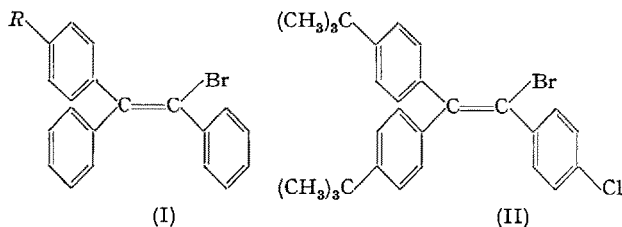


## Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

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.

### Activité inhibitrice de certains $\alpha, \beta, \beta$ -triaryléthylènes vis-à-vis des sécrétions anté-hypophysaires

On sait qu'en plus de leurs propriétés spécifiques sur des organes récepteurs périphériques, les œstrogènes naturels ou synthétiques possèdent également une activité inhibitrice vis-à-vis du fonctionnement de l'anté-hypophyse (en particulier, inhibition de la sécrétion des hormones somatotrope, gonadotrope et corticotrope)<sup>1</sup>. Il était alors intéressant de rechercher des composés aussi peu actifs que possible sur les récepteurs périphériques (par exemple en ce qui concerne le développement de la mamelle, ou les modifications de l'épithélium vaginal exprimées par le test d'ALLEN et DOISY), et possédant néanmoins des propriétés inhibitrices notables vis-à-vis des sécrétions de l'anté-hypophyse.



La série des  $\alpha, \beta, \beta$ -triaryléthylènes nous a paru favorable pour de telles recherches, les relations entre structure moléculaire et pouvoir œstrogène étant bien connues dans ce groupe<sup>2</sup>; en particulier, on sait que dans la molécule de l' $\alpha$ -bromo- $\alpha, \beta, \beta$ -triphenyléthylène (I;  $R = H$ ), la substitution en *para* par un radical hydrocarboné

<sup>1</sup> B. ZONDEK, Lancet 1936 I, 10. - R. L. NOBLE, J. Endocrin. 1, 128, 216 (1939).

<sup>2</sup> J. M. ROBSON *et al.*, Nature 140, 196 (1937). - A. LACASSAGNE *et al.*, Exper. 2, 70 (1946).

*R* fait décroître l'activité œstrogène d'autant plus fortement que ce radical est plus grand. Les quatre substances suivantes qui répondent à cette dernière condition, ont été choisies pour notre étude:

$\alpha$ -bromo- $\alpha, \beta$ -diphényl- $\beta$ -(*p*-*n*-propylphényl)éthylène (I;  $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$ ),  
 $\alpha$ -bromo- $\alpha, \beta$ -diphényl- $\beta$ -cumyléthylène (I;  $R = iso\text{-C}_3\text{H}_7$ ),  
 $\alpha$ -bromo- $\alpha, \beta$ -diphényl- $\beta$ -(*p*-*n*-butylphényl)éthylène (I;  $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$ ), et  
 $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -*p*-chlorophényl- $\beta, \beta$ -bis(*p*-*tert*.-butylphényl)-éthylène (II).

Deux groupes d'expériences ont été réalisés: l'un concernant les actions «centrales» (activités anti-somatotrophine, anti-F.S.H., anti-T.S.H., et anti-A.C.T.H.) et l'autre, concernant l'activité inhibitrice vis-à-vis des effets de l'hormone gonadotrope au niveau des ovaires.

a) Dans les expériences du premier groupe, des séries de 10 jeunes rats mâles pesant de 90 à 110 g reçoivent journellement par voie orale, pendant 3 semaines, le produit à étudier. Le tableau I résume les résultats obtenus, les chiffres correspondant à des moyennes.

b) Dans un second groupe d'expériences<sup>3</sup>, des lots de 8 à 10 rats femelles de 21 jours ont été utilisés<sup>4</sup>. Les doses du produit à étudier (20 mg) sont administrées en 3 injections sous-cutanées (1 par jour); le jour suivant, les animaux (lot G) reçoivent une injection de 10 unités internationales de gonadotrophine sérique Roussel; on prend deux sortes de témoins: un lot (T) qui ne reçoit aucune injection, et un lot (G) ne recevant que de la gonadotrophine. Après 4 jours, on prélève les ovaires; chez les animaux traités (lot S), l'inhibition de l'activité de la gonadotrophine, au niveau des récepteurs sexuels

<sup>3</sup> N. P. BUU-HOI, Symposium international sur la Chimiothérapie du Cancer (Oslo 1956), à paraître dans: Acta Un. int. Cancr.

