

KURZE MITTEILUNGEN

Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht

Die Messung der Dichte poröser und pulveriger Stoffe*

Die Dichte (das spezifische Gewicht) ist bekanntlich eine wesentliche Eigenschaft der Stoffe, und ihre Messung wird deshalb häufig für Untersuchungen und Kontrollen verwendet. Bei Flüssigkeiten macht die Dichtemessung keine Schwierigkeiten¹. Auch bei festen Stoffen ist sie leicht durchführbar, wenn die daraus bestehenden Körper einheitlich aufgebaut (also nicht porös) sind und sich in eine geometrisch einfache Form (Würfel oder Quader) bringen lassen, indem man das Gewicht durch

das aus den Abmessungen berechnete Volumen dividiert. Wenn die Körper unregelmäßige Form haben (z. B. Steine), muß man sie zur Ermittlung ihres Volumens in eine Flüssigkeit (Wasser, Alkohol, Petroleum, Öl oder dergleichen) tauchen und die Flüssigkeitsverdrängung messen. Unmöglich ist dieses Verfahren jedoch, wenn sich die betreffenden Stoffe in den in Frage kommenden Flüssigkeiten lösen oder in ihnen aufquellen oder wenn die Körper porös oder pulverig sind. In den beiden zuletzt genannten Fällen verhindert die im Körper befindliche Luft oder die an der Oberfläche der kleinen Teilchen haftende Luftschicht eine exakte Mes-

* Eingegangen am 12. Oktober 1957.

¹ J. KRUTZSCH, Dichtemesser mit direkter Ablesung, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 92 (1952) 383.

sung des Volumens durch Flüssigkeitsverdrängung. Dieselbe Schwierigkeit tritt bei diesen Stoffen auch auf, wenn man ihre Dichte dadurch bestimmen will, daß man das Gewicht der Körper in Luft und dann nach Eintauchen in eine Flüssigkeit mißt (Hydrostatische Waage, Parowsche Waage, Reimannsche Waage). Das gleiche gilt auch für die Schwebemethoden zur Messung der Dichte, bei denen der zu untersuchende Körper in eine Flüssigkeit solcher Dichte gebracht wird, daß er in ihr gerade schwebt.

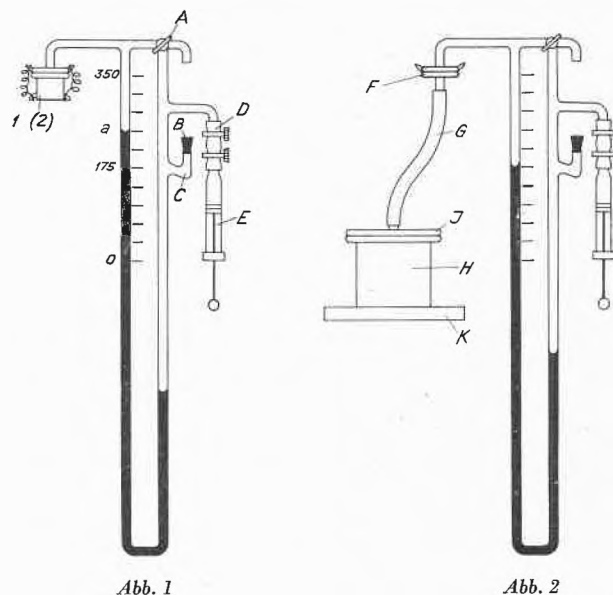
Um das Volumen und die Dichte auch von porösen und pulverigen Stoffen messen zu können, ist deshalb von verschiedenen Seiten^{2, 3, 4} ein anderes Verfahren entwickelt worden: Man bringt das Meßgut in eine Zelle bekannten Volumens und setzt diese Zelle einer Luftdruckänderung aus, indem man ihr beispielsweise eine bestimmte Luftmenge zuführt oder sie ihr entnimmt. Die meßbare Luftdruckänderung in der Zelle ist abhängig von ihrem freien Volumen, d. h. von der Differenz des bekannten Volumens der leeren Zelle und dem unbekanntem Volumen des Meßgutes. Man kann deshalb aus den Meßwerten das unbekannte Volumen des Meßgutes ausrechnen. Diese Geräte arbeiten meist mit Quecksilbermanometern und mit einer Luftpumpe. Infolge der Umständlichkeit des Verfahrens und der Schädlichkeit des Quecksilbers haben sich diese Geräte in der Praxis kaum einführen können, obwohl die betreffenden Patente schon aus dem Jahren 1921 und 1922 stammen.

Der Verfasser hat deshalb in den letzten Jahren ein Gerät entwickelt^{5, 6}, das grundsätzlich nach demselben Prinzip arbeitet, aber die Ermittlung des Volumens beliebiger Stoffe und damit auch ihrer Dichte auf sehr bequeme Weise gestattet (in der Industrie wird dieses Gerät bereits in ziemlichem Umfang für die Untersuchung von Kunststoff, Tabak, Kohle, Schleifmittel, Dynamit und dergleichen verwendet).

