

zueinander werden ausführlich an anderer Stelle diskutiert⁸.

K. OEFF und A. KÖNIG

Medizinische Klinik der Freien Universität Berlin,
den 22. Dezember 1955.

Summary

It was shown that the various organs and tissues differ from each other: (1) in the local capillary permeability for homologous I¹³¹-labeled serum albumin, and (2) in their contents of exchangeable albumin.

⁸ K. OEFF und A. KÖNIG, Z. exper. Med. (im Druck).

Tuberculostatic Activity of Some 4-Arylthiosemicarbazides and 4-Arylthiosemicarbazones

The discovery of tuberculostatic activity of thiosemicarbazones¹ suggested the desirability of investigating other closely related compounds in the hope that some pattern of structure-activity relationship might be found which would lead to compounds of the same or greater activity, but of a lower toxicity. After *p*-Acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone (Conteben) has been introduced as clinically effective tuberculostatic agent, some closely related thiosemicarbazones were made and tested (*inter alia*²). Among them, highest tuberculostatic activity was found to reside in a series of *p*-substituted benzaldehyde derivatives³ and this was confirmed also in our case. In light of these facts it

was decided to prepare the related 4-Arylthiosemicarbazides and 4-Arylthiosemicarbazones and investigate their activity.

4-Arylthiosemicarbazides were synthesized by action of 50% aqueous hydrazine hydrate on an alcoholic solution of the corresponding isothiocyanates. 4-Arylthiosemicarbazones were synthesized by boiling the equimolar amounts of the aldehyde or ketone and the corresponding 4-Arylthiosemicarbazide in 96% ethanol for 5–10 min. For purification, the obtained derivatives were recrystallized from ethanol. Among many of these substances, that with the most pronounced tuberculostatic activity are listed in the Table.

The tuberculostatic activity was measured *in vitro* on the liquid culture medium Sula with the strain of *Mycobacterium tuberculosis* H 37Rv. As reference substance Solvoteben (diethylammonium salt of the thiosemicarbazone of Benzaldehyde-4-carboxylic acid) was used. The incubation temperature was 37°C and the incubation time was 14 days. The corresponding substances were dissolved in acetone to get the appropriate concentrations and added in the desired amounts to 5 ml of the culture medium.

It has been stated that thiosemicarbazones exert their antimicrobial action by forming copper chelates⁴ and this has been observed also with all above stated compounds which gave precipitates with a variety of metal ions.

It is interesting to find among these substances that some exhibit at least as great tuberculostatic activity as Conteben or Solvoteben and 4-Phenylthiosemicarbazide proved to be particularly effective *in vitro*.

Tests with other related compounds of this series are in progress.

Acknowledgement. The author is very much indebted to Dr. S. BANIČ of the Microbiological Institute of the Faculty of Medicine in Ljubljana for testing the compounds.

M. TIŠLER

Institut für Organische Chemie, University Ljubljana,
March 9, 1956.

⁴ E. CARL and P. MARQUARDT, Z. Naturforsch. 4B, 280 (1949). – H. W. GAUSMAN, C. L. RHYKERD, H. R. HINDERLITER, E. S. SCOTT, and L. F. AUDRIETH, Bot. Gaz. 114, 292 (1953). – K. LIEBERMEISTER, Z. Naturforsch. 5B, 79 (1950).

