

Kupfersalz: Das analog wie oben bereitete rotgefärbte Kupferkomplexsalz des 8-Oxychinoxalins wurde 10 Stunden bei 20° im Hochvakuum getrocknet (kein Gewichtsverlust).

7,294 mg Subst. gaben 14,38 mg CO₂, 2,00 mg H₂O und 5,11 mg Rückstand

C₁₆H₁₀O₂N₄Cu Ber. C 54,31 H 2,85 Cu 17,97%
 Gef. „ 53,80 „ 3,07 „ 17,64%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung.

Es wurden 4-Oxy-benzthiazol, 1-Oxyphenazin und das noch unbekannte 8-Oxychinoxalin als Oxin-ähnliche Verbindungen hergestellt. Die tuberkulostatische Wirkung dieser Stoffe und die Beeinflussung dieser Aktivität durch Cu⁺⁺ wurden ermittelt.

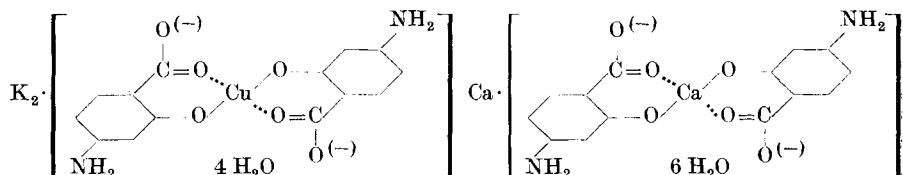
Anstalt für anorganische Chemie
 und Hygienisches Institut der Universität Basel.

48. Über die Eigenschaften einiger Metallkomplexe der p-Aminosalicylsäure

von W. Roth, F. Zuber, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

(23. XII. 50.)

Von der p-Aminosalicylsäure (PAS) war auf Grund der Struktur zu erwarten, dass sie ähnlich wie Salicylsäure Cu⁺⁺ und andere Ionen komplex zu binden vermag. Wir konnten solche Koordinationsverbindungen von der Formel



auch präparativ gewinnen.

Das Kupfersalz der PAS bereiteten wir aus dem Natriumsalz der PAS durch Umsetzung mit Kupfersulfat¹⁾. Mit Kaliumhydroxyd in Alkohol wurde hieraus das gesuchte Kaliumsalz der komplexen Kupferverbindung der PAS erhalten.

¹⁾ Siehe E. Carl & P. Marquardt, Z. Naturforschg. **4b**, 280 (1949).

Das Calciumsalz der Calcium-Komplexverbindung der PAS erhielten wir durch Umsetzung des Calciumsalzes der PAS mit Calciumhydroxyd.

Da es im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen über die Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirkung von der Gegenwart von Cu^{++} von Interesse war, zu erfahren, ob und in welchem Umfang sich die Aktivität der PAS und des Cu enthaltenden Komplexsalzes durch die Gegenwart von Cu^{++} beeinflussen lässt, haben wir eine Reihe von Prüfungen¹⁾ durchgeführt, deren Ergebnisse aus der Tabelle zu ersehen sind.

Cu^{++}	Verbindung	Total hemmende Grenzkonz. mol/l	
		Lockemann-Nährlösung	Kirchner-Nährlösung
—	PAS	m/50 000	m/40 000
m/5000	PAS	m/50 000	m/500 000
—	$\text{K}_2[\text{Cu}(\text{PAS})_2]^{-2}$	m/50 000	m/50 000
m/1000	$\text{K}_2[\text{Cu}(\text{PAS})_2]^{-2}$	m/50 000	m/500 000

In Tbc-Kulturen, die in einer *Lockemann*-Nährlösung an der Oberfläche wachsen, ist also keine ausgeprägte Verstärkung der Wirkung durch Cu^{++} zu beobachten. Hingegen nimmt die tuberkulostatische Wirkung sowohl der PAS als auch des Cu-Komplexes der PAS in Gegenwart von Cu^{++} in serumhaltigem Milieu erheblich zu.

