

261. Über die tuberkulostatische Wirkung des 8-Oxychinolins und des 4-Oxybenzthiazols

von L. A. Binswanger, H. Erlenmeyer, E. Sorkin und E. Suter.

(12. X. 48.)

Eine Ähnlichkeitsbeziehung, die schon sehr lange zwischen den Thiophenverbindungen und den entsprechenden Benzolderivaten oder zwischen den Thiazolverbindungen und den entsprechenden Pyridinderivaten bekannt ist, lässt sich auf die Isosterie¹⁾ zwischen einem aromatisch gebundenen Schwefel $-\text{S}- \longleftrightarrow =\text{S}=$ und der aromatischen $-\text{CH}=\text{CH}- \longleftrightarrow =\text{CH}-\text{CH}=$ Gruppe zurückführen. Die reaktive Ähnlichkeit solcher Verbindungspaare ist einmal durch Mischkrystallbildung belegt, und andererseits wurde auch in zahlreichen biologischen Versuchen eine Ähnlichkeit ermittelt. Erwähnt sei als Beispiel die immunologische Gleichwertigkeit von Benzol- und Thiophenderivaten und die Möglichkeit, in der Benzoësäure²⁾, 1-Phenylchinolin-4-carbonsäure³⁾, und im Cocain⁴⁾, Eucaïn A⁵⁾, Stovain⁵⁾, Benzoyl-chinin⁵⁾ und Benzoësäurediäthylaminoäthylester⁶⁾ den Benzolring durch den Thiophenring zu ersetzen, wobei die charakteristischen biologischen Wirkungen erhalten bleiben.

Als ein besonderer Beleg für eine Strukturähnlichkeit muss auch die Möglichkeit zur Erzielung von antagonistischen Wirkungen bei biologischen Testen angesprochen werden.

Die Ähnlichkeit, die $-\text{S}-$ mit der $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe besitzt, kann auch, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, solche Beziehungen verursachen.

Tabelle 1.

Verbindung	Isostere Verbindung	Strukturänderung	Biol. Test	Lit.
Phenylalanin .	β -(2-Thienyl)-alanin	$-\text{S}-$ für $-\text{CH}=\text{CH}-$	Mikroorganismen	⁷⁾
Thiamin . . .	Pyrithiamin	$-\text{CH}=\text{CH}-$ für $-\text{S}-$	Tiere und Mikroorg.	⁸⁾

¹⁾ H. Erlenmeyer, E. Berger und M. Leo, Helv. **16**, 733 (1933); H. Erlenmeyer und M. Leo, Helv. **16**, 1381 (1933); G. Bruni und G. Natta, R. **48**, 860 (1929).

²⁾ M. Jaffé und H. Levy, B. **21**, 3458 (1888).

³⁾ M. Hartmann und E. Wybert, Helv. **2**, 60 (1919).

⁴⁾ W. Steinkopf und W. Ohse, A. **437**, 14 (1924).

⁵⁾ W. Steinkopf und W. Ohse, A. **448**, 205 (1926).

⁶⁾ H. Gilman und R. M. Pickens, Am. Soc. **47**, 245 (1925).

⁷⁾ V. Du Vigneaud, H. McKennis, Jr., S. Simmonds, K. Dittmer und G. B. Brown, J. Biol. Chem. **159**, 385 (1945); K. Dittmer, G. Ellis, H. McKennis, Jr. und V. du Vigneaud, J. Biol. Chem. **164**, 761 (1946).

⁸⁾ D. W. Woolley und A. G. C. White, J. Biol. Chem. **149**, 285 (1943).

Diesen verschiedenartigen Beispielen, aus denen eine Ähnlichkeit zwischen —S— und —CH=CH-Verbindungen abzuleiten ist, stehen einige Untersuchungen gegenüber, aus denen hervorgeht, dass mit dem Ersatz einer —CH=CH-Gruppe durch —S— eine der carbocyclischen Verbindung eigene Wirkung verloren gehen kann.

So berichten *I. L. Knunjanz* und *S. W. Benewolenskaja*¹⁾ über die Herstellung des mit dem stark malariazid wirkenden 6-Methoxy-8-(γ -diäthylaminopropyl)-aminochinolin (Plasmocid) isosteren 6-Methoxy-4-(γ -diäthylaminopropyl)-aminobenzthiazols²⁾. Die biologische Prüfung ergab, dass das Benzthiazolderivat keine malariaziden Eigenschaften besitzt. In neuerer Zeit haben *R. L. Metcalf* und *F. A. Gunther*³⁾ die dem DDT entsprechende Thiophenverbindung, das 1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(5-chlorothienyl)-äthan hergestellt und gefunden, dass ihm keine insektizide Wirkung zukommt⁴⁾.

Für die Analyse der Strukturfaktoren, die für die Wirkung solcher Verbindungen entscheidend sind, besitzen solche Beispiele besonderes Interesse. Im folgenden berichten wir über eine weitere in diesen Zusammenhang einzuordnende Untersuchung.

