

höher als früher gefunden wurde (402,9 kcal/Mol gegen 394,0 bei Verwendung von 99,8%igem Al).

Über einige besonders ins Auge fallende Eigenschaftsänderungen des Aluminiums mit zunehmendem Reinheitsgrad wurde bereits berichtet. Diese Eigenschaftsänderungen eines Metalls prägen sich naturgemäß auch in seinen Legierungen mit anderen Partnern aus, besonders stark bei Legierungen auf der Basis dieses Grundmetalles. Raffiniertes Aluminium ist so weich, daß wie beim Blei bereits bei Zimmertemperatur Rekristallisation eintritt, das Metall ist selbstentfestigend. Diese hohe Duktilität ist wohl mit dafür verantwortlich, daß mit raffiniertem Aluminium hergestelltes Duralumin sich ganz anders verhält als das übliche. Insbes. ist eine Aushärtung bei Zimmertemperatur nur schwierig reproduzierbar zu erreichen⁵⁰⁾. Calvet, Jacquet u. Guinier⁵¹⁾ untersuchten ebenfalls

⁵⁰⁾ Marie L. V. Gayler, zit. bei C. H. Desch, Z. Metallkunde, Hauptversammlung 1938, 1.
⁵¹⁾ J. Inst. Metals 65 [1939], Vorbericht.

die Aushärtung einer Aluminium-Kupfer-Legierung aus hochreinem Aluminium mit 5,2% Cu mikroskopisch, röntgenographisch und durch Härtemessungen bei verschiedenen Temperaturen. Sie wiesen dabei nach, daß die Warmaushärtung in der Ausscheidung einer neuen, schon von Wassermann u. Weerts⁵²⁾ aufgefundenen Phase mit tetragonaler Symmetrie besteht, die erst bei sehr langer Dauer der Alterung in CuAl₃ übergeht. Bei der Kaltaushärtung findet keine Ausscheidung statt, die Cu-Atome sammeln sich bei diesem Vorgang auf etwa 4 Å starken und 50–200 Å langen und breiten Schichten parallel zu den Würfflächen des ursprünglichen Mischkristalls. Es ist verständlich, daß derartige subtile Untersuchungen, die bei Vergrößerungen bis zu 3560fach ausgeführt wurden, erst durch die Verwendung extrem reiner Metalle ermöglicht werden.

Eingeg. 26. Februar 1940. [A. 39.]

⁵²⁾ Metallwirtsch., Metallwiss., Metalltechn. 14, 605 [1935].

Die Endotoxine der Bakterien¹⁾

Von Prof. Dr. TH. WAGNER-JAUREGG, Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. Main

I.

Die Erforschung der von Bakterien gebildeten Giftstoffe ist für den Biologen und den Chemiker eine reizvolle Aufgabe nicht nur von großem theoretischen, sondern auch praktischen Interesse. Bestehen doch zwischen diesen Substanzen und Problemen der Seuchenbekämpfung unmittelbare Beziehungen. Besonders in Kriegszeiten, wo man sich vor die Aufgabe gestellt sieht, das Auftreten und die Ausbreitung von Typhus, Ruhr, Fleckfieber usw. wirksam zu verhindern, tritt die Bedeutung dieses Forschungsgebietes zutage.

Auf der Wirkung von Toxinen beruhen vielfach die Schädigungen, welche im Verlauf von Infektionskrankheiten auftreten. So kennen wir Bakteriengifte, die besonders auf die Nerven einwirken (Neurotoxine) und in manchen Fällen schwere Lähmungen hervorrufen, andere wieder, deren Angriffspunkt die roten Blutkörperchen sind (Hämotoxine). Es ist zu erhoffen, daß uns die genaue Erforschung der chemischen Natur der Toxine, ihrer Entstehungsbedingungen, des Mechanismus ihrer Wirkung usw. Einblicke vermitteln wird, die neue Gesichtspunkte für therapeutische Maßnahmen ergeben.

