

Die Streptomycinwirkung äußert sich in zwei Phasen, einer Latenz- und einer eigentlichen Wirkphase.

Die *Latenzphase* ist bei *Bact. coli* auch bei sehr hohen Streptomycinkonzentrationen vorhanden und scheint bei Staphylokokken nur bei extrem hohen Konzentrationen von über 10^{-2} g/cm³ zu fehlen. Die *Latenzzeit* ist etwas kürzer als bei Penicillin. Sie nimmt mit abnehmender Streptomycinkonzentration stark zu, ist also konzentrationsabhängig, bei Staphylokokken und niedrigeren Streptomycinkonzentrationen nicht so gesetzmäßig wie bei *Bact. coli* (hier aber, wie sich berechnen läßt, in linearer Abhängigkeit vom Logarithmus der Streptomycinkonzentration/Keimzahl).

In der *Wirkphase* kommt es bei *Bact. coli* zu Absterbekurven mit sehr langsamer Absterbegeschwindigkeit, bei Staphylokokken zu Ruheatmungskurven. Absterbe- und Ruheatmungskurven verlaufen, trotz der verschiedenen Streptomycinkonzentrationen, parallel, die Vorgänge in der Wirkphase sind also nicht konzentrationsabhängig.

Daß bei sehr kleinen Streptomycinkonzentrationen ($< 2 \cdot 10^{-5}$ g/cm³) anstelle der Absterbekurven solche herabgesetzter Proliferationsgeschwindigkeit auftreten können (Fig. 2), beruht, wie wir bei Analyse der Penicillinwirkung zeigen konnten (*loc. cit. sub 1 c*), darauf, daß am Ende der langen Latenzzeit die Proliferationsgeschwindigkeit der Bakterien abnimmt, von der die Vorgänge in der Wirkphase abhängig sind.

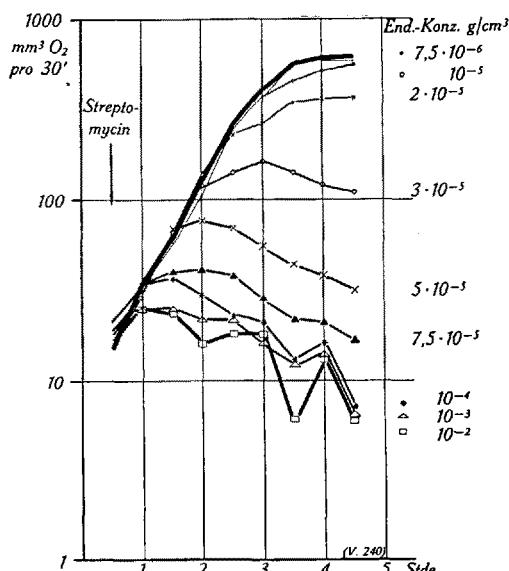


Fig. 2. Atmungskurven von *Bact. coli* unter der Einwirkung verschiedener Konzentrationen von Streptomycin.

Zusammengefaßt ergab die Untersuchung verschiedener Antibiotika in Bakterienatmungsversuchen:

Der Wirkungscharakter von Penicillin auf *Bact. coli* ist der gleiche wie der auf Staphylokokken.

Von 6 verschiedenen, in ihrer Wirkung auf Staphylokokken und *Bact. coli* untersuchten Antibiotika lassen 5 den Wirkungscharakter des Penicillins vermissen und zeigen, je nach Bakterienart, den Charakter der Sulfonamidwirkung oder den der Desinfizienzen im Sinne des Remissions- oder des Strahlentyps.

Bei Streptomycin dagegen konnte gegenüber Staphylokokken ein dem Penicillin zumindest sehr ähnlicher, gegenüber *Bact. coli* ein dem Penicillin gleicher Wirkungscharakter nachgewiesen werden.

W. SCHULER

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba-Aktiengesellschaft, Basel, den 4. Januar 1947.

Summary

The mode of action of penicillin on *Bact. coli* is the same as that on staphylococci.

The mode of action of 6 different antibiotics was found in 5 cases to be different from that of penicillin.

