

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. — The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

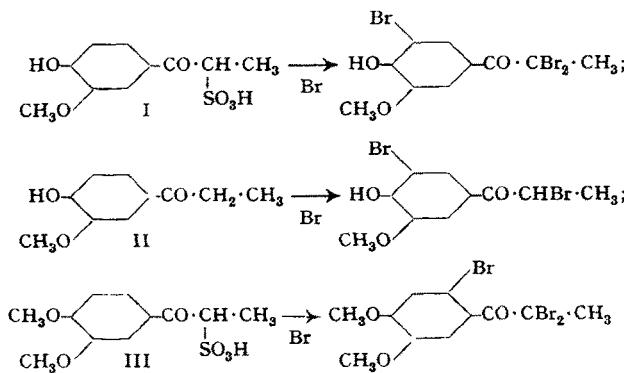
Über die Bromierung der Ligninsulfosäure und deren Modellsubstanzen

Nach den bisherigen Untersuchungen an der Ligninsulfosäure handelt es sich dabei um fettaromatische Sulfosäuren, bei welchen die Sulfogruppe in der Seitenkette von Phenylpropanderivaten steht. Da sowohl die Synthese als auch die Reaktionsweise solcher Körper weitgehend unbekannt waren, wurde in den letzten Jahren eine große Zahl von Modellsubstanzen hergestellt, ihre Konstitution festgelegt und die wichtigsten Reaktionen geprüft¹.

Über die Halogenierung der Ligninsulfosäure ist bis jetzt sehr wenig bekannt, obgleich die Halogenierungs-, insbesondere die Chlorierungsprodukte technische Verwendung gefunden haben. Über die wissenschaftliche Seite dieses Problems ist die Literatur noch spärlicher, da man sich meist mit analytischen Untersuchungen begnügte².

In der vorliegenden Arbeit haben wir sowohl in früher dargestellten synthetischen Modellsulfosäuren wie auch in Ligninsulfosäure selbst Brom einzuführen versucht. Wir hofften, aus solchen Versuchen wertvolle Rückschlüsse über das Verknüpfungsprinzip und auch über die Stellung der Sulfogruppe zu erhalten.

Propioguajakon- α -sulfonsaures Natrium (I) ergab in siedendem Chloroform mit überschüssigem Brom unter vollständiger Abspaltung der Sulfogruppe 5-Brom- α - α' -Dibrompropioguajakon in guter Ausbeute. Die Stellung der Halogenatome wurde durch Abbau und Diketonbildung festgelegt. Die analoge Bromierung von Propioguajakon (II) ergab 5-Brom- α -Brompropioguajakon. Ist die paraständige Phenolgruppe verändert, so tritt das Brom in 6-Stellung in den Kern. Es bildet sich so aus Propioveratron- α -sulfonsaurem Natrium (III) das 6-Brom- α - α' -dibrompropioveratron.



¹ A. v. WACEK, K. KRATZL und A. v. BÉZARD, Berichte 75, 1348 (1942); A. v. WACEK und K. KRATZL, Zellulosechemie 20, 108 (1942); K. KRATZL, Berichte 76, 895 (1943); A. v. WACEK und K. KRATZL, Berichte 76, 981 (1943), Berichte 76, 1209 (1943), Berichte 77, 519 (1944); A. v. WACEK, Berichte 77, 85 (1944); K. KRATZL, Berichte 77, 717 (1944); K. KRATZL und H. DÄUBNER, Berichte 77, 516 (1944).

² A. W. KARATEJEW, Ж 13, 751 (1940), C 1940, II, 2617; vgl. dazu E. HÄGGLUND, Holzchemie, S. 178, 179, 201 (Akad. Verl. GmbH., Leipzig 1939).

Ist der Kern nicht substituiert, tritt, wie die Bromierung von phenylazeton- α -sulfosaurem Natrium und zimtaldehydhydrosulfosaurem Barium zeigte, kein Halogen in den Kern.