Gemäß Abb. 1 besteht das Gerät aus Glasrohren. Diese sind auf einem Holzbrett von etwa 80 cm Länge montiert, das an die Wand gehängt werden kann. An dem mit einem Schliff versehenen linken oberen Stutzen hängt ein Glasgefäß 1 (2) von etwa 20 cm³ oder wahlweise 1 cm³ Inhalt, in dem sich das Meßgut befindet. Zwecks Erhöhung der Meßgenauigkeit ist es dabei vorteilhaft, in das Anhängelglas möglichst viel Meßgut einzufüllen. In dem U-förmig gebogenen langen Glasrohr befindet sich eine gefärbte Flüssigkeit, deren Stand an einer von 0 bis 350 Skalenteile reichenden Skala abgelesen werden kann. A ist ein Dreiweghahn. B ist ein Stopfen, der den Einfüllstutzen C verschließt. An einem weiteren Stutzen D hängt mittels eines Gummischlauches eine kleine Kolbenpumpe E (eine Art Injektionspritze). Auf dem genannten Gummischlauch befinden sich

zwei Quetschhähne, von denen zunächst der obere halb geöffnet und der untere ganz geöffnet sein sollen. Der kleine rechts oben befindliche Apparatestutzen ist offen. Wenn der Dreiweghahn A so gestellt ist, daß er alle drei zu ihm laufenden Rohre miteinander verbindet, soll die Manometerflüssigkeit bei der Skalenstellung 0 stehen.

Bei Beginn der Messung wird der Dreiweghahn A so gestellt, daß er das nach links gehende Rohr mit dem rechten oberen Apparatestutzen und dadurch mit der Außenatmosphäre verbindet, dagegen das nach unten gehende Rohr abschließt. Der Kolben der Kolbenpumpe E wird nach oben gedrückt. Dadurch wird der Luftdruck in dem an die Kolbenpumpe angeschlossenen Apparateil vergrößert und die Flüssigkeit im linken Vertikalrohr steigt empor. Wenn sie ungefähr bei der Marke 350 steht, wird der untere der beiden Quetschhähne geschlossen. Der obere bisher halb geöffnete Quetschhahn wird nun etwas geöffnet oder geschlossen, bis der Flüssigkeitsspiegel im linken Vertikalrohr genau bei der Marke 350 steht. Durch eine Vierteldrehung nach rechts wird der Dreiweghahn A so gestellt, daß jetzt das vom Hahn aus nach unten laufende Rohr mit dem rechten oberen Apparatestutzen und dadurch mit der Außenatmosphäre verbunden ist, während das vom Hahn aus nach links gehende Rohr und damit die mit dem Meßgut gefüllte Zelle 1 (2) von der Außenluft abgeschlossen sind. Da sich die Flüssigkeit in den beiden vertikalen Glasrohrschenkeln auszugleichen sucht, steigt der Flüssigkeitsspiegel im rechten Schenkel nach oben, während er im linken Schenkel absinkt. Durch dieses Absinken des Flüssigkeitsspiegels wird das Volumen des linken, von der Außenatmosphäre abgeschlossenen Apparateiles einschließlich der Zelle 1 (2) vergrößert, so daß der Luftdruck in diesem Apparateil etwas abnimmt. Demzufolge geht der Flüssigkeitsspiegel nicht ganz bis auf die Stellenstellung 0 zurück. Er bleibt bei der Skalenstellung a stehen.



Diese Stellung a liegt desto höher, je größer das Volumen des Meßgutes ist, da es das Volumen des linken Apparateiles verkleinert. a ist deshalb ein Maß für das Volumen V des Meßgutes. Wenn außerdem das Gewicht G des Meßgutes bestimmt wurde (Abwiegen des gefüllten und des leeren Anhängelgases), dann kann man die Dichte

$$D = G/V$$

berechnen. D ist die wirkliche Dichte des Meßgutes, also nicht das Schüttgewicht (scheinbare Dichte), da der Luftdruck auch in die feinsten Poren und Zwischenräume hineingreift. Da die

² DRP 383 719, DRP 384 272 und DRP 393 595.

³ S. ERIKSON und FORSTENSSON, Eine neue Methode zur Bestimmung der Porosität des Bodens, *Annalen der Landwirtschaftlichen Hochschule Schwedens* 2 (1935).

⁴ R. THUN und R. HERRMANN, *Handbuch der Landwirtschaftlichen Versuchs- und Untersuchungsmethodik*, Band I: Die Untersuchung von Böden, Hamburg 1949, S. 38.

⁵ J. KRUTZSCH, Ein neues Verfahren für die Messung des Volumens und der Dichte fester Stoffe, *Chemiker-Ztg.* 78 (1954) 49.

