

SUMMARY.

Temperature induces quantitative changes in the pigmentation of *Mycobacterium phlei* grown 6 days on glycerol broth.

The following neutral carotenoids are synthesized in good amounts at 30°C: leprotene, γ -carotene, a "rhodopin-like" lycopene, an oxy-carotenoid and traces of phytofluene; only traces of the acidic chrysoflein are produced.

At 37°C, only small amounts of the same neutral compounds are detectable, but formation of chrysoflein is considerably increased.

Biology Department, The Johns Hopkins University,
Baltimore, U.S.A.

121. Metallkomplexe und tuberkulostatische Aktivität.

Metallionen und biologische Wirkung, 14. Mitteilung¹⁾

von H. Erlenmeyer, J. Bäumler und W. Roth.

(8. V. 53.)

Die tuberkulostatische Wirkung einer grösseren Zahl von Verbindungen, von denen auf Grund ihrer Struktur die Fähigkeit zur komplexen Bindung von Metallionen zu erwarten ist, wird auf Zusatz von Metallionen, insbesondere von Cu^{2+} , erhöht²⁾. Für die in zahlreichen Versuchen beobachtete Wechselwirkung von Oxin mit Cu^{2+} wurde noch ermittelt, dass Oxin, das in normalen in-vivo-Versuchen unwirksam ist, bei gleichzeitiger Verabreichung von Cu^{2+} eine Aktivität zeigt, die der Wirkung von ca. 10 mg/kg Streptomycin entspricht³⁾.

Die weitere Beobachtung, dass es auch bei in-vitro-Prüfungen Verbindungen gibt, die im normalen Versuch keine tuberkulostatische Aktivität zeigen und mit denen erst auf Zusatz von Cu^{2+} und dann starke Wirkungen zu erhalten sind⁴⁾, spricht – da Cu^{2+} allein in den benutzten Konzentrationen unwirksam ist – dafür, dass das ganze System, bestehend aus Verbindung mit Chelatstruktur und Cu^{2+} , für solche Wirkungen notwendig ist.

Diese erst durch Cu^{2+} ausgelöste Aktivität war in vitro und in vivo für 5-Oxychinoxalin (I) ermittelt worden und in vitro auch für 1-Oxyphenazin (II) und Antipyrin-azo-barbitursäure (III). Neue Versuche zeigten, dass auch Antipyrin-azo- α -naphthionsäure (IV) und Salicylaldoxim (V) zu dieser Gruppe gehören (Tabelle 1).

¹⁾ 13. Mitteilung L. Müsli, W. Roth & H. Erlenmeyer, Helv. **36**, 886 (1953).

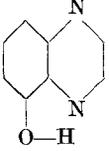
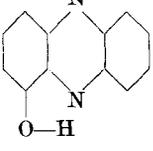
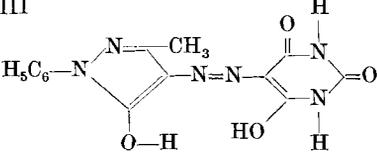
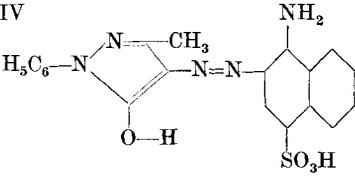
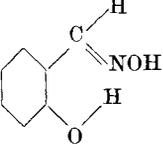
²⁾ A. Albert, S. D. Rubbo, R. J. Goldacre & G. B. Balfour, Brit. J. exp. Path. **28**, 69 (1947); E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer, Exper. **7**, 64 (1951).

³⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der CIBA Aktiengesellschaft für die biologische Prüfung dieses Systems unseren verbindlichsten Dank sagen.

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

Tabelle 1.

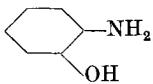
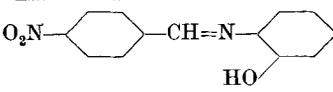
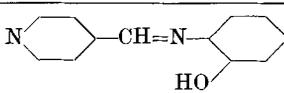
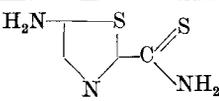
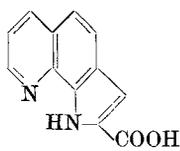
Tbc-Stamm *Vallée*, *Kirchner-Nährlösung*.

