

tionen in Pulvern. Er gab ein Verfahren zur Berechnung der Reaktionsgeschwindigkeit der Oxydation von UO_2 und $\text{PrO}_{1,5}$ an. In der Diskussion wurde darauf hingewiesen, daß große UO_2 -Teilchen zu $\text{UO}_{2,33}$ und kleine UO_2 -Teilchen zu UO_3 oxydieren; die unterschiedliche Reaktion sei allerdings temperaturabhängig.

W. Tolksdorf (Hamburg) zeigte, welchen Einfluß die Teilchengröße auf die Gleichgewichtseinstellung von Festkörperreaktionen hat. Diese spielt bei der Herstellung keramischer Ferrite eine große Rolle. Beim Sintern (ohne Druck) von pulverförmigen Oxydgemischen der Zusammensetzung $\text{Mg}_2\text{-Y}$ und $\text{Ni}_2\text{-Y}$ (Y ist eine spezielle Phase im System $\text{BaO-Fe}_2\text{O}_3\text{-MO}$) steigt mit der Temperatur auch die Dichte des Materials. Oberhalb 1000°C gibt die Y-Phase Sauerstoff ab, und es bildet sich mit dem entsprechenden Kation Spinell (im gewünschten Sinn als Verunreinigung). Je dichter das Material, um so weniger rein ist es. Proben mit mehr als 90 % der Röntgendichte haben einen Fe^{2+} -Gehalt von 0,1 bis 1 %. Beim Abkühlen verläuft die Reaktion reversibel, vollständig aber nur bei feinen Pulvern.

Einen Beitrag zur Kinetik von Reaktionen im festen Zustand pulverförmiger Komponenten gab *W. Komatsu* (Tokio, Japan). Bei der Ableitung seiner Gleichung für die Reaktionsgeschwindigkeit ging *W. Jander* [2] davon aus, daß der Reaktionspartner i vollständig von der mobilen Phase m des an-

[2] *W. Jander*, Z. anorg. allg. Chem. 163 (1927) I.

deren umgeben ist. Bei Pulvergemischen jedoch beginnt die Reaktion an den statistisch verteilten Berührungspunkten zwischen i und m, und erst nach längerer Reaktionsdauer ist die Gleichung von *Jander* anwendbar. Die seit *Jander* aufgestellten Gleichungen für Reaktionen im festen Zustand berücksichtigen das nicht. Deshalb schlägt *Komatsu* eine neue Gleichung für die Reaktionsgeschwindigkeit vor, die von der Packungsdichte, dem Verhältnis der Radien und der Anzahl beider Pulverpartikel abhängt. Die Gültigkeit der Gleichung wurde an den Reaktionen zwischen CaCO_3 und MoO_3 sowie zwischen CuCl und Si bestätigt.

Bei Reaktionen unter hohen Temperaturen und Drucken sind die apparativen Möglichkeiten von ausschlaggebender Bedeutung. Das gilt besonders für die Diamantsynthese. Bei General Electric erreicht man bereits 200 000 atm und 5000°K . *P. Cannon* (Schenectady, N.Y., USA) berichtete über die chemische Wirkung von Verunreinigungen durch leichte Atome auf Keimbildung und Wachstum von Diamanten. Durch Stoßwellen (sudden shock collapse) ist die Umwandlung von Graphit in Diamanten oberhalb 50 000 atm und 2000°K mit folgenden Katalysatoren möglich: Ta, Mn, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt. Bei diesen hohen Drucken und Temperaturen werden Diffusions- und Transformationsgeschwindigkeit sehr hoch. Mit Nickel geht die Umwandlung wahrscheinlich deshalb so gut, weil es keine stabilen Nitride und Carbide bildet. Daneben war es möglich, erstmals folgende stabile Verbindungen herzustellen: Mg_2Si , Mg_2Ge , Mg_2Sn .