Von besonderer Bedeutung sind die Beziehungen der Toxine zur Immunität und damit zur Immunkörpertherapie. Die Toxine sind nämlich Antigene, d. h. Stoffe, auf deren Einverleibung der Organismus mit der Entstehung von Antikörpern reagiert. Das sind Schutzstoffe, welche Bakterien unschädlich machen oder ihre Toxine entgiften; sie werden im besonderen als Antitoxine, Präzipitine oder Agglutinine bezeichnet. Auf diesem Prinzip beruht die aktive Schutzimpfung, d. h. die Hervorrufung einer Unempfindlichkeit gegen bestimmte Infektionen, sowie die passive Schutzimpfung, die Bekämpfung einer bereits vorhandenen Erkrankung durch antikörperhaltige Heilseren. Die Bildung spezifischer Abwehrstoffe bei der aktiven Schutzimpfung kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. So werden z. B. abgetötete Bakterien zur Impfung verwendet. Das Auftreten von Antitoxinen kann man auch in der Weise hervorrufen, daß man einem Menschen oder Tier geringe, unschädliche Mengen eines Bakteriengiftes einverleibt und die Injektion (u. U. unter Erhöhung der Dosis) nach gewissen Zeitabständen wiederholt. Dabei erwies es sich vielfach als günstig, die Toxinpräparate durch Entfernung von Begleitstoffen zu reinigen, da diese bei der Injektion unerwünschte Nebenreaktionen hervorrufen können. Bei Immunisierung mit größeren Antigenmengen ist es zur Vermeidung von Vergiftungserscheinungen erforderlich, die Toxine in gebundener Form zu geben oder ungiftige chemische Derivate (Toxoide) anzuwenden. Eine Entgiftung wird häufig durch Bindung eines Toxins an sein spezifisches Antitoxin oder an ein Adsorptionsmittel wie Aluminium-, Lanthan-, Cerhydroxyd usw. erreicht. Diese Komplexe stellen Depots dar, aus denen das Gift im Organismus in kleinen, unschädlichen Mengen abgegeben wird. Die chemische Entgiftung der Toxine kann (unter Erhaltung der antigenen Eigenschaften) durch Einwirkung von Aldehyden erzielt werden. So werden z. B. die Tetanus- und Diphtherie-Formoltoxine hergestellt, die zur aktiven Immunisierung gegen Wundstarrkrampf bzw. Diphtherie in großem Ausmaß Anwendung gefunden haben. Die genauere Kenntnis der chemischen Vorgänge, die zur Entgiftung der Toxine unter Erhaltung der Fähigkeit, Antitoxine zu bilden, führen, wird uns Anhaltspunkte für die Auswahl der zweckmäßigsten Bedingungen zur Darstellung weiterer derartiger Impfstoffe liefern. Diese kurzen Andeutungen mögen genügen, um zu zeigen, auf welcher mannigfachen Weise die Biochemie hier der Heilkunst zu Hilfe kommen kann.

¹⁾ Dieser Aufsatz bildet die Fortsetzung des Artikels von Th. Wagner-Jauregg, „Die chemische Erforschung bakterieller Toxine“, diese Ztschr. 52, 389 [1939].

II.

Die echten Toxine (Exotoxine) der Bakterien, als deren typischste Vertreter das Gift der Diphtherie- und der Tetanusbazillen angesehen werden können, gehören ihrer chemischen Natur nach (möglicherweise mit einigen wenigen Ausnahmen) zu den Eiweißkörpern²⁾. Ältere Arbeiten von Kruse, Pfeiffer, Selter, Kraus und Dörr u. a. sprachen dafür, daß die Erreger der Shiga-Kruse-Ruhr neben dem Toxin noch ein sog. Endotoxin bilden³⁾. Die Bezeichnung Endotoxin soll ausdrücken, daß diese Gifte bedeutend fester an die Bakterienzelle gebunden sind als die gewöhnlichen Toxine. Außer den Dysenteriebazillen (Ruhr) enthalten Endotoxine die Erreger des Typhus, Paratyphus und verschiedener Tierseuchen, wie z. B. Geflügelcholera und Schweinepest, ferner Colibazillen, Brucellaarten (Erreger der Bangsche Krankheit und des Maltafiebers), der Friedländersche Pneumobazillus, Meningokokken, Bac. pyocyaneus, Proteusarten⁴⁾, Choleravibrionen, Gonokokken u. a. m. Diesen Keimen ist ihr Verhalten bei der Färbung nach Gram (mit Karbol-Gentianaviolett-Lösung und Jod-Jodkalium; auswaschen mit Alkohol) gemeinsam; sie nehmen dabei den Farbstoff nicht auf und werden daher als Gram-negativ bezeichnet. Vielleicht blockieren die Endotoxine in der Bakterienzelle gerade diejenigen Stellen, welche sonst den Farbstoff an sich binden. In den Gram-positiven Keimen, z. B. in den Erregern der Tuberkulose, der Lepra, der Diphtherie, des Tetanus, des Gasbrandes und in Strepto- und Staphylokokken hat man keine Endotoxine gefunden. Auch der nicht-pathogene Micrococcus prodigiosus enthält ein Antigen, das seinem chemischen Verhalten nach den Endotoxinen nahe stehen soll.

