

3. Thioharnstoff und Thiouracil zeigen keinen Hemmeffekt 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/2,5 l 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.

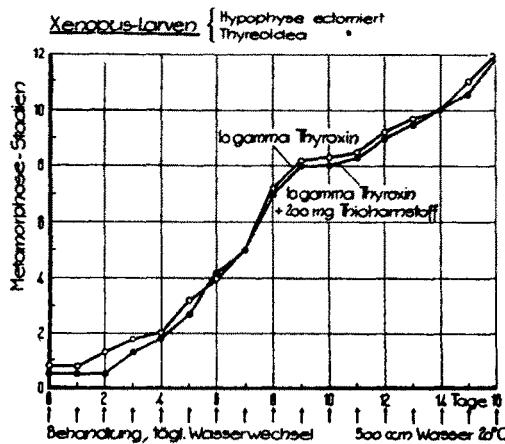


Fig. 4. Metamorphoseverlauf von Xenopuslarven, denen Hypophyse und Schilddrüse ektomiert wurden und die täglich mit 10 γ Thyroxin bzw. 10 γ Thyroxin + 200 mg Thioharnstoff in 500 cm³ Wasser von 20°C künstlich zur Umwandlung gebracht wurden.

Auf Grund dieser Befunde scheint der direkte Angriffspunkt von Thiouracil und Thioharnstoff im Follikelepithel 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.

befundenen Verbindungen erwiesen sich bei Xenopus als besonders gut wirksam. N-Allylthioharnstoff (4) ist etwa 10–20mal und der von uns eingehend untersuchte N-Benzoylthioharnstoff (1) bis 200mal wirksamer als Thioharnstoff bzw. 2-Thiouracil. Im Rattenversuch zeigten diese beiden Substanzen keine überragende Wirkung. Ammoniumrhodanid (2) und Thioacetamid (3), die von ASTWOOD als unwirksam befunden wurden, ergaben bei uns sogar eine bessere Wirksamkeit als das bei der Ratte wirksame Kaliumrhodanid (6).

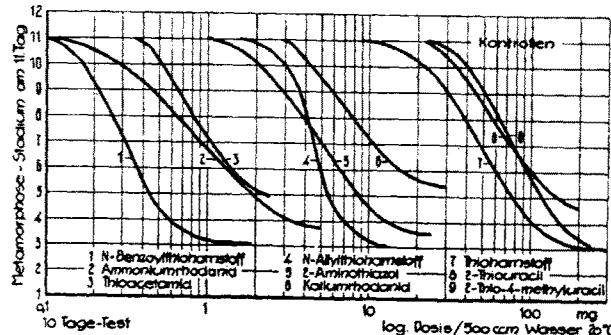


Fig. 1. Wirkungskurven ausgewählter schilddrüsenhemmender Substanzen im Xenopusmetamorphose-Test.

Es fragt sich nun, worauf diese großen Unterschiede der Wirksamkeit bei Ratte und Xenopus zurückzuführen sind. Ein sicheres Urteil in dieser Richtung kann nur bei Kenntnis des Konzentrationsverlaufes der wirkenden Substanz im tierischen Organismus gegeben werden. Im Xenopustest werden die Substanzen ins Wasser gegeben. Die Konzentration darf also während der ganzen Behandlungsdauer, vorausgesetzt, daß ein Stoff im Wasser nicht schnell zerstört wird, als konstant angenommen werden. Bei der Ratte wird dagegen die zu prüfende Substanz je nach Freß- bzw. Trinklust in verschiedener Menge und nach größeren oder kleineren Zeitintervallen aufgenommen, so daß an und für sich wirksame Substanzen bei diesem Applikationsmodus keine Wirkung haben können oder nur bei relativ hoher Dosierung. Wir möchten diesen Unterschied der Applikation nicht als allein ausschlaggebend für die verschiedene Wirksamkeit ansehen; unterschiedliche Resorption, Zerstörung, Umwandlung, Ausscheidung und tierspezifische Empfindlichkeit müssen als weitere Faktoren in Betracht gezogen werden. Gewisse Unterschiede können sich auch auf Grund verschiedener Beurteilung des Effektes ergeben. Von ASTWOOD werden die Vergrößerung und die histologische Struktur der Schilddrüse zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen. Substanzen, die nur eine Hyperplasie der Schilddrüse, nicht aber eine Abnahme der Produktion von Schilddrüsenhormon bewirken, werden nach diesen Kriterien fälschlicherweise als wirksam befunden. Solche Stoffe ergeben in unserem Test keine Wirkung, da nur die von der Norm abweichende Menge des von der Schilddrüse abgegebenen Schilddrüsenhormons den Metamorphoseverlauf verändert. Selbstverständlich wirken hier auch Substanzen, die direkt das Schilddrüsenhormon oder dessen Reaktionssystem beeinflussen können.

