

Sie deuten aber an, dass OxCu^+ ein weiteres Ox^- addiert und glauben, dass für das biologische Geschehen auch diese 2. Reaktionsstufe von Bedeutung sei. $\text{pK}_{\text{gesamt}}$ wird dann nach ihrer Abschätzung – 23,4, wobei

$$K_{\text{ges.}} = \frac{[\text{Ox}_2\text{Cu}]}{[\text{Ox}^-]^2[\text{Cu}^{+2}]} \quad (5)$$

Unter Berücksichtigung des Gleichgewichts (6)¹⁾

$$K_{2, \text{Ox}} = \frac{[\text{H}^+][\text{Ox}^-]}{[\text{HOx}]} = 2,86 \cdot 10^{-11} \quad (6)$$

berechneten wir für das $\text{pH} = 4,3$ ein diesen Konstanten K und K_{ges} entsprechendes $K' = 0,91 \cdot 10^6$ bzw. $0,82 \cdot 10^{11}$.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Stabilitätskonstante des Cu-Komplexes von Isonicotinsäurehydrazid in der Grössenordnung mit derjenigen des aus Oxin und Cu^{2+} in wässriger Lösung sich bildenden Komplexes OxCu^+ zu vergleichen ist.

Sämtliche pH-Messungen wurden mit dem „Beckman-Glaselectrode-pH-Meter Model G“ bei 21° ausgeführt. Die Absorptionsmessungen wurden mit dem „Coleman Universal-Spectrophotometer Model 14“ vorgenommen.

Wir danken Herrn Dr. *Max Blumer* für anregende Diskussionen.

SUMMARY.

The stability constant of the complex of isonicotinic acid hydrazide with Cu^{2+} has been determined by a spectrophotometric method. It is found to be in the range of the copper-oxine-constant.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

4. Über Kupferkomplexe von Säureamiden und anderen Verbindungen.

Metallionen und biologische Wirkung, 12. Mitteilung²⁾

von **H. v. Hahn, J. Bäumler, W. Roth** und **H. Erlenmeyer**.

(12. XI. 52.)

Die Beobachtung, dass einerseits aus der Reihe der Oxin-ähnlichen Verbindungen das 5-Oxychinoxalin *in vitro*³⁾ und auch *in vivo*⁴⁾ erst bei Zusatz von Cu^{2+} tuberkulostatisch wirksam wird, und dass andererseits eine so wirksame Verbindung wie das Isonicotinsäurehydrazid in der tautomeren Form als Säure mit Cu^{2+} einen Kom-

¹⁾ *E. B. Sandell & D. C. Spindler*, Am. Soc. **71**, 3806 (1949).

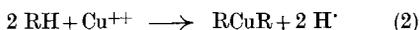
²⁾ 11. Mitteilung *S. Fallab & H. Erlenmeyer*, Helv. **36**, 3 (1953).

³⁾ *E. Sorkin & W. Roth*, Helv. **34**, 427 (1951).

⁴⁾ *E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer*, Helv. **35**, 1736 (1952).

plex zu bilden vermag¹⁾²⁾ und auch in der biologischen Wirkung durch Cu^{++} verstärkt wird, führte zur Frage, wie weit die Fähigkeit zur Ausbildung eines 5-Rings mit Cu^{++} bei anderen ähnlichen Verbindungen vorhanden ist.

Verläuft eine Reaktion im Sinne der Gleichungen (1) bzw. (2),



so ist die Mischung von RH-Lösung und Kupfersulfat deutlich saurer als die einzelnen Komponenten. Durch Ermittlung der pH-Werte der RH-Lösung, der Kupfersulfat-Lösung und der Mischungen konnte auf einfache Weise qualitativ festgestellt werden, welche RH-Verbindungen ein im Sinne der Gleichung (1) bzw. (2) stark nach rechts verschobenes Gleichgewicht zeigen, d. h. als Säuren mit Cu^{++} zu reagieren vermögen (Tab. I)³⁾. In Tab. I sind angeführt die Konzentration der RH-Lösung und die Erhöhung bzw. Erniedrigung der Azidität, ausgedrückt durch die Differenz in den pH-Werten der Mischung und der sauersten Komponente. Die Mischung wird aus der RH-Lösung erhalten durch Zusatz einer äquimolaren Menge von CuSO_4 in Form einer 0,001-m. CuSO_4 -Lösung. Die pH-Werte der Komponenten wurden nach Verdünnen mit Wasser bis zu der in der Verbindung vorliegenden Konzentration ermittelt.

