein bekannt, dass das Formaldehyd mit den verschiedensten Eiweissarten zu reagieren imstande ist, und dass diese infolge dieser Reaktion denaturiert werden. Der Mechanismus seiner fungistatischen Wirkung beruht wahrscheinlich auf dem ähnlicherweise erfolgten Denaturieren der Eiweisse und verschiedener Enzyme der Pilzzellen. Auch das 4-Äthoxy- und 4-Chlor-benzaldehyd entfalten ihre fungistatische Wirkung vermutlich auf Grund eines ähnlichen Mechanismus.

(8) Unter den Ketonen waren nur das 2-Acetonaphton (F/1120), und das Diacetyl (F/1121), von beachtenswerter Wirkung. Der Mechanismus der fungistatischen Wirkung des 2-Acetonaphthons—wie z.B. auch des *n*-Octyl und *n*-Nonyl-alkohols—is wahrscheinlich für aspezifisch zu halten. Das Diacetyl ist eine äusserst reaktionsfähige Verbindung; sie vermag mit den verschiedensten Stoffen, so auch mit bestimmten Zellbestandteilen beim Ausscheiden von Wasser zu reagieren. Es übt seine fungistatische Wirkung wahrscheinlich im Wege von Kondensations-Reaktionen mit einzelnen Eiweissen der Pilzzellen aus. Wir erwähnen dabei, dass das Furyl (F/1127) und das Benzyl (F/1128), welche gleichfalls  $\alpha$ -Diketone sind, viel weniger oder kaum etwas wirksam sind; dagegen ist auch ihre Affinität gegen Eiweisse viel niedrigeren Grades, als diejenige des Diacetyls.

(9) Die von uns untersuchten Nitrile erweisen sich unter physiologischen Umständen als ziemlich areaktive Verbindungen. Sie haben keine fungistatische Wirksamkeit.

(10) Die alifatischen, aromatischen und heterocyklischen Karbonsäuren wurden—in Widerspruch zu den Erfahrungen vieler anderer Verfasser (s. die Literatur)—völlig wirkungslos gefunden. Unter ihnen bildete nur die Krotonsäure eine Ausnahme, welche sich gegen die Dermatophytone in der Verdünnung 1:10 000 als fungistatisch wirkend erwies. Unter den Karbonsäure-Estern haben wir nur die  $\beta$ -Chlor-aethyl-ester der Benzoäsäure und der Phtalsäure (F/1208 und 1209), sowie das Zimtsäure-aethyl-ester (F/1205) und das Maleinsäure-di-(*n*-propylester) (F/1206) wirksam gefunden; diese waren auch nur gegen die Dermatophytone und das *Trichothecium roseum* wirksam, und das auch nur im Falle einer 1:5000 Verdünnung.

(11) Jede der von uns untersuchten Halogen-Karbonsäuren erwies sich für völlig wirkungslos. Die Mehrheit der untersuchten Alkyl-ester der verschiedenen Halogen-Karbonsäuren haben wir mehr oder weniger fungistatisch wirksam gefunden, einige unter ihnen waren dagegen gänzlich wirkungslos (z.B. das *n*-Dodecyl-ester der Mono-

chlor-essigsäure, die Methyl- und *n*-Propyl-ester der Di- und Trichlor-essigsäure, das Äethyl-ester der  $\beta$ -Chlor-propion-säure, sowie die Di-(trichlor-essigsäure-ester) des Aethylen-, Butylen-, und Pentylen-glykols), andere jedoch (wie z.B. die niedrigeren Alkyl-ester der Monojod-essigsäure) haben sich sowohl auf flüssigem, als auch auf festem Nährboden gleicherweise als ganz hervorragend wirksam erwiesen.