Substance	Melting point (°C)	Formula	Analysis, % S		Minimum conc. for complete inhib. (γ/ml)
			found	calculated	
4-Phenylthiosemicarbazide	140	C ₇ H ₉ N ₃ S	19.25	19.17	0.1
4- <i>o</i> -Tolylthiosemicarbazide	147	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	17.80	17.69	<5
4- <i>m</i> -Tolylthiosemicarbazide	110	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	17.60	17.69	3
4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazide	138	C ₈ H ₁₁ N ₃ S	17.72	17.69	5
Anisaldehyde-4-phenylthiosemicarbazone	179	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	11.27	11.23	5
Vanillin-4-Phenylthiosemicarbazone	179–80	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	10.68	10.64	10
Cycloheptanone-4-Phenylthiosemicarbazone	96	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ S	12.26	12.27	10
<i>p</i> -Aminobenzaldehyde-4-Phenylthiosemicarbazone	188–9	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ S	11.66	11.86	5
<i>p</i> -Chloroacetophenone-4-Phenylthiosemicarbazone	180	C ₁₅ H ₁₄ N ₃ SCl	10.72	10.55	5
Piperonal-4-Phenylthiosemicarbazone	198	C ₁₅ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	10.67	10.71	<10
Benzaldehyde-4-Phenylthiosemicarbazone	189	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ S	12.48	12.56	5
Furfuraldehyde-4-Phenylthiosemicarbazone	186–7	C ₁₂ H ₁₁ ON ₃ S	13.19	13.07	5
Cyclopentanone-4-Phenylthiosemicarbazone	152	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ S	13.60	13.74	<10
Cyclohexanone-4-Phenylthiosemicarbazone	111	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S	12.78	12.96	10
Anisaldehyde-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	189–90	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	10.82	10.71	< 5
<i>p</i> -Aminobenzaldehyde-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	173	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ S	11.42	11.27	< 5
<i>p</i> -Chloroacetophenone-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	164–5	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ SCl	10.17	10.09	3
Furfuraldehyde-4- <i>p</i> -Tolylthiosemicarbazone	162	C ₁₃ H ₁₃ ON ₃ S	12.50	12.36	< 1

Zusammenfassung

Einige 4-Arylthiosemicarbazide und neue 4-Arylthiosemicarbazone wurden synthetisiert. Bei der Prüfung dieser Substanzen wurde eine beachtliche Hemmungswirkung gegenüber Tuberkelbazillen *in vitro* festgestellt.

Über die Steuerung des Ionengleichgewichtes zwischen Zellen und umgebender Flüssigkeit beim isolierten Froschherzen

Seit den Untersuchungen von RINGER ist bekannt, dass ein isoliertes Froschherz in isotonischer Lösung mit entsprechenden Konzentrationen von Na, K und Ca ausdauernd und gleichmässig funktioniert. In einer solchen Lösung kann vom isolierten Herzen das für die Funktion notwendige Ionengleichgewicht aufrechterhalten werden.

Werden der Flüssigkeit, mit der das Herz durchspült wird, ein oder mehrere Bestandteile entzogen, so nimmt die Herztätigkeit allmählich ab und schliesslich tritt ein Stillstand der Kammer ein. Weiter wissen wir, dass ein isoliertes Froschherz sich dem Fehlen einzelner Komponenten der Ringerlösung anzupassen vermag¹. In eigenen Versuchen haben wir die Adaptation an den Entzug von K, Ca und von beiden Ionen zusammen studiert.

Die Anpassung geht folgendermassen vor sich: Wird das Herz bis zum Kammerstillstand mit der unvollständigen Lösung gewaschen, dann ohne Durchspülung 1 ml im Herzen belassen, so stellt sich die spontane Tätigkeit wieder ein. (Abb. 1 zeigt die Verhältnisse für Ca-freie Lösung.)

Wir haben beweisen können, dass die Adaptation ausbleibt, wenn mit einer II.-Stannius-Ligatur Kammer und Vorhof voneinander getrennt und das Herz elektrisch gereizt wird.

Es ist möglich, die Kammertätigkeit mit verschiedenen Reizmethoden anzuregen. Die Reizung kann kontinuierlich oder in verschiedenen Perioden erfolgen; doch kehrt bei fehlender Spontanfunktion die Tätigkeit im unvollständigen Ionenmilieu in keinem Falle zurück. Mit normaler Ringerlösung kann dagegen das Ionengleichgewicht wieder hergestellt werden, worauf das Herz auch bei elektrischer Reizung von neuem zu schlagen beginnt (Abb. 2).

Die Tätigkeit des nach der I. Stannius-Ligatur spontan schlagenden Herzens stellt sich nach Aussetzen der Durchspülung mit unvollständiger Ringerlösung wieder ein. In geringerem Masse besteht diese Adaptation auch bei einem Herz, das nach der Ligatur spontan nicht mehr pulsiert.

Unsere Versuche zeigen, dass der Vorhof, von dem die auslösenden Reize für die Kontraktionen ausgehen, daneben auch das für die Funktion notwendige Ionengleichgewicht zwischen isoliertem Herz und Umgebung aufrechterhält, dass er also den Stoffwechsel des Herzens weitgehend reguliert.