Ligninsulfosaures Natrium, dargestellt durch Cholinfällung aus Sulfitschlempe, wurde bei analoger Bromierung zur Hälfte in Chloroform löslich, wobei sich in diesem Anteil die Sulfogruppen abgespalten haben. Diese Substanz lässt sich in einen sauren, phenolischen und neutralen Anteil zerlegen. Der neutrale besteht größtenteils aus Bromoform. Der Nachweis von größeren Mengen Bromoform deutet auf eine tiefgreifende Veränderung im Ligninsulfosäuremolekül hin. Der saure Anteil ist teilweise kristallin. Der in Chloroform nicht lösliche Anteil, der wahrscheinlich eine bromierte Sulfosäure darstellt, ergab beim oxydativen Abbau gut kristallisierbare Substanzen, die vermutlich ein Gemisch verschieden bromierter Vanilline darstellen, für welches sich ein Trennverfahren in Ausarbeitung befindet.

KARL KRATZL und CHRISTL BLECKMANN

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien (Organische Abteilung und Abteilung für Chemie des Holzes), den 17. Oktober 1945.

Summary

Synthetic Na-propioguajacon- α -sulfonate loses its sulfo-group when treated with an excess of bromine. Ligninsulfonic acid loses only 50% of its sulphur, a brominated ligninsulfonic acid being probably formed as a by-product.

Zur Frage des Angriffspunktes des Thiouracil Versuche an Xenopuslarven

1. Mitteilung

Nach HUGHES und ASTWOOD¹ verhindern die neuerdings zur Behandlung der Thyreotoxikose verwendeten Stoffe Thiouracil und Thioharnstoff die Metamorphose von Kaulquappen. Nach Versuchen an Ratten von ASTWOOD² und Mitarbeitern haben diese Stoffe ihren Angriffspunkt in der Schilddrüse. Sie und ähnliche Verbindungen sollen die Synthese des wirksamen Schilddrüsenhormons stören bzw. verunmöglichen. Der daraus resultierende Schilddrüsenhormonmangel veranlaßt die Hypophyse zur vermehrten Ausschüttung von thyreotropem Hormon. Dadurch kommt es zur Hyperplasie der Schilddrüse, ohne daß daraus eine Hormonfunktion resultiert. Neuerdings fand ABELIN³ einen andern Wirkungsmechanismus. Seine an Ratten durchgeföhrten Untersuchungen machen einen peripheren Angriffspunkt wahrscheinlich (Thiouracil-Thyroxin).

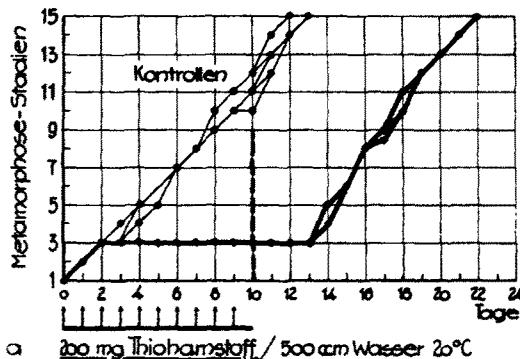
¹ A. M. HUGHES und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 34, 138 (1944).

² E. B. ASTWOOD, J. SULLIVAN, ADELE BISSELL und R. T. SLOWITZ, Endocrinology 32, 210 (1943).

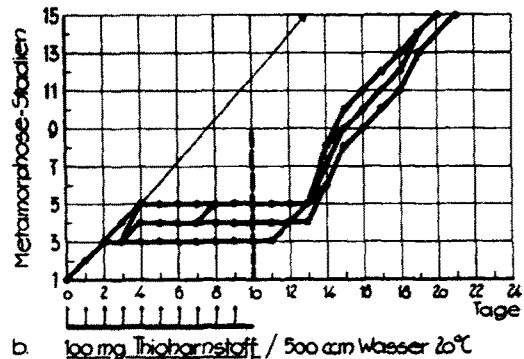
³ I. ABELIN, Helv. physiol. acta 3, C 31 (1945).