⁶ J. KRUTZSCH, Die Messung der Dichte fester Stoffe, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 94 (1954) 280.

beim Meßvorgang entstehende Luftdruckänderung sehr klein ist (im Gegensatz zu den mit Quecksilbermanometern arbeitenden Geräten), hat sie auch bei druckempfindlichen Stoffen keinen Einfluß auf die Dichtemessung. Auch bei feuchten Stoffen stellt sich der Skalenwert a praktisch sofort ein – ein Zeichen dafür, daß bei dieser geringen Druckänderung auch keine merkliche Verdunstung der Feuchtigkeit des Meßgutes stattfindet.

Auf diese Weise kann die Dichte beliebiger Stoffe gemessen werden, gleichgültig ob sie löslich, porös, faserig, pulverig usw. sind. Bei porösen Stoffen würde nur dann ein Fehler auftreten, wenn die Poren in sich vollkommen geschlossen sind. In solchen Fällen müßte man das Meßgut zu Pulver zerkleinern und dann die Messung vornehmen. Man kann also die Dichte von Holz (trocken und feucht), Erde, Samen und beliebigen anderen Stoffen messen, deren Dichte bisher entweder überhaupt nicht oder nur unter großen Schwierigkeiten und mit großen Ungenauigkeiten bestimmbar war.

Die Meßwerte sind ausgezeichnet reproduzierbar, so daß sich zwecks Ausnutzung der Meßgenauigkeit empfiehlt, bei der Ablesung der Skala eine Ableselinse zu verwenden. Bei einem gut gefüllten Anhängelglas von 20 cm³ Inhalt kann man gemäß den praktischen Erfahrungen mit etwa 0,5% Meßgenauigkeit für die Dichte D rechnen.

Für die beiden Anhängelgläser von etwa 20 bzw. 1 cm³ Inhalt wird den beschriebenen Geräten (Handelsname «Fekrumeter») ein Eichkurvenblatt beigegeben. Man kann aber auch andere Gefäße für das Meßgut verwenden (z. B. 100 cm³ Inhalt) und ihre Größe und Form den speziellen Zwecken anpassen. Gemäß Abb. 2 kann solch ein Gefäß H beispielsweise auf ein kleines Wandbrett K gestellt und mit Hilfe eines Gummischlauches G mit einem Schlifteller F verbunden werden, der am linken oberen Apparatestutzen hängt. Um das Volumen nicht unnötig zu vergrößern, wird man einen engen und nicht zu langen Gummischlauch verwenden. Da das Volumen des Gummi-

schlauches in die Messung eingeht, muß man sich für solch eine Anordnung die Eichkurve (V in Abhängigkeit von a) selbst aufnehmen. Das ist sehr einfach, indem man a bei leerem Gefäß und dann bei verschiedenen mit einer Pipette eingefüllten Wassermengen mißt und die Ergebnisse auf mm-Papier aufträgt. Dann kann man später bei der Benutzung des Gerätes für jedes gemessene a das gesuchte Volumen V ablesen.

Zusammenstellung einiger Meßergebnisse

Substanz	Gewicht G	Volumen V	Dichte D
1. Feiner Zucker . . .	19,98 g	12,50 cm ³	1,60 g/cm ³
2. Puderzucker . . .	14,07 g	8,70 cm ³	1,62 g/cm ³
3. Kochsalz	24,98 g	11,40 cm ³	2,19 g/cm ³
4. Zirkon (Edelstein)	0,576 g	0,14 cm ³	4,1 g/cm ³
5. Watte	2,42 g	2,10 cm ³	1,15 g/cm ³
6. Papier	9,105 g	5,95 cm ³	1,53 g/cm ³
7. Marmor	24,13 g	8,80 cm ³	2,74 g/cm ³
8. Hexamethylen- tetramin-Pulver . . .	14,69 g	11,20 cm ³	1,31 g/cm ³

Wenn man mit dem beschriebenen Gerät die wirkliche Dichte D bestimmt hat und auf andere Weise das scheinbare Raumgewicht (Schüttgewicht) ermittelt, kann man aus der Differenz beider Werte Schlüsse auf die Porosität, die Feinkörnigkeit und dergleichen ziehen und bei Erdbodenuntersuchungen die Bodenbeschaffenheit (Erdbodengare) feststellen und meßtechnisch erfassen.

Zusammenfassung: Nach einem kurzen Überblick über die Möglichkeiten und Schwierigkeiten der Dichtemessung bei festen Stoffen werden ein Verfahren und ein Gerät beschrieben, mit denen es möglich ist, die Dichte beliebiger Stoffe in einfacher Weise zu messen.

Dr.-Ing. JOHS. KRUTZSCH
Villacher Straße 52, München 42

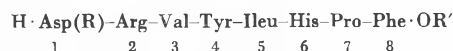
Synthese von Hypertensin-Peptiden. Über die partielle Hydrolyse von Hypertensin-Asp- β -amiden zu den entsprechenden Dicarbonsäuren. Hypertensin-II-Analoge*

Bei unsern Synthesen von Hypertensin-Peptiden¹ wurden in der vorletzten Stufe die Methylester der Oktapeptid- bzw. Dekapeptid-Asp- β -amide isoliert (I bis

* Vorläufige Mitteilung. Eingegangen am 12. Oktober 1957.