[VB 854]

Antibiotika

Die Tschechoslowakische Medizinische Gesellschaft, die Tschechoslowakische Mikrobiologische Gesellschaft und das Forschungsinstitut für Antibiotika des tschechoslowakischen Gesundheitsministeriums veranstalteten vom 15. bis 19. Juli 1964 in Prag einen Kongreß über Antibiotika. An der Tagung nahmen ungefähr 600 Wissenschaftler, darunter etwa 300 Ausländer, teil. Das wissenschaftliche Programm umfaßte eine medizinische und eine theoretisch-technologische Sektion. Neben den Kurzvorträgen gab es organisierte Diskussionsgruppen und zum Abschluß eine größere „Panel-Diskussion“ über „Grundlagenforschung und praktische Aspekte der Antibiotikaproduktion“.

Aus den Vorträgen:

L. P. Garrod (England) vertrat die Meinung, daß die Auffindung fundamental neuer Antibiotika gegen bakterielle Infektionen sehr unwahrscheinlich geworden ist. Die zukünftige Forschung wird sich daher hauptsächlich auf die chemische Modifizierung bereits bekannter Verbindungen konzentrieren. Hier sind, besonders auf dem Penicillin- und Tetracyclinegebiet, schon beachtliche Erfolge erzielt worden. Für wesentlich hielt der Vortragende auch die Erziehung der Ärzte zur fachgerechten Anwendung der Antibiotika. — Die Tagung bestätigte *Garrods* Annahme. Es wurde zwar über einige neue Verbindungen berichtet, doch dürften diese klinisch kaum von Bedeutung sein.

In Zusammenhang mit dem Resistenzproblem untersuchten *G. D. Stewart* und *R. J. Holt* (England) die Inaktivierung von Antibiotika mit β -Lactamring (Penicilline, Cephalosporine) durch bakterielle Enzyme. Man unterscheidet eine Amidase, welche die peptidartig gebundene Phenylelessigsäure des Penicillin G und die Seitenketten einiger anderer Penicillinderivate abspaltet, wobei 6-Aminopenicillansäure (6-Aps) bzw. 7-Aminocephalosporinsäure (7-Acs) entstehen, und eine β -Lactamase (Penicillinase), die den β -Lactamring hydrolytisch öffnet. Gramnegative Bakterien vermögen beide Enzyme zu bilden, während in grampositiven Organismen keine Amidase gefunden wurde. Die Empfindlichkeit der Antibiotika gegen

teilweise gereinigte Amidase hängt von der Struktur der Seitenkette ab und von der Herkunft des Enzyms. Ein Organismus, der β -Lactamase ohne Induktion bildet, ist hochresistent ($> 500 \mu\text{g/Antibiotikum/ml}$). Amidase bewirkt eine geringere Resistenz. Wird keines der beiden Enzyme gebildet, kann der Organismus gegen einige Derivate von 6-Aps und 7-Acs empfindlich sein.

Bald nach der Einführung halbsynthetischer Penicilline wie Methicillin (2.6-Dimethoxybenzamido-penicillinsäure) und Cloxacillin (3-o-Chlorphenyl-5-methyl-4-isoxazolylpenicillin) beobachtete man Stämme von *Staphylococcus aureus*, die gegen diese Verbindungen resistent sind. *M. H. Richmond* (England) untersuchte daher, ob sich die Penicillinase (β -Lactamase), die von den methicillin-resistenten *S. aureus*-Stämmen produziert wird, von dem Enzym aus methicillinempfindlichen Stämmen unterscheidet. Die gereinigten Exopenicillinasen (ins Medium ausgeschiedene Enzyme) resistenten und nicht-resistenter Staphylokokken zeigten in ihrer Wirkung auf Penicillin-G und Methicillin keinen Unterschied. Auch aus weiteren Versuchen muß geschlossen werden, daß die Resistenz nicht auf einer Änderung der Penicillinase beruht.

