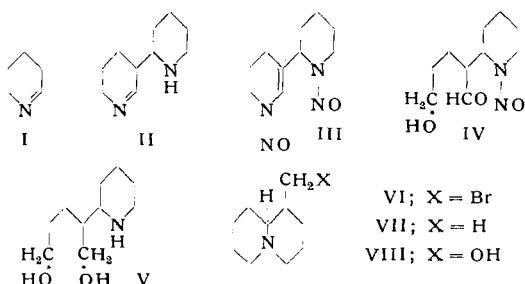
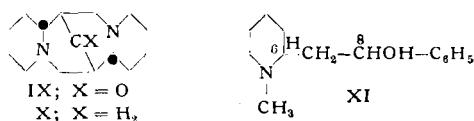


nin (VI), das leicht in Lupinan (VII) und rac. Lupinin (VIII) überführbar ist. Da dessen Konfiguration bekannt ist, ist ein Rückschluß auf die relative Konfiguration an den beiden Asymmetriezentren des Tetrahydroanabasin-dihydrobromids möglich.



Vom  $\Delta^1$ -Piperidein aus hat sich jetzt auch  $\alpha$ -Isospartein darstellen lassen. Beim Erwärmen der aus  $\Delta^1$ -Piperidein, Acetondicarbonsäure und Formaldehyd erhältlichen Spirane\*) mit Essig-säureanhydrid wurde in 20 proz. Ausbeute 8-Oxo- $\alpha$ -isospartein (IX) erhalten, das durch Reduktion nach Wolff-Kishner sich in rac.  $\alpha$ -Isospartein (X) überführen ließ. Die anomalen Eigenschaften des Ketons IX und des entspr. Alkohols, der z. B. gegen 100 h Erhitzen mit konz. Jodwasserstoffsäure und Phosphor beständig ist, lassen sich aus der sterischen Abschirmung der Carbonyl-Gruppe bzw. der Hydroxy-Gruppe heraus verstehen.



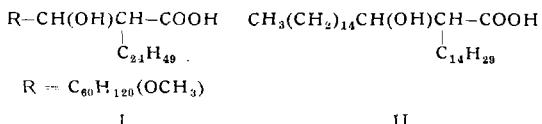
Aus  $\Delta^1$ -Piperidein und Benzoylessigsäure entsteht unter zellmöglichen Bedingungen  $\alpha$ -Phenacyl-piperidin, das durch Methylierung und Reduktion in ein Gemisch der stereoisomeren Racemate der Formel XI übergeht. Diese wurden getrennt, in die optischen Antipoden gespalten und deren absolute Konfiguration durch Verknüpfung der Asymmetriezentren mit denen der Pipocolinsäure bzw. der Mandelsäure bestimmt. In der Natur kommt die 6S:8S-Verbindung als Sedamin, die diastereoisomere 6S:8R-Verbindung als Nebenalkaloid in Lobelia inflata (Phenyllobelol) vor. Dort findet sich außerdem die nor-Verbindung (XI; NH statt NCH<sub>3</sub>), die sich aber von dem optischen Antipoden des Phenyllobelols, d. h. von der 6R:8S-Form ableitet. [VB 862]

### GDCh-Ortsverband Freiburg/Br.

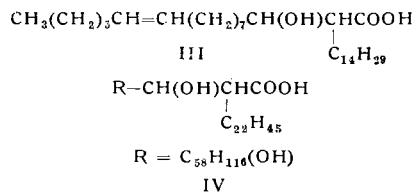
am 16. November 1956

E. LEDERER, Paris: *Chemische Struktur und biologische Wirkungen der Lipide des Tuberkel-Bazillus*.

Nach einer kurzen Einleitung über Anderssons Arbeiten wurde zunächst die Chemie der Mycolsäuren besprochen. Für die Mycolsäuren von menschlichen und bovinen Stämmen von *Mycobacterium tuberculosis* ist die Formel (I) bewiesen worden<sup>1)</sup>. In *Corynebacterium diphtheriae* sind niedere Mycolsäuren mit 32 C-Atomen vorhanden: Corynomycolsäure (II)<sup>2)</sup> und Corynomycolensäure (III)<sup>3)</sup>. Die Biosynthese dieser Verbindungen vollzieht sich wahrscheinlich durch eine „Claisen-kondensation“ der Coenzym-A-Derivate von zwei Molekülen C-16-Säure. Die C-88-Mycolsäuren von *M. tuberculosis* entstehen möglicherweise ähnlich aus vier langketigen Fettsäuren ( $2 \times 18 + 2 \times 26 = 88$ )<sup>4)</sup>. Mycolsäuren von *M. phlei* und *M. segmatis*, also nicht pathogenen Stämmen, haben die allgemeine Formel (IV); diese Stämme sind unfähig Hexacosansäure zu synthetisieren<sup>5)</sup>.



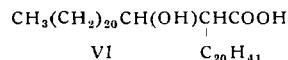
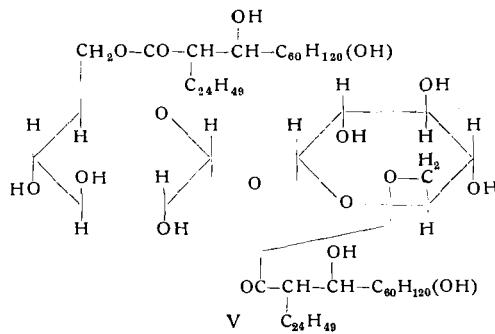
- \* ) Diese Ztschr. 65, 161 [1953].
- <sup>1)</sup> J. Asselineau u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 7, 126.
- <sup>2)</sup> E. Lederer, J. Pudles, S. Barbezat u. J. J. Trillat, Bull. Soc. chim. France 1952, 93.
- <sup>3)</sup> J. Pudles u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. Biol. 36, 759–777 [1954]; Bull. Soc. chim. France 1954, 919–923.
- <sup>4)</sup> J. Asselineau u. E. Lederer, A Ciba foundation Symposium on „Experimental Tuberculosis Bacillus and Host“, London 1954, S. 14–38.
- <sup>5)</sup> M. Barbier u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 14, 246 bis 258 [1954]; R. Clermonté u. E. Lederer, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 242, 2600–03 [1956].