Die Frage des Angriffsmechanismus der Thiouracil gegenüber der des Thyroxineffekts scheint am sichersten abzuklären sein durch Vergleich der Wirkung von Thyroxin allein und von Thyroxin + Thiouracil am thyreotektomierten, hypophysektomierten Tier. Bei Larven von *Xenopus laevis* ist die Ektomie von Hypophyse und Schilddrüse besonders einfach auszuführen und die Thyroxinwirkung am Verlaufe der Metamor-

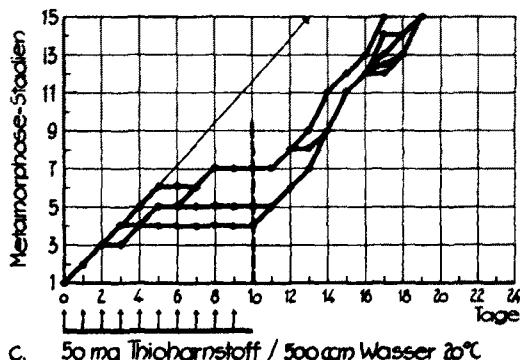
phoseprozesse äußerlich feststellbar. Diese Tiere bieten somit günstige Voraussetzungen, den Mechanismus der Thiouracil- bzw. Thioharnstoffwirkung weiter abzuklären. Im folgenden sind die Experimente und die Ergebnisse kurz mitgeteilt.



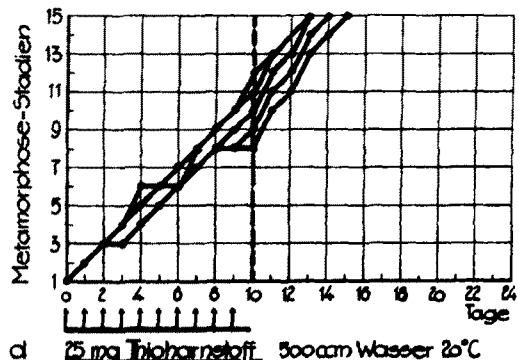
a) 200 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C



b) 100 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C



c) 50 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C



d) 25 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C

Fig. 1. Beeinflussung des Metamorphoseverlaufs von *Xenopus*larven durch Thioharnstoff (Behandlungsbeginn: Metamorphosestadium 1, Behandlungsdauer 10 Tage, Individualkurven von je 6 Larven.
a) 200 mg; b) 100 mg; c) 50 mg; d) 25 mg in 500 cm³ Wasser von 20°C; täglicher Wasserwechsel.

phoseprozesse äußerlich feststellbar. Diese Tiere bieten somit günstige Voraussetzungen, den Mechanismus der Thiouracil- bzw. Thioharnstoffwirkung weiter abzuklären. Im folgenden sind die Experimente und die Ergebnisse kurz mitgeteilt.

1. Thiouracil und Thioharnstoff vermögen die Metamorphoseprozesse bereits frühzeitig zum Stillstand zu bringen, wenn sie von Stadium 1 an (Metamorphosestadien siehe¹) auf *Xenopus*larven einwirken. In Fig. 1 ist der Metamorphoseverlauf von je 6 Larven dargestellt, beeinflußt von Stadium 1 an mit verschiedenen Dosen Thioharnstoff in 500 cm³ Wasser von 20°C. Mit 200 mg (Fig. 1a) wird der Stillstand der Metamorphoseprozesse auf Stadium 3 erzielt, und bereits mit 25 mg (Fig. 1d) bleiben die Metamorphoseprozesse fast unbeeinflußt. Mit 200 mg Thioharnstoff sind nach 24stündiger Einwirkungszeit im Epithel der Schilddrüsenfollikel charakteristische Störungen zu erkennen, und nach 8–10 Tagen Einwirkungszeit sind die Follikel fast vollständig frei von färbbarem Kolloid. Auf Grund des sehr raschen Stillstandes der Metamorphoseprozesse ist es wahrscheinlich, daß das in den Follikeln gespeicherte Kolloid nicht zur Wirkung kommt. Im Hypophysenvorderlappen treten in den

