

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).

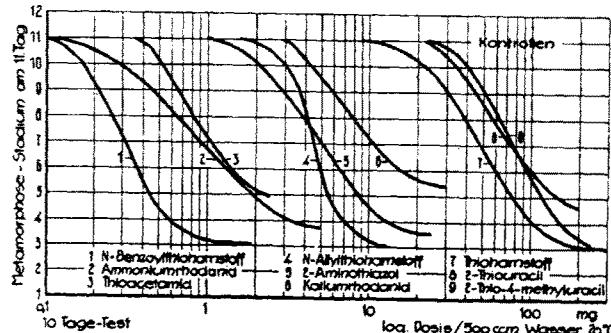


Fig. 1. Wirkungskurven ausgewählter schilddrüsenhemmender Substanzen im Xenopusmetamorphose-Test.

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.

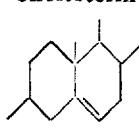
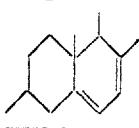
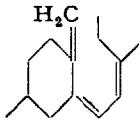
Auf die gleiche Weise gelingt es, die Farbsalze von Kalziferol mit anderen aromatischen oder heterozyklischen Aldehyden herzustellen. Desgleichen läßt sich das Kalziferol durch andere ungesättigte Sterine ersetzen. Eine Reihe dieser tiefgefärbten Farbsalze wurde isoliert.

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).

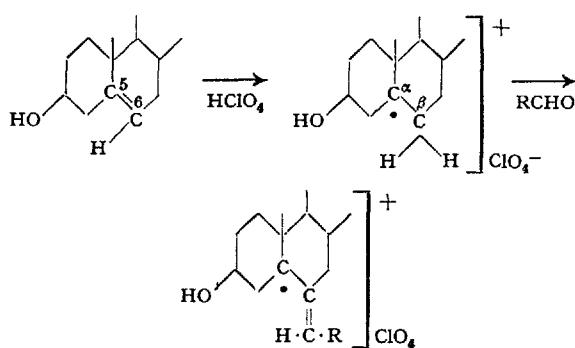
Tabelle 1
Zunahme der Positivierung →

Aldehyde → ↓ Sterine	Benzaldehyd	Anisaldehyd	Vanillin	Oxynaphthaldehyd-1,4	$\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHO}$
Cholesterin 	+ gelb ca. 450 mμ	++ rot 510 mμ	++ rotviolett 540 mμ	++ blaugrau 600 mμ	- keine Kondensation unter gewöhnlichen Bedingungen
Ergosterin 	++ gelb 450 mμ	++ braunrot 480–510 mμ	++ rot 500–550 mμ	++ blau 570–620 mμ	++ braunrot Farben 2. Ordnung
Vitamin D ₂ 	+++ rot 530 mμ	+++++ violett 570 mμ	+++ blau 590 mμ	++++ grün 650 mμ	+++ violettrot Farben 2. Ordnung

Rotverschiebung →

+ = Maß der Kondensationsgeschwindigkeit

4,5- bzw. 5,6- oder 7,8-Stellung analog den einseitig positivierten Äthylenen von WIZINGER¹ als verschieden stark positivierte Systeme je nach der Zahl der koordinativ ungesättigten C-Atome auffassen kann, welche mit starken Mineralsäuren ionoid-nichtionoide Additionsprodukte liefern und sich mit aromatischen oder heterozyklischen Aldehyden kondensieren lassen. Der wahrscheinliche Reaktionsverlauf ist folgender:



Die Kondensationsgeschwindigkeit der Sterinkarbeniumsalze mit dem Aldehyden ist bei den einzelnen Sterinen stark verschieden. Die Ursache liegt in der verschiedenen starken Haftfestigkeit der Protonen am C-Atom 6 oder allgemein am β -C-Atom. Je nach der Leichtigkeit, diese Protonen abzuspalten, lassen sich die Sterine in verschiedene Typen einteilen. Zum Typus I gehört zum Beispiel das Cholesterin, zum Typus II zählt das Ergosterin und zum Typus III, welcher am leichtesten Protonen abgibt, gehört das Vitamin D (D_2 , D_3 , D_4 usw.). Bei diesem Typus erfolgt auch die Kondensation mit den Aldehyden am raschesten. Je nach der Zahl und Art der positivierenden Auxochrome kann die Aldehydkomponente die verschiedensten optischen Effekte hervorbringen. Man erhält so Sterinkarbenium-

perchlorate, deren Farben an Intensität und Reinheit den Triphenylmethan-Farbstoffen nicht nachstehen, bis zu stark grauhaltigen Farbstoffen, welche im ganzen sichtbaren Spektrum Absorption zeigen und vermutlich hohe Absorptionsmaxima im nahen Ultrarot haben. Bei allen diesen Reaktionen hat sich die Auxochromtheorie von WIZINGER¹ aufs glänzendste bestätigt (Tab. 1).

Eine große Zahl der bekannten Sterinreaktionen beruht auf Karbeniumsalzbildung. Auch die von H. KÄGI und K. MIESCHER² aufgefundene Farbreaktion auf 17-epimere Steroide lässt sich sehr gut in den beschriebenen Reaktionsotypen einordnen.

Eine erste ausführliche Mitteilung über die beschriebenen Reaktionen erfolgt demnächst in den Helvetica chimica acta.

HERMANN SCHALTEGGER

Wissenschaftliche Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG., Bern, den 3. Dezember 1945.

Summary

It has been found that in the presence of concentrated acids with aromatic or heterocyclic aldehydes, sterols can be condensed to deeply coloured compounds which have been identified as "Carbenium"-salts. These salts act in the same way as the WIZINGER ethylenes. The table shows the relation between colour and constitution.

¹ R. WIZINGER, J. prakt. Chem. NF 154, 1 (1939); 157, 129 (1941). — Organische Farbstoffe (F. Dümmers Verlag, Bonn 1938).

² H. KÄGI und K. MIESCHER, Helv. chim. acta 22, 683 (1939).

The Constitution of Strychnine

PRELOG and SZPILFOGEL¹ have proposed a modification (II) of the writer's strychnine formula (I) on the ground of undisclosed experimental evidence and cer-

¹ R. WIZINGER, J. prakt. Chem. NF 154, 1 (1939); 157, 129 (1941).

² V. PRELOG and S. SZPILFOGEL, Exper. I, 6, 197 (1945).