<sup>4</sup> N. P. BUU-HOI, R. ROYER et N. D. XUONG, Bull. soc. chim. 19, 1204 (1955). - N. D. XUONG et N. P. BUU-HOI, J. chem. Soc. 1952, 3741.

Tableau I

Formule du composé	Dose par jour (mg/kg d'animal)	Poids du corps g	Testicules		Surrénales		Thyroïde	
			g	g/100 g d'animal	mg	mg/100 g d'animal	mg	mg/100 g d'animal
I; $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$ . . . . .	100	124	0,37	0,29	38,5	31,04	9,6	7,7
II . . . . .	120	141	2,058	1,44	22	15,49	8,9	6,2
Témoins . . . . .		143	1,993	1,38	22,5	15,83	9,6	6,6
I; $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$ . . . . .	100	139	1,934	1,39	23,4	16,8	9,7	6,9
Témoins . . . . .		160	2,265	1,40	22,6	14	10,2	6,3
I; $R = iso\text{-C}_3\text{H}_7$ . . . . .	250	142	1,85	1,30	20,3	14,2	10	7,04
Témoins . . . . .		155	2,02	1,30	21,7	14	10,7	6,9

On voit qu'aux doses utilisées, le composé (I;  $R = n\text{-C}_3\text{H}_7$ ) inhibe fortement la croissance corporelle, provoque une atrophie considérable des testicules et une hypertrophie importante des surrénales; le composé (I;  $R = n\text{-C}_4\text{H}_9$ ) inhibe également la croissance corporelle, mais est très peu actif sur les testicules et les surrénales.

est mise en évidence par la pesée des ovaires. Le tableau suivant donne les résultats obtenus:

Tableau II

Formule du composé	Lots	Poids des 2 ovaires		Poids du corps (en g)	
		mg	mg/100 g d'animal	avant	après
II . . . . .	T	11,6	19,3	42	59
	G	20,5	33,7	42	60
	S	19,2	31,9	42	59
I; R = $n\text{-C}_3\text{H}_7$ . . .	T	11,6	19,3	42	59
	G	20,5	33,7	42	60
	S	12,3	21,1	42	59
I; R = $iso\text{-C}_3\text{H}_7$ . . .	T	12,0	19,5	43	62
	G	19,3	35,1	43	56
	S	13,9	26,2	41	52
I; R = $n\text{-C}_4\text{H}_9$ . . .	T	12,0	19,5	43	62
	G	19,3	35,1	43	56
	S	13,2	23,6	43	56

Ainsi, chez le rat, les composés (I; R =  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ ), (I; R =  $iso\text{-C}_3\text{H}_7$ ), et (I; R =  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ ) possèdent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de l'hormone gonadotrope au niveau des ovaires, le composé (II) étant peu actif de ce point de vue.

N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG  
et A. BEAUVILLAIN

Département de Chimie organique de l'Institut du Radium de l'Université de Paris, le 10 août 1956.

Summary

An investigation has been made of the inhibitory effects on the secretions of the anterior pituitary of four  $\alpha, \beta$ -triarylethylenes with weak oestrogenic activity. These substances have been found to vary in the degree to which they inhibit each of the secretions investigated.

Kolorimetrische Bestimmung  
des Arginins mit Diazetylmonoxim\*

Beim Nachweis von Carbamidverbindungen mit Diazetyl arbeitete WHEATLEY<sup>1</sup> eine kolorimetrische Methode für die Bestimmung des Harnstoffs im Blut aus, in welcher der Harnstoff mit Diazetylmonoxim eine Farbreaktion gibt. Um die Intensität der Farbe zu vertiefen und von Gelb zu Magentarot zu bringen, fügt man zur Lösung N-Phenylanthransäure.