Der Unterschied in der Wirkung der halogen-substituierten Karbon-säuren und ihrer Alkyl-ester lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass während die hydrophylen freien Karbonsäuren an der aus Lipoproteiden bestehenden Zellwand bzw. Zellmembran der Pilzzellen nicht durchdringen können, vermögen deren lipophylen Alkyl-ester dagegen daran leicht hindurch zu diffundieren und verhältnismässig leicht in das innere der Pilzzellen zu gelangen, wo sie mit dem für sie empfindlichen Enzymen in Reaktion treten und demzufolge deren Wirksamkeit, folglich auch die Vermehrung der Pilzzellen verhindern können. Demgegenüber wenn die Kohlenstoffatom-Nummer des Alkyl-Radikals eines Halogen-Karbonsäure-esters allzu hoch ist, wird auch der Verteilungsquotient Lipoid/Wasser der Verbindung allzu hoch, und diffundiert viel schwerer in den Zell, als die Alkyl-Radikal enthaltenden analogen Verbindungen mit niedrigeren Kohlenstoff-Atom-Nummern; somit wird auch die Intensität seiner fungistatischen Wirkung geringer, als bei diesen. Mit dem allzu hohen Verteilungsquotienten zwischen Lipoid/Wasser lässt sich z.B. der ganz niedrige Wirkungsgrad des *n*-Hexyl-, *n*-Octyl- und *n*-Dodecyl-esters der Monochlor-essigsäure (F/1227-1229) erklären, in Gegensatz zu der ausdrücklichen fungistatischen Wirkung des Methyl-, Äethyl-, *n*-Propyl- und *n*-Butyl-esters (F/1222-1225). Aus ähnlichen Gründen sind die Äethyl-, *n*-Propyl-, und *n*-Butyl-ester der Monojod-essigsäure (F/1235-1237) wirksamer, als die entsprechenden *n*-Octyl- und *n*-Dodecyl-ester (F/1240 und 1241).)

(12) Die halogen-substituierten Aldehyde und Nitrile erweisen sich auf flüssigem Nährboden fungistatisch wirksam.

(13) Ein jedes der untersuchten halogen-substituierten Ketone zeigte sowohl auf flüssigem, als auch auf festem Nährboden eine bedeutende Wirksamkeit.

(14) Die Mehrheit der  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Aldehyde und Ketone erwies sich auf flüssigem Nährboden als fungistatisch mässig wirksam. Einige unter diesen—besonders diejenigen, welche in ihren Molekülen auch noch eine oder zwei phenolische Hydroxy-Gruppe enthalten (z.B. die Verbindungen F/1290, 1300, 1309, 1312) wurden auch bei Untersuchungen auf festem Nährboden für fungistatisch wirksam gefunden.

(15) Die von uns untersuchten  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten cyklischen Karbonyl-Verbindungen blieben alle ohne irgendeine Wirkung.

(16) Unter den Benzochinon-Derivaten wurden bei den Versuchen nur das Chloranil und das Trichlor-toluchinon (F/1338 und 1339) fungistatisch wirksam gefunden, aber auch diese wirkten nur bloss auf die Dermatophytone, konnten aber die Vermehrung der übrigen Pilzstämme durchaus nicht beeinflussen. Unter den 1:4-Naphtochinon-Derivaten zeigte sich das 1:4-Naphtochinon (F/1350) selbst, sowie dessen 2-Methyl- (F/1351) und 2:3-Dichlor-Derivate (F/1352) wirksam; sie waren auch auf festem Nährboden wirksam.

Unter den von uns untersuchten übrigen Chinon-Derivaten verfügte nur das Phenanthren-9:10-Chinon (F/1359) über eine hervorragende fungistatische Wirkung.

(17) Unter den Schwermetall-Salzen und Metalloid-Verbindungen wurden bei den Untersuchungen auf flüssigem Nährboden nur das  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{Ti}-\text{OOC}-\text{CH}_3$  und das  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  fungistatisch wirksam gefunden. Diese Verbindungen (mit Ausnahme des Thallo-acetats) erwiesen sich auch bei Versuchen auf festem Nährboden fungistatisch mehr oder weniger wirksam. Der Wirkungsmechanismus dieser Schwermetallsalze beruht nachweisbar auf der Inaktivierung gewisser Sulfhydryl-Enzyme der Pilzzellen; das Kalium-bichromat übt seine fungistatische Wirkung wahrscheinlich dadurch aus, dass es mit gewissen basischen Zellbestandteilen Chromat-Komplexe bildet, welche es aber bald fortoxidiert.

Die Salze des  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$ ,  $\text{Au}^{2+}$  zeigen gegen den Schwefelwasserstoff eine beinahe ähnliche Reaktionsbereitschaft, wie z.B. die Salze des  $\text{Hg}^{2+}$  oder  $\text{Cd}^{2+}$ ; sie bleiben dennoch völlig unwirksam. Die Ursache ihrer Wirkungslosigkeit ist vielleicht darin zu suchen, dass sie an die Eiweisse und Kohlenhydrate an der äussersten Oberfläche der Pilzzellen gebunden werden, mit ihnen unlösbare Komplexe bilden; demzufolge vermögen sie nicht in dem Zwischenzellenraum zu diffundieren und dort Sulfhydryl-Inhibition herbeizuführen.