Bei einer Diskussion, ob die Wirkung des PAS nur mit der Komplexbildungsfähigkeit dieser Verbindung in Zusammenhang zu bringen ist, ist zu bedenken, dass auch die isostere 4-Amino-2-jodbenzoesäure, für die keine vergleichbare Komplexbildung anzunehmen ist, tuberkulostatisch wirksam ist²⁾. Möglicherweise liegt zwar der Wirkung dieser Verbindung ein anderer Mechanismus zugrunde. Aber auch die deutliche und strukturspezifisch antagonistische Wirkung, die PAB³⁾ und Salicylsäure⁴⁾ gegenüber der durch PAS bewirkten Wachstumshemmung zeigen, lässt sich nicht einfach mit einer solchen Annahme vereinbaren. Eine Deutungsmöglichkeit bietet die Vorstellung, dass der Stoffwechsel der Mikroben durch Cu^{++} gesteigert wird, womit auch eine vermehrte Aufnahme der Wirkstoffe verbunden sein kann. Neben der anderen Annahme, dass der Metallkomplex ein erhöhtes Eindringungsvermögen aufweist, ist auch eine dritte Möglichkeit zu

¹⁾ Erwähnt sei die Beobachtung von *G. Domagk*, *Am. Rev. Tub.* **61**, 8 (1950), wonach die Wirkung der PAS in in-vitro-Versuchen verstärkt wird durch die Gegenwart von Ca-Salzen.

²⁾ *B. Zetterberg*, *Acta Pathol. et Microbiol. Scand. Suppl.* **LXXXII** (1949); siehe auch *K. A. Jensen & J. Ploug*, *Acta Chem. Scand.* **3**, 13 (1949); siehe auch *J. Lehmann*, Hinweis in *Jensen & Ploug*, loc. cit.

³⁾ *G. P. Youmans, G. W. Raleigh & A. W. Youmans*, *J. Bact.* **54**, 409 (1947); *C. L. Goodacre, B. W. Mitchell & D. E. Seymour*, *Quart. J. Pharmacy Pharmacol.* **21**, 301 (1948); *J. Lehmann*, *Exper.* **5**, 365 (1949); *H. Hurni*, *Schweiz. Z. Path. u. Bakt.* **12**, 282 (1949).

⁴⁾ *G. Ivanovics*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **70**, 462 (1949); vgl. auch *J. Lehmann*, loc. cit.

überprüfen, nämlich, dass durch Cu^{++} und andere Metallionen die Permeabilitätsverhältnisse der äusseren Schichten der Mikroben geändert werden. So ist bei den Tuberkelbazillen in der Grenzschicht eine grössere Menge von Mykolsäure (bzw. Mykolsäure-ester) vorhanden¹⁾, von der anzunehmen ist, dass sie auf Grund ihrer β -Oxycarbonsäurestruktur²⁾ zur Bildung von Metallkomplexen befähigt ist. Die „Struktur“ der Grenzschicht würde alsdann durch die Bildung von Mykolsäure- Cu^{++} -Komplexverbindungen erheblich geändert. Erst weitere Untersuchungen können zur Lösung dieser Probleme führen.

Experimenteller Teil.

Kupfer(II)-Salz der p-Aminosalicylsäure. 9 g (etwas mehr als 0,05 Mol) Natrium-p-aminosalicylat wurden in 50 cm³ Wasser gelöst und mit der Lösung von 65 g Kupfersulfat in 150 cm³ Wasser versetzt. Grün-schwarzes Kupfer-p-aminosalicylat kristallisierte sofort aus. Ausbeute fast quantitativ. Das Salz ist schwer löslich in Wasser, löslich in verdünnter Salzsäure und Ammoniak.

Zur Analyse wurde 12 Stunden bei 130° im Hochvakuum getrocknet; Gewichtsverlust 3,592 mg pro 14,893 mg Subst.

4,320 mg Subst. gaben 7,23 mg CO_2 und 1,38 mg H_2O

6,440 mg Subst. gaben 0,411 cm³ N_2 (21°, 735 mm)

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cu}$ Ber. C 45,71 H 3,29 N 7,62%

Gef. „ 45,70 „ 3,85 „ 7,17%

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cu}, 6\text{H}_2\text{O}$ Ber. H_2O 22,9 Gef. H_2O 24,2%

Kalium-Kupfer(II)-p-aminosalicylat. 0,5 g trockenes Kupfer-p-aminosalicylat wurden mit der Lösung von 0,35 g Kaliumhydroxyd in möglichst wenig Alkohol gemischt³⁾. Die Farbe schlug sofort nach blassgrün um. Die Körnchen des Kupfersalzes wurden mit der alkoholischen Lösung zu einer feinen Suspension verrieben. Das entstandene Kalium-Kupfer-p-aminosalicylat wurde abfiltriert und dreimal mit Alkohol und Äther gewaschen. Man erhält so ein blassgrünes Pulver, leicht löslich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion.

Ein luftgetrocknetes Präparat wurde analysiert. Die Analyse deutet auf die Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2\text{CuK}_2, 4\text{H}_2\text{O}$.

