

RÉSUMÉ.

Nous avons étudié les graines d'une variété locale de *Strophanthus*, dont l'identité botanique n'est pas encore établie définitivement et que nous désignerons provisoirement sous le nom de *Strophanthus spec. var. sarmentogenifera* N° MPD 50. Les extraits de ces graines ont donné sous l'effet de leurs ferments hydrosolubles, un mélange d'hétérosides dont nous avons pu isoler 3 substances avec les rendements suivants: 1° 0,364 % de sarmentocymarine; 2° 0,123 % d'une substance répondant à la formule $C_{30}H_{46}O_9$ et possédant un groupe méthoxy; il s'agit probablement d'un nouvel hétéroside que nous appellerons provisoirement substance N° 799; 3° 0,42 % de cristaux, désignés provisoirement comme cristallisé N° 804. Il s'agit d'un mélange composé en grande partie de sarmentoside A puisque par acétylation de ce cristallisé nous avons obtenu environ 30 % d'acétate de sarmentoside A. Nous n'avons pas trouvé de sarvéroside.

Cette variété de *Strophanthus* constitue pour le moment la meilleure source de sarmentocymarine de sorte qu'il serait désirable d'en entreprendre la culture après sélection appropriée. Les graines ayant fait l'objet de ces recherches n'étaient capables de germer que dans la proportion de 50 %. 30 % de ces graines n'étaient pas mûres. Les graines bien mûres auraient peut-être donné de meilleurs résultats encore.

Institut de pharmacie de l'Université, Bâle.

47. Über die tuberkulostatische Wirkung einiger Oxin-ähnlicher Verbindungen

von E. Sorkin und W. Roth.

(23. XII. 50.)

Einer Reihe von Beobachtungen ist zu entnehmen, dass Metallionen für die bakteriostatische Wirkung einiger Substanzen, die als Komplexbildner bekannt sind, von Bedeutung sind¹⁾²⁾.

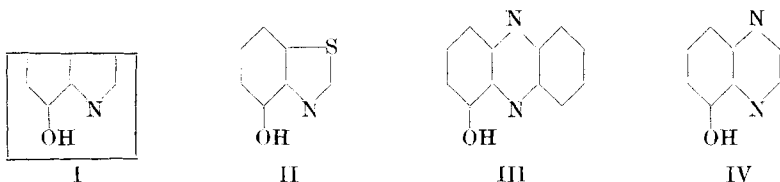
Im Verlauf von Arbeiten, in denen wir versuchten, Einblicke in diese Zusammenhänge zu gewinnen, haben wir vor einiger Zeit ermitteln können, dass die Aktivität des stark tuberkulostatisch wirksamen 8-Oxychinolins durch Cu^{++} erheblich verstärkt wird¹⁾.

¹⁾ E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, Exper. 7, 64 (1951).

²⁾ G. A. Zentmyer, Science 100, 294 (1944); A. Albert, S. D. Rubbo, B. J. Goldacre & C. G. Balfour, Brit. J. exp. Pathol. 28, 69 (1947); A. Albert & D. Magrath, Biochem. J. 41, 534 (1947); A. Albert & W. S. Gledhill, Biochem. J. 41, 509 (1947); E. Carl & P. Marquardt, Z. Naturforsch. 4b, 280 (1949); K. Liebermeister, Z. Naturforsch. 5b, 79, 254 (1950); Dtsch. med. Wschr. 75, 621 (1950); E. Schraufstätter, Z. Naturforsch. 5b, 190 (1950); L. Heilmeyer, Klin. Wschr. 26, 649 (1948); F. S. H. Curd & F. L. Rose, Nature 158, 707 (1946); R. Pratt & J. Dufrenoy, J. Bact. 55, 75, 727 (1948); L. A. Binswanger, H. Erlenmeyer, E. Sorkin & E. Suter, Helv. 31, 1975 (1948); u. a.