Die von uns untersuchten übrigen Schwermetallsalze können mit Schwefelwasserstoff nur bei mild sauerigem oder vielmehr nur bei neutralem pH reagieren; ihre Reaktionsbereitschaft gegen organische Sulfhydryl-Verbindungen ist auch offenbar viel niedriger, als diejenige der früher angeführten Schwermetallsalze; sie erweisen sich somit auf flüssigem und festem Nährboden gleicherweise wirkungslos.

Das Nitroprussid-Natrium (F/1389) kann mit Sulfid- und Hydrosulfid-Ionen sowie mit Sulfhydryl-Verbindungen Komplexe bilden; in der Verdünnung von 1:5000 wirkt es aber nur auf die Dermatophytone fungistatisch.

Das Natrium-sulfid (F/1390) bleibt auf flüssigem Nährboden völlig wirkunglos, das Natrium-tetrasulfid (F/1391) wirkt dagegen auf die Dermatophytone in 1:10 000 Verdünnung fungistatisch. Sein Wirkungsmechanismus ist uns nicht bekannt. Völlig wirkungslos bleiben auf jeden Pilzstamm das Kalium-tellurit (F/1370), das Natrium-selenit (F/1369), das Arsentrioxyd (F/1371), trotz dem Umstand, dass diese gegen verschiedene Sulfhydryl-Verbindungen eine bedeutende Reaktionsbereitschaft aufweisen.

Das Kalium-cyanid, die Borsäure und das Kalium-trijodid (F/1401, 1402, 1403) haben nur in einer niedrigen Verdünnung eine fungistatische Wirkung; sie können aber nur die Vermehrung der Dermatophytone hindern, diejenige anderer Pilzstämme aber nicht.

Das Natrium-azid (F/1400) hat eine recht starke fungistatische Wirksamkeit; es kann in 1:50 000 Verdünnung auf flüssigem Nährboden die Vermehrung aller untersuchten Pilzstämme gänzlich verhindern. Es erwies sich auch auf festem Nährboden äusserst wirksam. Sein Wirkungsmechanismus ist—unter anderen—auch von Jeney und Zsolnai untersucht worden.<sup>87</sup>

Die Arsenverbindungen von Nr. F/1404–1419 können sich durch Reduktion, die von F/1420 aber durch Oxidation in die das Arsen in dreiwertiger Form enthaltenden Arsin-oxyde umwandeln, welche Arsin-oxyde gegen Sulfhydryl-Gruppen sehr grosse Affinität haben. Trotzdem bleiben sowohl diese Verbindungen, als auch das Arsin-oxyd-Radikal enthaltende Mapharsen (F/1421), ferner das gleichfalls dreiwertige Arsen enthaltende F/1422 auf die untersuchten Pilzstämme wirkungslos—obwohl einige unter ihnen auf die Spirochäten und Trypanosomen *in vivo* bekannterweise

eine recht ausdrückliche Wirkung ausüben. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die eventuell identische Stoffwechsel-Vorgänge katalisierenden Sulfhydryl-Enzyme der verschiedenen Mikroorganismen-Arten voneinander mehr oder weniger abweichende Struktur haben können. Das scheint auch der Umstand zu bestätigen, dass die Vermehrung der einen Mikroorganismus-Art durch irgendeinen gegebenen Sulfhydryl-Inhibitor gehemmt werden kann, die der anderen dagegen nicht.

Die "semi-organischen" Quecksilber-Verbindungen von Nr. F/1425-1430 haben wir sowohl auf flüssigem, als auch auf festem Nährboden fungistatisch beträchtlich wirksam gefunden. Ihre auf festem Nährboden auf das *Penicillium simplicissimum* und *Saccharomyces cerevisiae* ausgeübte fungistatische Wirkung wird sowohl durch Cystein-hydrochlorid, als auch durch das Na-thioglycolat bedeutend vermindert, bzw. völlig gehindert. Daraus schliessen wir, dass ihr Wirkungsmechanismus auf der Aktivitätslähmung gewisser Sulfhydryl-Enzyme der Pilzzellen beruht.