¹ Angesichts der verschiedenen natürlichen und synthetischen Okta- und Dekapeptide mit Hypertensin-Wirkung *in vivo* erscheint es zweckmäßig, nicht eines davon (z. B. das Hypertensin II aus Pferdeserum) mit der Bezeichnung «Hypertensin» zu belegen und alle andern als bloße Analoge und Derivate zu betrachten, sondern allgemein von Hypertensin-Peptiden zu sprechen, wobei die römischen Ziffern I Dekapeptid- und II Oktapeptid kennzeichnen. Den gemeinsamen Teil der Aminosäuresequenzen der natürlichen Hypertensin-Peptide voraussetzend, können die einzelnen Peptide leicht durch ergänzende Angaben charakterisiert werden. Das erste synthetische Hypertensin-Peptid (*Chimia* 10 [1956] 265) wäre dann als Val⁵-Hypertensin I zu bezeichnen; die analoge Verbindung aus Pferdeserum ist Ileu⁵-Hypertensin I. Synthesen vgl. dazu noch: W. RITTEL, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER und R. SCHWYZER, *Angew. Chem.* 69 (1957) 179; *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 614.

III). Milde alkalische Verseifung² führte zu den Hypertensin-Asp- β -amiden mit freien endständigen Carboxylgruppen (Ia bis IIIa).



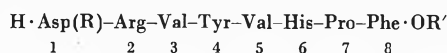
I Ileu⁵-Hypertensin-II-Asp- β -amid-methylester, R = -NH₂,
R' = -CH₃

Ia Ileu⁵-Hypertensin-II-Asp- β -amid, R = -NH₂, R' = -H

Ib Ileu⁵-Hypertensin II, R = -OH, R' = -H.³

² Die Verseifung erfolgte erst auf dieser Stufe, um störende Nebenreaktionen der Carboxygruppe im alkalischen Medium zu vermeiden, vgl. WESSLY und Mitarbeiter, *Nature* (London) 169 (1952) 708.

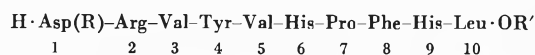
³ Die Synthese dieser Verbindung wurde kürzlich auch von einer amerikanischen Gruppe ausgeführt: F. M. BUMPUS, H. SCHWARZ und I. H. PACE, *Science* 125 (1957) 886.



II Val⁵-Hypertensin-II-Asp-β-amid-methylester, R = -NH₂,
R' = -CH₃

IIa Val⁵-Hypertensin-II-Asp-β-amid, R = -NH₂, R' = -H

IIb Val⁵-Hypertensin II, R = -OH, R' = -H



III Val⁵-Hypertensin-I-Asp-β-amid-methylester, R = -NH₂,
R' = -CH₃

IIIa Val⁵-Hypertensin-I-Asp-β-amid, R = -NH₂, R' = -H

IIIb Val⁵-Hypertensin I, R = -OH, R' = -H

Die spezifische Hydrolyse der Estergruppe (Aminosäurereste Nr. 8 bzw. 10) gelingt auf besonders milde Weise mit 0,65-*m.* K₂CO₃ in Methanol-Wasser (1:2, v/v) bei 30°C innerhalb von 75 Minuten, wobei neben viel Amid (Ia bis IIIa) das Ausgangsmaterial (I bis III) und ein wenig der entsprechenden Dicarbonsäure (Ib bis IIIb) erhalten werden.

Um letztere in größerer Menge zu erhalten, verwenden wir eine saure Hydrolyse, was am Beispiel des Val⁵-Hypertensins ausgeführt werden soll: 390 mg Val⁵-Hypertensin-II-Asp-β-amid-methylester (II) in Form des Hydrochlorids und vermischt mit der äquimolaren Menge von Ammoniumchlorid werden in 1,6 ml conc. HCl bei 39°C während 100 Minuten hydrolysiert. Das neutralisierte Reaktionsprodukt wurde über 42 Stufen multiplikativ verteilt (*n*-Butanol-Methanol-Puffer, 29:11:40; Puffer = 0,165-*m.* Ammoniumformiat, *pH* = 6,5). Dadurch wird eine geringe Menge Ausgangsmaterial (II), *K* = 1,95, von der Hauptmenge des Materials, *K* = 0,75, abgetrennt. Der Inhalt der Röhren Nr. 14 bis 22 (205 mg) ist ein Gemisch der Dicarbonsäure (IIb) und des Amids (IIa) im Verhältnis von etwa 1:2; er enthält noch ein wenig Ausgangsmaterial (II). Die vollständige Auftrennung gelingt außer durch multiplikative Verteilung über etwa 100 Stufen besonders gut durch Verteilung an eine Cellulosekolonne (Whatman-Cellulosepulver, $\varnothing = 2,5$ cm, *l* = 105 cm; stationäre Phase: 0,33-*m.* Ammoniumacetat, *pH* = 6,5, mobile Phase: *n*-Butanol). Im letzteren Falle werden Fraktionen von je 15 ml aufgefangen. In den Fraktionen Nr. 22 bis 25 ist der Ester (II) enthalten (20 mg); Nr. 29 bis 42