Britische Autoren haben festgestellt, daß in Gebieten, in denen Tetracycline bei der Tierernährung verwendet werden, ein erhöhter Prozentsatz resistenter *S. aureus*-Stämme auftritt. Dagegen kam *H. Knothe* (Deutschland) auf Grund von Untersuchungen, die sich über 9 Jahre erstreckten, zu folgenden Schlüssen [1]:

1. Der Verzehr von Nahrungsmitteln aus antibiotika-beigefütterten Tieren bringt keine Störung des symbiontischen Gleichgewichts der Mund- und Darmflora mit sich,
2. arzneimittelunempfindliche Bakterienstämme, besonders in der Darmflora, sind nicht vermehrt,
3. eine Allergisierung tritt nicht auf und
4. auch bei Landwirten und Tierhaltern, die ständig mit chlortetracyclin-haltigem Futter und den damit aufgezogenen Tieren umgehen, ist ein Ansteigen tetracyclin-resistenter Bak-

[1] *H. Knothe*, Münchener med. Wschr. 105, 173 (1963).

terien im Nasen-Rachenraum und in der Stuhlflora nicht zu verzeichnen.

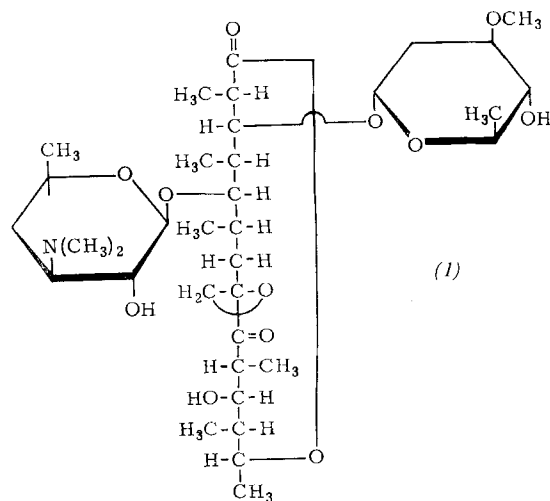
Zahlreiche Vorträge befaßten sich mit der Wirkungsweise von Antibiotika. Komplexbildung zwischen Actinomycin und Desoxyribonucleinsäure (DNS) ist von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesen worden. Actinomycin hemmt einige DNS-abhängige Reaktionen, besonders die Synthese der RNS durch Blockierung der RNS-Polymerase. Diese Untersuchungen dehnte W. Kersten (Deutschland) auf die Antibiotika Daunomycin, Cinerubin und Chromomycin-A3 aus. Alle drei Verbindungen sedimentieren in der Ultrazentrifuge mit der DNS und müssen daher an die DNS gebunden sein. Die Komplexe unterscheiden sich jedoch qualitativ und quantitativ. Während die UV-Spektren von Daunomycin und Cinerubin durch DNS verändert werden, tritt beim Chromomycin kaum eine Änderung auf. Daunomycin und Cinerubin erhöhen auch den Schmelzpunkt der DNS und fördern die Rekombination der Einzelstränge beim Abkühlen. Dagegen hat Chromomycin keinen Effekt auf den Schmelzpunkt.

H. Kersten und W. Kersten (Deutschland) haben untersucht, ob sich Antibiotika-DNS-Komplexe auch in vivo bilden und welche biologischen Konsequenzen die Komplexbildung in der Zelle hat. Actinomycin wird auch in vivo an DNS gebunden. Es blockiert so die Synthese aller RNS-Arten und hemmt die Proteinsynthese. Dagegen kann die Synthese der DNS weitergehen; es kommt zur Produktion von überschüssiger DNS, wobei der DNS-Gehalt der Bakterien bis auf das Zweifache ansteigen kann. Daunomycin und Cinerubin zeigen den gleichen Effekt, während mit Chromomycin-A3 kein Anstieg des Verhältnisses DNS/Protein beobachtet wurde.