Wir verweisen darauf, dass obwohl unsere Verbindungen von Nr. F/1431 und 1433 gleichfalls zu den "semi-organischen" Quecksilber-Verbindungen gehören, sind sie fungistatisch doch nicht wirksam. Die Ursache ihrer Wirkungslosigkeit ist darin zu suchen, dass in ihnen das Quecksilber schon im vorherein an ein Sulfhydryl-Radikal enthaltendes Molekül, an die Thioglykolsäure gebunden erscheint; demzufolge hat das in ihnen anwesende Quecksilber seine Affinität an andere, gleichfalls Sulfhydryl-Gruppen enthaltende Verbindungen verloren.

Unsere Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus beweisen, dass die auf festem Nährboden ausgeübte fungistatische Wirkung der am stärksten wirksam gefundenen halogen-substituierten Karbonsäure-ester und Ketone, weiterhin des  $\alpha,\beta$ -Dibrom- $\beta$ -phenyl-propionaldehyds,  $\alpha,\beta$ -Dibrompropionitrils (F/1261 bzw. 1263) und der Chinone auf das *Penicillium simplicissimum* und *Saccharomyces cerevisiae* sowohl durch das Cystein-hydrochlorid, als auch durch das Na-thioglycolat völlig (oder beinahe völlig) abgewehrt werden kann. Daraus kann man schliessen, dass diese Verbindungen ihre fungistatische Wirkung im Wege einer analogen Reaktion gewisser, zur Vermehrung der Pilzzellen unerlässlich notwendiger Sulfhydryl-Enzyme entfalten.

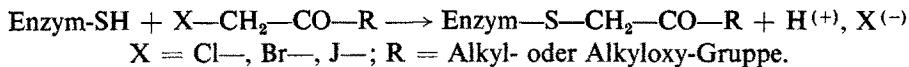
Zahlreiche Halogen-Karbonsäure-ester,  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone, sowie einige Chinon-Derivate sind zwar auf flüssigem Nährboden fungistatisch wirksam, erweisen sich aber auf festem Nährboden entweder ganz wirkungslos, oder nur recht gering wirksam. Wir konnten nicht studieren, inwieweit die fungistatische Wirkung solcher Verbindungen durch Cystein-hydrochlorid oder Na-thioglycolat abgewehrt werden kann; aber wir müssen "per analogiam" voraussetzen, dass auch diese durch "Sulfhydryl-Inhibition" ihre fungistatische Wirkung ausüben müssen.

Die untersuchten halogen-substituierten Karbonsäure-ester, Aldehyde und Ketone enthalten ihr Halogen-Atom an dasselbe Kohlenstoff-Atom gebunden, woran sich auch ihre Karbonsäuren-ester, Aldehyd-, oder Karbonyl-Gruppe bindet. Diese letzteren Gruppen vermindern wegen ihrer starken elektrophyle Eigenschaft die Elektronen-Dichte um das an sie gebundene Kohlenstoff-Atom, welche Verminderung durch die ebenfalls elektrophyle Eigenschaft des an sie gebundenen Halogen-Atoms noch bedeutender wird. Demzufolge werden diese Verbindungen recht reaktionsfähig: sie können auf Grund eines kryptionischen Mechanismus zahlreiche Verbindungen, besonders aber die Sulfhydryl-Gruppen enthaltenden Stoffe alkylieren.

In anschaulicher Form:



X = Halogen-Atom; Y = H-Atom, Alkyl-Gruppe, oder halogen-substituierte Alkyl-Gruppe;  
R = H-Atom oder Alkyl-Gruppe



Die elektrophyle Eigenschaft der Brom-Atome ist noch ausdrücklicher, als diejenige der Chlor-Atome; bei den Jod-Atomen ist sie noch höher. Eben dieser Umstand bedingt, dass die Brom-Ketone wirksamer sind, als die Chlor-Ketone und dass die fungistatische Wirkung der Monojod-essigsäure-ester viel intensiver ist, als die Wirkung der entsprechenden Monochlor-essigsäure-ester.