Streptomycin, however, was shown to have at least a very similar action to penicillin on staphylococci, and the same action as penicillin on *Bact. coli*.

Antibiotika aus Flechten

(Vierte Mitteilung über antibakterielle Stoffe¹)

Die Inhaltsstoffe der Flechten waren schon seit längerer Zeit Gegenstand eingehender chemischer Untersuchungen; es sei unter anderem hauptsächlich an die älteren Arbeiten von W. BRIEGER, O. HESSE, W. ZOPF und an die neueren Untersuchungen von Y. ASAHIKA, P. KARRER, T. J. NOLAN, A. ROBERTSON, CL. SCHÖPF und ihrer Mitarbeiter erinnert und als wichtiges Ergebnis hervorgehoben, daß in den Flechten vielfach Stoffe aufgefunden wurden, die in anderen pflanzlichen oder tierischen Organismen nicht angetroffen wurden.

Nach neueren Untersuchungen² ist die Synthese der spezifischen Flechtenstoffe wahrscheinlich den Pilzen die in der Flechte in Symbiose mit Algen leben, zuzuschreiben. Da bei vielen niederen Pilzen spezifische antibiotische Stoffe aufgefunden worden sind, so erschien es gegeben, zu untersuchen, ob unter den Stoffwechselprodukten der Flechten solche mit antibakterieller Wirkung anzutreffen sind. Eine systematische Untersuchung sollte darüber Aufschluß geben. Inzwischen sind Untersuchungen amerikanischer Autoren auf diesem Gebiet bekannt geworden³.

Von den Flechten, die wir fast ausschließlich in der Schweiz gesammelt haben und die unter den verschiedensten Umweltfaktoren gewachsen waren, fanden wir eine Reihe von Arten, deren Inhaltsstoffe eine deutliche antibakterielle Wirksamkeit gegenüber Staphylokokken *in vitro* aufweisen. Die folgende tabellarische Zusammenstellung gibt eine Übersicht der von uns zur Untersuchung herangezogenen Flechten mit Angaben über den Standort und die relative Wirksamkeit. Die letzte Kolonne der Tabelle gibt in einer größeren Anzahl von Fällen die Inhaltsstoffe an, die wir aus den betreffenden Flechtenarten isoliert und identifiziert haben und denen auf Grund von weiteren Prüfungen im wesentlichen die antibakterielle Wirkung zuzuschreiben ist.

Die Bestimmung der Arten übernahm Herr Dr. G. LETTAU; wir möchten ihm dafür auch an dieser Stelle unsern verbindlichen Dank aussprechen.

Die antibakterielle Wirksamkeit ist in folgender Weise bestimmt worden: 100 mg Flechtenpulver wurden in 0,8 cm³ einer 5prozentigen Glukoselösung und 0,2 cm³ 0,1-n NaOH suspendiert und einmal aufgekocht. Von diesem Flechtenbrei wurden 0,2 cm³ zur Prüfung in einer mit *Staphylococcus aureus* (Stamm 114) beimpften Lochplatte (Lochdurchmesser 13 mm) angesetzt.

¹ Dritte Mitteilung, E. SEEBECK, Helv. chim. acta 30, 149 (1947).

² Vgl. E. A. THOMAS, Über die Biologie von Flechtenbildnern, Bern 1939.

³ P. R. BURKHOLDER, A. W. EVANS, J. McVEIGH und H. K. THORNTON, Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 30, 250 (1944); P. R. BURKHOLDER und A. W. EVANS, Bull. Torrey bot. Club 72, 157 (1945).