Die Endotoxine entsprechen agglutinatotoxisch den sog. O-Antigenen, die im Leib der Bakterien sitzen. Die Hüllen und Geißeln enthalten die H-Antigene, zu welchen die echten Toxine (Exotoxine) gehören.

Die genauere chemische Charakterisierung der Endotoxine Gram-negativer Bazillen begann im Jahre 1933: A. Boivin u. L. Mesrobian⁵⁾ isolierten ein Endotoxin aus Mäuse typhusbazillen durch Extraktion der Keime mit $\frac{1}{4}$ -Trichloressigsäure in der Kälte; die Proteine werden durch die Säure geflockt, während das Endotoxin in den Extrakt geht und daraus, nach Entfernung der Trichloressigsäure durch Dialyse, mittels Alkohol oder Aceton gefällt werden kann. Im folgenden Jahr gewannen H. Raistrick u. W. W. C. Topley⁶⁾ das Endotoxin der Typhusbazillen durch tryptische Verdauung, wobei die Bakterienproteine abgebaut werden, während das Endotoxin unangegriffen zurückbleibt. W. Th. Morgan⁷⁾ fand im Diäthylenglykol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) ein Lösungsmittel für Endotoxine, während darin Eiweißkörper, demnach auch die Toxine, un-

²⁾ Siehe dazu das Referat von Th. Wagner-Jauregg, i. c.

³⁾ Literatur bei O. Lentz u. R. Prigge, Handbuch d. pathol. Mikroorganismen, 3. Aufl., 3, 1377 ff. und R. Prigge, Zbl. Bakteriöl., Parasitenkunde Infektionskrankh., Abt. I, Orig. 140, 230 [1937]; 144, 4 [1939].

⁴⁾ Nach M. Ciucu u. a. (O. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 127, 1414 [1938]) soll das Endotoxin-Antigen des Proteus X₁, das für die Weil-Felix-Reaktion verantwortliche Agens darstellen; diese Reaktion wird zur Diagnose des Fleckfiebers angewandt.

⁵⁾ O. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées 112, 76, 611, 1009; 114, 802, 305 [1933].

⁶⁾ Brit. J. exp. Pathol. 15, 113 [1934].

⁷⁾ Biochemical J. 31, 2003 [1937].

löslich sind; er trennte mit dieser Methode die beiden Gifte (Toxin und Endotoxin) des *Shiga-Kruse-Ruhr-Bazillus*.

Seither haben *Boivin* u. Mitarb. die Endotoxine einer großen Anzahl Gram-negativer Bazillen mittels ihrer Trichloroessigsäure-Methode isoliert und nachgewiesen, daß sie alle chemisch zur selben Gruppe gehören⁸⁾. Sie stellen einen Bakterienbestandteil dar, der 5–10% vom Trockengewicht der Keime beträgt. Es sind hochmolekulare, nichtdialysable Substanzen, die schwach opaleszierende, wäßrige Lösungen geben. Durch Phosphorwolframsäure sind sie in stark schwefelsaurer Lösung fällbar, geben aber keine Niederschläge mit Alaun, Lanthan- oder Uranylsalzen. In neutraler, wäßriger Lösung können die Endotoxine kurze Zeit ohne Veränderung auf 100° erhitzt werden, in schwach saurem Milieu zerfallen sie (unter Verlust der biologischen Wirkung) in einen ätherlöslichen Teil, der Fettsäuren enthält, und in ein Polysaccharid; bei starker saurer Reaktion wird dieses weiter in seduzierende Zucker aufgespalten. Die Endotoxine wurden demnach als Kohlenhydrat-Lipoid-Verbindungen angesehen.