Das Monochlor-essigsäure-aethyl-ester (F/1223) verfügt über eine fungistatische Wirkung, das  $\beta$ -Chlor-propionsäure-aethyl-ester (F/1254) zeigt sich dagegen gänzlich wirkungslos; diese Wirkungslosigkeit liegt daran, dass die elektrophyle Wirkung des in seinem Molekül anwesenden Karboxyl-Radikals bloss bis zum Kohlenstoff-Atom von der Lage  $\alpha$  reicht, die Elektronen-Dichte des Kohlenstoff-Atoms von Lage  $\beta$  aber im wesentlichen nicht beeinflusst, und somit auch die Reaktionsfähigkeit des daran gebundenen Chlor-Atoms nicht erhöhen kann. Demzufolge ist die Reaktionsfähigkeit des Chlor-Atoms des  $\beta$ -Chlor-propionsäure-äthyl-esters—in Gegensatz zu derjenigen des Monochlor-essigsäure-aethyl-esters—nicht hochgradiger, als irgendeines einfachen monochlor-substituierten alifatischen Kohlenwasserstoffes; aus diesem Grunde vermag das  $\beta$ -Chlor-propionsäure-aethyl-ester die Sulfhydryl-Gruppen unter physiologischen Umständen nicht zu alkylieren.

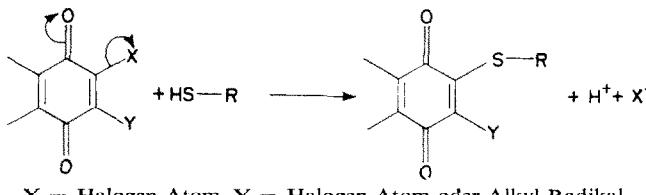
Das Nitril-Radikal verfügt über eine elektrophyle Eigenschaft ähnlichen Grades, wie die Carbonyl-Gruppe. Auch die  $\alpha$ -halogen-substituierten Nitrile entfalten ihre fungistatische Wirkung wahrscheinlich durch die Alkylierung der Sulfhydryl-Radikale gewisser lebenswichtiger Enzyme. Der Mechanismus ihrer Reaktion mit Sulfhydryl-Radikalen hat folgendes Schema:



X = Alkyl-, oder Aralkyl-Gruppen.

Auch die halogen-substituierten Chinone vermögen die Sulfhydryl-Radikale zu substituieren (arylieren). Ihre fungistatische Wirkung beruht vermutlich auf dieser

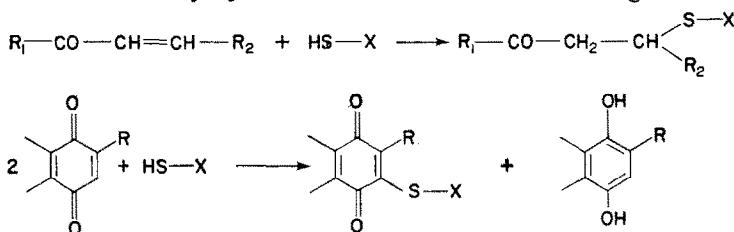
Eigenschaft. Sie reagieren mit Sulfhydryl-Radikalen nach folgendem Schema:



X = Halogen-Atom, Y = Halogen-Atom oder Alkyl-Radikal.

Die Halogen-oxy- und Halogen-arylamino-chinone sind zur Arylierung der Sulfhydryl-Radikale enthaltenden Verbindungen nicht fähig, dementsprechend haben sie auch keine fungistatische Wirkung. (Siehe Die Wirkungslosigkeit der Verbindungen von Nr. F/1340-1344).

Die  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Aldehyde und Ketone, sowie jene Chinon-Derivate, bei denen wenigstens das eine Kohlenstoff-Atom neben dem Karbonyl-Radikal unsubstituiert ist, können verschiedene Sulfhydryl-Radikale enthaltende Verbindungen additionieren.



Ihre fungistatische Wirkung wird wahrscheinlich durch die Inaktivierung gewisser Sulfhydryl-Enzyme der Pilzzellen auf Grund eines ähnlichen Reaktionsmechanismus ausgeübt.

Dies wird auch durch jene Erfahrung anderer Verfasser bestätigt, dass das Natriumthiosulfat den auf Agar-Nährboden bewirkten fungistatischen Einfluss des 2:3-Dichlor-1:4-naphthochinons auf *Gibberella sambinetti* abwehren kann,<sup>88</sup> ferner dadurch, dass die verschiedenen Chinon-Derivate die Wirksamkeit der Sulfhydryl-Enzyme, wie die der Urease, Karboxylase, Succinidehydrogenase, der Phosphatasen und des Papains im allgemeinen recht stark zu hemmen vermögen.<sup>64, 89-98</sup> Auch nach der Ansicht *Geiger's* und *Conn's* ist der Mechanismus des Patulins, sowie anderer  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketone ist nach aller Wahrscheinlichkeit mit der Hemmung der Wirksamkeit der Sulfhydryl-Enzyme in Zusammenhang zu bringen.<sup>39</sup>

Vom Phenanthren-9:10-chinon (F/1359) ist es nicht bekannt, ob es mit Sulfhydryl-Radikal enthaltenden Verbindungen reagieren kann. Sein Wirkungsmechanismus ist uns unbekannt.