Nr.	Art	Standort	Wirksamkeit	Wirkstoff
1	<i>Aleatoria jubata</i> Ach.	Lötschental, an Lärchenstämmen, Juni 1944	(+)	
2	<i>Aleatoria ochroleuca</i> Ach.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, Juli 1944	+++	<i>l</i> -Usninsäure
3	<i>Anaptychia ciliaris</i> Körb.	Ob Gampel, Wallis, auf <i>Acer campestre</i> L. und <i>Quercus lanugiosa</i> , etwa 1000 m, Juli 1944	—	
4	<i>Caloplaca elegans</i> Th. Fr.	Lötschental, auf Urgestein, 2100 m, Juli 1944	—	
5	<i>Caloplaca murorum</i> Th. Fr.	Lötschental, auf Urgestein, 2100 m, Juli 1944	—	
6	<i>Cetraria cucullata</i> Ach.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, August 1944	+	<i>l</i> -Usninsäure
7	<i>Cetraria glauca</i> Ach.	Wasserwendi-Brünig, Mai 1944	(+)	
8	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach. Normalform	Alp Salanfe an den Dents du Midi, Wallis, am Boden, 2200 m, Kalk, August 1944	(+)	<i>d</i> -Protoliche-sterinsäure und <i>d,l</i> -Usninsäure
9	<i>Cetraria islandica</i> (L.) Ach. gegen var. <i>crispa-tenuifolia</i>	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, Urgestein, 2700 m, August 1944	+	
10	<i>Cetraria nivalis</i> Ach.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, August 1944	+++	<i>l</i> -Usninsäure
11	<i>Cetraria pinastri</i> Röhl.	Lötschental, an Lärchenstämmen, 1800 m, Juni 1944	+++	Vulpinsäure + <i>l</i> -Usninsäure
12	<i>Cladonia amaurocraea</i> Schaer.	Zwischen Ayer und Zinal, Wallis, auf Granit, 1600 m, September 1944	+++	<i>l</i> -Usninsäure
13	<i>Cladonia coniocraea</i> Sandst.	Prayon im Val Ferret, an Lärchenstämmen, 1420 m, Juli 1944	+	
14	<i>Cladonia cornuta</i> Schaer.	Stahlfluh, Jura, Mai 1944	(+)	
15	<i>Cladonia decorticata</i> Sprgl.	Lötschental, auf Urgestein, 1800 m, Juli 1944	++	<i>l</i> -Usninsäure
16	<i>Cladonia deformis</i> Hoffm.	Lötschental, an Lärchenstämmen, 1900 m, Juni 1944	+++	<i>l</i> -Usninsäure
17	<i>Cladonia degenerans</i> Sprgl.	Prayon im Val Ferret, Moosboden, 1400 m, Juli 1944	—	
18	<i>Cladonia digitata</i> Schaer.	Lötschental, an Lärchenstämmen, 1800 m, Juli 1944	++	<i>l</i> -Usninsäure
19	<i>Cladonia elongata</i> Hoffm.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, Juli 1944	—	
20	<i>Cladonia furcata</i> Schrad. var. <i>pinnata</i> Wain.	Stahlfluh, Jura, Mai 1944	+	
21	<i>Cladonia furcata</i> Schrad. var. <i>racemosa</i> Flk.	Denti della Vecchia bei Lugano, moosige Waldwiese, 800 m, Mai 1944	—	
22	<i>Cladonia mitis</i> Sandst.	Alp Salanfe an den Dents du Midi, 1900 m, Juli 1944	+++	<i>d</i> -Usninsäure
23	<i>Cladonia pyxidata</i> Fr.	Lötschental, an bemoosten Silikatfelsen, 1800 m, 1944	—	
24	<i>Cladonia rangiferina</i> Web.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, Juli 1944	+	<i>d</i> -Usninsäure
25	<i>Cladonia silvatica</i> (L.) Herm.	Prayon im Val Ferret, auf Moosboden, 1420 m, Juli 1944	—	
26	<i>Dermatocarpon aquaticum</i> A. Zahlbr.	Monts Telliers am Großen St. Bernhard, Granit, 2600 m, August 1944	—	
27	<i>Evernia divaricata</i> Ach.	Wengen, Mai 1944	+	<i>d</i> -Usninsäure
28	<i>Evernia prunastri</i> Ach.	Homberg bei Grellingen, an Lärchenstämmen, Mai 1944	++	

Bezeichnung der Wirkung: + bedeutet Durchmesser der wachstumsfreien Zone 14–17 mm, ++ 18–21 mm, +++ über 21 mm.