Das Typhus-Endotoxin enthält etwa 46% seines Gewichtes an reduzierenden Zuckern (als Glucose berechnet) neben 27% Fettsäuren. In den hochvirulenten Stämmen kommt daneben noch ein sog. „Vi-Antigen“ vor, das bei der Totalhydrolyse nur 22% reduzierender Zucker (als Glucose ber.) neben 26% Fettsäuren liefert⁹⁾. In schwach saurer Lösung wird es weniger leicht gespalten als das gewöhnliche Typhus-Endotoxin und unterscheidet sich von diesem auch durch seine Fällungsreaktionen: es ist fällbar durch Alaun, Lanthansalze, Uranylacetat sowie Phosphorwolframsäure (in Gegenwart einer Spur Schwefelsäure).

Chemisch am eingehendsten ist bisher das Endotoxin der *Shiga-Kruse-Ruhr-Bazillen* untersucht.

Bei den Erregern der Ruhr unterscheiden wir die sog. „giftarmen“ Typen, (*Flexner*- und *Kruse-Sonne*-Bazillen), die nur Endotoxin bilden¹⁰⁾, von den „giftreichen“ *Shiga-Kruse-Bazillen*, die sowohl Endotoxin als auch Toxin enthalten („O-Formen“). Eine Zwischenstellung scheinen nach neueren Untersuchungen die *Schmitz-Bazillen* einzunehmen, die neben einem Endotoxin sehr kleine Mengen Toxin zu erzeugen vermögen¹¹⁾. Nicht alle Stämme von *Shiga-Kruse-Bazillen* vermögen Endotoxin zu bilden; manche Formen bauen nur Toxin auf („o-Formen“). Demnach gibt es unter den Erregern der Ruhr reine Toxin- und reine Endotoxin-Bildner sowie auch Formen, welche beide Giftarten gleichzeitig erzeugen¹²⁾. Sicherlich besitzt neben dem Toxin auch das Endotoxin eine wichtige pathogenetische Bedeutung. Man hat auf letzteres die Darmerscheinungen zurückgeführt, während das Toxin die Ursache der Allgemeinvergiftung und der nervösen Erscheinungen sein soll, wie sie bei den schweren Fällen von *Shiga-Kruse-Ruhr* beobachtet werden; ganz sichergestellt sind diese Annahmen allerdings noch nicht.

Tafel 1. Vergleich der Eigenschaften von Toxin und Endotoxin. (*Shiga-Kruse-Ruhrbazillen*.)

	Toxin	Endotoxin
Bindung an die Bakterienzelle	lose	fest
Löslichkeit in:		
a) Wasser	löslich ¹³⁾	löslich ¹⁴⁾
b) n/1-Trichloroessigsäure	unlöslich	löslich ¹⁵⁾
c) Diäthylenglykol	unlöslich	löslich
Verhalten gegen proteolyt. Enzyme	abgetötet	unverändert
(Trypsin, Erypsin)		
Chemische Natur	Protein	Kohlenhydrat-Lipoid-Verbindung
Giftwirkung	Nervengift	Darmgift
besonders toxisch für	Kaninchen, Mäuse	Meerschweinchen
Toxizität für weiße Mäuse ¹⁶⁾	>1000 dl/mg ¹⁷⁾	~10 dl/mg ¹⁷⁾
Antigene Wirksamkeit (Immunisierungsvermögen)	gut	gering

Die vorstehende Tafel gibt eine Gegenüberstellung der chemischen und biologischen Eigenschaften der beiden Gifte der *Shiga-Kruse-Bazillen*. Die angeführten Unterschiede gelten (mit Ausnahme der Giftwirkung auf verschiedene Tierarten)

⁸⁾ A. Boivin u. L. Mesrobianu, Rev. Immunologie 1, 554 [1935]; Ann. Inst. Pasteur 61, 426 [1938]; A. Boivin, Paris médical Nr. 6, 11. Februar 1939.

⁹⁾ Boivin u. Mesrobianu, Rev. Immunologie 4, 409 [1938].

¹⁰⁾ R. Prigge, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. 105, 488 [1926]; R. Haas, Z. Immunitätsforschung exp. Therap. 92, 355 [1938].

¹¹⁾ H. Schröder, Arch. Hyg. Bakteriell. 123, 193 [1939]; H. Buchwald, Z. Immunitätsforschung exp. Therap. 96, 445 [1939].