4,609 mg Subst. gaben 5,43 mg CO_2 und 1,44 mg H_2O

4,810 mg Subst. gaben 0,253 cm³ N_2 (20°, 746 mm)

0,1420 g Subst. gaben 0,0174 g Cu (elektrolytisch) und 0,0512 g K_2SO_4

7,165 mg Subst. verloren im Hochvakuum bei 130° 1,045 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2\text{CuK}_2, 4\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 32,58 H 3,52 N 5,43 Cu 12,32 K 15,15 H_2O 13,96%
Gef. „ 32,15 „ 3,50 „ 6,02 „ 12,18 „ 16,08 „ 14,59%

Calcium-Salz der p-Aminosalicylsäure. Äquivalente Mengen PAS und CaCO_3 wurden in dest. Wasser aufgeschlämmt und 4 Stunden gerührt. Es trat sofort CO_2 -Entwicklung ein. Nach Beendigung der Reaktion wurde filtriert und das leicht gelbgefärbte Filtrat im Vakuum bei 30–40° Badtemperatur eingengt. Das schwach gelbgefärbte Calciumsalz kristallisierte nach einigem Stehen aus. Ausbeute fast quantitativ.

Das Calcium-p-aminosalicylat ist in Wasser und Alkohol gut löslich.

Zur Analyse wurde eine 6 Stunden bei 90° im Vakuum getrocknete Probe in Wasser gelöst, das Calcium als Oxalat gefällt und letzteres mit Kaliumpermanganat titriert.

0,0419 g Subst. verbrauchten 2,40 cm³ 0,1-n. KMnO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{N}_2\text{Ca}$ Ber. Ca 11,6% Gef. Ca 11,6%

¹⁾ Siehe zum Beispiel *R. J. Anderson*, Fortschr. d. Chemie organ. Naturstoffe **3**, 145 (1939).

²⁾ *J. Asselineau*, C. r. **230**, 1620 (1950); *J. Asselineau & E. Lederer*, Nature **166**, 782 (1950).

³⁾ Über das entsprechende Salz der Salicylsäure siehe *S. U. Pickering*, Soc. **101**, 187 (1912).

$\text{Ca}[\text{Ca}(\text{PAS})_2]^{-2}$, 6 H_2O . Versetzt man eine wässrige Calcium-p-amino-salicylat-Lösung mit einer äquivalenten Menge frisch bereiteter Calciumhydroxyd-Aufschlämmung, so tritt gewöhnlich zunächst Lösung des Calciumhydroxyds ein. Nach einigen Sekunden fällt jedoch das in Wasser sehr schwer lösliche Calciumsalz des Calciumkomplexes der p-Aminosalicylsäure aus.

Analysenwerte der lufttrockenen Substanz:

5,483 mg Subst. gaben 6,85 mg CO_2 und 2,33 mg H_2O
 3,522 mg Subst. gaben 0,180 cm^3 N_2 (23°, 735 mm)
 8,751 mg Subst. verloren bei 130° im Hochvakuum 1,880 mg H_2O
 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2\text{Ca}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ Ber. C 34,10 H 4,75 N 5,72 H_2O 22,02%
 Gef. „ 34,28 „ 4,52 „ 5,72 „ 22,15%

Analysenwerte nach Trocknen im Vakuum bei 60°:

4,411 mg Subst. gaben 0,301 cm^3 N_2 (26°, 738 mm)
 12,89 mg Subst. gaben 8,97 mg CaSO_4
 0,0835 g Subst. verbrauchten 8,80 cm^3 0,1011-n. KMnO_4
 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2\text{Ca}_2$ Ber. N 7,23 Ca 20,96% Gef. N 7,57 Ca 20,49; 20,96%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung.

Von der p-Aminosalicylsäure konnten kristallisierte Komplexsalze mit Cu^{++} und Ca^{++} erhalten werden. Es wurde die tuberkulostatische Aktivität des Cu-haltigen Komplexsalzes an sich und in Gegenwart von überschüssigem Cu^{++} ermittelt.

Anstalt für anorganische Chemie
 und Hygienisches Institut der Universität Basel.

49. Un dosage polarographique indirect de l'ion potassium dans le sérum sanguin

par D. Monnier, Z. Besso et P. E. Wenger.

(29 XII 50.)

Dans un article précédent¹⁾, nous avons décrit une méthode de dosage du potassium au moyen de la dipicrylamine (hexanitrodiphénylamine). Ce réactif forme avec le potassium un composé peu soluble. La méthode préconisée convient particulièrement bien au dosage de cet élément dans le sang. En effet, la dipicrylamine est aisément réduite au polarographe. On obtient des courbes bien dessinées et reproductibles, dont la hauteur est proportionnelle à la concentration. De plus, la méthode présente une bonne sélectivité par le fait

¹⁾ Comptes rendus des journées internationales d'analyses et des essais, Paris 1950 (sous presse).