Um sicher zu sein, dass man diese kolorimetrische Reaktion auch in biologischen Flüssigkeiten anwenden kann, habe ich versucht, diese auf verschiedene Stoffe, die die Guanidingruppe enthalten (Guanidin, Methylguanidin, Dimethyl-guanidin, Arcain, Agmatin, Arginin, Guanidoessigsäure), und andere Stoffe mit ähnlicher Struktur (Citrullin, Ornithin, Kreatin, Kreatinin) anzuwenden, indem ich allen Beschreibungen von WHEATLEY folgte.

\* Vorgelegt am XV. Internationalen Kongress für Analytische Chemie (Lissabon 1956).  
<sup>1</sup> V. R. WHEATLEY, Biochem. J. 43, 420 (1948).

Alle von mir untersuchten Stoffe, die die Guanidingruppe enthalten, geben eine sehr starke Reaktion.

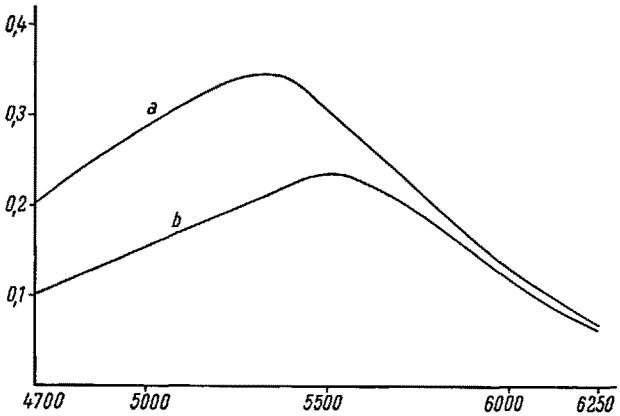


Abb. 1. Absorptionsspektren der Magentarot-Farbe; a Harnstoff; b Arginin. Abszisse: Wellenlänge; Ordinate: Extinktion.

Beim Analysieren des Absorptionsspektrums der entwickelten Farbe mit Harnstoff oder Arginin (Abb. 1) findet man, dass die Absorptionsmaxima verschieden sind. Für Harnstoff liegt das Maximum bei 5350, für Arginin bei 5500 Å.

Auf Grund dieses Unterschieds bestimmte ich die Absorptionsspektren von einigen biologischen Flüssigkeiten, wie zum Beispiel eiweissfreiem Blut und *Liquor cerebrospinalis* (Abb. 2).

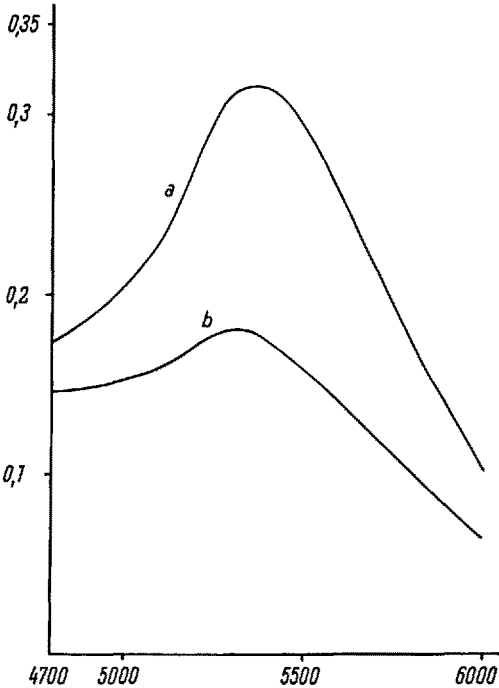


Abb. 2. Absorptionsspektren der Magentarot-Farbe; a eiweissfreies Blut, b *Liquor cerebrospinalis*. Abszisse: Wellenlänge; Ordinate: Extinktion.

Das Auftreten eines Absorptionsmaximums bei 5300 Å in beiden Spektren zeigt, dass in diesen Flüssigkeiten die bezüglichen Konzentrationen von Harnstoff und Substanzen mit einer Guanidingruppe derartig sind, dass man mit Sicherheit den Harnstoff quantitativ bestimmen kann, ohne vorher die Substanzen mit der Guanidingruppe entfernen zu müssen.