

Typhusstämme (Vi-Bhatnagar und den bei uns isolierten Stamm Z 47), einen etwas weniger virulenten Paratyphus-C-Stamm (Hirschfeld) und zwei für den Menschen schwach pathogene Stämme (*S. gallinarum* und *S. balle-
lerup*). Die Lipide wurden den Bakterien durch ein früher beschriebenes Verfahren¹ entzogen und die Phosphatide durch Fällen mit Azeton bestimmt. Die Ergebnisse, in Prozent auf Trockensubstanz berechnet, sind in der folgenden Tabelle geschildert:

Stamm	Z 47	Vi-Bhatnagar	Hirschfeld	<i>S. gallinarum</i>	<i>S. balle- rup</i>
Virulenz	+++	+++	++	+	+ -
% azetonlöslicher Lipide	5,01	1,29	2,85	9,48	1,01
% Phosphatide	0,14	0,21	0,81	0,57	1,07
% Gesamtlipide	5,15	1,50	3,66	10,05	2,08

In bezug auf die Neutrallipide könnte man aus diesen Ergebnissen keinen Zusammenhang mit Virulenz feststellen, was aber die Phosphatide anbetrifft, kann man ein deutliches Absinken mit dem Steigen der Virulenz beobachten. Nur bei *S. gallinarum* ist der Phosphatidgehalt etwas geringer. Deren Lipide unterscheiden sich überhaupt von den Lipiden anderer Typhusbakterien, worüber wir an einer anderen Stelle berichten werden.

Es muss hier hervorgehoben werden, dass unsere Befunde im Gegensatz mit den Tatsachen, die für säurefeste Bakterien bekannt sind, stehen, und mit der Virulenz möglicherweise nichts Gemeinschaftliches haben und vielleicht nur speziesbedingt sein könnten. SEIBERT, LONG und MORELEY², MARTIN³, und ASSELINEAU⁴ fanden, dass virulente Stämme von *M. tuberculosis* bedeutend mehr Lipide enthalten als nichtvirulente Stämme. Diese Unterschiede beziehen sich auf die mit Chloroform extrahierten Lipide, die als Hauptbestandteil Mycolsäure enthalten. Auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen kann man annehmen, dass in den azeton-äther-alkohol- und chloroformlöslichen Lipiden von Typhusbakterien derartige Lipide nicht vorhanden sind. Die Virulenz müsste hier durch andersartig gestaltete Faktoren bedingt sein.

Es kann möglich sein, dass auch die komplex gebundenen Lipide eine Rolle bei der Virulenz von Typhusbakterien spielen. BOIVIN und MESROBEANU⁵ fanden, dass die O- und Vi-Antigene eine bedeutende Menge komplex gebundener Fettsäuren enthalten, über deren Natur noch nichts Näheres bekannt ist. Wir isolierten unlängst aus den komplex gebundenen Lipiden eines stark virulenten Stammes eine Fraktion flüssiger Fettsäuren, deren Neutralisationsäquivalent auf das Vorhandensein hochmolekularer Fettsäuren schliessen lässt und deren biologische Wirkung ebenfalls geprüft werden müsste.

S. ČMELIK

Zentrales Hygienisches Institut der Universität Zagreb, Jugoslawien, den 18. April 1954.

¹ S. ČMELIK, Z. physiol. Chem. 290, 146 (1952); 293, 222 (1953).
² F. B. SEIBERT, E. R. LONG und N. MORLEY, J. infect. Dis. 53, 175 (1933).
³ G. J. MARTIN, J. Amer. Chem. Soc. 60, 768 (1938).
⁴ J. ASSELINEAU, Progrès Explor. Tuberc. 5, 20 (1952).
⁵ A. BOIVIN und L. MESROBEANU, C. r. Acad. Sci. 206, 1416 (1938); C. r. Soc. Biol. 128, 5, 9 (1938).

Summary

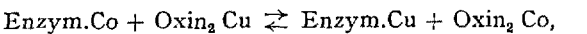
Researches on lipids from various strains of the *Salmonella* group showed that in the content of neutral lipids there is no difference between virulent and not virulent strains. Virulent strains contain by far less phosphatides than not virulent or weakly virulent strains.

Komplex-Stabilität und tuberkulostatische Aktivität einiger 8-Oxychinolinderivate^{1,2}

ERLENMEYER, BÄUMLER und ROTH³ haben kürzlich eine Arbeitshypothese über den Zusammenhang zwischen Komplexbildungsvermögen und tuberkulostatischer Aktivität veröffentlicht. Wir sind auf Grund unabhängiger Versuche auf ähnliche Ergebnisse gekommen.