Diejenige  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketone, welche in ihren Molekülen auch noch eine oder mehrere phenolische Hydroxyl-Gruppen enthalten, üben ihre fungistatische Wirkung nicht bloss im Wege der Hemmung der Funktion der Sulfhydryl-Enzyme aus (obwohl diese einen vermutlich wichtigen Faktor ihres Wirkungsmechanismus bildet!), sondern—wenigstens teilweise—auf Grund eines ähnlichen Mechanismus, wie überhaupt die Phenol-Derivate (Siehe I. Teil<sup>1</sup> dieser Mitteilungsserie).

Wir erwähnen, dass die im Nährboden ganz unlöslichen oder undispergierbaren Verbindungen, wenn sie in ihren Molekülen für das Enzysmlähmen fähige reaktive Gruppen enthalten, praktisch ganz unwirksam sind (z.B. die Verbindungen von Nr. F/1310, 1314, 1317, 1321, u.s.w.).

## ZUSAMMENFASSUNG

Verfasser hat die fungistatische Wirkung von Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Aldehyden, Ketonen, Nitriilen, Karbonsäuren, Karbonsäure-estern, Chinonen und deren halogen-substituierten Derivaten, sowie anorganischen und semiorganischen Verbindungen auf 10% Rinderserum enthaltendem flüssigem und mittels 3% Agars erstarrtem, festem Maische-Nährboden untersucht. Er hat auch studiert, inwieweit die fungistatische Wirkung der am wirksamsten erwiesenen Verbindungen durch Cystein-hydrochlorid und Na-thioglycolat abgewehrt werden können,

Aus den erhaltenen Ergebnissen versuchte er Schlüsse zu ziehen einerseits über den Zusammenhang der chemischen Struktur und fungistatischen Wirkung der untersuchten Verbindungen, andererseits aber über ihren Wirkungsmechanismus, sowie den Zusammenhang ihrer chemischen Struktur mit dem Wirkungsmechanismus.