	Total hemmende Grenzkonzentration		
		+ Cu ⁺⁺ m/50000	Cu-Faktor
I 	m/1000	m/200000	200
II 	m/5000	m/20000	4
III 	m/1000	m/800000	800
IV 	m/1000	m/50000	50
V 	m/5000	m/200000	40

Es ist auffallend, dass besonders Cu⁺⁺-Ionen in solchen Versuchen aktivierend wirken. Einige Verbindungen aber: o-Aminophenol (VI), p-Nitrobenzyliden-o-aminophenol (VII), 4-Pyridal-o-aminophenol (VIII), 5-Amino-thiazol-2-carbonsäure-thioamid (Chrysean) (IX), 1-Pyrrolo-(2,3-h)-chinolin-2-carbonsäure (X), die im normalen Versuch schwach tuberkulostatisch wirksam sind, und bei denen ein Cu⁺⁺-Zusatz verstärkend wirkt, werden, wie neue Versuche gezeigt haben, auch durch Co⁺⁺ aktiviert (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Tbc-Stamm *Vallée*, *Kirchner*-Nährlösung.

	Total hemmende Grenzkonzentration		
		+ Cu ⁺⁺ m/50000	+ Co ⁺⁺ m/1000
VI 	m/50000	m/100000	m/200000
VII 	m/50000	m/100000	m/800000
VIII 	m/100000	m/200000	m/200000
IX 	m/5000	m/100000	< m/200000
X 	> m/5000	m/50000	m/200000

In anderen Fällen, so insbesondere beim Oxin (XI), haben *S. D. Rubbo*, *A. Albert & N. J. Gibson*¹⁾ bereits für Staphylokokken-Kulturen und wir²⁾ für Tbc-Kulturen gezeigt, dass Co⁺⁺-Ionen die Aktivität herabsetzen und dass zwischen Cu⁺⁺ und Co⁺⁺ ein deutlicher kompetitiver Antagonismus besteht. Eine enthemmende Wirkung zeigen Co⁺⁺-Ionen auch gegenüber der nicht sehr starken Aktivität des Picolinsäure-hydrazids (XII) (Tabelle 3).

Ob der früher von uns beschriebene²⁾, die Wirkung des Cu⁺⁺ herabsetzende Einfluss der MoO₄²⁻-Ionen auf einem echten Antagonismus im biologischen Geschehen beruht, möchten wir bezweifeln, da Cu⁺⁺ und MoO₄²⁻ bereits in Lösung reagieren, unter Ausbildung einer schwer löslichen Verbindung, deren Zusammensetzung wir ermittelt haben zu 3CuO, 2MoO₃, 1½H₂O.

Es ist demnach mit einer Herabsetzung der [Cu⁺⁺] durch MoO₄²⁻ auch in einer Nährlösung zu rechnen.

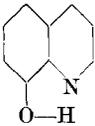
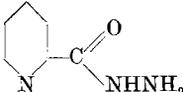
Über den Mechanismus des Zusammenwirkens von Metallionen, besonders von Cu⁺⁺, mit Chelatverbindungen bei solchen bakteriostatischen Effekten lässt sich noch nichts mit Sicherheit sagen. Wenn wir

¹⁾ Brit. J. exp. Path. 31, 425 (1950).

²⁾ W. Roth, E. Sorkin & H. Erlennmeyer, Z. f. Path. u. Bakt. 15, 300 (1952).

im folgenden als Arbeitshypothese einige Vorstellungen über einen Wirkungsmechanismus zur Diskussion stellen, so handelt es sich hierbei nur um einen vorläufigen Versuch, mit dem die Möglichkeit eines Verständnisses gezeigt werden soll.

Tabelle 3.Tbc-Stamm *Vallée*, *Kirchner-Nährlösung*.

	Total hemmende Grenzkonzentration		
		+ Cu ⁺⁺ m/5000	+ Co ⁺⁺ m/1000
XI 	m/100000	m/200000	m/1000
XII 	m/50000	m/50000	m/1000

Es ist bekannt, dass sehr viele Fermente als charakteristische Bestandteile Metallionen, z. B. Fe⁺⁺, Cu⁺⁺, Co⁺⁺, Mn⁺⁺, Mg⁺⁺, Zn⁺⁺, enthalten¹⁾, die, wie die grundlegenden Versuche von *O. Warburg* gezeigt haben – z. B. für das Kupfer der Phenoloxydase, das Kohlenoxyd bindet²⁾ –, mit koordinationsfähigen Partikeln zu reagieren vermögen. Von den Metallionen der Fermente nimmt man andererseits auch an, dass sie instande sind, Molekeln des Substrats komplex zu binden³⁾.