¹²⁾ Die O-Formen der *Shiga-Kruse-Bazillen* können sich außerhalb des Organismus in endotoxinhaltige und endotoxinfreie aufspalten, während endotoxinfreie Kolonien (o-Formen) auch auf künstlichen Nährboden stets endotoxinfrei bleiben.

¹³⁾ Am besten in n/100 Soda. ¹⁴⁾ Mit schwach saurer Reaktion.

¹⁵⁾ Auch durch andere Eiweißfällungsmittel, wie Sulfosalicylsäure, Pikrinsäure, Wolframsäure, Phosphorwolframsäure, Tannin, Kaliumferrocyanid, ferner durch Al-, Cu-, Fe-, Pb-, Zn-, Hg- und Uranylsalze (in saurer Lösung) können Endotoxine nicht niederschlagen werden, wohl aber durch Phosphorwolframsäure in Gegenwart von viel HCl oder H₂SO₄. Manche Metallhydroxyde wirken adsorbierend.

¹⁶⁾ Berechnet für 15 g Körpergewicht. ¹⁷⁾ dl = dosis letalis (tödl. Dosis).

ganz allgemein für Toxine und Endotoxine. Gemeinsam ist beiden Klassen von Stoffen die Wasserlöslichkeit, ferner der hochmolekulare Charakter, und damit die Unfähigkeit, semipermeable Wände zu durchdringen. Von niedriger molekularen Begleitstoffen können sie daher durch Dialyse befreit werden.

W. T. J. Morgan¹⁸⁾ hat ein aus gewaschenen und getrockneten Dysenteriebazillen (*Shiga*) durch Extraktion mit Diäthylenglykol und darauffolgende Alkohol- und Acetonfraktionierung gewonnenes Endotoxinpräparat hydrolysiert und fand dabei folgende Substanzen:

Tafel 2. Hydrolyse des *Shiga-Kruse-Endotoxins* in 1%iger Essigsäure bei 100°.

Analyse des Ausgangsmaterials: 45,5% O; 7,6% H; 3,8% N; 1,3% P; 4–5% Asche. Proteinreaktion nach Feigl u. Anger: Negativ.

Toxizität: 10 dl/mg.

unlöslich		Spaltprodukte:	löslich
Neutrale, fettartige Substanz (12%)	Polypeptidkomplex (15%). (Gef.: 43,6% O, 6,7% H, 11,6% N, 1,5% P). enthält Tyrosin, kein Tryptophan.		Polysaccharid ¹⁹⁾ (48%) [α] _D = +98°; 1,7% N. Organ. stickstoffhaltige Substanz (15%).
Hydrolyse			Hydrolyse ²⁰⁾
Fettsäuren (Palmitinsäure, Ölsäure)			d-Galaktose (15%)
Unverseifbare Substanz (2%)			l-Rhamnose (7,5%)
Phosphorsäure; Glycerin (Glycerolphosphorsäure)			N-Acetylaminozucker (25%)

Danach scheint das *Shiga-Kruse-Endotoxin* ein Kohlenhydrat-phospholipoid-polypeptid-Komplex zu sein. Es liegen aber keine Kriterien für die Einheitlichkeit des untersuchten Präparates vor. In einer kurzen Mitteilung gibt Morgan²¹⁾ neuerdings an, daß es ihm gelungen ist, aus dem Antigenkomplex des *Bac. dysenteriae* (*Shiga*) die Phospholipoid-Komponente (N:P=1:1) ohne Beeinträchtigung der Antigenwirkung des Restmoleküls durch Behandlung mit Formamid zu entfernen; ob das phospholipoidfreie Produkt noch giftig ist, wird nicht angegeben.

Den Reinheitsgrad von Endotoxinpräparaten ergibt der Tierversuch. Die Giftigkeit der Endotoxine ist aber nicht nur für verschiedene Tiergattungen, sondern auch für die einzelnen Individuen derselben Tierart außerordentlich verschieden. So war in Versuchen bei Mäusen eines Inzuchtstammes zur Herbeiführung des Todes bei den widerstandsfähigsten Tieren eine mehr als 50fach größere Menge von *Shiga-Kruse-Endotoxin* nötig als bei den empfindlichsten Individuen²²⁾. Zur Erzielung verlässlicher Durchschnittswerte ist es daher nötig, die Giftmessungen an einer größeren Anzahl von Tieren vorzunehmen. Wird mit einer kleinen Tierzahl gearbeitet, dann läßt sich der Bereich, innerhalb dessen die tödliche Dosis liegt, nach einem statistisch-mathematischen Verfahren ermitteln²³⁾. Zur Reinigung des *Shiga-Kruse-Endotoxins* erwies sich die Adsorption an frisch gefälltes Aluminiumhydroxyd als recht geeignet^{22, 23)}; die Toxizität ließ sich dabei etwa auf das Doppelte steigern.