Über die Wirkung von Actinomycin und anderen Antibiotika auf die Enzymsynthese in Hefe berichtete H. Holzer (Deutschland). Die Synthese von DPN-abhängiger Glutamatdehydrogenase (DPN-GluDH) wird in *Saccharomyces cerevisiae* durch NH_4^+ reprimiert [2]. Nach dem Umsetzen von Hefe, die mit NH_4^+ gezüchtet worden ist, auf ein Nährmedium ohne NH_4^+ mit Aminosäuren als N-Quelle beobachtet man im Zuge der Derepression eine rasche Synthese der DPN-GluDH. Dies gilt nicht nur für intakte Hefezellen, sondern auch für Protoplasten aus *Saccharomyces carlsbergensis*. Chloramphenicol (1,6 mg/ml) sowie Mitomycin (40 $\mu\text{g}/\text{ml}$) beeinflussen die Enzymsynthese in Protoplasten nicht wesentlich. Puromycin (2,2 mg/ml), Proflavin (30 $\mu\text{g}/\text{ml}$) sowie Nystatin (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) hemmen die Synthese in weniger als 2 bis 3 Minuten vollständig. Actinomycin C (0,25 mg/ml) und NH_4^+ (10^{-1} M) hemmen ebenfalls. Jedoch setzt die Hemmung nur langsam ein. Mit NH_4^+ ist sie erst nach ca. 30 Minuten vollständig. NH_4^+ und Actinomycin hemmen die DNS-abhängige RNS-Synthese, ohne die von der RNS abhängige Proteinsynthese wesentlich zu beeinflussen. Daher ist der langsame Beginn der Hemmung wahrscheinlich auf das Weiterwirken der bei Zusatz des Corepressors bzw. des Antibiotikums noch vorhandenen messenger-RNS zurückzuführen. Die Halbwertszeit der m-RNS in Hefe ergibt sich mit dieser Annahme zu 10 bis 20 Minuten. Die während der Enzymsynthese stattfindende RNS-Synthese wurde durch Messung des Uracil-Einbaus verfolgt. Konzentrationen an Actinomycin C, welche die Enzymsynthese hemmen, verhindern den ^{14}C -Uracil-Einbau in die RNS völlig.

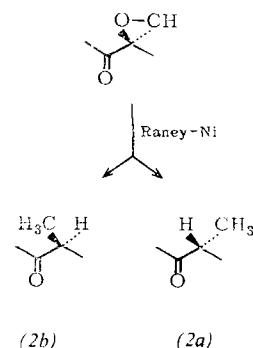
Zum Verständnis der Wirkungsweise der Makrolid-Antibiotika ist die Kenntnis der Konfiguration und Konformation wichtig. W. D. Celmer (USA) gelang es, mit Hilfe eleganter Abbaureaktionen die absolute Konfiguration des Oleandomycins an allen Asymmetriezentren festzulegen. In der Schreibweise der Fischer-Projektion ergibt sich die Struktur (1).

Mit den beim Oleandomycin gewonnenen Ergebnissen läßt sich ein Schema für die stereochemischen Beziehungen zu Methymycin, Neomethymycin, Narbomycin und den Erythromycinen A, B und C aufstellen, wobei mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden kann, daß die Stereochemie dieser



Makrolide an vergleichbaren Asymmetriezentren die gleiche ist.

Ein besonders schönes Beispiel für den Einfluß stereochemischer Unterschiede auf das Wirkungsspektrum eines Antibiotikums ist die Öffnung des Epoxydringes im Oleandomycin. Von den beiden stereoisomeren Produkten (2a) und (2b) wirkt (2a) „erythromycin-ähnlich“, (2b) dagegen „oleandomycin-ähnlich“.



Biosynthese

Nach E. Katz, M. Wise und A. Weisbach (USA) wird die Synthese des Actinomycins durch Chloramphenicol zwei- bis dreifach stimuliert; dagegen hemmt Chloramphenicol beim gleichen Organismus (*Streptomyces antibioticus*) die Proteinsynthese. Der gleiche Effekt läßt sich mit Puromycin, Streptomycin, Neomycin, Chlortetracyclin und Erythromycin erzielen. Die Stimulation der Actinomycin-Synthese scheint indirekt zu sein: In Gegenwart von Chloramphenicol ist der „Aminosäurepool“ größer, wodurch mehr Aminosäuren für die Synthese des Peptidteils im Actinomycin zur Verfügung stehen. Aus den Ergebnissen folgt, daß der Mechanismus der Synthese des Peptidantibiotikums von dem der Proteinsynthese verschieden ist.