Fragt man, in welchem chemischen Bindungszustand solche Metallionen in den Fermenten vorliegen, so lässt sich vielleicht aus den folgenden beiden Überlegungen etwas zur Charakterisierung dieser Bindungen gewinnen.

Wenn normale Ion-Ion- oder Ion-Dipol-Bindungen vorliegen würden, so wäre anzunehmen, dass die Fermente als Metall-Chelat-Verbindungen messbare Dissoziationsgleichgewichte aufweisen, d. h. mit den Metallionen des Substrats im Gleichgewicht stehen. Ausser durch Ermittlung der Beständigkeitskonstanten⁴⁾ solcher Komplexe geben auch Austauschversuche mit radioaktiven Isotopen die Möglichkeit, Auskunft über die Stabilität solcher Metall-Chelat-Komplexe zu erhalten⁵⁾. Von Interesse ist nun, dass sich an einem grösseren Unter-

¹⁾ *J. T. Edsall*, *Enzymes and Enzyme Systems*, Cambridge, Mass. 1951; *O. Warburg*, *Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten*, Berlin 1946.

²⁾ *O. Warburg*, l. c., Seite 152.

³⁾ *E. L. Smith*, in: *J. T. Edsall*, l. c., Seite 58.

⁴⁾ *A. E. Martell & M. Calvin*, *Chemistry of the Metal Chelate Compounds*, New York 1952, Seite 76.

⁵⁾ *A. E. Martell & M. Calvin*, l. c., Seite 225.

suchungsmaterial zeigen liess, dass gegenüber solchen Chelatbindungen die verschiedenen Metallionen in bezug auf die Bindungsstärke eine deutliche Reihe bilden, indem stets Cu^{2+} am stärksten gebunden wird. *P. Pfeiffer*¹⁾ fand dementsprechend, dass z. B. Cu^{2+} aus den Ni-, Co- und Zn-Chelat-Komplexen des Di-salicyliden-äthylendiamin die Metallionen verdrängt unter Ausbildung des entsprechenden Cu^{2+} -Komplexes. Andererseits wird z. B. Zn^{2+} auch von Ni^{2+} und Co^{2+} verdrängt.

Die Untersuchungen von *Pfeiffer* und insbesondere auch die von *D. P. Mellor & L. Maley*²⁾ führten nun zu der Beständigkeitsreihe Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} .

Wäre demnach ein einfacher Ion-Ion- bzw. Ion-Dipol-Bindungstypus in den Metallfermenten vorliegend, so dürfte – wenn man die angeführten Beziehungen gelten lässt – Cu^{2+} nur in einer bestimmten Konzentration im Substrat vorliegen, da bei einer erhöhten Konzentration des Cu^{2+} sofort eine Verdrängung der anderen Ionen aus den Fermenten erfolgen würde. Auch für die anderen Metallionen würde gelten, dass sie stets in einem auf das Metallbedürfnis der Fermente des Organismus abgestimmten Konzentrationsverhältnis vorliegen müssten.

Die Beobachtung, dass mit Cu^{2+} allein in Konzentrationen bis m/1000 keine Hemmwirkung zu erzielen ist, obgleich wir annehmen müssen, dass diese Ionen in den Organismus einzudringen vermögen³⁾, spricht daher gegen einen solchen Bindungstypus.

Neben diesen normalen Ion-Ion- und Ion-Dipol-Komplexen kennt man nun Bindungen der Metallionen durch Chelatgruppen, die wesentlich fester sind, d. h. bei denen es zur Ausbildung richtiger Elektronenpaar-Bindungen – d. i. covalenter Bindungen – zwischen den chelatierenden Atomen und den Metallionen kommt. Die bekannten sogenannten Durchdringungskomplexe gehören zu dieser Gruppe⁴⁾. In solchen Komplexen sind die Metalle so fest gebunden, dass z. B. mit den entsprechenden radioaktiven isotopen Metallionen in einer Lösung kein merkliches Austauschgleichgewicht zu beobachten ist⁵⁾. Für Co^{2+} , Fe^{2+} usw. in solchen Bindungen darf man daher auch annehmen, dass eine Verdrängung durch Cu^{2+} nicht zu erzielen ist.