Nach dem, was wir bisher über den chemischen Aufbau der Endotoxine aus den Arbeiten von Boivin und von Morgan wissen, stellen diese eine interessante neue Klasse von Verbindungen dar, deren Erforschung nicht nur für die speziellen Zwecke der Biochemie der Bakterien, sondern auch für die Ermittlung der Struktur von Verbindungen höherer Ordnung von Bedeutung sein könnte. Höhermolekulare Molekülsysteme, in denen Lipide mit Zuckern und Aminosäuren vereinigt sind, kommen in der Natur ohne Zweifel weit verbreitet vor. Unsere chemischen Kenntnisse darüber sind aber gering; das hat seinen Hauptgrund wohl darin, daß diese höheren Komplexe vielfach ungünstige Löslichkeitseigenschaften besitzen und daß Kriterien für die chemische Einheitlichkeit fehlen. Die Endotoxine dagegen sind in Wasser und in Diäthylenglykol löslich, und ihre Giftigkeit stellt einen willkommenen Indicator zur Prüfung des Reinheitsgrades dar.

Gebundene Lipide, die erst nach der Hydrolyse ätherextrahierbar werden, finden wir außer in den Gram-negativen Bakterien z. B. auch in Tuberkelbazillen. Während sie aber bei

¹⁸⁾ Biochemical J. 31, 2003 [1937]; Chem. and Ind. 57, 976 [1938].

¹⁹⁾ Wirkt serologisch als Hapten.

²⁰⁾ W. T. J. Morgan, Helv. chim. Acta 21, 469 [1938].

²¹⁾ Nature 143, 1025 [1939].

²²⁾ Siehe dazu E. Helmet, L. Kicksch, R. Prigge u. Th. Wagner-Jauregg, Biochem. Z., in Vorbereitung.

²³⁾ Th. Wagner-Jauregg; diese Ztschr. 52, 408 [1939]; Zbl. Bakteriell., Parasitenkunde Infektionskrankh. Abt. I, Orig., 144, 31 [1939].

ersteren Bestandteile der löslichen Endotoxine sind, treten sie bei letzteren als Bausteine der vollkommen unlöslichen Gerüst- oder Stützsubstanzen auf²⁴⁾).

III.

Nach Angaben von C. Levaditi u. A. Vaisman²⁵⁾ soll in manchen Fällen eine „Antiendotoxische Chemotherapie“ möglich sein. Wurden nämlich Mäusen intravenös eine sicher tödliche Dosis des Gonokokken-, Meningokokken- oder Dysenterie-Endotoxins injiziert, und gleichzeitig peroral bestimmte aromatische Sulfamide, Sulfone oder Sulfoxyde verabreicht, dann blieb ein Teil der Tiere am Leben. Am wirksamsten war gegen die Vergiftung mit Dysenterie-Endotoxin p-Aminophenylsulfamid (Prontosil album, I), gegen Meningokokken- und Gonokokken-Endotoxin²⁶⁾ vor allem 4-Nitro-4'-aminodiphenylsulfoxid (III). Auch das 4-Nitro-4'-aminodiphenyl-sulfon (II) zeigte in manchen Fällen eine gewisse Wirksamkeit.

I $p\text{-H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\cdot\text{NH}_2$; $p\text{-HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}$; IV,
II $p\text{-H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2$; $p\text{-CH}_3\text{CO}\cdot\text{OC}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$; V
III $p\text{-H}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2$; $p\text{-HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}$; VI

²⁴⁾ M. Umez u. Th. Wagner-Jauregg, Biochem. Z. **298**, 115 [1936].

²⁵⁾ O. R. hebd. Séances Acad. Sci. **205**, 1108 [1937]; Ann. Inst. Pasteur **61**, 635 [1938].

²⁶⁾ Siehe dazu auch W. Schäfer u. E. Walther, Z. Hyg. Infekt.-Krankh. **121**, 517 [1939].