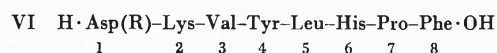
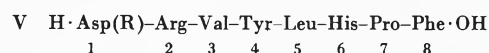
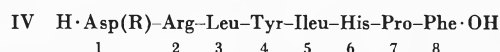
enthalten reines Amid (IIa, 85 mg) und Nr. 58 bis 75 reine Dicarbonsäure (IIb, 43 mg).

Zum papierchromatographischen Nachweis der drei Verbindungen II, IIa und IIb im Produkte der sauren Hydrolyse eignet sich das System sek. Butanol-3% Ammoniak (120:44, v/v), absteigend auf Whatman Nr. 3, sehr gut, währenddem mit vielen andern, gebräuchlichen Systemen keine Auftrennung erfolgt. Zum Nachweis der Peptide wird Ninhydrin- und Pauli-Reagens verwendet:

	<i>R_f</i>	Ninhydrin-Reaktion	Pauli-Reaktion
IIb	0,21	violett	rot
IIa	0,29	grüngelb bis grau	rot
II	0,38	schmutzig gelb	rot

Außer diesen drei Verbindungen scheinen bei der Hydrolyse keine andern zu entstehen, d. h. die Peptidkette erleidet keine Aufspaltung. Amid und Säure sind gleich stark wirksam auf den Blutdruck und besitzen die geforderte Aminosäurezusammensetzung und die richtigen Gehalte an Amid-Stickstoff.

Nach ähnlichen Verfahren haben wir neben diesen noch folgende Hypertensin-Peptide synthetisch in Form von Amid- und Dicarbonsäuren (R = -NH₂ und -OH) aufgebaut (VI nur als Amid):



Ihre Reindarstellung erfolgte durch multiplikative Verteilung und durch Verteilungschromatographie. Über die pharmakologischen Wirkungen dieser Verbindungen soll später eingehend berichtet werden.

R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINKER,
W. RITTEL und H. ZUBER

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

Zur Kenntnis der N-Vinylimide*

Die verschiedenen Möglichkeiten zur Darstellung von Vinylimiden nach den auf Seite 337 folgenden Formeln wurde untersucht.

Dabei wurde gefunden, daß sich für präparative Zwecke der zweite Weg am besten eignet und Ausbeu-

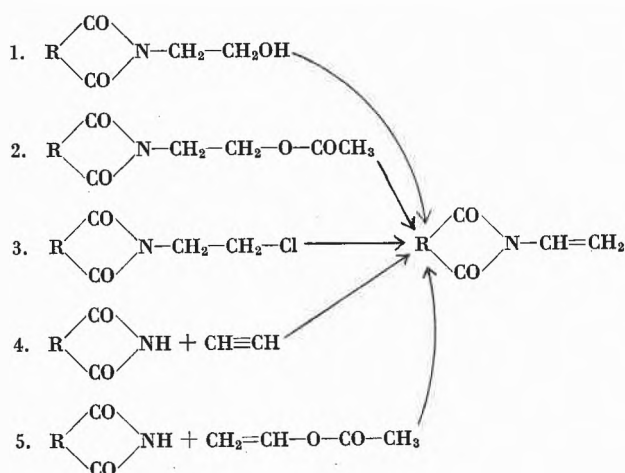
ten zwischen 50 und 90% liefert. Auch Divinylimide, z. B. aus Pyromellitsäure, sind ebenfalls darstellbar, wenn auch mit wesentlich geringerer Ausbeute. Das gleiche trifft für die Umvinylierung der Imide mit Vinylacetat in Gegenwart von Quecksilbersulfat zu.

Die durch Pyrolyse dargestellten N-Vinylimide sind mit den Reaktionsbedingungen und Ausbeuten in der Übersichtstafel dargestellt.

* Vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Neuenburg am 22. September 1957.