Aus der Analyse des Mechanismus der Adaptation an Lösungen ungünstiger Ionenzusammensetzung ergibt

sich die Folgerung, dass einerseits in der Flüssigkeit, in der die Herztätigkeit erst geschwächt, dann normalisiert wird, andererseits aber auch im Stoffwechsel des Herzens selber Änderungen eintreten müssen.

Ältere Autoren (BOEHM, ARIMA) haben gezeigt, dass fehlende Ionen vom Herzen an die umgebende Flüssigkeit abgegeben werden. Nach unseren Versuchsergebnissen kann diese Erscheinung allein die Rückkehr der Funktion nicht erklären. Abbildung 3 zeigt, dass bei Ca-Mangel die Adaptation nicht darauf beruht, dass ein positiv inotroper Stoff (zum Beispiel Ca) in ausreichender Menge in die Flüssigkeit gelangt. Wenn die Lösung, in welcher das Herz von neuem andauernd und kräftig schlägt, entfernt und das Organ zweimal mit Ca-freier Lösung gewaschen wird, vermindert sich die Tätigkeit wieder. Auch Durchspülung des Herzens mit jener Flüssigkeit, in welcher die Reaktivierung erfolgte, vermag die Funktion nicht zu verbessern. Weiter ist aus Abbildung 3 zu ersehen, wie bei der Wiederherstellung der Aktivität die umgebende Lösung sich so verändert, dass ein neues Ionengleichgewicht aufrechterhalten wird. Wäre dem nicht so, würde die Funktion bei Zugabe neuer Lösung nicht sofort abgeschwächt. Diese Änderung ist jedoch bloss einer der Faktoren, die zur Erhaltung des neuen Ionengleichgewichtes beitragen. Bei fehlendem K oder K und Ca sind die Verhältnisse dieselben.

Weiter haben wir gesehen, dass ein isoliertes, spontan funktionierendes Froschherz sich nicht nur an das Fehlen, sondern auch an ein Übergewicht von Ionen adaptiert. Diese Anpassung fehlt völlig bei der nach II.-Stannius-Ligatur spontan nicht mehr schlagenden Kammer. Die grosse Adaptationsfähigkeit des Herzens an Schwankungen des K-Gehaltes der Lösung verdient besondere Beachtung. Wird der extrazelluläre K-Spiegel auf das 10–20fache erhöht, so hören die Kontraktionen der Kammer sofort auf. Doch kehrt die spontane Funktion binnen 1–24 h nach Aussetzen der Durchspülungen trotz des riesigen K-Übergewichtes wieder zurück.

Der feinere Mechanismus der Vorgänge, die bei einzeitigem oder gleichzeitigem Entzug von K und Ca die Wiederherstellung der Funktion, die Stoffwechseländerung und die aktive Steuerung des neuen Ionengleichgewichtes ermöglichen, ist einstweilen unbekannt. Es ist jedoch anzunehmen, dass der Kammerstoffwechsel des spontan funktionierenden, isolierten Froschherzens grundsätzlich verschieden ist vom Stoffwechsel des spontan nichttätigen Froschventrikels. Auf diesen Unterschied weisen auch jene Versuche hin, die ergaben, dass einige positiv inotrope Substanzen (zum Beispiel ATP) an der nach II.-Stannius-Ligatur elektrisch gereizten Froschherzkammer unwirksam sind.

Ausführliche Daten über die Erhaltung und aktive Steuerung des Ionengleichgewichtes zwischen dem isolierten Froschherzen und der umgebenden Flüssigkeit werden in Acta Physiologica Hungarica mitgeteilt.

J. KNOLL

Pharmakologisches Institut der medizinischen Universität Budapest, den 7. Februar 1956.

Summary

(1) The isolated frog's heart, repeatedly washed with Ca-free Ringer's solution, stops and, after discontinuing washing, begins to move again in spite of Ca lack. The heart adapts in the same way to the common lack of Ca

¹ R. BOEHM, Arch. exper. Path. Pharm. 75, 230 (1914). – R. ARIMA, Pflügers Arch. 157, 531 (1914).