Nr.	Art	Standort	Wirksamkeit	Wirkstoff
29	<i>Letharia vulpina</i> Hue	Lötschental, an Lärchenstämmen, 1800 m, Juli 1944	+++	Vulpinsäure
30	<i>Lobaria pulmonaria</i> Hoffm.	Hasenmatt, Jura, Mai 1944	++	
31	<i>Nephroma arcticum</i> Torss.	Lappland, Svappavaara, auf Moosboden, August 1935	(+)	
32	<i>Parmelia caperata</i> Ach.	Homberg bei Grellingen, an Fichtenstämmen, Mai 1944	+++	
33	<i>Parmelia conspersa</i> Ach.	Denti della Vecchia bei Lugano, Granit, 900 m, Juni 1944	+	
34	<i>Parmelia dubia</i> Schaer.	Hersberg, Baselland, an Buchenstämmen, Juni 1944	++	
35	<i>Parmelia furfuracea</i> Ach.	Rigi, auf Ahorn und Tannen, Mai 1944	++	Physodsäure
36	<i>Parmelia olivacea</i> Nyl.	Svappavaara, Lappland, auf <i>Betula pubescens</i> , August 1935	-	
37	<i>Parmelia physodes</i> Ach.	Homberg bei Grellingen, auf Fichtenästen, Mai 1944	++	Physodsäure
38	<i>Parmelia prolixa</i> Röhl.	Denti della Vecchia bei Lugano, Granit, 900 m, Juni 1944	++	
39	<i>Parmelia saxatilis</i> Ach.	Bourg St-Pierre, Wallis, Granit, 1700 m, Juli 1944	+	
40	<i>Parmelia scorteae</i> Ach.	Bourg St-Pierre, Wallis, Granit, 1700 m, Juli 1944	+	
41	<i>Parmelia sulcata</i> Tayl.	Homberg bei Grellingen, an Fichtenstämmen, Mai 1944	++	
42	<i>Parmeliopsis diffusa</i> Riddle	Lötschental, an Lärchenstämmen, Juni 1944	++	
43	<i>Peltigera canina</i> Willd.	Stahlfluh, Jura, Mai 1944	-	
44	<i>Peltigera malacea</i> Funck	Bourg St-Pierre, Wallis, Granit, 1700 m, August 1944	-	
45	<i>Physcia stellaris</i> Nyl.	Orsière, Wallis, auf <i>Prunus spinosa</i> L., August 1944	-	
46	<i>Physcia spec. (caesia Hpe.?)</i>	Lötschental, Urgestein, 1800 m, Juli 1944	+	
47	<i>Ramalina capitata</i> Nyl.	Bourg St-Pierre, Wallis, Granit, 1700 m, Juli 1944	+++	d-Usninsäure
48	<i>Ramalina fraxinea</i> Ach.	Rigi, auf Ahorn, Mai 1944	+++	
49	<i>Solorina crocea</i> Ach.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, August 1944	-	
50	<i>Stereocaulon alpinum</i> Laur.	Obergabelhorn, Wallis, Moräne, 3000 m, September 1944	-	
51	<i>Thamnolia vermicularis</i> Schaeer.	Luisin bei Salvan, Wallis, am Boden, 2700 m, August 1944	+++	
52	<i>Umbilicaria crustulosa</i> Harm.	Luisin bei Salvan, Wallis, Urgestein, 2700 m, August 1944	-	
53	<i>Umbilicaria deusta</i> Baumg.	Lötschental, auf Urgestein, 1800 m. Juli 1944	-	
54	<i>Umbilicaria proboscidea</i> Schrad.	Luisin bei Salvan, Wallis, auf Urgestein, 2700 m, August 1944	-	
55	<i>Usnea dasypoga</i> Röhl.	Wengen, auf Fichten, Mai 1944	+	d-Usninsäure
56	<i>Usnea florida</i> Wigg.	Lötschental, an Lärchenstämmen, Juni 1944	++	d-Usninsäure
57	<i>Usnea hirta</i> Wigg.	Ob Gampel, Wallis, an <i>Pinus silvestris</i> , 1000 m, Juni 1944	+++	d-Usninsäure
58	<i>Xanthoria parietina</i> Beltr.	Aigle, auf <i>Populus alba</i> L., August 1944	-	

Bezeichnung der Wirkung: + bedeutet Durchmesser der wachstumsfreien Zone 14–17 mm; ++ 18–21 mm, +++ über 21 mm.