Übersicht über die durch Pyrolyse dargestellten *N*-Vinylimide

N-Vinylimid der	Eigene Werte				Literaturwerte			
	Temperatur °C	Ausbeute % der Theorie	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C (mm Hg)	Temperatur °C	Ausbeute % der Theorie	Schmelzpunkt °C	Siedepunkt °C (mm Hg)
Phtalsäure	520-530	89	85,5-86,5	85-95 (0,8)	560 560 600	90 87	85,5-86,2 85/86 80/81	129/132 (2,5) 115/120 (10,5)
Bernsteinsäure	520-540	76-81	46,5-47,5	96-97 (0,35)	550		47,5-48,0 45	96 (3)
Diglykolsäure	560-570	34,5	47-48	92/110 (0,6)	600		46,5-48,0	
cis-Hexahydroptalsäure	450-500	73	63-64	158/162 (12)				
Δ_1 -Tetrahydroptalsäure	480-500	66	71-74	78-89 (0,2)				
Δ_4 -Tetrahydroptalsäure	500-510	62	89-90	81/92 (0,25)				128/130 (3)
Naphtalsäure	570-580	44	172-173					
Pyromellitsäure-divinyldiimid	480-500	9,4	179-185 (Zersetzung)					
Hexachlor-Endomethylen-tetrahydroptalsäure	Zersetzung des Ausgangsmateriales; nicht darstellbar							
o-Sulfobenzoesäure	Nicht darstellbar							
Maleinsäure	Nicht darstellbar							



Die Vinylamide lassen sich nach Zusatz von Benzoylperoxyd als Katalysator leicht polymerisieren.

Die erhaltenen Polymerisate zeichnen sich durch Klarheit und hohe Erweichungspunkte aus. Auch Mischpolymerisate mit Metacrylsäuremethylester sind leicht darstellbar.

Die Löslichkeit der Polyvinylimide ist beschränkt. Sie lösen sich aber gut in Dimethylformamid, Phenol und Kresol. In Alkoholen, Eisessig, Aceton, Essigester, aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen sind sie schwer löslich.

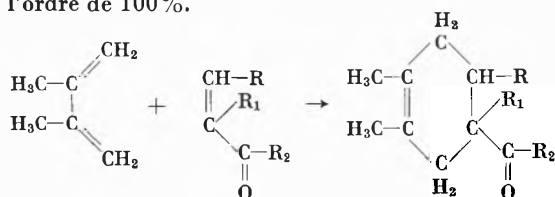
H. HOPFF und P. MÜHLETHALER

Laboratorium für organisch-chemische Technologie der ETH Zürich

Recherche sur quelques éno-lacétates et éno-léthers d'esters pyruviques dans les réactions de Diels-Alder*

Les propriétés diéno-philiques de quelques éno-lacétates et éno-léthers d'esters pyruviques ont été étudiées dans les réactions de DIELS-ALDER.

Toutes les opérations furent effectuées dans les mêmes conditions: chauffage en tube scellé ou en autoclave à 160-170°C pendant 15 heures en présence d'hydroquinone et avec un excès de diène (2,3-diméthylbutadiène) de l'ordre de 100%.



R	R ₁	R ₂	Eb.	% rendement
H	H ¹	OC ₂ H ₅	102°/10 Torr	94
H	OCOCH ₃	OC ₂ H ₅	90-91°/0,1 Torr	85
H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	120-122°/10 Torr	56
CH ₃	H ¹	OC ₂ H ₅	112°/10 Torr	75
CH ₃	OCOCH ₃	OC ₂ H ₅	102-103°/0,2 Torr	29
CH ₃	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	123-125°/10 Torr	26
C ₂ H ₅	OCOCH ₃	OC ₂ H ₅	-	0
C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-	0
C ₆ H ₅	OCOCH ₃	OCH ₃	152-158°/0,4 Torr	20

* Communication présentée à la Société Suisse de Chimie à Neuchâtel lors de la session du 22 septembre 1957.

¹ Chaîne non ramifiée indiquée à titre comparatif.

Les énolacétates et énoéthers des esters pyruviques étant des esters α -éthyléniques α -acétoxylés, respectivement α -éthoxylés, on peut dès lors les assimiler aux esters α -éthyléniques α -substitués. Il apparaît dans le tableau ci-dessus que :

1° La présence d'un groupement acétoxy en α dans la chaîne acrylique diminue faiblement la réactivité de la double liaison dans les réactions de DIELS-ALDER.

2° Dans tous les autres cas la présence d'un substituant acétoxy ou éthoxy en α diminue fortement la réactivité de la double liaison.

3° L'allongement de la chaîne α -éthylénique α -substituée diminue très rapidement la réactivité de la double liaison.

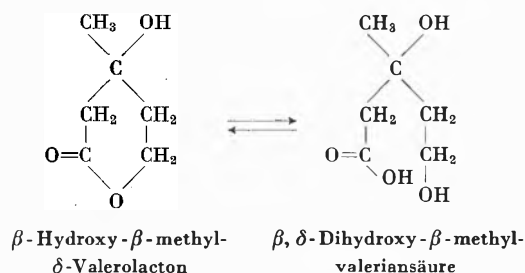
J. MONNIN

Laboratoire de chimie organique, Université de Neuchâtel

Die Mevalonsäure als Vorstufe in der Biosynthese der Carotinoide bei *Mucor hiemalis**

Frühere Versuche haben gezeigt, daß der Schimmelpilz *Mucor hiemalis* in der Lage ist, β -Carotin aus Acetat aufzubauen¹. Mit Hilfe von ¹⁴C-markierter Essigsäure konnten die Positionen, welche Methyl-C und Carboxyl-C der Essigsäure im β -Carotinmolekül einnehmen, bestimmt werden². Die Art, wie sich die C-Atome der Essigsäure im β -Carotinmolekül verteilen, ließ auf die Bildung einer C₅-Vorstufe mit Isoprenstruktur aus Essigsäure schließen. Als solche wurde die β -Methylcrotonsäure in Betracht gezogen³.

