

## Summary

The question of the Gamow convolutions of the regions of low energy is treated with the aid of the isotope system developed by the author. Six exactly delimited convolutions result, upon which a fine structure is superimposed (convolutions of the second order).

### Über die Wirkung von Metallionen auf die tuberkulostatische Aktivität des Oxins und der PAS

Aus früher mitgeteilten Versuchen<sup>1</sup> ging hervor, daß Cu<sup>++</sup> die bakteriostatische Wirkung von Verbindungen, die auf Grund ihrer Struktur als Komplexbildner aufzufassen sind, erheblich verstärken kann. Der Wirkungsmechanismus scheint nicht für alle in ihrer Aktivität von Cu<sup>++</sup> beeinflußten Verbindungen der gleiche zu sein.

Wir berichten im folgenden über eine Reihe von Versuchen mit Tbc-Kulturen, die zur weiteren Aufklärung dieser Wechselwirkungen durchgeführt wurden.

Die verstärkende Wirkung der Cu<sup>++</sup> auf die Aktivität des Oxins ist bei Versuchen mit Oberflächenkulturen, zum Beispiel im Lockemann-Milieu, sehr ausgeprägt und tritt aber auch nicht so deutlich auf bei in der Tiefe, zum Beispiel im Kirchner-Milieu, wachsenden Kulturen (Tabelle I).

Tabelle I

Hemmung von Oxin auf Tbc-Kulturen in Gegenwart von Metallionen

Nährösung	Metallionenzusatz	Total hemmende Grenzkonzentration mol/L
Lockemann-Oberflächenkultur	—	m/ 50 000
Lockemann-Oberflächenkultur	Cu <sup>++</sup> m/20 000	m/300 000
Kirchner-Nährösung . . .	—	m/100 000
Kirchner-Nährösung . . .	Cu <sup>++</sup> m/20 000	m/200 000
Lockemann-Oberflächenkultur	Co <sup>++</sup> m/1000	m/ 5 000
Lockemann-Oberflächenkultur	Vitamin B <sub>12</sub> (1γ/cm <sup>3</sup> )	m/ 50 000

Anders als durch Cu<sup>++</sup> wird die Wirkung des Oxins auf Oberflächenkulturen durch Co<sup>++</sup> beeinflußt. So bewirkt ein Zusatz von Co<sup>++</sup> zum Beispiel in einer Konzentration von m/1000 eine deutliche Schwächung der Oxinwirkung. Entsprechende Versuche mit Vitamin B<sub>12</sub> ergaben keine eindeutige Schwächung der Oxinwirkung<sup>2</sup> (Tab. I). Auf der anderen Seite fanden wir, daß in der Kulturlösung von *Mycobacterium tuberculosis*, Stamm H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>, ein die Vitamin-B<sub>12</sub>-Wirkung besitzendes Prinzip vorhanden ist. Der Nachweis gelang auf biologischem Wege mit *Lactobacillus lactis* als Testobjekt. In gleicher Weise konnte aus den Tbc-Kulturen selbst ein in diesem Test die Vitamin-B<sub>12</sub>-Wirkung zeigendes Material isoliert werden.

<sup>1</sup> E. SORKIN, W. ROTH und H. ERLENMEYER, Exper. 7, 64 (1951). – E. SORKIN und W. ROTH, Helv. chim. acta 34, 427 (1951). – W. ROTH, F. ZUBER, E. SORKIN und H. ERLENMEYER, Helv. chim. acta 34, 430 (1951).

<sup>2</sup> Auch bei *Staph. aureus*, wo Co<sup>++</sup> deutlich die Oxin-Kupfer-Wirkung enthemmt [S. D. RUBBO, A. ALBERT und N. I. GIBSON, Brit. J. exp. Pathol. 31, 425 (1950)], erhielten wir mit Vitamin B<sub>12</sub> keine der Wirkung des Co<sup>++</sup> entsprechende Beeinflussung; siehe auch W. SCHULER und R. MEIER, Schweiz. Z. Path. Bakt. 13, 463 (1950).