Tabelle I⁴⁾.

	Konzentration	Erhöhung	Erniedrigung
1. Isonicotinsäurehydrazid . . .	$2 \cdot 10^{-3}$	0,6	
2. Pyrazincarbonsäureamid . . .	$1,9 \cdot 10^{-3}$	0,4	
3. Thiazol-4-carbonsäureamid . .	$5 \cdot 10^{-3}$	0,4	
4. Thiazol-2-carbonsäureamid . .	$5 \cdot 10^{-3}$	0,55	
5. Antipyrin-azo-barbitursäure .	$5 \cdot 10^{-5}$	0,8	
6. o-Aminophenol	$9,5 \cdot 10^{-4}$	0,4	
7. m-Aminophenol	$9,1 \cdot 10^{-4}$		0,1

Die aus Isonicotinsäurehydrazid und Cu^{++} sich bildende Verbindung (Tab. I, 1) leitet sich wohl von (I) ab. Die Bildung eines 5-Rings, der an Stelle der CN- in (I) eine CC-Bindung enthält, muss man auf Grund der Messungen auch bei der Entstehung der Kupfersalze des Pyrazincarbonsäureamids⁵⁾ (II) (Tab. I, 2), des Thiazol-4-carbonsäure-

¹⁾ S. Fallab & H. Erlenmeyer, Helv. **36**, 3 (1953).

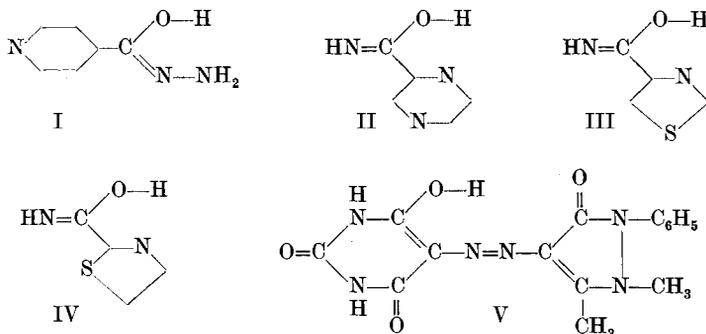
²⁾ E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, loc. cit. S. 1739; S. Fallab & H. Erlenmeyer, Exp. **8**, 298 (1952).

³⁾ Dies auch, wenn noch weitere basische Gruppen in der Verbindung vorhanden sind.

⁴⁾ Die Messungen wurden mit dem Beckman-pH-Meter Modell G ausgeführt.

⁵⁾ S. A. Hall & P. E. Spoerri, Am. Soc. **62**, 664 (1940).

amids¹⁾ (III) (Tab. I, 3), des Thiazol-2-carbonsäureamids²⁾ (IV) (Tab. I, 4) und der Antipyrin-azo-barbitursäure³⁾ (V) (Tab. I, 5) annehmen, und für seine Ausbildung muss man die sauren tautomeren Formen II—V heranziehen.



Es entsprechen diese Verbindungen den von Aminosäuren und Aminosäureamiden bekannt gewordenen kristallisierten Cu-Salzen⁴⁾.

Die diese Ringbildung beherrschenden Faktoren, d. i. der mit der Tautomerisierung⁵⁾ verbundene „Arbeitsaufwand“ und die diesen „Aufwand“ je nachdem nicht kompensierende oder überkompensierende Cu^{..}-Komplexbildungsenergie, sind äusserst strukturempfindlich und im einzelnen nicht aus den klassischen Formeln abzuleiten.

Ohne Tautomerisierung sauer ist das gleichfalls mit Cu^{..} unter Ringbildung reagierende o-Aminophenol. Das schwer lösliche Cu-Komplexsalz ist bereits von *F. Horn*⁶⁾ beschrieben worden.