Während Oxin Tbc-Kulturen in *Lockemann*-Nährlösung ungefähr in einer Konzentration von m/50000 total hemmt, zeigt in Gegenwart von m/5000 Cu⁺⁺ bereits eine Konzentration von m/400000 Oxin die gleiche Wirkung. Ganz ähnlich nimmt die bakteriostatische Aktivität des Oxins in Gegenwart von Cu⁺⁺ gegenüber Kulturen von *Staphylococcus aureus* zu. Inzwischen ist uns die interessante und umfangreiche Arbeit von *S. D. Rubbo, A. Albert & M. I. Gibson*¹⁾ bekannt geworden, in der über gleichartige Beobachtungen an *Staphylococcus aureus* berichtet wird, und die uns veranlasst, weitere von uns in diesem Zusammenhang durchgeführte Versuche mitzuteilen.

Von besonderem Interesse war es für uns, zu erfahren, inwieweit diese für Oxin ermittelten Zusammenhänge sich auch bei anderen Oxin-ähnlichen Verbindungen nachweisen lassen. Wir haben für solche Untersuchungen eine Anzahl weiterer Verbindungen, die das für Oxin charakteristische Profil I



aufweisen, hergestellt. Neben dem bereits bekannten 4-Oxy-benzthiazol (II)²⁾ und 1-Oxy-phenazin (III)³⁾ wurde das 8-Oxy-chinoxalin (IV) neu hergestellt. Wir erhielten diese Verbindung durch Kondensation von 2,3-Diaminophenol mit Glyoxal-hydrogensulfit.

Die tuberkulostatische Aktivität dieser Verbindungen und ihre Beeinflussung durch Cu⁺⁺ geht aus der Tabelle hervor.

Cu ⁺⁺	Verbindung	Total hemmende Grenzkonz. mol/l	
		<i>Lockemann-Nährlösung</i>	<i>Kirchner-Nährlösung</i>
— m/5000	8-Oxychinoxalin	m/1000	m/5000
	8-Oxychinoxalin	m/200000	m/200000
— m/5000	1-Oxyphenazin ⁴⁾	m/1000	m/5000
	1-Oxyphenazin	m/20000	m/20000
— m/5000	4-Oxybenzthiazol	> m/1000	> m/1000
	4-Oxybenzthiazol	m/2000	m/2000

Es zeigt sich, dass auch Verbindungen, die in einem normalen *Lockemann- & Kirchner*-Kulturmilieu keine sehr ausgeprägte Aktivi-

¹⁾ Brit. J. exp. Pathol. **31**, 425 (1950).

²⁾ *H. Erlenmeyer, H. Überwasser & H. M. Weber*, Helv. **21**, 709 (1938); *H. Erlenmeyer & H. Überwasser*, Helv. **21**, 1695 (1938); *H. Erlenmeyer & E. Schmid*, Helv. **24**, 1159 (1941); *H. Erlenmeyer & H. Überwasser*, Helv. **25**, 515 (1942); siehe auch *L. A. Binswanger* u.a., loc. cit.

³⁾ Org. Synth. Vol. **26**, 86 (1946).

⁴⁾ Siehe *L. Birkofer & A. Birkofer*, Naturwiss. **36**, 92 (1949).

tät besitzen, in Gegenwart von Cu^{++} stark tuberkulostatisch wirksam werden.

Die Deutung dieser Phänomene auf Grund des bisher vorliegenden Materials ist nicht ganz einfach.

Beim Oxin, das nach *Rubbo, Albert & Gibson*¹⁾ bei *Staphylococcus aureus* ohne die Gegenwart von Fe^{++} bzw. Cu^{++} unwirksam ist, und vielleicht ebenso bei unseren Oxin-ähnlichen Verbindungen kann man annehmen, dass durch die Komplexbildung eine Art Schlepperwirkung zustandekommt, wodurch sowohl die Cu^{++} -Konzentration als auch die Konzentration des Oxins in den Bakterien erhöht wird gegenüber den Werten, die mit Oxin-freien einerseits, bzw. Cu^{++} -freien Nährlösungen andererseits im Gleichgewicht stehen. Erwähnt werden muss, dass nach den Untersuchungen von *Rubbo, Albert & Gibson*¹⁾ bei *Staphylococcus aureus* Co^{++} die durch Cu^{++} und Fe^{++} oder Fe^{+++} verstärkte Wirkung des Oxins aufheben.

