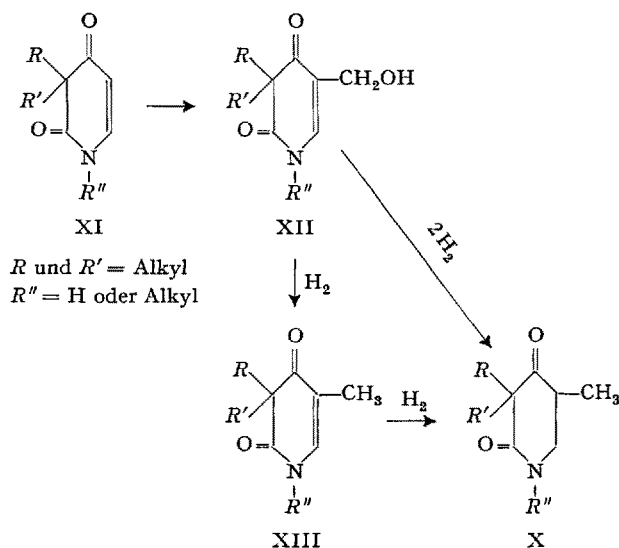


3. Aus 2, 4-Dioxo-3, 3-dialkyl-tetrahydropyridinen:



Die ausgiebigste und einfachste Gewinnungsmethode wurde durch die überraschende Feststellung gefunden, dass sich 2, 4-Dioxo-3, 3-dialkyl-tetrahydropyridine und ihre N-Alkylderivate (XI) mit Formalin in Gegenwart von molekularen oder katalytischen Mengen Natriumsulfit¹ zu den 2, 4-Dioxo-3, 3-dialkyl-5-oxymethyl-tetrahydropyridinen (XII) oder ihren N-Alkyl-derivaten umsetzen. Diese im allgemeinen gut kristallisierenden und beständigen Oxymethyl-Verbindungen (XII) unterscheiden sich erwartungsgemäss von den Oxymethylen-Verbindungen (IX) sowohl in ihren UV.-Spektren und andern physikalischen Eigenschaften als auch in ihrem Reaktionsvermögen. Die Oxymethyl-Verbindungen (XII) lassen sich leicht katalytisch hydrieren, wobei zunächst die Oxymethyl- in die Methylgruppe übergeht. Unterbricht man die Hydrierung nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff, so erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute die 2, 4-Dioxo-3, 3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridine (XIII). Diese lösen, sofern $R'' = \text{H}$ ist, sich wie die Ausgangsmaterialien (XI) ($R'' = \text{H}$) in Alkalien und können mit Säuren aus diesen Lösungen unverändert wieder gefällt werden. Sie sind in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser ziemlich schwer löslich. Sie erzeugen schon in kleinen Dosen Schlaf, während die Oxymethyl-Verbindungen (XII) wirkungslos sind. Intensität und Dauer der Wirkung sind noch grösser bei den 2, 4-Dioxo-3, 3-dialkyl-5-methyl-piperidinen (X), die sowohl aus den Oxymethyl-Verbindungen (XII) direkt als auch aus den 2, 4-Dioxo-3, 3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridinen (XIII) durch katalytische Hydrierung leicht gewonnen werden können².

O. SCHNIDER, H. FRICK und A. H. LUTZ

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-Lar
 Roche & Co. AG., Basel, den 19. Februar 1954.

Summary

2, 4-Diketo-3, 3-dialkyl-5-methyl-piperidines and their N-alkyl-derivatives proved to be highly active and long-lasting, well-tolerated hypnotics. Three different methods for their preparation are described.

¹ Die Reaktion gelingt auch in Gegenwart anderer Sulfit, nicht aber mit Natriumbisulfit oder Alkalien.

² Schweizerische Patentanmeldung G 79115 vom 22. April 1952.

Selektive Ionenaustauscher für Fe^{3+}

Das selektive Adsorptionsvermögen von Ionenaustauschern ist weitgehend von der Art, Dichte und Verteilung der funktionellen Gruppen im Austauscher abhängig. Diesbezügliche Untersuchungen an Polyakrylsäure- und Pektinsäure-Ionenaustauschern für Alkali- und Erdalkalitionen sind in einer früheren Arbeit veröffentlicht worden³. Durch Einbau von funktionellen Gruppen, die zur Komplexbildung mit Kationen der Aussenlösung befähigt sind, kann diese Selektivität noch sehr gesteigert werden³.

Es ist bekannt, dass Hydroxamsäuren⁴ stabile, stark rot gefärbte Komplexe mit Fe^{3+} -Ionen bilden. Nach neuen Untersuchungen wird auch vermutet, dass in gewissen Proteinen Hydroxamsäuregruppen eingebaut sind, die für die starke Bindung von Cu^{2+} und speziell von Fe^{3+} verantwortlich sind⁵. Es war daher nahelegend, zu versuchen, solche Gruppen in Kationenaustauscher einzubauen, um Harze mit grösserer Selektivität für Fe^{3+} zu erhalten.