Die vorstehenden experimentellen Ergebnisse bei Xenopus, besonders daß gewisse Substanzen 100 bis 200mal wirksamer sind als Thioharnstoff bzw. 2-Thiouracil, lassen annehmen, daß auch beim Warmblüter wesentlich wirksamere Verbindungen gefunden

werden können als das gegenwärtig bei Hyperthyreosen verwendete Thiouracil.

Eine ausführliche Publikation wird andernorts erscheinen.

PAUL GASCHE und JEAN DRUEY

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

Summary

A number of the compounds which had been shown by ASTWOOD, in experiments on the rat, to have an action on the thyroid, were investigated for their inhibitory effect on the metamorphosis of Xenopus. The same compounds which had been proved to be active in the rat, were also shown, with few exceptions (e.g. β -amino-benzoic acid), to be active in Xenopus. On the other hand several substances which were not active in the rat (e.g. ammonium thiocyanate, thioacetamide) were active in Xenopus. Several of the compounds which ASTWOOD had described as not especially active or even inactive, proved to be particularly active. N-allylthiourea is about 10–20 times, and N-benzoylthiourea up to 200 times more active than thiourea or thiouracil. Ammonium thiocyanate and thioacetamide, which were found by ASTWOOD to be inactive, showed a higher activity in Xenopus than potassium thiocyanate, which is active in the rat. The possible reasons for these big differences in activity in the rat and in Xenopus are discussed.

Sterine als ionoide Systeme

Anlässlich der Ausarbeitung einer neuen Vitamin-D-Bestimmungsmethode wurde gefunden, daß die von G. WOKER und I. ANTENER¹ sowie L. EKKERT² aufgefundenen Farbringreaktionen der Sterine mit aromatischen Aldehyden und konzentrierter Schwefelsäure in bezug auf ihren Chemismus auf Karbeniumsalzbildung beruhen. Erhitzt man eine verdünnte benzolische Lösung von Vitamin D₃ und Vanillin zum Kochen, so erfolgt keinerlei Umsetzung; die Lösung bleibt farblos. Tropft man nun eine Mischung aus 70prozentiger Perchlorsäure, Eisessig und Essigsäureanhydrid in die kochende Kalziferolvanillinlösung, so färbt sich diese augenblicklich tiefblau und am Boden des Kolbens scheidet sich das Farbsalz als blauschwarzer Lack aus. Nach dem Aufarbeiten erhält man ein mikrokristallines Pulver von kupferrotem Oberflächenglanz. Smp unscharf bei 142° C unter Zersetzung. In Benzol und Petroläther schwer löslich, in Azeton und Chloroform leicht löslich mit tiefblauer Farbe, die durch Zusatz von Perchlorsäure verstärkt wird (Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten des Karbeniumperchlorats). Mit HClO₄ 70prozentig allein erhält man wenig charakteristisch gefärbte Karbeniumsalze wegen Auxochrommangel.

Auf die gleiche Weise gelingt es, die Farbsalze von Kalziferol mit anderen aromatischen oder heterozyklischen Aldehyden herzustellen. Desgleichen läßt sich das Kalziferol durch andere ungesättigte Sterine ersetzen. Eine Reihe dieser tiefgefärbten Farbsalze wurde isoliert.

Eine systematische Bearbeitung dieser Reaktionen zeigte, daß man die Sterine mit Doppelbindungen in

¹ G. WOKER und I. ANTENER, Helv. chim. acta 22, 47, 511, 1309 (1939).

² L. EKKERT, Pharm. Zentralh. 69, 276 (1928).