Aus den bisherigen Versuchen ist einerseits zu entnehmen, daß Cu<sup>++</sup> durch die Gegenwart von Oxin wirksam wird, und andererseits konnte bei Kulturen von *Staph. aureus* von RUBBO, ALBERT und GIBSON<sup>1</sup> gezeigt werden – und wir haben ähnliche Verhältnisse bei Tbc-Kulturen mit oxinähnlichen Verbindungen ermittelt –, daß Oxin seine Wirksamkeit nur in Gegenwart von Cu<sup>++</sup> entfalten kann. Die Versuche mit Co<sup>++</sup> lassen es möglich erscheinen, daß ein Cu<sup>++</sup>-Co<sup>++</sup>-Antagonismus an dem Wirkungsmechanismus des Oxins und oxinähnlicher Verbindungen beteiligt ist.

Sind Co<sup>++</sup> und Cu<sup>++</sup> gleichzeitig vorhanden, so kommt eine verstärkende Wirkung des Cu<sup>++</sup> trotz der Anwesenheit von Co<sup>++</sup> noch abgeschwächt zur Auswirkung (Tabelle II).

Tabelle II

Nährösung	Metallionenzusatz	Total hemmende Grenzkonzentration mol/L
Lockemann-Oberflächenkultur	Cu <sup>++</sup> m/20 000 + Co <sup>++</sup> m/ 1 000	m/100 000
Lockemann-Oberflächenkultur	Cu <sup>++</sup> m/20 000 + Co <sup>++</sup> m/20 000	m/300 000

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der PAS, die durch Cu<sup>++</sup> nicht in ihrer Wirkung auf Oberflächenkulturen, sondern nur in ihrer Wirkung auf Kulturen in Kirchner-Milieu verstärkt wird. Die Aktivität der PAS wird unter diesen Bedingungen auch nicht durch Co<sup>++</sup> und ebensowenig durch Vitamin B<sub>12</sub> geschwächt. Die Cu<sup>++</sup>-Wirkung wird durch Co<sup>++</sup> gleichfalls nicht beeinflußt. Hingegen wird die Wirkung der PAS auch in Gegenwart von Cu<sup>++</sup> durch PAB aufgehoben (Tabelle III).

Tabelle III

Nährösung	Metallionenzusatz	Total hemmende Grenzkonzentration mol/L
Lockemann-Oberflächenkultur	—	m/ 50 000
Lockemann-Oberflächenkultur	Cu <sup>++</sup> m/5 000	m/ 50 000
Kirchner-Nährösung	—	m/ 40 000
Kirchner-Nährösung	Cu <sup>++</sup> m/5 000	m/500 000
Kirchner-Nährösung	Co <sup>++</sup> m/1 000	m/ 40 000
Kirchner-Nährösung	Vit. B <sub>12</sub> (1γ/cm <sup>3</sup> )	m/ 40 000
Kirchner-Nährösung	Cu <sup>++</sup> m/5 000	m/500 000
Kirchner-Nährösung	+ Co <sup>++</sup> m/5 000	m/500 000
Kirchner-Nährösung	Cu <sup>++</sup> m/5 000	m/500 000
Kirchner-Nährösung	+ Vit. B <sub>12</sub> (1γ/cm <sup>3</sup> )	m/500 000
Kirchner-Nährösung	PABm/20000	m/ 1 000
Kirchner-Nährösung	PABm/20000	m/ 1 000
Kirchner-Nährösung	+ Cu <sup>++</sup> m/5 000	m/ 1 000

Erwähnt sei noch, daß die schwache tuberkulostatische Wirkung der Salicylsäure in keiner Versuchsanordnung durch Cu<sup>++</sup> beeinflußt werden konnte.