Die aus den Versuchen abzuleitende Stabilität der Metallfermente gegenüber Cu^{2+} wäre demnach am einfachsten durch die Annahme eines solchen Bindungstypus zu deuten⁶⁾.

1) *P. Pfeiffer, H. Thielert & H. Glaser*, J. pr. **152**, 145 (1938).

2) *Nature* **159**, 370 (1947); **161**, 436 (1948).

3) *W. Roth, E. Sorkin & H. Erlenmeyer*, Z. f. Path. u. Bact. **15**, 300 (1952).

4) *A. E. Martell & M. Calvin*, l. c., S. 207.

5) *A. E. Martell & M. Calvin*, l. c., S. 227.

6) *Ch. R. Dawson* hat ermittelt, dass das Kupfer der Ascorbinsäureoxydase mit $^{64}\text{Cu}^{2+}$ in der Lösung nicht austauscht. – *Copper Metabolism: A Symposium on Animal, Plant and Soil Relationships*, Baltimore 1950, p. 34.

Ein zweiter Hinweis für die Struktur solcher Metallfermente wäre aus der Vorstellung zu gewinnen, dass die Metallionen von Fermenten Substratmolekeln komplex zu binden vermögen, und dass die Metallfermente demnach koordinativ nicht gesättigt sein dürfen¹⁾. Nimmt man als häufigste maximale Koordinationszahl der Metalle 6 an, so wäre daraus als Hypothese abzuleiten, dass die Metalle in den Fermenten mit der KZ 4 gebunden sind.

Mit „Durchdringungskomplexen“ mit der KZ 4 sind nun sehr interessante Reaktionen erhalten worden, die vielleicht für den Mechanismus der uns hier interessierenden Zusammenwirkung von Komplexbildnern und Metallionen bei der bakteriostatischen Aktivität als Modelle dienen können.

*J. E. Johnson & N. F. Hall*²⁾ haben festgestellt, dass Chelatkomplexe, die Nickel mit substituierten Dithiocarbaminaten bildet, in wässriger Lösung mit ⁶⁵Ni²⁺ keine Austauschreaktionen zeigen. Für das komplexe Nickelsalz dieses Typus mit N,N-Di-n-propyl-dithiocarbaminat haben *L. Malatesta*³⁾ sowie *H. J. Cavell & S. Sudgen*⁴⁾ gezeigt, dass es diamagnetisch ist und demnach Nickel mit einer dsp²-Bindung in einem eben ausgebildeten Durchdringungskomplex⁵⁾ vorliegt. Durch die Kristallstrukturuntersuchungen von *G. Peyronel*⁶⁾ ist diese ebene Struktur der Koordinationszahl 4 sichergestellt worden.

Das Überraschende war nun, dass, wenn zu der Lösung solcher diamagnetischer Nickel-dialkyl-dithiocarbaminat-Komplexe NH₃ gegeben wird, ein sofortiger Austausch mit den ⁶⁵Ni²⁺-Isotopen in der Lösung eintritt. Die Autoren²⁾ deuten diese Beobachtung durch die Annahme, dass Ammoniak die Bindungen des Ni im Komplex so weit lockert, dass ein Austausch möglich ist. *Martell & Calvin* nehmen zur Erklärung dieses Befundes ebenso an, dass der ebene Komplex mit der Koordinationszahl 4 durch Anlagerung von NH₃ in einen oktaedrischen Komplex des Ni²⁺ übergeht. In einem solchen wird Ni²⁺ alsdann nur in einem normalen Ion-Dipol-Komplex vorliegen, für den nach allen Erfahrungen Unbeständigkeit und Austausch zu erwarten ist⁷⁾.

Es ist nun denkbar, dass ein das Wachstum von Mikroorganismen hemmender Stoff, dessen Aktivität mit dem Vorhandensein von Cu²⁺ verknüpft ist, primär entsprechend an ein Fermentmetall koordinativ

1) *A. E. Martell & M. Calvin*, l. c., S. 388.

2) *Am. Soc.* **70**, 2344 (1948).

3) *G.* **67**, 738 (1937).

4) *Soc.* **1935**, 621.

5) *L. Pauling*, *Am. Soc.* **53**, 1367, 1390 (1931); *L. Pauling*, *The Nature of the Chemical Bond*, London 1939, S. 111.