Amberlite IRC-50, ein Kationenaustauscher mit Carboxylgruppen (auf Basis von Akrylsäurederivaten⁶), lässt sich mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umsetzen⁷. Durch Behandlung mit Hydroxylamin kann dieses Säurechlorid in die Hydroxamsäure übergeführt werden. Der Umsetzungsgrad war bisher noch gering. Durch Verwendung kleinerer und schwächer vernetzter Körner hoffen wir, diesen erhöhen zu können.

Zur Herstellung des analogen Pektinsäurederivates eignet sich dieser Weg infolge der Instabilität dessen Säurechlorides nicht. Jedoch reagiert der leicht herzustellende Mylester⁸ der mit Formaldehyd vernetzten Pektinsäure⁹ gut mit Hydroxylamin unter Bildung der Hydroxamsäure¹⁰ mit nahezu 100%igem Umsatz.

Beide Derivate sind farblos, färben sich aber bereits beim Kontakt mit stark verdünnter FeCl_3 -Lösung intensiv rotbraun. Unter den gewählten Versuchsbedingungen wird die überstehende Lösung vollständig entfärbt, während bei den unveränderten Austauschern unter gleichen Bedingungen die Lösung deutlich gefärbt bleibt.

Es sei noch erwähnt, dass das Hydroxamsäurederivat der unvernetzten Pektinsäure¹⁰ bei der Zugabe von verdünnter FeCl_3 -Lösung sofort ausflockt.

Die Untersuchung über die Herstellung der genannten Hydroxamsäurederivate sowie die Bestimmungen der Selektivitätskoeffizienten werden weitergeführt.

Den Herren dipl. sci. nat. K. HUTSCHNEKER und Dr. J. SOLMS sind wir für Anregungen dankbar. – Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel aus dem Weinbaufonds des Eidgenössischen Volks-

¹ 4. Mitteilung über Ionenaustauscher².

² 3. Mitteilung: H. DEUEL, K. HUTSCHNEKER und J. SOLMS, Z. Elektrochem. 57, 172 (1953).

³ A. SKOGSEID, Diss. (Oslo 1948). – H. P. GREGOR, Abstr. 120th Meeting Amer. Chem. Soc. 1951, 11 N. – H. P. GREGOR *et al.*, Ind. Eng. Chem. 44, 2834 (1952). – W. A. KLJATSCHKO, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 81, 235 (1951), ref. Chem. Zbl. 1952, 5377.

⁴ F. MATHIS, Bull. Soc. Chim. France 1953, 9 D.

⁵ E. J. COHN *et al.*, Disc. Faraday Soc. 13, 176 (1953). – S. FIALA und D. BURK, Arch. Biochem. 20, 172 (1949).

⁶ G. F. D'ALELIO, U. S. Patent 2340111 (25. Januar 1944).

⁷ N. GRUBHOFFER und L. SCHLEITH, Naturwissenschaften 40, 508 (1953).

⁸ H. DEUEL, G. HUBER und R. LEUENBERGER, Helv. chim. Acta 33, 1226 (1950).

⁹ H. DEUEL, Helv. chim. Acta 30, 1269 (1947).

¹⁰ M. A. G. KAYE und P. W. KENT, J. Chem. Soc. 1953, 79.

wirtschaftsdepartementen ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

J.-P. CORNAZ und H. DEUEL

Agrikulturchemisches Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, den 1. Dezember 1953.

Résumé

Les acides hydroxamiques de deux échangeurs d'ions – sur base d'acide acrylique et sur base d'acide pectique – ont été préparés. Ils sont sélectifs pour Fe^{3+} .

Observation et étude quantitative de corpuscules d'aspect viral dans des cultures de sarcome de Rous

Depuis 1948, la mise en évidence du virus dans les cellules du sarcome de Rous a toujours été un de nos principaux objets de recherche. Nous avons été d'autant plus encouragés dans cette étude qu'au début nous avons vu quelques cellules dans lesquelles se trouvaient des grains très comparables à ceux figurés par CLAUDE, PORTER et PICKELS¹ et considérés par ces auteurs comme l'agent du sarcome². Par la suite, des images de cet ordre ne furent plus jamais retrouvées malgré un perfectionnement constant de notre technique, et dans des milliers de cellules parfaitement fixées le cytoplasme ne décelait aucun élément structural différent de ceux que l'on rencontre dans des macrophages spléniques d'un poulet normal. Les conclusions de ces recherches négatives ont été publiées dans un travail récent (BERNHARD et OBERLING³).