Unter den 58 geprüften Flechtenarten zeigten 38 eine mehr oder weniger ausgesprochene antibakterielle Wirkung gegenüber Staphylokokken *in vitro*. Unter den Wirkstoffen, die in der letzten Kolonne der Tabelle aufgeführt sind, spielen die Usninsäuren eine hervortretende Rolle; wir werden in der folgenden Mitteilung darauf zurückkommen.

A. STOLL, J. RENZ und A. BRACK

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium «Sandoz»,
Basel, den 10. Februar 1947.

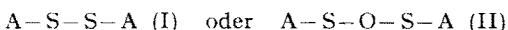
Summary

The authors have succeeded in demonstrating the antibiotic activity of various species of lichens. 58 species of different genera have been investigated, 38 of which have been found to have a distinct antibacterial action *in vitro* against *Staphylococcus aureus*. Some of the characteristic acids of lichens have been found to be the active principles.

Über Alliin, die genuine Muttersubstanz des Knoblauchöls

Es ist von jeher aufgefallen, daß Zwiebeln von Knoblauch nur schwach riechen, solange sie intakt sind, daß sich aber sogleich ein intensiver Knoblauchgeruch bemerkbar macht, wenn die Zwiebeln zerschnitten oder gar zerrieben werden. Die flüchtigen, riechenden Stoffe aus *Allium*-arten bestehen, wie TH. WERTHEIM¹ und F. W. SEMMLER² gezeigt haben, in der Hauptsache aus Allylsulfiden. In Analogie zu den Senföldrogen wird seit langem angenommen, daß die Riechstoffe der *Allium*-arten durch enzymatische Spaltung aus wenig oder gar nicht riechenden, höher molekularen, genuinen Substanzen entstehen.

Der Knoblauch hat von alters her nicht nur als Gewürz und Nahrungsmittel, sondern auch als Volksheilmittel bei den verschiedensten Erkrankungen eine ausgedehnte Verwendung gefunden. F. LEHMANN³ und FLEURY⁴ wiesen als erste die antibakterielle Wirkung von Knoblauch (*Allium sativum* L.) und später OSBORN⁵ von *Allium ursinum* L. und *Allium triquetrum* L. nach. Es gelang dann J. CAVALLITO und J. BAILEY⁶, aus dem Destillat, das sie aus einem wässrig-alkoholischen Knoblauchextrakt durch Destillation mit Wasserdampf unter verminderter Druck erhielten, eine wasserlösliche Substanz zu isolieren, die sie *Allicin* nannten. Allicin ist ein farbloses, unbeständiges Öl von der Zusammensetzung $C_6H_{10}OS_2$. Auf Grund von chemischen Untersuchungen schlagen die Autoren die Konstitutionsformeln



O

(A = Allyl-) vor⁷. Allicin erscheint demnach als Zwischenstufe des Abbaus zu den leichter flüchtigen Allylsulfiden.

¹ TH. WERTHEIM, Liebigs Ann. 51, 289 (1844); 55, 287 (1845).

² F. W. SEMMLER, Arch. pharm. 231, 434 (1892).

³ F. LEHMANN, Arch. exper. Path. Pharmacol. 147, 245 (1930).

⁴ G. FLEURY, Bull. Soc. de Pharm. de Bordeaux 70, 190 (1932).

⁵ T. OSBORN, Brit. J. exper. Path. 24, 227 (1943).

⁶ J. CAVALLITO und J. BAILEY, J. amer. chem. Soc. 66, 1950 (1944).

⁷ Wir konnten nach der Einwirkung von Hydrogenperoxyd auf Diallyldisulfid in Eisessig ein Öl isolieren, das sowohl in bezug auf die chemischen wie die antibakteriellen Eigenschaften gegenüber Allicin keine Unterschiede aufwies, und möchten daher der Formel I den Vorzug geben.