6) *Z. Krist.* **103**, 157 (1941).

7) Diamagnetische Nickel-Komplexe mit der KZ 4 können z. B. in einer Pyridin-Lösung in Komplexe, die einen Magnetismus von 3,2 Bohr'schen Magnetonen zeigen, übergehen, was für die Ausbildung eines Komplexes mit der KZ 6 spricht. *J. B. Willis & D. P. Mellor*, *Am. Soc.* **69**, 1237 (1947).

gebunden wird, dass durch diese Bindung eine Erhöhung der KZ des Metalls im Ferment erfolgt, und dass dadurch die Bindungen im Metall-Chelat-Komplex des Ferments derart gestört werden, dass er nunmehr über ein jetzt mögliches Dissoziationsgleichgewicht mit den Metallionen der Umgebung austauscht. Ist in dieser Cu^{++} in höherer Konzentration vorhanden, so wird dieses als das am stärksten zur Komplexbildung neigende Ion ein anderes Metallion aus dem Ferment verdrängen, und es wird somit eine Umformung des Ferments resultieren.

Mit einem solchen Mechanismus wäre verständlich, dass sowohl Chelatverbindungen als auch Cu^{++} vorhanden sein müssen, damit die beschriebenen bakteriostatischen Wirkungen eintreten.

Auch dass Co^{++} noch in einigen Fällen wirksam ist, wäre auf Grund der Stellung des Co^{++} in der Beständigkeitsreihe zu verstehen.

Für die Wirksamkeit der Chelatverbindungen sind, wenn man diesen Vorstellungen folgt, gewisse spezifische Strukturaktoren erforderlich, damit eine koordinative Anlagerung zur Störung des Bindungssystems im Fermentkomplex führt¹⁾.

Die Wirkung dieser bakteriostatisch aktiven Verbindungen und die Wirkung der Metallionen hierbei wäre demnach in Beziehung zu setzen mit der Wirkung von Komplexbildnern und Metallionen auf isolierte Fermente, wie sie *O. Warburg* z. B. für die Hefezymohexase²⁾ beschrieben hat. Für die Tatsache, dass viele bakteriostatisch aktive Stoffe auch ohne besonderen Metallionenzusatz wirksam sind, würde die gleiche Feststellung gelten, wie sie nach *Warburg* für die normale Aktivität der Hefezymohexase gilt:

„Es ist kein Widerspruch, dass die Hefezymohexase im allgemeinen wirkt, ohne dass man den Testlösungen Schwermetallsalze zusetzt. Denn die kleinen Mengen Schwermetall, die in den Testlösungen als Verunreinigungen enthalten sind, reichen immer mehr als aus, um das Fermentprotein mit Metall zu sättigen.“³⁾

Bei seinen Versuchen liess sich errechnen, dass eine Menge von 0,006 γ Zink bzw. Eisen zur Aktivierung der Zymohexase notwendig

1) Dass dieser Mechanismus in gewissen Beziehungen zu vergleichen ist mit den für eine normale Enzymaktivität anzunehmenden Reaktionen, lässt sich aus den interessanten Beobachtungen von *Ch. R. Dawson* ableiten, der zeigt, dass das Kupfer der Ascorbinsäureoxydase, das wie erwähnt allein mit $^{64}\text{Cu}^{++}$ nicht austauscht, in Gegenwart des Substrats und von Sauerstoff sofort austauscht. L. c. p. 37.

2) *O. Warburg*, l. c., Seite 164.

3) Für das Geschehen im Organismus ist in diesem Zusammenhang auf die mit einer Tbc-Infektion verbundene bekannte, von *L. Heilmeyer* als unspezifische humorale Abwehrreaktion bezeichnete Erhöhung des Kupferspiegels im Serum hinzuweisen, die wiederum bei Zusatz z. B. von Conteben als Komplexbildner abfällt. Es wurde hierbei beobachtet, dass der ausserordentlich rasche Abfall des erhöhten Serumkupferspiegels der Besserung des klinischen Bildes vorausseilt (*W. Schaich, L. Stadler & W. Keiderling*, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose **104**, 465 (1951)). Weitere Literatur hierzu siehe: *E. Sorkin, W. Roth & H. Erlenmeyer*, Exper. **7**, 64 (1951).

ist, und es wurden in der Testlösung 0,15 γ Zink und 0,35 γ Eisen als Verunreinigung gefunden.