A. Albert, S. D. Rubbo, J. R. Goldacre und *B. G. Balfour*⁵⁾ berichten in einer Mitteilung über das Verhalten von 8-Oxychinolin und verwandter Verbindungen gegenüber einer Reihe von grampositiven und gramnegativen Bakterien und erwähnen hierbei ohne nähere Angaben: „Furthermore, the tuberculo-chemotherapeutic investigation of the oxines has been commenced because of encouraging results already obtained in vitro.“ Die antibakterielle Wirkung des 8-Oxychinolins wird von diesen Autoren mit der Fähigkeit dieser Verbindung zur Bildung von Metallkomplexen in Zusammenhang gebracht.

Der eine von uns (*L. A. B.*) hat gleichfalls vor einiger Zeit eine sehr starke Wirkung des 8-Oxychinolins auf *Mycobact. tuberc.* beobachtet.

Bei einer quantitativen Auswertung dieser Wirkung mit der von uns in früheren Versuchen benutzten Methodik⁶⁾ konnte diese Eigenschaft, wie aus der folgenden Tabelle 2 hervorgeht, bestätigt und in ihrer Größenordnung charakterisiert werden.

Es war nun von Interesse, im Zusammenhang mit den erwähnten vergleichenden Untersuchungen zu erfahren, wie weit diese tuber-

¹⁾ J. Gen. Chem. (USSR) **7**, 2471 (1937); C. **1938**, I, 3198; C. A. **32**, 2119 (1938).

²⁾ Vgl. auch *H. H. Fox* und *M. T. Bogert*, Am. Soc. **61**, 2013 (1939).

³⁾ Am. Soc. **69**, 2579 (1947).

⁴⁾ *P. Truitt, M. Mattison* und *E. Richardson*, Am. Soc. **70**, 79 (1948), geben hingegen eine insektizide Wirkung gegenüber *Periplaneta Orientalis* L. an.

⁵⁾ Brit. J. Exp. Path. **28**, 69 (1947).

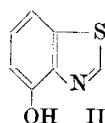
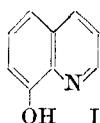
⁶⁾ *E. Suter, H. Erlenmeyer, E. Sorkin* und *H. Bloch*, Z. f. Path. u. Bakt. **11**, 193 (1948).

kulostatische Wirkung des 8-Oxychinolins auch dem strukturähnlichen und isosteren 4-Oxybenzthiazol zukommt.

Tabelle 2.
Grenzkonzentrationen Mol/L.

	Oberflächenkultur in <i>Lockemann-Nährösung</i>	<i>Kirchner-Nährös.</i> , 10% Serum enthaltend	<i>Dubos-Nährös.</i> 0,05% Tween 80 enthaltend
8-Oxychinolin . . .	$5 \cdot 10^{-6}$ ¹⁾	$1 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$
4-Oxybenzthiazol . .	$> 2 \cdot 10^{-4}$ ²⁾	$> 10^{-3}$	10^{-3}

8-Oxychinolin (I) und 4-Oxybenzthiazol (II) sind, wie frühere Versuche gezeigt haben³⁾, in ihren Eigenschaften, besonders in bezug auf die Fähigkeit zur Bildung von Metallkomplexen, weitgehendst ähnlich und unterscheiden sich nur in ihrem Verhalten gegenüber einigen Ionen.



Die biologische Prüfung des 4-Oxybenzthiazols auf tuberkulostatische Wirkung ergab die in Tabelle 2 angeführten Werte. Die Ergebnisse zeigen, dass die starke, dem 8-Oxychinolin eigene tuberkulostatische Wirkung beim 4-Oxybenzthiazol nicht vorhanden ist, und man muss demnach annehmen, dass der für diese Wirkung verantwortliche Strukturfaktor auch in diesem Falle beim Übergang aus der Chinolinreihe in die Benzthiazolreihe verloren geht.

Zusammenfassung.

Es wird die tuberkulostatische Wirkung des isosteren Verbindungspaars: 8-Oxychinolin, 4-Oxybenzthiazol in vitro ermittelt und gefunden, dass die dem Chinolinderivat zukommende Aktivität bei dem Benzthiazolderivat fehlt.

Kreuzlingen und Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie und Hygienisches Institut.

¹⁾ Entspricht einer Salicylatzahl SZ = 10. SZ siehe H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, Helv. **28**, 1406 (1945).

²⁾ Entspricht einer SZ = < 1.

³⁾ H. Erlenmeyer, H. Überwasser, H. M. Weber, Helv. **21**, 709 (1938); H. Erlenmeyer und H. Überwasser, Helv. **21**, 1695 (1938); H. Erlenmeyer und E. Schmid, Helv. **24**, 1159 (1941); H. Erlenmeyer und H. Überwasser, Helv. **25**, 515 (1942).