Wir vermuteten, dass das 8-Oxychinolin und isostere Verbindungen ihre Wirkung durch kompetitiven Antagonismus entfalten. Sie vermögen als Cu-oxinat die Co-prosthetische Gruppe eines Enzymsystemes der Mycobakterien zu stören und so das Co auszutauschen.

Die hypothetische Reaktion ist



deren Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{[\text{Enzym. Cu}] \cdot [\text{Oxin}_2 \text{ Co}]}{[\text{Enzym. Co}] \cdot [\text{Oxin}_2 \text{ Cu}]}$$

Setzen wir nun die Stabilitätskonstanten der einzelnen Reaktionsteilnehmer ein und beachten, dass bei jeder Oxinverbindung dasselbe Enzymsystem angegriffen wird (und so das Verhältnis der Stabilitätskonstanten auch konstant bleibt), so gelangen wir zu der Gleichung

$$K = k \frac{K_{\text{Oxin}_2 \text{ Co}}}{K_{\text{Oxin}_2 \text{ Cu}}}$$

Die Auswahl der zu untersuchenden Verbindungen (präparative Einzelheiten siehe²) geschah teils messtechnisch bedingt, teils so, dass ein möglichst grosser Bereich tuberkulostatischer Aktivität gefasst wurde.

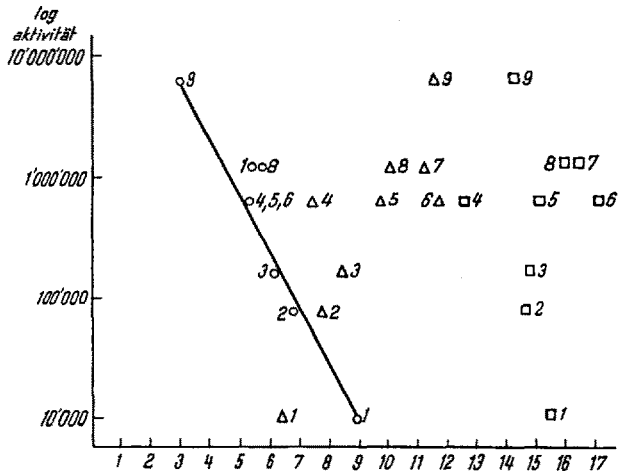
Wir bestimmten die Stabilität der Cu⁺⁺-Komplexe polarographisch, die der Co⁺⁺⁺-Komplexe spektrophotometrisch. Wir vermuten nämlich auf Grund der Untersuchungen von WARBURG⁴, dass in den Lebensvorgängen das stärker zur Komplexbildung befähigte Co⁺⁺⁺-Ion teilnimmt. Wir haben die Stabilität der Cu⁺⁺-Komplexe mit einem Polarographen, Typ Radiometer PO 3e, in 0,1 M KNO₃ gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst. Es ist interessant, zu bemerken, dass amino- und karboxylsubstituierte 8-Oxychinolin-Derivate keine Halbwellenpotential-Verschiebung verursachen; das steht im Einklang mit ihrer sehr geringen in-vitro-Aktivität.

¹ Vorgetragen an der Organisch-Chemischen Konferenz des Vereines ungarischer Chemiker, 27. September 1953.
² III. Mitteilung: Acta chim. Hungarica (im Druck).
³ H. ERLENMEYER, J. BÄUMLER und W. ROTH, Helv. chim. Acta 36, 941 (1953).
⁴ O. WARBURG, Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten (Berlin 1946).

Nr.	Verbindung	$K_{Cu} = 10^n$	$K_{Co} = 10^m$	$K_{Co}/K_{Cu} = 10^{-x}$	In-vitro-tuberkulo- statische Hemm- konzentration
1	5,7-Dijod-8-oxychinolin	15,4	6,5	8,9	Mol/10 000
2	5-Oxychinoxalin	14,6	7,8	6,8	Mol/80 000
3	5,7-Diallyl-8-oxychinolin	14,7	8,5	6,2	Mol/160 000
4	8-Oxychinolin	12,7	7,4	5,3	Mol/640 000
5	8-Oxychinolin-7-karbonsäureäthylester	15,1	9,8	5,3	Mol/640 000
6	8-Oxychinolin-7-karbonsäurehydrazid	17,1	11,8	5,3	Mol/640 000
7	7-Allyl-8-oxychinolin	16,4	11,1	5,3	Mol/1 280 000
8	5-Methyl-8-oxychinolin	16,2	10,2	5,7	Mol/1 280 000
9	Isonikotinsäurehydrazid	14,3	11,3	3,0	Mol/6 400 000

Die Konstante für den Cu-Oxin-Komplex fällt mit dem K_1 -Wert von ALBERT *et al.*¹ zusammen. Wir müssen aber vermuten, dass unsere Konstante einen $K_1 \cdot K_2$ -Wert darstellt, da die polarographische Methode unmittelbar diese liefert. Die Dissoziation des Cu-Oxin-Komplexes verläuft höchstwahrscheinlich nicht in 2 Stufen, sondern bloss in einer, da eine zweite Welle im Polarogramm nicht nachweisbar ist. Dass die Diskrepanz mit den Messungen von ALBERT *et al.* nicht messtechnisch bedingt ist, zeigt, dass unser mit der selben Methode gemessener Isonikotinyldhydrazid-Cu-Komplexwert in sehr guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ERLMEYER *et al.* steht.