Es wird erst durch besondere Versuche zu entscheiden sein, welche wachstumshemmenden Wirkungen, und ganz allgemein, welche biologischen Aktivitäten primär auf eine solche Komplexbildungsreaktion mit einem Fermentmetall zurückzuführen sind. Auf Grund der chemischen Formel wird eine Entscheidung nur in gewissen Fällen wahrscheinlich gemacht werden können. Die Fähigkeit, eine komplexe Bindung einzugehen, ist aber viel weiter verbreitet, als auf Grund der als Festkörper isolierten Verbindungen abzuleiten ist. Die grosse Verbreitung der Fähigkeit zu komplexen Anlagerungen organischer Molekeln an Ionen ist insbesondere deutlich geworden durch die zahlreichen Beobachtungen von orientiertem Aufwachsen organischer Verbindungen auf Ionenkristallgittern¹⁾.

Experimenteller Teil.

Verschiedene Präparate. 5-Oxychinolin (I) wurde dargestellt nach *E. Sorkin & W. Roth*²⁾, 1-Oxy-phenazin (II) nach *L. Birkofer & A. Birkofer*³⁾. Zur Darstellung von III und IV vgl. Diss. *V. Albrecht*⁴⁾. Salicylaldoxim (V) wurde als Handelspräparat der Firma *Fluka AG.*, St. Gallen, verwendet. o-Aminophenol (VI), ein Handelspräparat der *CIBA Aktiengesellschaft*, wurde durch Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Tierkohle gereinigt. Die *Schiff'schen* Basen VII und VIII wurden nach *L. Müslin, W. Roth & H. Erlenmeyer*⁵⁾ gewonnen. Zur Darstellung von Chrysean vgl. *H. Erlenmeyer, W. Mengisen & B. Prijs*⁶⁾. Analysenreines Oxin (XI) wurde bei der *Fa. Merck* bezogen. Die Darstellung von Picolinsäurehydrazid erfolgte nach *H. Meyer*⁷⁾.

1-Pyrrolo-(2,3-h)-chinolin-2-carbonsäure (X) wurde nach der Vorschrift von *S. F. Dufton*⁸⁾ aus dem 8-Chinolinhydrazon der Brenztraubensäure durch Erhitzen mit Salzsäure erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 283—285°; nach Hochvakuumsublimation (250°, 0,1 mm) Smp. 310—314°⁹⁾.

5,044 mg Subst. gaben 12,58 mg CO₂ und 1,78 mg H₂O

4,610 mg Subst. gaben 0,557 cm³ N₂ (26°, 739 mm)

C ₁₅ H ₈ O ₂ N ₂	Ber. C 67,92	H 3,80	N 13,20%
(212,20)	Gef. „ 68,08	„ 3,95	„ 13,42%

3CuO, 2MoO₃, 1 1/2 H₂O (experimentell bearbeitet von Herrn stud. phil. *K. Ronco*). 250 cm³ 0,1-m. Na₂MoO₄-Lösung wurden auf ca. 95° erhitzt und langsam mit 250—300 cm³ 0,1-m. CuSO₄-Lösung gefällt. Man erhielt so einen fein kristallinen, hellgrünen, sich gut absetzenden Niederschlag. Nach Stehenlassen über Nacht wurde filtriert und mit dest. Wasser völlig neutral und sulfatfrei gewaschen und im Vakuumexsikkator über P₂O₅ bei Zimmertemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Cu-Bestimmung. Ca. 0,5 g des Komplexes wurden in 200 cm³ Wasser und 10 cm³ 2-n. H₂SO₄ gelöst und auf 250 cm³ aufgefüllt. Proben von je 50 cm³ wurden mit 2-n. NaOH alkalisch gemacht und dann mit 2-n. CH₃COOH angesäuert. Man verdünnt mit 100 cm³

¹⁾ *J. Willems*, Naturwiss. **38**, 211 (1951); eine Zusammenfassung gibt *A. Neuhaus*, Angew. Ch. **64**, 158 (1952); siehe auch *H. Erlenmeyer & M. Müller*, Helv. **32**, 17 (1949).

²⁾ Helv. **34**, 427 (1951).

³⁾ Naturwiss. **36**, 92 (1949).