Larven, die von Stadium 1 an mehrere Wochen unter dem Einfluß von Thioharnstoff waren (1 g/2,5 l Wasser) und gefüttert wurden, entwickelten sich zu larvalen Riesenformen, sie zeigen eine ausgesprochene «Kropfbildung» (Fig. 2).



Fig. 2. Riesenxenopuslarve mit «Schilddrüsenkopf», hervorgerufen durch Einwirkung von Thioharnstoff (1 g/2,5 l Wasser von 20°C) von Stadium 1 an. Behandlungsdauer 126 Tage. Larvenlänge 81,5 mm, Larvenlänge auf Stadium 1 57 mm.

2. Thioharnstoff bzw. Thiouracil in den oben angegebenen Dosen ergeben keine Hyperplasie der Schilddrüse bei hypophysektomierten Larven (Fig. 3). Die Schilddrüsenstruktur entspricht derjenigen unbehandelten hypophysenlosen Larven.

¹ P. GASCHE, Helv. physiol. acta 2, 607 (1944).

3. Thioharnstoff und Thiouracil zeigen keinen Hemmefekt gegenüber der Thyroxinwirkung. Xenopuslarven wurden kurz vor Stadium 1 Hypophyse und Schilddrüse ektomiert und die Metamorphose durch eine solche Thyroxindosis ausgelöst, die ungefähr das Umwandlungstempo normaler Larven ergab. Je 12 Larven er-



Fig. 3. Riesenxenopuslarve hypophysektomiert auf Stadium 1. Trotz Einwirkung von Thioharnstoff (1 g/2,51 Wasser 20°C) während 126 Tagen keine Kropfbildung. Larvenlänge 67,5 mm, Larvenlänge bei Hypophysektomie 57 mm.

hielten täglich 10 γ Thyroxin in 500 cm³ Wasser von 20°C bzw. 10 γ Thyroxin + 200 mg Thioharnstoff. Wie aus Fig. 4 hervorgeht, ist der Verlauf und das Tempo der Metamorphoseprozesse in beiden Gruppen identisch und somit keine direkte Beeinflussung des Thyroxins durch Thioharnstoff nachweisbar.

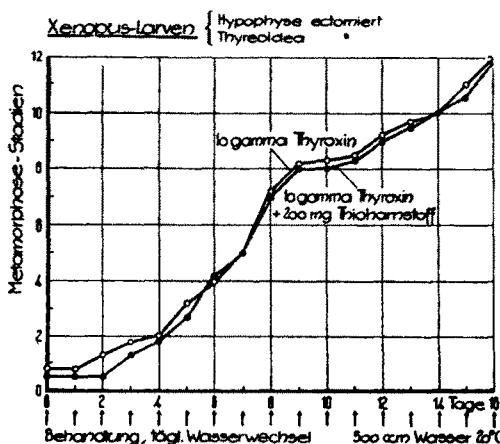


Fig. 4. Metamorphoseverlauf von Xenopuslarven, denen Hypophyse und Schilddrüse ektomiert wurden und die täglich mit 10 γ Thyroxin bzw. 10 γ Thyroxin + 200 mg Thioharnstoff in 500 cm³ Wasser von 20°C künstlich zur Umwandlung gebracht wurden.

Auf Grund dieser Befunde scheint der direkte Angriffspunkt von Thiouracil und Thioharnstoff im Follikel-epithel der Schilddrüse am wahrscheinlichsten und somit Astwoods Hypothese richtig zu sein.

PAUL GASCHE

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 20. November 1945.