## LITERATUR

1. T. ZSOLNAI, *Biochem. Pharmacol.* **5**, 1 (1960).
2. T. ZSOLNAI, *Biochem. Pharmacol.* **5**, 287 (1961).
3. T. ZSOLNAI, *Biochem. Pharmacol.* **7**, 195 (1961).
4. T. ZSOLNAI, *Biochem. Pharmacol.* Unter Mitteilung.
5. I. MUIRHEAD, *Ann. Appl. Biol.* **36**, 250 (1949).
6. U.S. Pat. 2695859 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 2668/c (1955).
7. D. E. H. FREAE, *A Catalogue of Insecticides and Fungicides* Vol. I-II. Monographie (1947–1948).
8. J. KIMMIG und H. RIETH, *Arzneimittel-Forsch.* **3**, 267 (1953).
9. H. F. GREEN, *Chem. & Ind.* **8**, 201 (1955).
10. R. KADEN, *J. Invest. Derm.* **27**, 221 (1956).
11. E. LANGER und R. KADEN, *Münch. med. Wschr.* **96**, 674 (1954).
12. P. S. MEYER, *Z. Haut-Gschl. krankh.* **18**, 233 (1955).
13. H. ENGELHARD, O. MÜLLER und K. BERTL, *Zbl. Bakt.* **153**, 326 (1948–1949).
14. X. VILANOVA und M. CASANOVAS, *J. Invest. Derm.* **20**, 447 (1953).
15. J. F. CLARK, *Bot. Gaz.* **28**, 289, 378 (1899).
16. A. KIESEL, *Ann. Inst. Pasteur* **27**, 391 (1913).
17. S. M. PECK und H. J. ROSENFIELD, *J. Invest. Derm.* **1**, 237 (1938).
18. S. M. PECK et al., *Arch. Derm. Syph.* **39**, 126 (1939).
19. R. BRODERSEN und A. KJAER, *Acta Pharm. Tox., Khb.* **3**, 17 (1947).
20. N. E. RIGLER und A. GREAHOUSE, *Amer. J. Bot.* **27**, 701 (1940).
21. E. SCHRAUFSTÄTTER, R. RICHTER und W. DITSCHEID, *Arch. Derm. Syph.* **188**, 259 (1949–1950).
22. E. L. KEENEY, *J. Clin. Invest.* **23**, 929 (1944).
23. L. CARRICK, *J. Amer. Med. Ass.* **131**, 1189 (1946).
24. J. MILLER, F. LOWENFISCH und G. F. BEATTIE, *J. Amer. Med. Ass.* **132**, 67 (1946).
25. J. R. FREY, *Dermatologica* **107**, 60 (1953).
26. J. R. FREY, *Dermatologica* **107**, 88 (1953).
27. C. D. COX, J. G. FORBES und J. H. WOTZ, *J. Amer. Pharm. Ass.* **39**, 55 (1950).
28. U.S. Pat. 2532558 (1950); *Chem. Abstr.* **45**, 1291/b (1951).
29. Swiss Pat. 257648 (1948); *Chem. Abstr.* **44**, 3524/d (1950).
30. U.S. Pat. 2663665 (1953); *Chem. Abstr.* **48**, 3626/i (1954).
31. U.S. Pat. 2591588 (1952); *Chem. Abstr.* **48**, 1621/c (1954).
32. C. HOFFMAN, T. R. SCHWEITZER und G. DALBY, *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 988 (1940).
33. J. M. BAYO, und M. P. MIGUENS, *Arch. Inst. farmacol. exp. (Madrid)* **4**, 193 (1953).
34. J. P. LA ROCCA, J. M. LEONARD und W. E. WEAVER, *Science* **118**, 278 (1953).
35. U.S. Pat. 2526356 (1950); *Chem. Abstr.* **45**, 2501/h (1951).
36. J. M. LEONARD und V. L. BLACKFORD, *J. Bact.* **57**, 339 (1949).
37. Ital. Pat. 483710 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 3464/i (1955).
38. U.S. Pat. 2698820 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 5761/d (1955).
39. W. B. GEIGER und J. E. CONN, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 112 (1945).
40. B. J. CRAMER et al., *J. Amer. Pharm. Ass.* **37**, 439 (1948).
41. E. SCHRAUFSTÄTTER und H. BERNT, *Nature, Lond.* **164**, 456 (1949).
42. A. J. BAILLIE, G. G. FREEMAN, J. W. COOK und A. R. SOMMERSVILLE, *Nature, Lond.* **166**, 65 (1951).