Experimenteller Teil²⁾.

2,3-Diaminophenol³⁾. 2,8 g 2-Amino-3-nitrophenol⁴⁾ wurden in Feinsprit gelöst und in Gegenwart von Pd-Tierkohle bei 20° hydriert. Die aus Alkohol erhaltenen gelbgefärbten Kristalle des Diamins schmolzen bei 164–165°. Ausbeute 2,1 g.

8-Oxychinoxalin (IV). Eine Lösung von 1,24 g 2,3-Diaminophenol, 5 cm³ 2-n. Essigsäure und 2,5 cm³ 4-n. Natriumacetat-Lösung wurde auf 60° erwärmt und eine auf 60° erwärmte Lösung von 2,98 g Glyoxal-hydrogensulfit in 15 cm³ Wasser gegossen. Nach 1stündigem Rühren bei 60° wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und erschöpfend mit Benzol extrahiert. Aus der mit wenig Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockneten benzolischen Lösung wurden nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 900 mg (= 63% d. Th.) 8-Oxychinoxalin vom Smp. 96–98° erhalten. Die Verbindung wurde durch wiederholte Sublimation im Hochvakuum bei 60° Badtemperatur gereinigt. Die gelbgefärbte analysenreine Substanz schmilzt bei 102–103°.

3,973 mg Subst. gaben 9,613 mg CO_2 und 1,54 mg H_2O

2,132 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N_2 (22°, 735 mm)

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ON}_2$ Ber. C 65,75 H 4,10 N 19,18%

Gef. „ 66,03 „ 4,36 „ 19,32%

Acetat: Das durch Behandeln während 30 Minuten in der Wärme mit Acetanhydrid aus der obigen Verbindung erhaltene Acetat schmolz nach Hochvakuumsublimation bei 106,5–108°. Die Mischprobe mit dem bei 102–103° schmelzenden 8-Oxychinoxalin zeigte eine starke Schmelzpunktsdepression.

4,499 mg Subst. gaben 10,53 mg CO_2 und 1,78 mg H_2O

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 63,83 H 4,42% Gef. C 63,87 H 4,42%

Zinksalz: Die alkoholische Lösung von 8-Oxychinoxalin wurde in geringem Überschuss einer Zn^{++} -Lösung bei pH = 4 zugesetzt. Nach ca. 30 Sekunden (beim Wärmen sofort) fällt das intensiv gelb gefärbte Zink-8-oxychinoxalinat aus. Ausbeute 90% d. Th. Die mit Wasser, Alkohol und Äther sorgfältig gewaschenen Kristalle wurden 2 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet. (Kein Gewichtsverlust.)

4,822 mg Subst. gaben 9,52 mg CO_2 und 1,35 mg H_2O

4,900 mg Subst. gaben 0,658 cm³ N_2 (23°, 737 mm)

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4\text{Zn}$ Ber. C 54,03 H 2,83 N 15,75%

Gef. „ 53,88 „ 3,13 „ 15,02%

¹⁾ Loc. cit.

²⁾ Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

³⁾ Siehe zum Beispiel *H. Hillemann*, B. 71, 46 (1938).

⁴⁾ Bereitet aus o-Aminophenol über das O,N-Diacetylderivat durch Nitrierung, Verseifung und Trennung des nitrierten isomeren Gemisches; siehe auch *H. Hillemann*, loc. cit.

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.

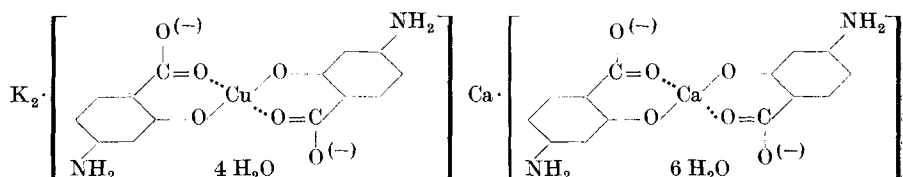
Anstalt für anorganische Chemie
 und Hygienisches Institut der Universität Basel.

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).