Mycolsäuren finden sich im Tuberkel-Bazillus hauptsächlich in Form eines Aceton-unlöslichen Lipopolysaccharids („Wachs D“), dessen Hydrolyse ca. 50 % Mycolsäure und 50 % eines wasserlöslichen Polysaccharids ergibt; dieses enthält drei Zucker (Arabinose, Galaktose, Mannose) und drei Aminosäuren (Alanin, Glutaminsäure und  $\alpha,\epsilon$ -Diamino-pimelinsäure). Nur die Wachse der menschlichen Stämme enthalten diese Aminosäuren, nicht jedoch die Wachse der bovinen oder nichtpathogenen Stämme. In den menschlichen Stämmen ist der Prozentsatz an Wachs D ungefähr proportional der Virulenz des Stammes<sup>6)</sup>.

Eine andere interessante Mycolsäure-Verbindung ist der „Cordfaktor“. Dieses, von H. Bloch 1950<sup>7)</sup> entdeckte toxische Lipoid ist in Zusammenarbeit mit Bloch und Noll gereinigt worden; der reine Cordfaktor schmilzt bei 40 °C,  $\alpha_D + 30^\circ$  und tötet Mäuse nach einer intravenösen Injektion von 10 µg mit charakteristischen Blutungen in der Lunge.

Der Cordfaktor hat die Konstitution eines 6,6'-Dimycolates der Trehalose (V) und die Bruttoformel  $\text{C}_{196}\text{H}_{366}\text{O}_{17} \pm 10 \text{ CH}_2$ <sup>8)</sup>. Diese Struktur wurde durch die Synthese erhärtet<sup>9)</sup>; niedere Homologe 6-Mono-, 6,6-Di- und 6,6,2'-Triester der Trehalose mit der Säure (VI) wurden auch hergestellt und besitzen eine gewisse Wirkung als Cordfaktor<sup>10)</sup>.



Drei wichtige biologische Reaktionen sind nach der Infektion eines Tieres mit Tuberkel-Bazillen zu beobachten:

1.) Bildung von Granulom und Tuberkeln, die später in käsiges Gewebe übergehen können. An der Bildung von Granulom und Tuberkeln sind die verzweigtkettigen Fettsäuren des Tuberkel-Bazillus maßgebend beteiligt (Phtienäsuren, Mycoceransäure, Mycolsäure und die Mycolsäure-haltigen Wachse)<sup>11)</sup>; bei der Ausbildung des käsigen Gewebes scheint eine vielleicht durch die Phosphatide des Bazillus bedingte Hemmung der Proteasen der Leukozyten eine Rolle zu spielen. Die Phosphatide der Mycobakterien zeichnen sich durch das Fehlen von Cholin und Colamin und durch die Anwesenheit von Inositol und Mannose aus. Meist enthalten diese Phosphatide auch Ornithin und andere Aminosäuren<sup>12)</sup>.

2.) Ausbildung der typischen Tuberculin-Überempfindlichkeit; diese ist eine „delayed type hypersensitivity“. Dieses Phänomen kann nicht mit Tuberculin allein, aber wohl mit Tuberculin plus Wachs D oder auch Mycolsäureestern von Zuckern hervorgerufen werden<sup>13)</sup>.

3.) Eine gewisse Immunität gegen eine neue Infektion. Versuche über die Beteiligung verschiedener Fettfraktionen an der Ausbildung der Immunität sind im Gange<sup>14)</sup>.

[VB 864]

<sup>6)</sup> J. Asselineau u. E. Lederer, ebenda 230, 42; s. a. Progrès dans la Chimie des Substances Naturelles, Vol. X, Springer, Wien.

<sup>7)</sup> H. Bloch, J. exp. Medicine 91, 197 [1950]; 92, 507.

<sup>8)</sup> H. Noll, H. Bloch, J. Asselineau u. E. Lederer, Biochim. biophysica Acta 20, 299 [1956].

<sup>9)</sup> Th. Gendre u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. France 1956, 1478.

<sup>10)</sup> J. Polonsky, G. Ferreol, R. Toubiana u. E. Lederer, ebenda 1956, 1471.

<sup>11)</sup> A. Delaunay, J. Asselineau u. E. Lederer, C. R. Séances Soc. Biol. 145, 650.

<sup>12)</sup> Th. Gendre u. E. Lederer, Ann. Acad. Sci. Fenn., Serie II, Chemica 60, 313 [1955]; G. Michel u. E. Lederer, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 240, 2454 [1955]; E. Vilkas u. E. Lederer, Bull. Soc. chim. Biol. 38, 111 [1956].

<sup>13)</sup> N. Choncon, C. R. hebdo. Acad. Sci. 226, 1477 [1948]; S. Raffel, J. Asselineau u. E. Lederer, A Ciba foundation Symposium on „Experimental Tuberculosis Bacillus and Host“, London 1954, S. 174–182.

<sup>14)</sup> J. K. Spitznagel u. R. J. Dubos, J. exp. Medicine 101, 291 [1955].