Im Reagensglas vermögen diese Präparate die Endotoxine nicht zu entgiften. Es wird daher angenommen, daß die genannten Chemotherapeutica im Organismus Veränderungen erleiden, wodurch die eigentlich endotoxinentgiftenden Substanzen erst entstehen. Auch einige schwefelfreie Verbindungen, besonders das Hydrochinon (IV), sein Diacetylderivat (V) und das 4,4'-Dioxy-azobenzol (VI) sollen heilend auf die experimentelle Toxiinfektion durch Gonokokken und Meningokokken wirken.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß eine Chemotherapie nicht nur antibakteriell, sondern auch antiendotoxisch gerichtet sein könnte²⁷⁾. Daraus ergäben sich neue Gesichtspunkte für die Behandlung von Infektionskrankheiten, bei denen Endotoxine eine Rolle spielen. Z. B. ermuntern sie zum Versuch einer chemotherapeutischen Bekämpfung der giftarmen oder Pseudoruhr, welche durch endotoxinbildende Bakterien hervorgerufen wird. Bei der echten (Shiga-Kruse-) Ruhr müßte die antiendotoxische Chemotherapie natürlich durch eine antitoxische Serumtherapie unterstützt werden²⁸⁾.

Eingeg. 8. April 1940. [A. 48.]

²⁷⁾ Vielleicht ist auch die Chemotherapie der Gonorrhoe mit Ullron und ähnlichen Verbindungen wenigstens zum Teil eine antiendotoxische.

²⁸⁾ Über die Behandlung von Bazillen-Dysenterie mit Prontosil siehe F. Gortitzer, Schweiz. med. Wschr. **70**, 281 [1940].

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie

3. Oxydationen mit Bleitetraacetat und Periodsäure

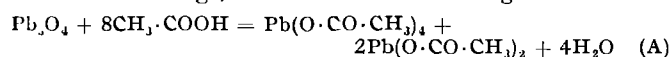
Von Prof. Dr. R. Criegee,
Chemisches Institut
der T. H. Karlsruhe*)

Inhalt: Darstellung von Bleitetraacetat. Wirkungsweise von Bleitetraacetat. Dehydrierungen mit Bleitetraacetat. Substitution von H durch O·CO·CH₃. Addition zweier acetylierter OH-Gruppen an Doppelbindungen. Glykolsplaltung mittels Bleitetraacetat. Oxydationen mit Periodsäure.

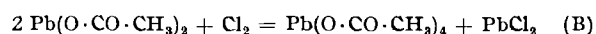
Bleitetraacetat wurde zuerst 1851 von Jacquelin¹⁾ in Substanz isoliert. Die richtige Formel wurde 1896 durch Hutchinson u. Pollard²⁾ aufgestellt, die auch eine brauchbare Darstellungsmethode schufen und die Eigenschaften der Verbindung näher untersuchten. Weitere Arbeiten stammen von Colson³⁾. Beide Autoren stellten auch die Bleitetrasalze von anderen Fettsäuren her. Eine praktische Verwendung fand Bleitetraacetat aber erst, als O. Dimroth⁴⁾ zeigte, daß man es mit gutem Erfolg als Oxydationsmittel in der organischen Chemie an Stelle von Bleidioxyd verwenden kann. Es hat vor dem letzteren voraus, daß es leicht in 100% Reinheit hergestellt und daher in berechneter Menge angewandt werden kann; viel wichtiger ist aber noch seine Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln (Eisessig, Benzol, Chloroform, Tetrachloräthan, Nitrobenzol); denn dadurch hat man die Möglichkeit, in homogener Lösung zu oxydieren und ist von der oft wechselnden und die Aktivität stark beeinflussenden Oberflächengestaltung des Bleidioxyds unabhängig. Aber Bleitetraacetat ist keineswegs nur ein lösliches Bleidioxyd. Es vermag vielmehr eine Reihe von Oxydationen auszuführen, die mit anderen Oxydationsmitteln entweder schlechter verlaufen oder vielfach überhaupt nicht eintreten⁵⁾.

Darstellung von Bleitetraacetat.