E. SORKIN, W. ROTH, V. KOCHER und H. ERLENMEYER

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel, Hygienische Anstalt der Universität Basel, Mikrobiologisches Laboratorium St. Jakob, Basel, den 15. März 1951.

<sup>1</sup> L. c.

**Summary**

The bacteriostatic activity of 8-hydroxyquinoline on tubercle bacilli growing in Lockemann medium is shown to be increased by  $Cu^{++}$  and decreased by  $Co^{++}$ . In addition, extracts with Vitamin  $B_{12}$ -like activity have been obtained both from the culture filtrate of tubercle bacilli ( $H_37R_v$ ) and the bacilli themselves. Vitamin  $B_{12}$  does not affect the activity of 8-quinolinol.

The activity of  $\beta$ -aminosalicylic acid on cultures of tubercle bacilli is increased by  $Cu^{++}$  only in Kirchner medium. In the presence of PAB the tuberculostatic activity of PAS, with or without inclusion of  $Cu^{++}$ , is abolished.

### Über einen papierchromatographischen Nachweis von $Cu^{++}$ neben $Co^{++}$

Die Beobachtung, daß die Aktivität gewisser als Metallkomplexbildner bekannter Verbindungen auf Tuberkelbazillen und Staphylokokken durch die Gegenwart von Metallionen beeinflußt wird<sup>1</sup> und daß hierbei unter bestimmten Bedingungen ein Antagonismus zwischen den Ionen  $Co^{++}$  und  $Cu^{++}$  zu beobachten ist<sup>2</sup>, machte es notwendig, analytisch  $Co^{++}$  neben  $Cu^{++}$  in kleinsten Konzentrationen nachzuweisen.

Die Möglichkeit, die Papierchromatographie auch für anorganische Ionen nutzbar zu machen<sup>3</sup>, veranlaßte uns, eine solche Methode zum Nachweis von  $Co^{++}$  neben  $Cu^{++}$  auszuarbeiten.

Die Trennung der in Form der Azetate vorliegenden  $Co^{++}$  und  $Cu^{++}$  gelingt in Anlehnung an die Angaben von POLLARD, McOMIE und ELBEIH<sup>4</sup>. Als bestes Lösungsmittelgemisch erwies sich bei unseren Versuchen die nicht wässrige Phase einer Mischung, hergestellt aus 100 cm<sup>3</sup> Butanol, 50 cm<sup>3</sup> Eisessig, 20 cm<sup>3</sup> Azetessigester, 150 cm<sup>3</sup> Wasser<sup>5</sup>.

Gegenüber dem von POLLARD u.a. verwendeten System ist die Menge des Eisessigs und des Azetessigesters in unserer Mischung größer, da sich zeigte, daß auf diese Weise bedeutend schärfere Chromatogramme zu erzielen sind. Für die Bereitung des Gemisches wurden die Komponenten längere Zeit geschüttelt und nach mehrstündigem Stehen die Phasen getrennt. Es wurde mit der nicht wässrigen Phase aufsteigend bei Zimmertemperatur chromatographiert. Versuchsdauer 24 Stunden.

Für den Nachweis der  $Co^{++}$  und  $Cu^{++}$  wählten wir die schon früher von uns für chromatographische Versuche benutzte Violursäure<sup>6</sup>, die mit  $Co^{++}$  zunächst einen grüngefärbten, nach 1–2 Tagen einen gelbgefärbten Farbfleck und mit  $Cu^{++}$  einen gelbbraungefärbten Farbfleck gibt.

Bei der angegebenen Arbeitsweise gelingt es,  $Co^{++}$  und  $Cu^{++}$  in Mengen von 0,3  $\gamma$  mit Sicherheit nebeneinander nachzuweisen.

