

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.

On a Polarographic Serum Reaction and its Individual Variations

When serum is deproteinized with sulphosalicylic acid and the filtrate, mixed with an ammoniacal cobalt solution, is polarographed, a catalytic reduction takes place at a potential of -1.6 V. It is fairly well established that under these conditions a complex is formed between cobalt and degradation products of the proteins of a low molecular weight, e.g. albumoses which are dissolved in the acid. It has been stated, too, that compounds containing sulphur (cystin) are involved in the complex-formation¹. As the height of the reduction curve increases within certain concentration ranges with the concentration of the degradation products, the curve height is a measure of the amount of such compounds in the serum.

The polarographic cancer reaction is an application of this principle or modifications of it². It was found (BRDIČKA³), that curves from cancer serum as well as from other diseases were higher than those from normal serum. Accordingly it would seem possible to use this method as a health control. Because of the overlapping of high normal values and low ones from pathological sera, e.g. from early cases of cancer, some 20% of the polarographic analyses are inconclusive. This renders the usefulness of the method disputable.

In connection with the overlapping of normal and pathological values, the question of the stability of the polarographic blood values of healthy people may be raised. That is: are these values characteristic for the individual, varying but slightly around a mean, or do they show a random distribution? Investigations to that intention were performed on blood donors from the hospital and gave some results of general interest.

The sera of one hundred and four apparently normal persons were analysed. The distribution of the values showed a group of 6 persons clearly within the presumed

pathological range (high curves). A second group of 6 persons with very low values was also selected for comparison. The mean values of the corresponding curve heights are given in the Table (test I). These two groups were analysed again after 2 months (II) and 10 months (III). Determinations of protein in the unfractionated sera as well as nitrogen analyses were also performed on the same sera.

As a main result one notes that the property of giving high (low) polarographic curves seems to be a rather individual characteristic. In accordance with the conception of the mechanism of the reaction, this should mean a high (low) amount of cystin in the analysed albumose fraction. Statistical analysis shows that the grouping remains essentially the same, although the shift in the values towards a common mean indicate that slow alterations in the composition of the serum have taken place.

Estimations of the protein by measurements of the refractive index in the whole sera and serum total nitrogen analysis suggests that the polarographic values are not directly dependant on these factors. Thus the individual polarographic differences are not merely a function of a varying serum protein concentration. The nitrogen content of the particular fraction polarographed, i.e. the filtrate after the sulphosalicylic acid treatment, shows, however, a slight correlation between high polarographic curves and a high amount of protein decomposition products. This fact is consistent with the view that at least the cystin content in samples giving high polarographic curves is higher than in the group showing low values. From a practical point of view the results imply that the sera from certain apparently normal persons have polarographic values which fall within the pathological range when analysed for a health control.

A. FORSSBERG

Institute of Radiophysics, Karolinska Sjukhuset
Stockholm, January 5, 1952.

Zusammenfassung

Das Polarogramm des Serumverhaltens zeigt bei gesunden Menschen grosse individuelle Schwankungen. Eine Gruppe von Personen lieferte ziemlich konstant andauernd hohe Werte, eine andere hingegen nur niedrige. Diese Unterschiede erwiesen sich als unabhängig von der Totalmenge der Serumproteine und hängen sehr wahrscheinlich von der individuell variierenden Zystin-

¹ R. BRDIČKA, Research 1, 25 (1947). - R. WINZLER and D. BURK, J. Nat. Cancer Inst. 4, 417 (1944).

² R. BRDIČKA, Act. Unio Inter. Contr. Cancer 3, 13 (1938); Klin. Wschr. 18, 305 (1939); Acta Radiol. Canc. Bohemiae et Moraviae 2, 7 (1939). - E. WALDSCHMIDT-LEITZ and K. MAYER, Hoppe Seyl. 261, 1 (1938). - A. FORSSBERG and S. NORDLANDER, Acta Radiol. 33, 165 (1950).

³ R. BRDIČKA, Research 1, 25 (1947); Act. Unio Inter. Contr. Cancer 3, 13 (1938); Klin. Wschr. 18, 305 (1939); Acta Radiol. Canc. Bohemiae et Moraviae 2, 7 (1939).

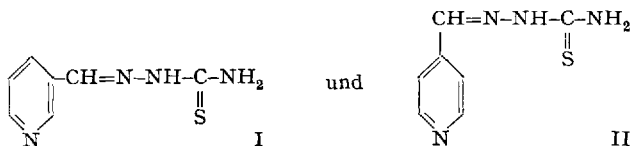
Test No.	Polarography		P	Refractometry		Nitrogen (mg/ml)				P
	Curve height in mm; mean			% protein		In total serum		In sulphosalicylic acid filtrate		
	High group	Low group		High group	Low group	High group	Low group	High group	Low group	
I	30.9	8.2	$\ll 0.001$	—	—	—	—	—	—	
II	23.5	10.3	$< 0.01 > 0.001$	7.2	7.0	12.1	12.0	0.45	0.30	$< 0.01 > 0.001$
III	20.4	11.7	0.001	7.3	7.3	12.1	12.2	0.46	0.33	$< 0.1 > 0.05$

menge des Serums ab. Wird diese Serumpolarographie zum Beispiel zur Krebsfrühbestimmung verwendet, so besteht die Gefahr, dass die hohen Normalwerte fälschlicherweise als pathologische Zustände diagnostiziert werden.

Über einige heterozyklische Thiosemicarbazone

DOMAGK, BEHNISCH, MIETZSCH und SCHMIDT berichteten in den *Naturwissenschaften*¹ «Über eine neue, gegen Tuberkelbazillen *in vitro* wirksame Verbindungs-kategorie», die Thiosemicarbazone. Die gleichen Autoren bezeichnen² aus einer grossen Zahl untersuchter Benzaldehydthiosemicarbazone das p-Acetylaminobenzaldehydthiosemicarbazone als die beste Verbindung, die in der Folge als Conteben³ (Tb I/698) in die Therapie der Tuberkulose eingeführt wurde. Angespornt durch diese Arbeiten sind von verschiedenen Forschungsgruppen Versuche unternommen worden, besser wirksame oder ungiftigere Thiosemicarbazone zu synthetisieren.

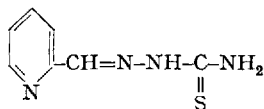
Wir haben seit 1948 unter anderm Thiosemicarbazone heterozyklischer Aldehyde bearbeitet⁴. Wenn wir uns nun entschliessen, unsere bisherigen Befunde über diese Verbindungen bekanntzugeben, bevor eine endgültige Abklärung über die tuberkulostatische Wirkung aller angeführten Präparate erzielt worden ist, so erfolgt dies, weil in der Zwischenzeit unabhängig von uns von anderer Seite⁵ über die Herstellung und Wirkung einzelner Verbindungen dieser Körperklasse publiziert worden ist. Die Ergebnisse der zitierten Autoren stimmen mit unsern eigenen Befunden überein. Nach Untersuchungen von HIRSCH⁶ in unsern chemotherapeutischen Laboratorien erwiesen sich sowohl Pyridin-(3)-aldehyd- und Pyridin-(4)-aldehyd-thiosemicarbazone



im Tierversuch (experimentelle Mäusetuberkulose) als hochwirksam und dem p-Acetylaminobenzaldehydthiosemicarbazone überlegen.

Währenddem bei den Sulfonamiden die p-Aminobenzolsulfonderivate vieler heterozyklischer Amine sich gegen die verschiedensten Kokkenarten als wirksam erwiesen haben, so kann die Wirkung bei den genannten Thiosemicarbazonen gegen *Mycobacterium tuberculosis* durch kleine Änderungen im Molekül verlorengehen.

So ist das isomere Pyridin-(2)-aldehydthiosemicarbazone



¹ G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, *Naturwissenschaften* **33**, 315 (1946).

² G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, *Angew. Chemie* **60**, 113 (1948).

³ Geschützter Handelsname.

⁴ Die Ergebnisse sind in Patentanmeldungen niedergelegt.

⁵ C. LEVADITI, A. GIRARD, A. VAISMAN und A. RAY, *Presse méd.* **58**, 1326 (1950); *C. r. Acad. Sci.* **231**, 1174 (1950); *Presse méd.* **59**, 213 (1951); *C. r. Acad. Sci. Soc. biol.* **145**, 60, 861, 864 (1951); *C. r. Acad. Sci.* **232**, 770 (1951); *Presse méd.* **59**, 1606 (1951). – E. GRUNBERG und B. LEIWANT, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **77**, 47 (1951). – TH. S. GARDNER, F. A. SMITH, E. WENIS und J. LEE, *J. org. Chem.* **16**, 1121 (1951).

⁶ Worüber an anderer Stelle berichtet wird.

in gleichen Dosen appliziert, wesentlich toxischer als I und II (vgl. auch GRUNBERG und LEIWANT¹).

Substituiert man in Verbindung I den Thiosemicarbazonest in 4-Stellung, so geht auch dadurch die Wirkung verloren (zum Beispiel Verbindungen Nr. 4 und 5), wie dies in der aromatischen Reihe bereits früher gezeigt worden ist².

Es schien uns richtig, unsere Untersuchungen nicht auf die Abkömmlinge der Pyridinreihe zu beschränken, sondern auch auf Thiosemicarbazone verschiedenster heterozyklischer Aldehyde auszudehnen. Dabei zeigt sich, dass beim Ersetzen des Pyridinkerns in den obigen Formeln durch Furan-³, Thiophen-³, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methylpyrrol-, Imidazol-Reste (Verbindungen Nr. 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 25, 26, 27) die tuberkulostatische Wirkung gleichfalls verlorengeht. In der folgenden Tabelle sind einige im Rahmen dieser Arbeiten synthetisierte Substanzen aufgezählt. (Früher publizierte Verbindungen sind nur genannt, sofern wir andere Schmelzpunkte gefunden haben.)

R. E. HAGENBACH und H. GYSIN

Wissenschaftliche Laboratorien der J.R. Geigy AG., Basel, den 18. Februar 1952.

Summary

Description of 30 thiosemicarbazones of heterocyclic Aldehydes. Some of these compounds show tuberculo-static activity *in vivo* superior to p-Acetylaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone which statement was already made independently by French and American research groups. In the series of heterocyclic thiosemicarbazones very small changes in the molecular structure may cause a total loss of the tuberculostatic properties.

¹ C. LEVADITI, A. GIRARD, A. VAISMAN und A. RAY, *Presse méd.* **58**, 1326 (1950); *C. r. Acad. Sci.* **231**, 1174 (1950); *Presse méd.* **59**, 213 (1951); *C. r. Acad. Sci. Soc. biol.* **145**, 60, 861, 864 (1951); *C. r. Acad. Sci.* **232**, 770 (1951); *Presse méd.* **59**, 1606 (1951). – E. GRUNBERG und B. LEIWANT, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **77**, 47 (1951). – TH. S. GARDNER, F. A. SMITH, E. WENIS und J. LEE, *J. org. Chem.* **16**, 1121 (1951).

² G. DOMAGK, R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT, *Angew. Chemie* **60**, 113 (1948). – Zum Beispiel E. HOGGARTH, A. R. MARTIN, N. E. STOREY und E. H. P. YOUNG, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 248 (1949). – R. HIRT und H. HURNI, *Schweiz. Z. Path. Bakt.* **13**, 469 (1950). – R. DONOVICK und J. BERNSTEIN *et al.*, *J. Bact.* **59**, 667 und 675 (1950).

³ Zum Beispiel E. HOGGARTH, A. R. MARTIN, N. E. STOREY und E. H. P. YOUNG, *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 248 (1949). – R. HIRT und H. HURNI, *Schweiz. Z. Path. Bakt.* **13**, 469 (1950). – R. DONOVICK und J. BERNSTEIN *et al.*, *J. Bact.* **59**, 667, 675 (1950).

NOTEN ZUR TABELLE S. 185

¹ C. LEVADITI *et al.*, *C. r. Acad. Sci.* **231**, 1174 (1950); *Smp.* 227–230°. – TH. S. GARDNER *et al.*, *J. org. Chem.* **16**, 1121 (1951); *Smp.* 222–223°.

² E. GRUNBERG und B. LEIWANT, *Proc. Soc. exp. Med.* **77**, 47 (1951), keine Smp.-Angabe.

³ E. GRUNBERG *et al.*, l. c.: keine Smp.-Angabe.

⁴ J. BERNSTEIN *et al.*, *Amer. Soc.* **73**, 906 (1951); *Smp.* 149–150°. – FL. E. ANDERSON *et al.*, *Amer. Soc.* **73**, 4967 (1951); *Smp.* 152–154°.

⁵ O. DANN *et al.*, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **82**, 76 (1949); *Smp.* 229°. – P. P. T. SAH *et al.*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **69**, 1545 (1950); *Smp.* 236–237°. – US. 2416239; allmähliche Zersetzung. – EP. 620888; keine Smp.-Angabe.

⁶ J. BERNSTEIN *et al.*, l. c.; *Smp.* 186–187°. – FL. E. ANDERSON *et al.*, l. c.; *Smp.* 185–186°.

⁷ TH. S. GARDNER *et al.*, l. c.; *Smp.* 226–227°.

⁸ FL. E. ANDERSON *et al.*, l. c.; *Smp.* 195–197°.