Die Co^{+++} -Komplexstabilität konnte polarographisch nicht bestimmt werden, da das Co^{+++} -Ion nur in Gegenwart von Komplexbildnern stabil ist. Wir waren so gezwungen, die Stabilitäten spektrophotometrisch mit der Methode P. JOB² zu bestimmen.



Die Ergebnisse, welche aus der Tabelle und seiner graphischen Darstellung ersichtlich sind, zeigen, dass die Stabilität der Cu^{++} - oder Co^{+++} -Komplexe als Funktion der tuberkulostatischen Aktivität in sich keine Regelmässigkeit aufzeigt.

Wenn wir aber die Funktion $K_{Co^{+++}}/K_{Cu^{++}}$ darstellen, so sehen wir, dass das Steigen dieses Wertes von $10^{-8,9}$ bis 10^{-3} mit dem Steigen der in-vitro-Aktivität³ von Mol/10 000 bis Mol/6 400 000 verbunden ist. Die Er-

gebnisse der Messungen bestätigen somit unsere Hypothese und unterstützen experimentell auch die feineren Vorstellungen von ERLMEYER und Mitarbeitern. Ob die Gültigkeit dieser Hypothese auch für andere Komplexbildner-Typen als 8-Oxychinolin besteht, bleibt dahingestellt.

MIKLÓS VAJDA und TAMÁS NÓGRÁDI

Organisch-Chemisches Institut der L. Eötvös Universität, Budapest, und Forschungsinstitut für Pharmazeutische Industrie, Budapest, den 7. November 1953.

Summary

Based on polarographic viz. spectrophotometric determinations of the stabilities of several Cu^{++} - and Co^{+++} hydroxyquinolin complexes it has been shown that a correlation exists between the quotient of complex-stabilities $K_{Co^{+++}}/K_{Cu^{++}}$ and antitubercular activity (*cf.* table and graph). This supports the hypothesis that the 8-hydroxyquinolin derivatives and analogues act by competitive antagonism; the Cu^{++} -hydroxyquinolates are able to replace Co in a prosthetic group of Mycobacterium-enzyme with Cu.

Purification de la pénicillinase de *Bacillus cereus*

La pénicillinase, enzyme adaptatif produit par certaines bactéries, inactive les pénicillines¹ en hydrolysant leur liaison β lactamique. La préparation de cet enzyme a été entreprise par divers investigateurs, à partir de la pénicillinase extra-cellulaire produite par des micro-organismes aérobies (*B. subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*)².

Sa purification partielle fut obtenue par application de méthodes diverses:

- concentration par dialyse de deux jours, à froid³,
- adsorption sur Filter Cel, puis élution en milieu ammoniacal⁴,
- précipitations isoélectriques, et relargage par le sulfate d'ammonium⁵.

¹ E. P. ABRAHAM, *The Enzymes*, Vol. I, part. 2, chap. 37 (Academic Press Inc., New-York 19..), p. 1170.

² J. UNGAR, *Nature* 154, 236 (1944). – E. S. DUTHIE, *J. Gen. physiol.* 1, 370 (1947).

³ R. G. Benedict, W. H. SCHMIDT et R. D. COGHILL, *Arch. Biochem.* 8, 377 (1945).

⁴ R. D. HOUSEWRIGHT et R. J. HENRY, *J. Biol. Chem.* 167, 553 (1947). – G. A. LEPAGE, J. F. MORGAN et M. E. CAMPBELL, *J. Biol. Chem.* 166, 465 (1946).

⁵ J. F. MORGAN et M. E. CAMPBELL, *J. Biol. Chem.* 169, 377 (1947).

¹ A. ALBERT, M. J. GIBSON, S. D. RUBBO, *Brit. J. exp. Pathol.* 31, 425 (1950), und 34, 119 (1953).

² P. JOB, *Ann. Chim.* 9, 113 (1928).

³ Die in-vitro-Aktivität wurde auf dem $H_{37}Rv$ -Stamm in Duboschem Nährmedium durch das Mikrobiologische Institut der Universität Szeged ermittelt, wofür wir Herrn Prof. Dr. G. IVÁNOVICS und Herrn Dr. I. KOZKA auch an dieser Stelle Dank sagen.