<sup>1</sup> E. SORKIN, W. ROTH und H. ERLENMEYER, Exper. 7, 64 (1951); derselbst weitere Literatur. – E. SORKIN und W. ROTH, Helv. chim. acta 34, 427 (1951). – W. ROTH, F. ZUBER, E. SORKIN und H. ERLENMEYER, Helv. chim. acta 34, 430 (1951).

<sup>2</sup> E. SORKIN, W. ROTH, V. KOCHER und H. ERLENMEYER, Exper. 7, 257 (1951).

<sup>3</sup> Siehe zum Beispiel J. J. M. ELBEIH, F. H. POLLARD und J. F. W. McOMIE, Trans. Faraday Soc. Discussions 7, 183 (1950).

<sup>4</sup> F. H. POLLARD, J. F. W. McOMIE und J. J. M. ELBEIH, Nature 163, 292 (1948).

<sup>5</sup> Die drei Präparate wurden von der AG. vorm. B. Siegfried, Zofingen, bezogen.

<sup>6</sup> H. ERLENMEYER und W. SCHÖNAUER, Helv. chim. acta 24, 878 (1941). – H. ERLENMEYER und J. SCHMIDLIN, Helv. chim. acta 24, 1213 (1941).

Interessant war bei dieser Arbeitsweise das Verhalten der  $Co^{++}$ . In allen Versuchen bilden die  $Co^{++}$  drei dicht untereinander liegende, aber deutlich abgesetzte Farbflecken (Fig. 1) mit den  $R_f$ -Werten 0,51, 0,46 und 0,40, von denen wir vermuten, daß sie verschiedenen Solvatzkomplexen des  $Co^{++}$  zuzuordnen sind<sup>1</sup>.

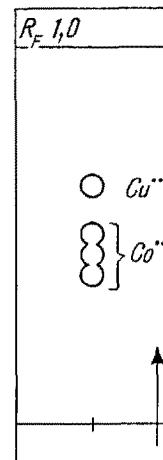


Fig. 1.

Erwähnt sei noch, daß unter den angegebenen Bedingungen  $Cu^{++}$  einen  $R_f$ -Wert von 0,64 zeigt.

Violursäure, die mit fast allen Kationen charakteristisch gefärbte Salze bildet, eignet sich auch für den papierchromatographischen Nachweis anderer Metallionen, worüber wir später berichten werden.

H. V. HAHN, E. SORKIN und H. ERLENMEYER

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel, den 15. März 1951.

**Summary**

The paperchromatographic identification of a mixture of  $Co^{++}$  and  $Cu^{++}$  is reported. The chromatogram is developed with violuric acid.

<sup>1</sup> Diese Aufspaltung ist charakteristisch für das angegebene Gemisch und fehlt bei anderen Systemen; siehe auch J. BJERRUM, Metal Amine Formation in Aqueous Solution (Kopenhagen 1941); G. SCHWARZENBACH, Angew. Chem. 62, 218 (1950).

### Note on the Preparation of Radioactive Hydrocyanic Acid

In order to synthesize L- and D-alanine-1-C<sup>14</sup>, with  $BaC^*O_3$  as the starting material, we followed the procedure given by LOFTFIELD<sup>1</sup> for the preparation of the required radioactive hydrocyanic acid. However, in spite of repeated attempts, we failed to obtain an equal distribution of the potassium as a mirror on the wall of the tubes. Following the directions of OLYNYK et al.<sup>2</sup>, giving a modification of the original procedure, only slightly better results were obtained.

This difficulty was surmounted by evaporating a solution of potassium in liquid ammonia. We proceeded as follows: Small pieces of potassium were weighed

<sup>1</sup> R. B. LOFTFIELD, Nucleonics 1, 56 (1947); compare R. D. CRAMER and G. B. KISTIAKOWSKY, J. Biol. Chem. 137, 549 (1941).

<sup>2</sup> P. OLYNYK, D. B. CAMP, A. M. GRIFFITH, S. WOISLOWSKI, and R. W. HELMKAMP, J. Org. Chem. 13, 467 (1948).