1956 haben amerikanische Forscher einen acetatsparenden Faktor isoliert⁴ und ihn als β -Hydroxy- β -methyl- δ -Valerolacton identifiziert⁵. Dieses Lacton steht in wässriger Lösung mit der entsprechenden Säure, der β , δ -Dihydroxy- β -methylvaleriansäure oder Mevalonsäure, im Gleichgewicht.



Die Mevalonsäure ist als mögliche Vorstufe bei der Biosynthese des Squalens bzw. des Cholesterins betrachtet worden⁶. Durch verschiedene seither durchgeführte ex-

perimentelle Arbeiten konnte diese Annahme bestätigt werden⁷.

Das Squalen (eine wahrscheinliche Vorstufe des Cholesterins) besitzt einen den Carotinoiden analogen Aufbau. Biosynthetisch kann es wie die Carotinoide aus Acetat aufgebaut werden. Die Verteilung der Essigsäure-C-Atome im Squalen entspricht ebenfalls derjenigen des β -Carotins. Daraus läßt sich die Vermutung ableiten, daß Squalen und Carotinoide einem ähnlichen Aufbau-mechanismus folgen, wobei die Mevalonsäure in der Biosynthese der Carotinoide ebenfalls wirksam sein sollte. Wir haben diese Frage bei *Mucor hiemalis* experimentell geprüft. *Mucor hiemalis* ist auf einer Glucose als C-Quelle enthaltenden Nährlösung gezüchtet worden; nach kräftiger Entwicklung des Pilzes ist durch Zusatz von 10^{-5} -m Malonsäure die Carotinbildung gehemmt worden. Nach eingetretener Hemmung setzten wir β -Hydroxy- β -methyl- δ -valerolacton in Mengen von 0,5, 1,0 und 2,0 mg pro 25 cm³ Nährlösung zu. Die höchste Dosis an Valerolacton wirkt bereits schon ungünstig auf das Pilzwachstum. In allen Fällen aber konnte eine deutliche Zunahme der Carotinbildung gegenüber den gehemmten Kulturen festgestellt werden, woraus wir schließen, daß die Mevalonsäure zum Aufbau des β -Carotins verwendet wird. Außerdem wird bei Verabreichung eines in α -Stellung mit ¹⁴C markierten Valerolactons ein stark radioaktives β -Carotin gewonnen (das markierte Valerolacton wurde von Dr. J. WÜRSCH synthetisiert und ist uns in verdankenswerter Weise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, zur Verfügung gestellt worden).

Zum Aufbau der C₄₀-Carotinoide sind 8 Moleküle Mevalonsäure erforderlich. Für ihren Aufbau können zwei Kondensationsmöglichkeiten der Mevalonsäure in Betracht gezogen werden (siehe Abb. 1 und 2).

Erfolgt die Carotinbildung bei *Mucor hiemalis* nach der ersten Kondensationsart, so muß nach Verabrei-

* Vorläufige Mitteilung. Vorgetragen am 22. September 1957 anlässlich der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Neuenburg.

¹ E. C. GROB, G. G. PORETTI, A. VON MURALT und W. H. SCHOPFER, *Experientia* 7 (1951) 218.

² E. C. GROB und R. BÜTLER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 1975.

³ E. C. GROB, *Chimia* 10 (1956) 73.

⁴ L. D. WRIGHT, E. L. CRESSON, H. R. SKREGGS, G. D. E. MACRAE, C. H. HOFFMAN, D. E. WOLF und K. FOLKERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 5273.

⁵ D. E. WOLF, C. H. HOFFMAN, P. E. ALDRICH, H. R. SKREGGS, L. D. WRIGHT und K. FOLKERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 4499.

⁶ P. A. TAVORMINA, M. H. GIBBS und J. W. HUFF, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 4498, 6210.

⁷ J. W. CORNFORTH, H. R. CORNFORTH und G. POPJAK, *Biochem. J.* 10 (1957); F. DITURI, S. GURIN und J. L. RABINOWITZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 2650; B. H. AMDEN, H. RILLING und K. BLOCH, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 2646; O. ISLER et al., *Chimia* 11 (1957) 167.