Alle Darstellungsmethoden bedienen sich als Ausgangsstoff der Mennige, die nach der Gleichung



mit Eisessig reagiert. Es wird also nur der dritte Teil des vorhandenen Bleis ausgenutzt. Es wäre viel günstiger, wenn man von Bleidioxyd ausgehen könnte, aber dies löst sich in Eisessig nur dann, wenn es ganz frisch gefällt ist. Eine Möglichkeit zur besseren Ausnützung des Bleis wurde schon von Colson³⁾ angegeben. Er behandelte die Mutterlauge von Bleitetraacetat mit Chlor, wobei die Hälfte des Bleidiacetats in Bleitetraacetat, die andere Hälfte in PbCl₂ übergeführt wird:



*) Dem Andenken des am 16. Mai 1940 gestorbenen Geheimrats Prof. O. Dimroth, Würzburg, gewidmet.

¹⁾ J. prakt. Chem. **53**, 151 [1851]. ²⁾ J. chem. Soc. London **69**, 212 [1890].

³⁾ O. R. hebd. Séances Acad. Sci. **136**, 575, 1064 [1906].

⁴⁾ Dimroth, Friedemann u. Kämmerer, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 454 [1920]; Dimroth u. Hilcken, ebenda **54**, 3050 [1921].

⁵⁾ Ebenda **58**, 1375 [1923].

Oesper u. Deasy⁶⁾ tragen Mennige unter gleichzeitigem Einleiten von Chlor in Eisessig ein. Das Bleichlorid kann durch seine Schwerlöslichkeit in heißem Eisessig abgetrennt werden, doch muß man, um völlig chlorfreies Bleitetraacetat zu erhalten, mehrmals umkristallisieren. Ist aber noch Bleichlorid vorhanden, dann besteht die Gefahr, daß die Oxydationsprodukte (vor allem, wenn es sich um ungesättigte Stoffe handelt) halogenhaltig werden.

Nach Gleichung A bildet sich als Nebenprodukt Wasser, das — besonders in der Hitze — Bleitetraacetat hydrolysiert. Um das zu vermeiden, darf die Temperatur bei der Darstellung gegen Schluß der Reaktion 60° nicht übersteigen. Um bei höherer Temperatur arbeiten zu können und damit die Darstellung zu beschleunigen, wurde vorgeschlagen, dem Eisessig zur Bindung des Wassers Essigsäureanhydrid zuzusetzen^{7, 8)}. Da aber letzteres im Gegensatz zum Eisessig nicht völlig oxydationsbeständig ist, leidet nach eigenen Erfahrungen darunter die Ausbeute.

Die beste Darstellung bleibt daher die von Dimroth u. Schweizer⁵⁾ ausgearbeitete Methode, nach der man bei 55—65° Mennige durch ein Sieb in heftig turbinieren, gewöhnlichen käuflichen Eisessig einträgt. Für die Darstellung größerer Mengen wurde diese Methode später⁹⁾ etwas abgewandelt.

Wirkungsweise von Bleitetraacetat.

Hier soll nur von der oxydierenden Wirkung die Rede sein. Es sei aber darauf hingewiesen, daß Bleitetraacetat zur Erkennung des Wassergehaltes von nicht sauren Lösungsmitteln, insbesondere von Alkoholen, dienen kann¹⁰⁾. Ferner kann es unter Umständen Alkohole verestern^{8, 11)} und schließlich hat es in der Zuckerchemie zum Ersatz von Halogen durch den Acetoxy-Rest¹²⁾ Anwendung gefunden. Bleitetraacetat spaltet bei Oxydationen formal 2 Acetoxyreste (CH₃·COO-Gruppen) ab. Diese können sich entweder an eine C=C-Bindung addieren oder sie können ein H-Atom durch eine veresterte OH-Gruppe substituieren oder sie können sich mit 2 H-Atomen unter Dehydrierung vereinigen. Diese Dehydrierung kann sich entweder unter Erhaltung des Kohlenstoffgerüsts oder unter gleichzeitiger Spaltung einer C—C-

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **61**, 972 [1939].

⁷⁾ Dissertation Hellmuth, Würzburg 1930.

⁸⁾ Glenahan u. Hockett, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2061 [1938].

⁹⁾ Criegee, Liebigs Ann. Chem. **481**, 269 [1930].

¹⁰⁾ Criegee, Kraft u. Rank, ebenda **507**, 159 [1933].

¹¹⁾ Montignie, Bull. Soc. chim. France [5] **1**, 1230 [1934].

¹²⁾ Olle u. Murecek, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 612 [1930].