⁴⁾ Zürich 1948. Wir möchten Herrn Prof. *R. Wizinger* für die freundliche Überlassung der beiden Präparate verbindlichst danken.

⁵⁾ Helv. **36**, 886 (1953).

⁷⁾ M. **33**, 395 (1912).

⁶⁾ Helv. **30**, 1865 (1947).

⁸⁾ Soc. **59**, 756 (1891).

⁹⁾ *Dufton* gibt 286° an. In seiner Struktur- und Summenformel ist das am Stickstoff des Pyrrolrings sitzende H-Atom zu ergänzen.

Wasser und fällt bei 90° mit Na-Anthranilat im Überschuss. Nach kurzer Zeit wird der kristalline Niederschlag filtriert, mit ca. 30 cm³ des aufs 20fache verdünnten Fällungsmittels gewaschen und bei 110° getrocknet.

Mo-Bestimmung. Das wässrige Filtrat der Cu-Bestimmung wird mit NaOH gegen Methylrot neutralisiert, mit einigen Tropfen 2-n. H₂SO₄ angesäuert und mit 10 cm³ n. Ammoniumacetatlösung versetzt. Man fällt bei Siedehitze mit Oxinacetat im Überschuss und trocknet den Niederschlag bei 130–140°.

Zur *Kristallwasser-Bestimmung* wurde 3 Std. bei 240–250°, dann 2 Std. bei 270–275° getrocknet und der Gewichtsverlust ermittelt.

Analysenresultate. a) *Kristallwasserhaltige Substanz:*

0,5823 g Subst. gelöst in 250 cm³; je 50 cm³ der Lösung gaben 0,2125 g (0,2126 g) Cu-Anthranilat C₁₄H₁₂O₂N₂Cu, d.i. 0,2012 g (0,2013 g) Cu in 250 cm³, bzw. 0,1676 g (0,1679 g) Mo-Oxinat C₁₈H₁₂O₄N₂Mo, d.i. 0,1932 g (0,1935 g) Mo in 250 cm³.

0,9205 g Subst. gaben 0,8766 g wasserfreie Substanz.

3CuO,2MoO ₃ ,1 ½H ₂ O	Ber. Cu 34,45	Mo 34,66	H ₂ O 4,84%
(553,63)	Gef. ,, 34,56; 34,57	,, 33,18; 33,23	,, 4,77%

Die getrocknete hellgrüne Substanz geht beim Verreiben mit Wasser und nach Stehenlassen wieder in die kristallwasserhaltige Verbindung über.

b) *Wasserfreie Substanz:*

0,5325 g Subst. gelöst in 250 cm³; je 50 cm³ der Lösung gaben 0,2018 g (0,2022 g) Cu-Anthranilat C₁₄H₁₂O₂N₂Cu, d.i. 0,1911 g (0,1915 g) Cu in 250 cm³, bzw. 0,1662 g (0,1679 g) Mo-Oxinat C₁₈H₁₂O₄N₂Mo, d.i. 0,1915 g (0,1935 g) Mo in 250 cm³.

3CuO,2MoO₃ (526,61) Ber. Cu 36,21 Mo 36,44% Gef. Cu 35,89; 35,96% Mo 35,96; 36,34%

Die Mikroanalyse verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel).

Zusammenfassung.

Es wird die tuberkulostatische Aktivität einer Reihe von Komplexbildnern in Gegenwart von Cu^{··} bzw. von Co^{··} ermittelt. Für die zum Teil zu beobachtende verstärkende Wirkung von Cu^{··} bzw. Co^{··} werden theoretische Vorstellungen entwickelt.

Anstalt für anorganische Chemie und
Hygienische Anstalt der Universität Basel.

122. Das Trennrohr.

X. Zur Theorie der quantitativen Trennung von Gasgemischen¹⁾

von Ernst Schumacher.

(13. V. 53.)

Einleitung.

1. Die Erfahrungen mit polynären isotopen Gasgemischen im Trennrohr²⁾ zeigen, dass die Darstellung hochprozentiger Randkom-

¹⁾ Das Trennrohr. IX. Reindarstellung des schweren Stickstoffs ¹⁵N. *Helv.* **33**, 2134 (1950).

²⁾ *K. Clusius & G. Dickel*, *Z. physikal. Ch. (B)* **52**, 348 (1942); *K. Clusius*, *Helv. phys. acta* **22**, 437 (1949).