Kondensation der β , δ -Hydro- β -Methylvaleriansäure

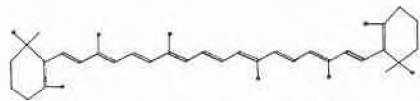
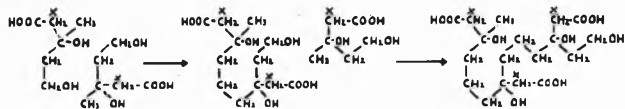


Abb. 1. Erste Möglichkeit

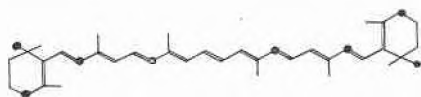
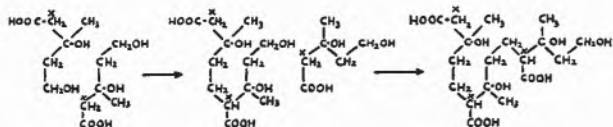


Abb. 2. Zweite Möglichkeit

× = markiertes C-Atom

chung von markiertem Valerolacton das radioaktive C in den seitenständigen Methylgruppen und in je einem der gem. Methylgruppen der β -Jononringe zu finden sein, währenddem die zweite Kondensationsmöglichkeit zu einem β -Carotin führt, dessen radioaktive C-Atome in den aus Abb. 2 ersichtlichen Stellen enthalten sein müssen.

Das vom Pilz synthetisierte radioaktive β -Carotin haben wir nach früheren Angaben⁸ mit CrO_3 zu Essigsäure abgebaut. Dabei erscheinen die seitenständigen CH_3 -Gruppen des β -Carotins als CH_3 -Gruppen der gewonnenen Essigsäure. Die Essigsäure war, wie aus Tab. 1 hervorgeht, nicht radioaktiv.

Tab. 1. CrO_3 -Abbau von ^{14}C -markiertem β -Carotin aus β -Hydroxy- β -Methyl- δ -Valerolacton *Mucor hiemalis* WEHMER

Versuch	Radioaktivitäten	
	Ausgangscarotin	Na-Acetat
1	116,0 ipm/mg	ber. 94,8 ipm/mg
2	116,0 ipm/mg	gef. 0 ipm
2	116,0 ipm/mg	gef. 3,25 ipm/mg

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß die erste Kondensationsmöglichkeit der Mevalonsäure nicht realisiert wird. Es bleibt zu prüfen, ob der Aufbau nach dem in Abb. 2 angegebenen Schema verläuft. Wie O. ISLER und Mitarbeiter kürzlich gezeigt haben⁹, ist bei der Biosynthese des Cholesterins der Aufbau nach dem Schema 2 erfolgt.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁸ E. C. GROB und R. BÜTLER, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1908.

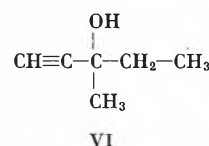
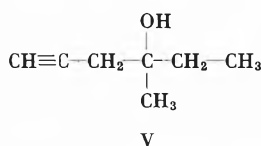
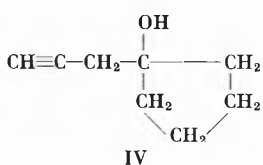
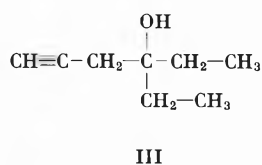
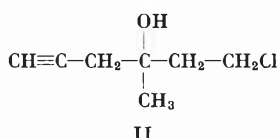
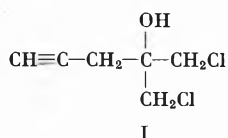
⁹ O. ISLER, R. RÜEGG, J. WÜRSCH, K. F. GEY und A. PLETSCHER, *Chimia* 11 (1957) 342-3.

E. C. GROB

Botanisches Institut der Universität Bern

Substituierte Propargylcarbinole und ihre hypnotische Wirkung*

Durch Kondensation von Propargylbromid mit aliphatischen und zykoaliphatischen Ketonen haben wir etwa dreißig tertiäre Propargylcarbinole dargestellt und sie am Kaninchen auf ihre hypnotische Wirksamkeit geprüft. Dabei erwiesen sich nur Carbinole mit einem Molekulargewicht zwischen 110 und 200 als gut wirksam. Die aus Halogenketonen gewonnenen Carbinole waren den entsprechenden halogenfreien mindestens ebenbürtig, z. T. jedoch deutlich überlegen.



An der Spitze steht das 1-Chlor-2-chlormethyl-pent-4-in-2-ol (I), gefolgt vom 1-Chlor-3-methyl-hex-5-in-3-ol (II), die beide das bekannte Methylparafynol (3-Methyl-pent-1-in-3-ol, VI) an Wirksamkeit wesentlich übertreffen. Etwas weniger ausgeprägt ist diese Überlegenheit beim 3-Äthyl-hex-5-in-3-ol (III), beim 1-Propargyl-cyclopentanol (IV) und beim 3-Methyl-hex-5-in-3-ol (V).

* Vorgetragen am 22. September 1957 anlässlich der Sommer-versammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Neuenburg.

O. ISLER, H. GUTMANN, G. RYSER,
P. ZELLER und B. PELLMONT

Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel