

contenant de l'œstradiol comme source unique de carbone, une diminution de leur capacité d'oxyder le cholestérol en cholesténone, diminution de 30% par rapport aux témoins.

L'intérêt des réactions d'oxydation suscitées est évident et non seulement pour le microbiologiste: nos connaissances sur le «cycle des stéroïdes» et des substances naturelles analogues en sont enrichies. D'autre part ces mêmes réactions pourraient intervenir aussi au cours de la formation dans le sol de substances de type hormonal pouvant stimuler en quelque façon la vie végétale. Il faut ajouter que les mêmes réactions présentent un intérêt certain en ce qui concerne plusieurs domaines de la biochimie et de la physiologie animale. Le fait de pouvoir utiliser le délicat réactif qu'est le microorganisme, au lieu de l'énergie brute des réactifs chimiques, donne au biochimiste la possibilité d'examiner à fond les processus de transformation des substances organiques. Il dispose par là d'un moyen profondément sélectif. La possibilité d'étendre l'usage de ce réactif biologique aux stéroïdes mêmes, constitue sans doute un avantage appréciable.

Pour le physiologiste, l'intérêt de ces recherches est considérable puisqu'elles permettront peut être de vérifier l'action directe que l'on prête depuis longtemps aux microbes sur l'évolution des stéroïdes dans l'appareil digestif des animaux. Comme le métabolisme des

levures a constitué le modèle du métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone dans les animaux, il se pourrait que le chimisme de la transformation bactérienne des stéroïdes puisse nous renseigner à l'avenir sur le métabolisme de ces substances dans l'organisme animal.

Summary

The author discusses the opinions set forth by several authors upon the behaviour of bacteria towards steroids. He examines particularly their behaviour in respect to the resistance of cholesterol against attack by microbes and the antibacterial action of many substances having the phenanthrene nucleus in common.

The author describes his experiences in regard to the oxidation of steroids explaining hormonal activity; he reports the most important characteristics of the various bacteria and also the conditions at which oxidation takes place.

Furthermore he describes the most recent knowledges about the oxidative transformation of cholesterol.

Afterwards he examines the functions of many active organisms (*Flavobacterium*, *Proactinomyces*, *Mycobacterium*), the modalities of oxidation, the evolution of the process, and the products resulting from oxidation.

At last the author recalls the decisive influence exercised by the chemical composition of the substrate in which cholesterol is suspended upon the process, which can evolve into a complete demolition of the molecule or to a selective oxidation with production of substances that still retain the fundamental structure of steroids.

Le risposte a reclutamento in rapporto alla fisiologia dei nuclei talamici a proiezione diffusa

Di G. MORUZZI¹, Pisa

Per molto tempo gli studiosi della fisiologia del talamo hanno preso in considerazione i soli sistemi a proiezione specifica ed in particolar modo i nuclei talamici che ricevono impulsi dalle grandi vie sensitive e sensoriali e li trasmettono a loro volta ad aree specifiche e ben delimitate della corteccia cerebrale. Accanto a questi sistemi ve ne sono però altri che si proiettano diffusamente a vaste aree della corteccia cerebrale, esercitando su di esse azioni a tipo generalizzato. Solo negli ultimi anni, dopo la scoperta da parte di MORISON e DEMPSEY² dei potenziali a reclutamento, la fisiologia ha abbordato lo studio di queste parti del talamo, la cui funzione era del tutto ignota.

Nel 1942 MORISON e DEMPSEY osservarono che la stimolazione dei nuclei intralaminari del talamo dava origine a risposte bioelettriche corticali che si distinguevano nettamente da quelle ottenute colla stimolazione dei nuclei a proiezione specifica per i seguenti caratteri:

1° Le risposte specifiche si osservano solo nelle corrispondenti aree corticali di proiezione sensitiva o sensoriale (corteccia sensitiva-motrice per le masse talamiche laterali, corteccia acustica o visiva per stimolazione dei corrispondenti corpi genicolati). Le risposte diffuse si osservano invece su gran parte della corteccia cerebrale, pur con la netta prevalenza delle aree rostrali del pallium.

2° Le risposte specifiche si osservano anche per un singolo stimolo elettrico; occorre invece una stimola-

¹ Istituto di Fisiologia dell'Università di Pisa, Pisa (Italia).

² R. S. MORISON e E. W. DEMPSEY, Amer. J. Physiol. 135, 281 (1942).

zione iterativa, la cui frequenza ottima oscilla fra 5 e 10/sec, per produrre le risposte diffuse, caratterizzate dal graduale accrescere dell'ampiezza dei potenziali corticali. Questi raggiungono il loro massimo sviluppo dopo il terzo o quarto stimolo, per meccanismi di facilitazione che portano all'attivazione d'un numero sempre maggiore di neuroni corticali. Il nome di potenziali o risposte «a reclutamento» (*recruiting responses*) deriva appunto da questo fenomeno.

3° Per frequenze di stimolazione superiori a 20/sec non si osservano più risposte a reclutamento; mentre le risposte specifiche seguono ancora il ritmo di stimolazione dei corrispondenti nuclei talamici, pur con notevole riduzione dell'ampiezza dei potenziali, fino a frequenze di 120/sec.

Già fin dal primo loro lavoro MORISON e DEMPSEY¹ avevano avanzato l'ipotesi che i potenziali a reclutamento fossero dovuti alla sincronizzazione di vaste regioni corticali per opera di un centro talamico relativamente ristretto, che estendeva la sua influenza attraverso un sistema di vie e di sinapsi del tutto indipendente dai sistemi di proiezione corticopeta e d'associazione intracorticale fino allora conosciuti.

Questa ipotesi è stata pienamente confermata e la mole di risultati che si è accumulata in questi 8 anni è tale, che occorrerà suddividere le ricerche in diversi gruppi perchè la nostra esposizione non perda troppo in chiarezza.

I sistemi talamici che producono le risposte a reclutamento. — In una recente rassegna, ROSE e WOOLSEY² propongono una classificazione embriologica dei nuclei talamici in tre grandi gruppi, a seconda cioè se essi derivano dall'epitalamo, dal talamo dorsale o dal talamo ventrale. I nuclei d'origine epitalamica non degenerano dopo ablazione di tutto il telencefalo e non hanno quindi rapporti col pallium. I sistemi originati dal talamo dorsale sono invece caratterizzati dal fatto che ognuno di essi si proietta ad un area ristretta e ben delimitata della corteccia cerebrale. Sono pertanto sistemi a proiezione corticale specifica. Essi vengono detti estrinseci, quando ricevono fibre da sorgenti extra-talamiche (lemniscali, acustiche, visive) ed intrinseci se la parte sostanziale delle loro fibre afferenti ha origine nel talamo. I nuclei mediiali intralaminari del talamo appartengono appunto ai sistemi intrinseci e si proiettano ad aree ben delimitate della porzione anteriore del rinencefalo. Infine fra i nuclei originati dal talamo ventrale v'è il complesso reticolare, che non degenera nella sua totalità dopo ablazione di aree delimitate della corteccia cerebrale, ma si proietta sulla maggior parte del pallium, embricandosi in tal modo con le aree di proiezione specifica dei nuclei originati dal talamo dorsale.

È chiaro che dal punto di vista anatomico l'unico

nucleo talamico a proiezione diffusa è il complesso reticolare, mentre le sole risposte fisiologiche a tipo diffuso finora conosciute — i potenziali a reclutamento — si originano in realtà in nuclei a proiezione specifica. Il primo problema è pertanto quello di risolvere questo contrasto fra anatomia e fisiologia.

DEMPSEY e MORISON¹ hanno dato anzitutto la prova indiscutibile che la generalizzazione alla maggior parte del *pallium* delle risposte a reclutamento non è dovuta a propagazione intra- o intercorticale. Infatti dopo ablazione nel gatto di tutte le regioni corticali anteriori alla scissura soprasilvana, le aree posteriori presentano ancora le risposte a reclutamento. Poichè anche il reciproco è vero e poichè, dopo il completo isolamento d'una ristretta area da tutte le sue connessioni corticali, i potenziali a reclutamento sono in essa presenti, è necessario concludere che l'azione sincronizzante è dovuta all'arrivo diretto alla corteccia cerebrale d'impulsi originati in nuclei talamici a proiezione diffusa. ROSE e WOOLSEY² hanno allora suggerito l'ipotesi che i nuclei mediiali ed intralaminari del talamo attivino il complesso reticolare, il quale a sua volta recluterebbe i neuroni corticali. JASPER³ ha proposto di chiamare sistema talamico reticolare l'insieme di nuclei intralaminari e del complesso reticolare. È opportuno tuttavia rilevare che a questa ipotesi, certo soddisfacente allo stato attuale delle nostre conoscenze, manca tuttora il suffragio dell'esperimento.

Meccanismo della propagazione bilaterale della risposta a reclutamento. — La propagazione ad entrambi gli emisferi cerebrali delle risposte a reclutamento non è legata a vie associative intercorticali, essendo presente dopo sezione totale del corpo calloso e delle commissure anteriore e posteriore (JASPER³). I seguenti fatti fanno pensare che i nuclei intralaminari stimolati attivino le formazioni talamiche omologhe del lato opposto ed attraverso ad esse, indirettamente, l'emisfero cerebrale controlaterale: 1° la sezione sagittale completa della massa intermedia abolisce il reclutamento contralaterale (JASPER³); 2° potenziali a reclutamento si registrano non solo nella corteccia cerebrale ma anche nei nuclei talamici intralaminari, durante la stimolazione delle formazioni omologhe del lato opposto (MORUZZI e MAGOUN⁴); 3° risposte generalizzate ma unilaterali si osservano stimolando formazioni laterali (centre médian) e anteriori (nucleus reticularis) ai nuclei intralaminari (JASPER³) e cioè neuroni che si trovano a valle del primo nella catena plurisinaptica che caratterizza il sistema reticolare.

Sede e meccanismo del reclutamento. — Il tempo latente della risposta a reclutamento è assai lungo, da 20

¹ E.W. DEMPSEY e R.S. MORISON, Amer. J. Physiol. 135, 293 (1942).

² J.E. ROSE e C.N. WOOLSEY, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 391 (1949). Bull. Johns Hopkins Hosp. 73, 65 (1948).

³ H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

⁴ G. MORUZZI e H.W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949).

¹ R.S. MORISON e E.W. DEMPSEY, Amer. J. Physiol. 135, 281 (1942).

² J.E. ROSE e C.N. WOOLSEY, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 391 (1949).

a 35 msec (MORISON e DEMPSEY¹), ed in uno stesso preparato può variare notevolmente a seconda delle aree corticali registrate (JASPER²). Ciò fa pensare che complessi meccanismi plurisinaptici entrino in gioco nella trasmissione dell'attività talamica. D'altra parte la lunga durata dei potenziali a reclutamento, che oscilla da 30 a 50 msec (DEMPSEY e MORISON³, JASPER²) ed il loro ampio voltaggio, dell'ordine del millivolta (DEMPSEY e MORISON³), dimostrano che la risposta è dovuta alla sincronizzazione delle pulsazioni bioelettriche di numerosi neuroni.

Non v'è dubbio d'altra parte che il progressivo reclutamento di neuroni è legato ad un fenomeno di facilitazione, la cui durata è relativamente grande (dell'ordine di 100 msec). Il problema fondamentale è pertanto quello di localizzare questo fenomeno, cercando di vedere innanzi tutto se il reclutamento avvenga a livello di sinapsi corticali o sottocorticali. A questo fine sono indirizzate le ricerche recenti di ARDUINI e TERZUOLO⁴.

DEMPSEY e MORISON³ avevano già dimostrato che i potenziali a reclutamento erano generalmente negativi, ma che a volte potenziali d'opposta polarità potevano essere registrati simultaneamente su diverse regioni della corteccia cerebrale. Osservazioni analoghe erano state fatte da JASPER⁶. La risposta a reclutamento risultava a volte monofasica (DEMPSEY e MORISON³) ed a volte difasica, una piccola onda positiva precedendo in tal caso la grande onda negativa (JASPER²). Questa irregolarità di comportamento, in un fenomeno di tale costanza, era rimasta inspiegata. Essa fu il punto di partenza delle ricerche compiute da ARDUINI e TERZUOLO⁴ sul gatto cloralosato o senza narcosi («encéphale isolé»), mediante registrazione monopolare dei potenziali bioelettrici del giro sigmoideo, l'elettrodo «indifferent» essendo posto sul bulbo olfattorio termocoagulato.

Questi autori videro innanzi tutto che risposte a reclutamento negative diventavano positive se, asportata la sostanza grigia corticale, si registravano i potenziali bioelettrici della sottostante sostanza bianca; lo stesso risultato veniva ottenuto mediante cocainizzazione locale dell'area corticale ove era stato posto l'elettrodo «different». Con quest'ultima tecnica era possibile produrre a volontà reclutamenti positivi accanto ai comuni reclutamenti negativi. Diverse prove di controllo dimostrarono, conformemente alla teoria dei conduttori non lineari (LORENTE DE NÓ⁶; ADRIAN⁷), che le onde positive erano legate all'attività

di fibre afferenti talamo-corticali, mentre le onde negative erano dovute all'entrata in gioco di neuroni corticali. Le onde positive che si registrano a volte dalla corteccia intatta sono probabilmente dovute al fatto che in quella determinata zona le scariche corticopete talamiche non riescono ad attivare i neuroni corticali. Quando questi entrano in gioco, la corrispondente onda negativa sommerge quella positiva, riducendone l'importanza nelle risposte difasiche e determinandone la quasi totale scomparsa nelle onde monofasiche negative. La minore resistenza all'asfissia dei neuroni corticali rispetto a quelli talamici ha permesso poi ad ARDUINI e TERZUOLO¹ d'invertire più volte, reversibilmente, la polarità di risposte a reclutamento inizialmente negative.

Le risposte che si derivano dalla sostanza bianca sottocorticale assomigliano dunque in modo davvero sorprendente, colla sola eccezione della polarità, a quelle che si derivano dalla superficie della corteccia cerebrale.

Ora ARDUINI e TERZUOLO¹ hanno dimostrato anche per esse la presenza d'un reclutamento e, a volte, del fenomeno della ritmica modulazione dell'ampiezza dei potenziali («waxing and waning») che già era stato osservato registrando nelle identiche condizioni sperimentali le risposte della corteccia cerebrale (DEMPSEY e MORISON²; JASPER e DROOGLEEVER-FORTUYN³; JASPER⁴; MORUZZI, BROOKHART, NIEMER e MAGOUN⁵). Ciò dimostra che i centri ove si svolgono i fenomeni di facilitazione che condizionano il reclutamento sono anche sottocorticali; ed altrettanto può dirsi delle ritmiche fluttuazioni d'eccitabilità che producono il «waxing and waning» delle risposte corticali. Il complesso reticolare del talamo appare la localizzazione più probabile di tutti questi fenomeni.

Le risposte a reclutamento e l'interpretazione dell'attività spontanea corticale. — Vi è un insieme veramente imponente di fatti che fa ritenere che i nuclei intralaminari del talamo esercitino un'azione sincronizzante sulla corteccia cerebrale, anche quando essi non vengano direttamente stimolati. Li ricordiamo brevemente.

1° Le aree corticali ove più evidente è il fenomeno del reclutamento coincidono colle aree che più nettamente presentano i fusi spontanei di onde a 8-12/sec, che caratterizzano la narcosi barbiturica (MORISON e DEMPSEY⁶).

2° A volte un solo stimolo applicato ad un area talamica reclutante produce, dopo 100-150 msec, un

¹ R. S. MORISON e E. W. DEMPSEY, Amer. J. Physiol. 135, 281 (1942).

² H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

³ E. W. DEMPSEY e R. S. MORISON, Amer. J. Physiol. 135, 293 (1942).

⁴ A. ARDUINI e C. TERZUOLO, Boll. Soc. It. biol. sper., 26, 992 (1950).

⁵ H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

⁶ G. MORUZZI, J. M. BROOKHART, W. T. NIEMER e H. W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949).

⁷ R. S. MORISON e E. W. DEMPSEY, Amer. J. Physiol. 135, 281 (1942).

⁷ E. D. ADRIAN, J. Physiol. 100, 159 (1941).

fuso d'onde a 8-12/sec, indistinguibile da quelli che s'osservano spontaneamente (DEMPSEY e MORISON¹; JASPER²).

3° Durante i fusi d'onde a 8-12/sec, l'eccitabilità intrinseca della corteccia cerebrale appare aumentata, come dimostrano esperimenti di stricninizazione locale o di stimolazione antidromica delle vie piramidali (MORUZZI, BROOKHART, NIEMER e MAGOUN³). Poichè le fluttuazioni del reclutamento si possono spiegare con ritmiche oscillazioni dell'eccitabilità del sistema reticolare del talamo (ARDUINI e TERZUOLO⁴), è possibile che scariche talamo-corticali provochino i fusi d'onde a 8-12/sec ed aumentino al tempo stesso periodicamente l'eccitabilità corticale. Comunque stiano le cose, le ritmiche oscillazioni del reclutamento (v. sopra) riproducono fedelmente il succedersi di fusi e d'intervalli di silenzio che caratterizzano la narcosi barbiturica o il sonno prodotto la lesioni del sistema attivatore del tronco dell'encefalo (MORUZZI e MAGOUN⁵; LINDSLEY, BOWDEN e MAGOUN⁶).

4° I potenziali a reclutamento non possono coesistere coi potenziali corticali spontanei che costituiscono i fusi d'onde a 8-12/sec (DEMPSEY e MORISON⁷), il che fa pensare che entrambe le manifestazioni bioelettriche abbiano un substrato anatomico comune. Lo stesso metodo fa ritenere invece che le risposte corticali a stimoli sensitivi o a stimolazione dei nuclei a proiezione specifica utilizzino neuroni corticali diversi da quelli che entrano in gioco nel fenomeno del reclutamento (DEMPSEY e MORISON^{7,8}; MORISON e DEMPSEY⁹).

Questi dati fanno ritenere che nella narcosi barbiturica o dopo interruzione chirurgica delle vie ascendenti dal sistema attivatore del tronco dell'encefalo, l'apparato reticolare del talamo invia ritmiche scariche d'impulsi alla corteccia cerebrale, sincronizzandone l'attività. Poichè i fusi sono considerati gli omologhi delle onde α nell'uomo, l'importanza dei sistemi talamici a proiezione diffusa per l'elettroencefalografia risulta evidente.

È bene tuttavia stabilire fin d'ora i limiti di queste osservazioni. La tendenza alla sincronizzazione è intrinseca ai neuroni corticali, poichè si osserva (sia pure su scala ridotta) nella corteccia cerebrale isolata (BREMER¹⁰; KRISTIANSEN e COURTOIS¹¹) e di conseguenza

l'azione delle scariche talamo-corticali provenienti dai nuclei a proiezione diffusa è semplicemente quella di facilitare – e non di creare – la sincronizzazione corticale; il fenomeno si osserverebbe, in misura certo assai minore, anche in assenza d'ogni attività talamica. Inoltre, osserva giustamente BREMER¹, non è detto che il sistema talamico reticolare sia il solo apparato diencefalico dotato d'un'azione sincronizzante generalizzata sulla corteccia cerebrale. L'osservazione di JASPER² secondo la quale lesioni del nucleus ventralis posterior, sufficienti a sopprimere ogni risposta agli stimoli sensitivi delle corrispondenti aree di proiezione corticale, non aboliscono né i fusi spontanei né le risposte a reclutamento, è certo assai dimostrativa. Essa è tra l'altro inconciliabile coll'ipotesi di DUSSE DE BARENNE e McCULLOCH³ dei circuiti riverberanti fra corteccia cerebrale e nuclei talamici rispettivi di proiezione specifica. Ma è vero altresì che i fusi spontanei non vengono soppressi neppure dalla lesione dei nuclei mediiali talamici e dalla massa intermedia (LINDSLEY, BOWDEN e MAGOUN⁴). Solo ulteriori indagini potranno chiarire queste discordanze, il cui significato però non può essere sottovalutato.

Numerosi problemi abbiamo di proposito esclusi dalla cerchia ristretta di argomenti stabiliti dal titolo della presente trattazione. Ricordiamo i rapporti fra i nuclei talamici a proiezione diffusa e il *petit mal* (JASPER e DROOGLEEVER-FORTUYN⁵; HUNTER e JASPER⁶; l'azione della stimolazione degli stessi nuclei sul comportamento dell'animale senza narcosi ed il loro rapporto coi centri del sonno di HESS (HUNTER e JASPER⁶; cfr. MORUZZI⁷); l'antagonismo tra sistema talamico reticolare e sistema attivatore ascendente del tronco dell'encefalo (MORUZZI e MAGOUN⁴; LINDSLEY, BOWDEN e MAGOUN³); infine gli effetti attivatori prodotti dalla stimolazione ad alta frequenza dei nuclei intralaminari del talamo (DEMPSEY e MORISON⁹; JASPER¹⁰; MORUZZI e MAGOUN⁸). Vorremmo solo ricordare, prima di finire, che le risposte a reclutamento sono semplicemente un aspetto particolare dell'attività dei nuclei talamici a proiezione diffusa, quello che si osserva per la loro stimolazione alla frequenza da 5-15/sec. L'azione fisiologica di questi nuclei non si limita però a sincronizzare le pulsazioni bioelettriche dei neuroni corticali, per quanto questo aspetto della loro attività sia forse il più importante durante il sonno.

¹ E.W. DEMPSEY e R. S. MORISON, Amer. J. Physiol. 135, 293 (1942).

² H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

³ G. MORUZZI, J. M. BROOKHART, W. T. NIEMER e H. W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949).

⁴ A. ARDUINI e C. TERZUOLO, Boll. Soc. It. biol. sper., 1950 (in stampa).

⁵ G. MORUZZI e H. W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949).

⁶ D. B. LINDSLEY, J. W. BOWDEN e H. W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 475 (1949).

⁷ E.W. DEMPSEY e R. S. MORISON, Amer. J. Phys. 135, 301 (1942).

⁸ E.W. DEMPSEY e R. S. MORISON, Amer. J. Physiol. 138, 283 (1943).

⁹ R. S. MORISON e E.W. DEMPSEY, Amer. J. Physiol. 138, 297 (1948).

¹⁰ F. BREMER, C. r. Soc. Biol. Paris 127, 355 (1938); EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 177 (1949).

¹¹ K. KRISTIANSEN e G. COURTOIS, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 254 (1949).

¹ F. BREMER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 177 (1949).

² H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

³ J. G. DUSSE DE BARENNE e W. G. McCULLOCH, J. Neurophysiol. 1, 178 (1938).

⁴ D. B. LINDSLEY, J. W. BOWDEN e H. W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 475 (1949).

⁵ H. H. JASPER e J. DROOGLEEVER-FORTUYN, Res. Publ. Assoc. nerv. ment. Dis. 26, 272 (1947).

⁶ J. HUNTER e H. H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 305 (1949).

⁷ G. MORUZZI, A review on W.R. HESS' book *Das Zwischenhirn*, J. Neurophysiol. 12, 357 (1949).

⁸ G. MORUZZI e H. W. MAGOUN, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949).

⁹ E.W. DEMPSEY e R. S. MORISON, Amer. J. Physiol. 135, 293 (1942).

¹⁰ H. JASPER, EEG. Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949).

Zusammenfassung

Das anatomische Substrat der durch rhythmische Reizung der interlaminaren Nuclei des Thalamus hervorgerufenen «Rekrutierung» (recruiting responses) wird beschrieben. Weiterhin wird der Mechanismus der Ausbreitung der kortikalen Synchronisierung in

beiden Hemisphären und die subkortikale Lokalisation der hierfür verantwortlichen Synapsen dargelegt. Zum Schluß werden die Beziehungen zwischen den Nuclei des intralaminären Thalamus und der Synchronisierung der bioelektrischen Erscheinungen in den kortikalen Neuronen besprochen.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

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

Steroids XV¹. The Bromination of 3-Ketosteroids of the Normal Series

The behavior of 3-ketoalosteroids (rings A/B *trans*) towards mono- or di-bromination (monobromination at C-2; dibromination at 2,2 followed by rearrangement to the 2,4-isomer) has been established unequivocally, principally by investigating the products obtained on collidine dehydrobromination². The dehydrobromination products of such 2,4-dibromo-3-ketoalosteroids, the 1,4-dien-3-ones (IV), represent the key intermediates for the partial synthesis³ of estrogenic hormones on an industrial scale.

The bromination of 3-ketosteroids of the normal series (rings A/B *cis*) (I) has been interpreted⁴ as proceeding through a 4-bromo derivative to a 4,4-dibromo compound (II) and hence the steroids of the *normal* series (coprostanone, etiocholanes, pregnanes, etc.) were considered unsuitable as starting materials for the synthesis of the estrogens⁵. BUTENANDT⁶ postulated that monobromination of *normal* steroids such as coprostanone (Ia) results exclusively in substitution at C-4, because pyridine dehydrobromination leads to Δ^4 -3-ketosteroids. However, the poor yields in the latter reaction do not exclude the presence of some 2-bromo derivative, particularly since pyrolysis of 2-bromosteroidal pyridinium salts is known to yield

Δ^4 -3-ketones⁷. The recently described⁸ dehydrobromination of mono-bromo *normal* ketones to the Δ^4 -3-ketosteroids in nearly quantitative yield lends considerable support to BUTENANDT's formulation⁸, but at the same time it has also been demonstrated⁹ that some substitution occurs simultaneously at C-2 during the bromination. As is to be expected on mechanistic grounds, bromination should follow the same course as sulfonation and the work of WINDAUS¹⁰ on the sulfonation of coprostanone at C-4 and C-2 supports the belief, contrary to statements in the literature¹¹, that substitution at C-2 in steroids of the *normal* series (I) is possible. Since the 4,4-dibromo formulation (II)⁷ rests primarily on evidence (reaction with *o*-phenylenediamine, potassium benzoate etc.) which is notoriously unreliable because of facile rearrangements, we have investigated the reaction of dibromo-3-ketonormal steroids with collidine. The recent report of INHOFFEN¹² prompts us to communicate our results at this time.

Dibromocoprostanone⁷ (90% yield in acetic acid; melting point 136–137°, $[\alpha]_D^{20} + 10^\circ$) exhibits an infrared band¹³ at 1756 cm^{-1} typical of 2,4-dibromo-3-ketoalosteroids¹⁰ (gem-dibromo derivatives, such as 2,2-dibromo-3-ketones, possess one at 1739 cm^{-1}). Collidine dehydrobromination (1.6–1.8 moles collidine hydrobromide isolated), followed by chromatography and spectrophotometric analysis of the chromatogram

¹ Steroids XIV: O. MANCERA, G. ROSENKRANZ, and C. DJERASSI, *J. Org. Chem.* (in press).

² H. H. INHOFFEN, *Angew. Chem.* **59**, 207 (1947) and references cited therein. — C. DJERASSI and C. R. SCHOLZ, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2404 (1947); *J. Org. Chem.* **13**, 697 (1948).

³ H. H. INHOFFEN, *Angew. Chem.* **59**, 207 (1947) and references cited therein. — A. L. WILDS and C. DJERASSI, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2125 (1946). — C. DJERASSI and C. R. SCHOLZ, *ibid.* **71**, 3962 (1949). — E. B. HERSHBERG, M. RUBIN, and E. SCHWENK, *J. Org. Chem.* **15**, 292 (1950).

⁴ A. BUTENANDT *et al.*, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **69**, 2779 (1936). — L. Ruzicka *et al.*, *Helv. chim. acta* **19**, 1147 (1936). — H. H. INHOFFEN, G. STOECK, and I. U. NEBEL, *Ann. Chemie* **563**, 135 (1949). On the basis of the present results INHOFFEN's diketone of melting point 116–117° is most likely coprostanone-2,3-dione.

⁵ H. H. INHOFFEN, *Angew. Chem.* **59**, 207 (1947) and references cited therein. — H. H. INHOFFEN and G. STOECK, *Exper.* **4**, 426 (1948).

⁶ A. BUTENANDT and A. WOLFF, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **68**, 2091 (1935) and later papers.

⁷ L. Ruzicka, P. PLATTNER and R. AESCHBACHER, *Helv. chim. acta*, **21**, 866 (1938).

⁸ V. R. MATTOX and E. C. KENDALL, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 882 (1948). — C. DJERASSI *ibid.*, **71**, 1003 (1949).

⁹ A. BUTENANDT and A. WOLFF, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **68**, 2091 (1935) and later papers.

¹⁰ V. R. MATTOX and E. C. KENDALL, *J. Biol. Chem.* **185**, 593 (1950).

¹¹ A. WINDAUS *et al.*, *Ann. Chemie* **532**, 52 (1937); *ibid.* **536**, 116 (1938).

¹² H. H. INHOFFEN, *Angew. Chem.* **59**, 207 (1947) and references cited therein.

¹³ A. BUTENANDT *et al.*, *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **69**, 2779 (1936). — L. Ruzicka *et al.*, *Helv. chim. acta* **19**, 1147 (1936). — H. H. INHOFFEN, G. STOECK, and I. U. NEBEL, *Ann. Chemie* **563**, 135 (1949).

¹⁴ H. H. INHOFFEN *et al.*, *Chem. Z.* **74**, 309 (1950).

¹⁵ Kindly carried out by Dr. K. DOBRINER, Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, New York City.

¹⁶ R. N. JONES, P. HUMPHRIES, and K. DOBRINER, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 956 (1950).