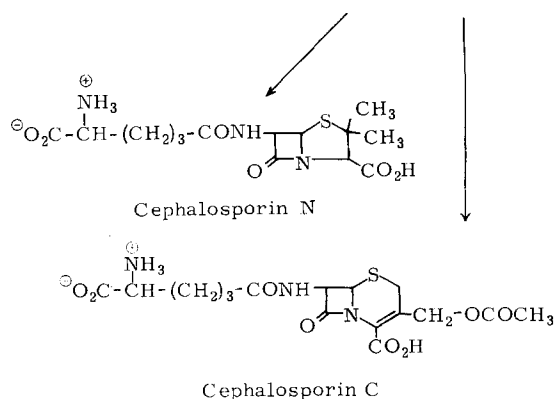
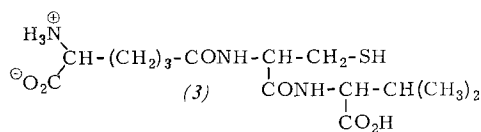
G. P. Abraham (England) wies in der Diskussion darauf hin, daß offensichtlich auch die Synthese cyclischer Peptidantibiotika anders verläuft als die Proteinsynthese [3]. Im Gegensatz hierzu stehen Ergebnisse von T. Winnick (USA), wonach Chloramphenicol sowohl die Biosynthese von Gramicidin und Tyrocidin als auch die Proteinsynthese hemmt. Aus weiteren Versuchen kann geschlossen werden, daß die beiden Polypeptide in *B. brevis* auf ähnlichem Wege wie Protein synthetisiert werden [4].

Nach G. P. Abraham (England) wird das Peptid (3) von *Cephalosporium* schnell in die Cephalosporine N und C um-

[3] Siehe H. Paulus u. E. Gray, J. biol. Chemistry 239, 865 (1964).

[4] Vgl. Sixth International Congress of Biochemistry, New York 1964, Abstracts, Bd. V, S. 378.

[2] H. Holzer u. G. Hierholzer, Biochim. biophysica Acta 77, 329 (1963); Biochem. Z. 339, 175 (1963).

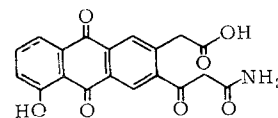


gewandelt. Es ist daher wahrscheinlich eine gemeinsame Zwischenstufe dieser Verbindungen und des Penicillins.

In seinem Vortrag über die Biosynthese des Erythromycins erwähnte J. W. Corcoran (USA) die Beobachtung von T. L. Tardew und M. A. Nyman (USA) [5], daß bestimmte Stämme von *S. erythreus* den bisher nicht bekannten freien Lactonring des Erythromycins bilden können. Nach Zusatz markierter Propionsäure zum Medium erreicht das Lacton eine hohe spezifische Aktivität. Nach Angaben von Tardew und Nyman kann es in das Glykosid verwandelt werden. Danach wäre das freie Lacton eine Zwischenstufe bei der Biosynthese des Erythromycins.

Nach der Isolierung zahlreicher Stämme von *S. aureofaciens* und *S. rimosus*, die kein Tetracyclin produzieren, gelang es I. McCormick (USA), die wesentlichen Schritte der Tetracyclin-Biosynthese festzulegen. Werden jeweils Paare der gewonnenen Mutanten zusammengegeben, so vermögen sie gemeinsam ein oder mehrere Tetracycline zu synthetisieren. Dieser Befund läßt die Annahme zu, daß die Mutanten nur im Syntheseweg der Tetracycline blockiert sind. Unter den akkumulierten Produkten befinden sich Verbindungen, die durch Umlagerungen aus den eigentlichen Zwischenstufen

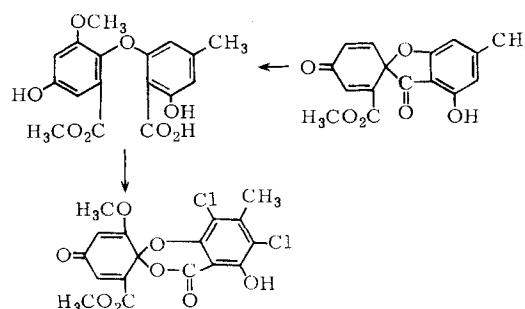
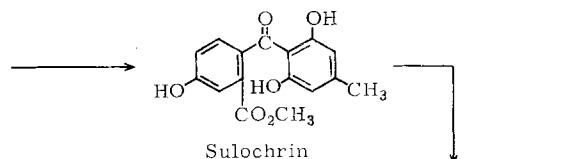
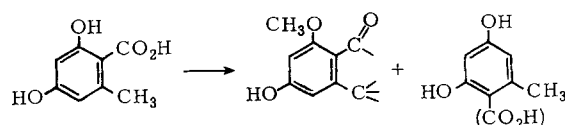
[5] US-Pat. 3127315.