Pensant que le virus se trouve peut-être dans les cellules sarcomateuses sous forme masquée, c'est-à-dire non visible au microscope électronique, nous avons cherché à déterminer la production de virus corpusculaires par des procédés qui produisent l'induction de la lysogénie chez les microbes infectés d'une façon latente par un bactériophage. En nous basant sur les expériences bien connues à l'heure actuelle, de LWOFF⁴ et en nous inspirant d'une suggestion de LATARJET⁵, nous avons eu recours aux rayons X et à l'action d'isotopes radioactifs. Des fragments de sarcome de Rous ayant poussé sur des poulets âgés de 6 à 12 mois, des poussins de 12 à 15 jours, sur des membranes chorio-allantoïdes et dans le sac vitellin de l'œuf embryonné, furent mis en culture sur Formvar, en goutte pendante, selon la technique indiquée par CLAUDE, PORTER et PICKELS.

24 h après la mise en culture, les cellules, en prolifération active, furent soumises à l'action des rayons X à des doses variant entre 300 et 1200 r. Dans une autre série d'expériences le milieu de culture fut additionné d'alcool radioactif ($\text{CH}_3\text{C}^{14}\text{H}_2\text{OH}$) à des doses de 0,25 à 2 microcuries par 100 cm^3 de milieu de culture. Les cultures furent fixées aux vapeurs d'acide osmique 24 h après l'irradiation ou après 48 h de séjour dans le milieu radioactif. Après fixation les préparations furent lavées pendant 30 min à 1 h dans de l'eau distillée, décollées et montées sur treillis suivant la technique habituelle. L'examen des treillis fut effectué au microscope électronique Trüb-Täuber à 50 kV.

On fut d'emblée frappé de voir dans certaines préparations un grand nombre de corpuscules sphériques assez osmiophiles, d'un diamètre d'environ 60 à 90 μ . L'homogénéité de ces granules, tant au point de vue de leur densité que de leur dimension, est remarquable. Ces grains se trouvent en grande quantité disposés librement entre les cellules (Fig. 1) ou englobés dans des

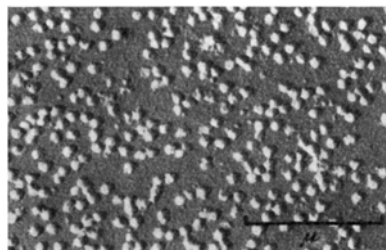


Fig. 1. Apparition de nombreuses particules extra-cellulaires entre 60 et 80 μ de diamètre, éparpillées sans ordre entre les cellules. Culture de sarcome de Rous, traitée à l'alcool C^{14} . Ombrage. Grossissement 18 000 $\times$.

débris cytoplasmiques de préparations dont les cellules ont manifestement souffert. Celles-ci présentent fréquemment des phénomènes de cytolysse avancée, peut-être dus à l'action des rayons X (Fig. 2). Dans des cas plus rares cependant, on voit des cellules encore relativement conservées, chargées de ces mêmes grains et réalisant des aspects absolument identiques à ceux décrits par CLAUDE, PORTER et PICKELS (Fig. 3). Il n'est pas toujours possible dans ces cas, d'exclure des phénomènes d'adsorption à la surface de la membrane cellulaire, et cependant la disposition des grains dans les débris cytoplasmiques suggère l'existence de rapports beaucoup plus étroits que ceux d'une simple adsorption. On voit en effet des flocons cytoplasmiques au sein desquels des grains semblent se dégager comme d'une matrice pour former des amas compacts de corpuscules

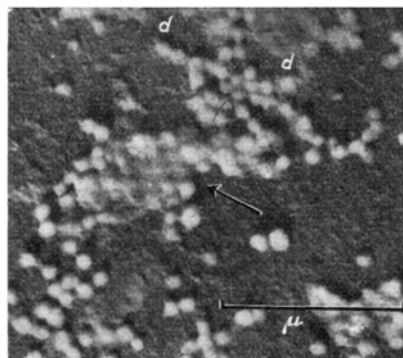


Fig. 2. Débris cytoplasmiques (d) avec des amas et des chaînettes de corpuscules d'aspect viral dans une culture de sarcome de Rous, traitée à l'alcool C^{14} . La flèche $\rightarrow$ indique un fragment qui semble se transformer entièrement en corpuscules. Préparation ombrée. Grossissement 24 000 $\times$.

¹ A. CLAUDE, K. R. PORTER et E. G. PICKELS, *Cancer Res.* 7, 421 (1947).

² CH. OBERLING, W. BERNHARD, M. GUERIN et J. HAREL, *Bull. Cancer* 37, 2 (1950).

³ W. BERNHARD et CH. OBERLING, *Bull. Cancer* 40, N° 2 (1953).

⁴ A. LWOFF et A. GUTMANN, *Ann. J. Pasteur* 78, 711 (1950).

⁵ LATARJET, Communication personnelle.

rangés géométriquement en quinconce (Fig. 2 et 4). Ces amas se dispersent ensuite en granulations isolées ou groupées en courtes chaînettes. Dans un très petit nombre de cas ces mêmes faits s'observent à l'intérieur des cellules où les amas de grains peuvent prendre des aspects très réguliers, tout à fait comparables à des corps d'inclusions (Fig. 5).