43. *Japan Pat.* 5399 (1952); *Chem. Abstr.* **47**, 11648/d (1953).
44. *Chem. Abstr.* **48**, 4163/e (1954).
45. L. D. LEACH, FORD und WHIFFEN, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 474 (1947).
46. CHAIN, FLOREY, JENNINGS und WILLIAMS, *Brit. J. exp. Path.* **23**, 202 (1942); **24**, 108 (1943).
47. SANDERS, *Lancet* **44** (1946).
48. TOLLMACH und LÖWENTHAL, *J. Invest. Derm.* **7**, 207 (1946).
49. OXFORD, RAISTRICK und SIMONART, *Biochem. J.* **33**, 240 (1939).
50. FLOREY *et al.*, *Lancet* **46** (1946).
51. J. LUTERAAN, *C.R. soc. Biol., Paris* **140**, 832 (1946).
52. O. HOFFMANN-OSTENHOFF, P. WERTHEIMER und K. GRATZL, *Experientia* **327** (1947).
53. Hung. Pat. 133391 (1948); *Chem. Abstr.* **42**, 9065/i (1948).
54. U.S. Pat. 2349771 und 2349772 (1944); *Chem. Abstr.* **39**, 1246 (1945).
55. *Chem. Abstr.* **42**, 8399/a (1948).
56. R. W. LENKEL und J. E. LIVINGSTONE, *Phytopathology* **35**, 645 (1945).
57. W. F. JAFFERS und C. E. COX, *Phytopathology* **36**, 402 (1946).
58. F. GORDON und A. MORRIS, *Arch. Derm. Syph.* **66**, 573 (1952).
59. J. G. COLLINS, T. H. McGAVECK und L. J. BOYD, *Urol. Cutaneous Rev.* **50**, 276 (1946); *Chem. Abstr.* **44**, 11026 (1950).
60. U.S. Pat. 2430722 (1947); *Chem. Abstr.* **42**, 1014 (1948).
61. U.S. Pat. 2449088 (1948); *Chem. Abstr.* **43**, 813/c (1949).
62. C. TAPPI und P. V. FORNI, *Farm. Sci e Tec. (Pavia)* **5**, 241 (1950); *Chem. Abstr.* **44**, 9103/i (1950).
63. C. TAPPI und P. V. FORNI, *Chim. Ind. (Milan)* **33**, 135 (1951); *Chem. Abstr.* **45**, 9804/d (1951).
64. M. W. FOOTE, J. E. LITTLE und T. J. SPROSTON, *J. Biol. Chem.* **181**, 481 (1949).
65. J. E. LITTLE, T. J. SPROSTON und M. W. FOOTE, *J. Biol. Chem.* **174**, 335 (1948).
66. J. E. LITTLE, T. J. SPROSTON und M. W. FOOTE, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 1124 (1949).
67. A. VINET, *C.R. soc. Biol., Paris* **139**, 155 (1945); *Chem. Abstr.* **40**, 3154 (1946).
68. D. W. WOOLEY, *Proc. Soc. Exp. Biol., New York* **60**, 225 (1945).
69. *Brit. Pat.* 568174 (1945); *Chem. Abstr.* **41**, 3582 (1947).
70. C. M. NAGEL, *Phytopathology* **36**, 407 (1946).
71. L. D. LEACH und P. G. SMITH, *Phytopathology* **35**, 191 (1945).
72. W. P. TER HORST und E. L. FELIX, *Industr. Engng Chem.* **35**, 1255 (1943).
73. *Chem. Abstr.* **49**, 1261/g (1955).
74. *Chem. Abstr.* **49**, 6523/g (1955).
75. O. BECK und H. LACY, *Texas Rep. Biol. Med.* **9**, 395 (1951).
76. J. F. ONETO und P. P. T. SAH, *Pharm. Acta Helvet.* **24**, 108 (1949).
77. R. PRATT, J. DUFRENOY *et al.*, *J. Amer. Pharm. Ass.* **39**, 271 (1950).
78. L. NÉKÁM und P. POLGÁR, *Acta Dermato-Venerolog.* **31**, 344 (1951).
79. P. PIRILÄ, *Acta Dermato-Venerolog.* **31**, 52 (1951).
80. R. W. MARSH, *Nature, Lond.* **167**, 97 (1951).
81. SCHUPPLI, *Schweiz. med. Wschr.* **23**, 2 (1942).
82. L. GOLDMANN *et al.*, *Arch. Derm. Syph.* **47**, 569 (1943).
83. U.S. Pat. 1934803.
84. U.S. Pat. 2640006 (1953); *Chem. Abstr.* **47**, 8307/c (1953).
85. Ref. *Angew. Chem.* **68**, 390 (1956).
86. L. J. KLOTZ, *Hilgardia* **10**, 27 (1936).
87. E. JENEY und T. ZSOLNAI, *Zbl. Bakt. I. Orig.* **171**, 117 (1957).
88. *Chem. Abstr.* **49**, 6523/g (1955).
89. W. H. SCHOPFER und E. C. GROB, *Helv. Chim. Acta* **32**, 829 (1949).
90. O. HOFFMANN-OSTENHOFF und W. H. LEE, *Mh. Chem.* **76**, 180 (1946).
91. O. HOFFMANN-OSTENHOFF und E. BIACH, *Mh. Chem.* **78**, 53 (1948).
92. O. HOFFMANN-OSTENHOFF und E. PUTZ, *Mh. Chem.* **79**, 421 (1948).
93. O. HOFFMANN-OSTENHOFF und E. KIRZ, *Mh. Chem.* **80**, 679 (1949).
94. O. HOFFMANN-OSTENHOFF, *Science* **105**, 549 (1947).
95. J. H. QUASTEL, *Biochem. J.* **27**, 1116 (1933).
96. I. W. SIZER, *J. Biol. Chem.* **145**, 405 (1942).
97. R. KUHN und H. BEINERT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **77**, 606 (1944).
98. R. KUHN und H. BEINERT, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **80**, 101 (1947).