Summary

The mechanism of action of thiouracil and thiourea was investigated on Xenopus tadpoles. Both substances are able to stop metamorphotic changes if administered early enough. Characteristic disturbances occur in the epithelium of the thyroid follicles after only 24 hours. The action of these substances over a period of several

weeks may lead to goitre. In the pituitary anterior lobe, on the other hand, the same characteristic changes take place in the basophilic cells as after thyroidectomy. The thyroid structure of hypophysectomised tadpoles corresponds to that of untreated hypophysectomised animals. Thiourea and thiouracil do not inhibit the thyroxine effect on thyroidectomised and hypophysectomised tadpoles. These findings indicate that the point of attack of thiouracil and thiourea lies in the follicular epithelium of the thyroid, and thus support Astwood's hypothesis.

Wirksamkeit schilddrüsenhemmender Stoffe auf die Xenopusmetamorphose

2. Mitteilung

Die Wirksamkeit von Thiouracil und Thioharnstoff bei Amphibien (HUGHES und ASTWOOD¹) bestätigten wir an Xenopuslarven (siehe 1. Mitteilung), und wir konnten zeigen, daß der Wirkungsmechanismus dieser Stoffe der gleiche zu sein scheint wie beim Warmblüter. ASTWOOD² prüfte über 100 Verbindungen an juvenilen Ratten. Die zu prüfenden Substanzen wurden mit dem Futter vermischt oder ins Trinkwasser gegeben. Wirksam erwiesen sich Thioharnstoffderivate und gewisse Anilinderivate. Wirksamer als Thioharnstoff ist nach ASTWOOD 2-Thiouracil, 5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäure³, Diäthylthioharnstoff und 5-Benzal-2-thiohydantoin.

Es stellte sich nun die theoretisch wichtige Frage, ob alle wirksamen Verbindungen bei beiden Tierarten gleich wirksam sind oder nicht. Mehrere der von ASTWOOD untersuchten sowie andere Substanzen wurden von uns auf ihre Wirksamkeit bei Xenopus geprüft; Einwirkung der Substanzen ab Metamorphosestadium 1⁴ während zehn Tagen. Die Kurvenschar in Fig. 1 zeigt die Unterschiede der Wirksamkeit ausgewählter Substanzen bei Xenopus. Die Kurven geben an, in welchem Stadium sich die Larven bei den verschiedenen Konzentrationen der Präparate am 11. Tage (Behandlungsabschluß) befanden. Unbehandelte Kontrollen haben zu diesem Zeitpunkt Stadium 11 erreicht. Aus dieser Darstellung ist die Grenze des unwirksamen und des beginnenden maximal wirksamen Konzentrationsbereiches ersichtlich. Diejenigen dieser Verbindungen, die bei der Ratte als wirksam befunden wurden, erwiesen sich mit wenigen Ausnahmen (zum Beispiel p-Aminobenzoësäure) an Xenopus ebenfalls als wirksam. Andererseits waren einige an der Ratte nicht wirksame Substanzen (zum Beispiel Ammoniumrhodanid, Thioacetamid) in unserem Test wirksam. Die bei der Ratte wirksamsten Präparate 2-Thiouracil (8)⁵ und 2-Thio-4-methyluracil (9) entfalten jedoch erst im Bereich von 50–200 mg eine deutliche Wirkung. Sie sind in den stärkeren Konzentrationen nicht vollständig löslich. Thioharnstoff (7) – in allen Konzentrationen gelöst – ist etwas besser wirksam, aber es sind immer noch 25–100 mg erforderlich. Mehrere der von ASTWOOD als nicht besonders wirksam oder sogar als unwirksam

¹ A. M. HUGHES und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 34, 138 (1944).

² E. B. ASTWOOD, J. Pharm. a. exp. Ther. 78, 79, (1943).

³ E. B. ASTWOOD, ADELE BISSELL und A. M. HUGHES, Endocrinology 34, 72 (1944).

⁴ P. GASCHE, Helv. physiol. acta 2, 607 (1944).

⁵ Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf die Abbildung.