Eine wässrige Lösung des Allicins zeigt sowohl gegenüber grampositiven wie grammnegativen Mikroorganismen (z. B. Staphylokokken, Streptokokken, *Bact. typhi*, *Bact. dysenteriae*, *Bact. enteritidis*, *Vibrio cholerae*) eine gleich starke antibakterielle Wirkung. Es entspricht 1 mg Allicin ungefähr 15 OE von Penicillin.

Daß Allicin seine Entstehung einem enzymatischen Abbau aus einer größeren Moleköl verdankt, konnten J. CAVALLITO und Mitarbeiter¹ auf folgende Weise bestätigen: Frische, mit Alkoholdampf stabilisierte Drogie lieferte kein Allicin. Fügte man aber einer wässrigen Suspension von stabilisiertem Knoblauch, die an sich gegen Mikroorganismen unwirksam war, eine kleine Menge von nicht stabilisierter frischer Drogie zu, so trat bald eine starke antibakterielle Wirkung auf. Durch die Einwirkung eines spezifischen Fermentes war das antibakteriell wirkende Allicin aus einer bisher noch unbekannten, im Knoblauch ursprünglich vorhandenen Substanz abgespalten worden.

Es ist uns gelungen, aus frischem Knoblauch (*Allium sativum*) und aus Bärlauch (*Allium ursinum*) diesen Naturstoff auf relativ einfache Weise rein darzustellen, zu kristallisieren und als schwefel- und stickstoffhaltige Verbindung zu charakterisieren.

Der enzymatische Abbau wird durch Gefrieren frischen Ausgangsmaterials (Zwiebeln von Knoblauch oder Bärlauch) mit fester Kohlensäure hintangehalten. Der gefrorene Zustand bleibt auch beim Mahlen zu einem feinen Pulver bestehen. Das noch immer tiefgekühlte Mahlgut wird hierauf in Methanol suspendiert und der daraus gewonnene und abfiltrierte Extrakt im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur zur Trockne verdampft. Nach dem Digerieren des Trockenrückstandes mit Methanol wird der Rückstand pulverig. Durch Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol oder verdünntem Azeeton wird die Substanz kristallin und rein abgeschieden.

C. RUNDQVIST² hat vor vier Jahrzehnten angestrebt, den Grundstoff, aus dem die Allylsulfide beim Zermahlen des Knoblauchs durch enzymatische Spaltung sich bilden, zu isolieren. Durch starke Beimischungen von Kohlehydraten, die seine Präparate noch enthielten, ließ er sich zu der irrgen Auffassung verleiten, es handle sich bei dem gesuchten Stoff um ein Glykosid, das er «Alliin» nannte. Der Autor gibt an, daß «das Glykosid nicht in reiner Form isoliert werden konnte». Die in Aussicht gestellte Fortsetzung seiner Untersuchung ist unseres Wissens unterblieben. Einige Reaktionen mit dem Rohpräparat, wie die Bildung von schwarzem Kupfersulfid und das Auftreten von Knoblauchgeruch beim Erhitzen mit Fehlingscher Lösung, oder das Auftreten von Knoblauchgeruch nach Zusatz von «Knoblauchenzym» zeigen an, daß RUNDQVIST die von uns nun rein dargestellte Substanz – freilich vermischt mit einer unbekannten Menge von Begleitstoffen – in Händen hatte. Wir haben daher seine Bezeichnung «Alliin» für die Reinsubstanz übernommen.

Alliin kristallisiert aus verdünntem Alkohol in langen, äußerst feinen, farblosen, zu Büscheln vereinigten, geruchlosen Nadeln (siehe Fig. 1), die unter Zersetzung und Aufschäumen zwischen 163–165° C schmelzen. Alliin ist optisch aktiv, seine wässrige Lösung zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = +62,8^\circ$ ($c = 2$). Die Werte der Elementaranalyse stimmen für die Zusammensetzung $C_{12}H_{24}O_7N_2S_2$ (ber. C 38,73, H 6,42, N 7,52, S 17,19%, gef. C 38,60, H 6,21, N 7,35, S 17,46%).

¹ J. CAVALLITO, J. BAILEY, J. BUCH, J. amer. chem. Soc. 67, 1032 (1945).

² C. RUNDQVIST, Pharmaceutisk Notisblad 18, 323 (1909).