Dass dem heterogenen Gleichgewicht ein Gleichgewicht zwischen Aminophenol und Cu^{..} in der Lösung vorgelagert ist, geht aus unseren Messungen hervor (Tab. I, 6). Das isomere m-Aminophenol ist, wie auf Grund der Formel zu erwarten war, und in Übereinstimmung mit den Befunden von *Horn*, gegenüber Cu^{..} inaktiv (Tab. I, 7).

Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Eigenschaft, Cu^{..} komplex zu binden, und der tuberkulostatischen Wirkung besteht, wird erst an Hand eines umfangreicheren Materials zu beantworten sein.

Wir haben bei unseren in diesem Zusammenhang unternommenen Versuchen gefunden, dass in in-vitro-Versuchen sowohl bei der ohne

¹⁾ *H. Erlenmeyer & Ch. J. Morel*, *Helv.* **28**, 362 (1945).

²⁾ *H. Erlenmeyer, R. Marbet & H. Schenkel*, *Helv.* **28**, 924 (1945).

³⁾ Die Verbindung ist in der unter der Leitung von Prof. *Wizinger* durchgeführten Dissertation von *V. Albrecht* „Über Metallkomplexe von Antipyrin-azo-Körpern“, Zürich 1948, S. 80, beschrieben. Herrn Prof. Dr. *R. Wizinger* möchten wir für die freundliche Überlassung eines Präparates auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

⁴⁾ *M. M. Rising & P. S. Yang*, *J. Biol. Chem.* **99**, 755 (1933).

⁵⁾ *B. Eistert*, *Tautomerie und Mesomerie*. 1938, S. 42, 48.

⁶⁾ *F. Horn*, *J. pr.* **149**, 298 (1937).

Cu⁺⁺-praktisch unwirksamen Antipyrin-azo-barbitursäure als auch bei dem o-Aminophenol — von dem *B. Croshaw*¹⁾ bereits eine tuberkulostatische Aktivität ermittelt hat — in Gegenwart von Cu⁺⁺ eine starke Erhöhung der tuberkulostatischen Aktivität zu beobachten ist. Die in Tab. II zusammengestellten Versuche wurden mit Tbc-Kulturen (*Vallée*) in *Kirchner*-Nährlösung durchgeführt. Angegeben ist die eine totale Hemmung bewirkende Konzentration, einmal ohne Cu⁺⁺ und sodann in Gegenwart von m/500 Cu⁺⁺.

Tabelle II.

	ohne Cu ⁺⁺	mit Cu ⁺⁺
Antipyrin-azo-barbitursäure . . .	m/1000	m/800 000
o-Aminophenol	m/50 000	m/200 000

SUMMARY.

The complex formation with Cu⁺⁺ of a series of compounds, part of them acting in a tautomeric form, is studied.

Anstalt für anorganische Chemie und
Hygienische Anstalt der Universität Basel.

5. Oxydation par l'oxygène moléculaire et décarbonylation des aldéhydes

par P. Thüring et A. Perret.

(13 XI 52)

L'oxydation des aldéhydes par l'oxygène a pris une importance considérable. *Rieche*²⁾ lui a consacré une monographie détaillée. Elle fait le point sur les particularités essentielles présentées par l'évolution du système, aussi bien dans l'oxydation en phase liquide qu'en phase vapeur.

L'hypothèse de la formation, comme terme primaire, d'une combinaison labile contenant une molécule d'oxygène par molécule d'aldéhyde peut être considérée comme bien fondée³⁾. Mais si sa structure initiale présente encore quelques incertitudes, il semble que dans tous les cas elle tende vers celle d'un peracide, résultant de l'intercalation des deux atomes d'oxygène entre l'hydrogène et le carbone de la fonction aldéhyde. Ce mode d'action de l'oxygène paraît être

¹⁾ *B. Croshaw*, Nature **169**, 966 (1952).

²⁾ *Angew. Ch.* **51**, 707 (1938).

³⁾ *Jokusch*, *Angew. Ch.* **61**, 318 (1949).