Protetron

hervorgegangen sind. Eine solche Verbindung ist beispielsweise das Protetron, das wahrscheinlich aus einer primär gebildeten offenkettigen Poly- β -ketosäure hervorgeht; der vierte Ring ist noch nicht geschlossen. Verbindungen, die weniger C-Atome enthalten als das fertige Tetracyclingerüst, sind bisher als Zwischenstufen nicht gefunden worden.

Dagegen wird Geodoxin nach Arbeiten von C. H. Hassall (England) nicht in einem Zuge synthetisiert, sondern entsteht



aus 2 Molekülen Orsellinsäure auf dem in den Formeln angedeuteten Wege, der sich aus Versuchen mit Mutanten von *Aspergillus terreus* ableiten ließ.

[VB 847]

RUNDSCHAU

Zur Darstellung größerer Mengen Xenontetrafluorid verwenden E. Schumacher und M. Schaefer eine Umlaufapparatur. Das Xe/F₂-Gemisch (Molverhältnis 1:3) wird bei Atmosphärendruck mit einer Umlaufpumpe durch einen auf 560°C geheizten, mit Nickelblechstücken gefüllten Monel-Röhrenofen geblasen. XeF₄ scheidet sich in einer anschließenden, auf 0°C gekühlten Falle kristallin ab. Nicht umgesetztes Gasgemisch wird, gegebenenfalls nach Zugabe von frischem Ausgangsgas, in den Röhrenofen zurückgeführt. Die Apparatur liefert 11 g XeF₄ pro Stunde; die Ausbeute beträgt über 97% des eingesetzten Xenons. / Helv. chim. Acta 47, 150 (1964) / -Ko.

[Rd 945]

Die Adsorption von Cyaninfarbstoffen an Silberhalogeniden untersuchte J. F. Padday. Der Flächenbedarf der Farbstoffmoleküle ist bei Adsorption an verschiedenen Silberhalogeniden nicht derselbe; dies macht die Verwendung solcher Farbstoffe zu Oberflächenbestimmungen problematisch. Das Absorptionsspektrum des adsorbierten Farbstoffes hängt ebenfalls vom AgHal-Substrat ab, ferner vom Bedeckungs-

grad der Oberfläche. Man findet verschiedene Absorptionsbanden, die Monomeren (M-Banden), Dimeren (D- oder H-Banden) und polymeren (J-Bande) Farbstoffspezies zugeordnet werden. Das Auftreten der H- oder J-Banden hängt praktisch nur von den Adsorptionsbedingungen, dagegen fast nicht vom Bedeckungsgrad der Oberfläche ab. Daraus folgt, daß die Assoziationstheorie überprüft werden muß. / Trans. Faraday Soc. 60, 1325 (1964) / -Hz.

[Rd 113]

Die Ursache des pyrophoren Verhaltens von feinteiligem Eisen untersuchten W. Feitknecht und A. Durtschi. Als Ausgangsmaterial dienten Präparate von Fe₃O₄ Fe_{3-x}O₄, und Eisen-(III)-hydroxyd, die bei 300 bis 500°C im Wasserstoff-Strom reduziert wurden. α -Fe₂O₃ [aus Fe(OH)₃ bei 280°C entstanden] und Fe_{3-x}O₄ werden zunächst zu Fe₃O₄ und dieses direkt zu Fe reduziert; auch FeO kann intermediär auftreten. Da die Eisenkeimbildung relativ langsam ist, bildet sich bei gröberkristallinen Oxyden bei 300°C aus einem Fe₃O₄-Kriställchen ungefähr ein Fe-Kriställchen, während bei feinerkristallinem Material auch bei 300°C bereits jeder Eisenkeim