

Zusammenfassung. Die Hypothese, dass eine geotropische Reizung von Hafer-Koleoptilen eine Querverschiebung des Wuchsstoffes zur Folge hat, ist mit radioaktiver β -Indolyllessigsäure (Indol-CH₂-C¹⁴OOH) bestätigt worden. Das Verhältnis der aus der oberen und der unteren Flanke von Koleoptil-Zylindern mit Agarblöckchen abgefangenen Indolyllessigsäure wurde gleich 40:60 gefunden.

Die Ursache dafür, dass dieser Effekt in längshalbierten Koleoptilen nicht festgestellt worden ist, liegt im grossen Anteil nicht transportierten Auxins in den Koleoptilen.

BARBARA GILLESPIE and KENNETH V. THIMANN
Harvard Biological Laboratories, Cambridge (Mass.), December 5, 1960.

Über neue chemotherapeutisch wirksame Sulfonamide

Im Rahmen von Forschungen in der Pyrimidinreihe haben wir neue 2-Sulfanilamido- bzw. 4-Sulfanilamido-5-alkoxy-pyrimidine und deren Hydroxy-, Methoxy-, Methylmercapto- und Methyl-derivate hergestellt. Bei einigen von diesen Stoffen haben wir eine ziemlich protrahierte chemotherapeutische Wirkung bei experimenteller Infektion weisser Mäuse mit *Streptococcus pyogenes* festgestellt und deshalb möchten wir über unsere Ergebnisse eine vorläufige Mitteilung veröffentlichen¹.

Die chemotherapeutische Wirksamkeit wurde an mit einer 1000fach letalen Dosis von *Streptococcus pyogenes*

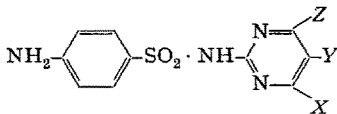
Tiere, wurde der Wert der relativen chemotherapeutischen Aktivität (R.C.A.) berechnet:

$$R.C.A. = \frac{1}{n} \cdot \left(\frac{k}{a_1} + \frac{k}{a_2} + \dots + \frac{k}{a_n} \right),$$

wo n die Zahl der Versuchstiere bedeutet, denen die geprüfte Substanz appliziert wurde; $a_1, a_2 \dots a_n$ geben die Überlebenszeiten der einzelnen Versuchstiere an. Bei den Tieren, die den Versuch (d. h. 10 Tage) überlebt haben, setzen wir $a = \infty$ ein; k bedeutet die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrolltiere.

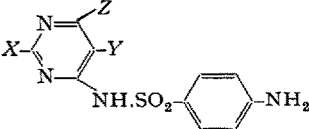
Von den Monoalkoxyderivaten der Sulfanilamidopyrimidine wiesen die grösste antibakterielle Wirksamkeit das 5-Methoxy- und 5-Äthoxy-2-sulfanilamidopyrimidin (Tab. I; Präp. I-2586, I-1013) auf. Durch Verlängerung der Alkylkette in Stellung 5 sank die antibakterielle Wirksamkeit rasch herab (I-2580, I-2581). Relativ wenig wirksam war auch die 5-Phenoxyverbindung (I-2642). Durch Eintritt einer Hydroxy- oder Methoxygruppe in Stellung 4 ging die Wirksamkeit nahezu verloren (I-2655, I-2583). Von den disubstituierten Derivaten der 2- bzw. 4-Sulfanilamidopyrimidine waren diejenigen am wirksamsten, deren alle drei Substituenten sich gegeneinander in *m*-Stellung befanden (I-890, I-1018), wie es beim 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin (Sulfadimethoxin, Madribon) der Fall ist. Die Lage der Sulfanilamidogruppe in *o*-Stellung zum 5-Methoxyl hat eine starke Verminderung der Aktivität zur Folge (Tab. II; I-2951, I-2654, I-2588). Von Trimethoxyderivaten war das 2-Sulfanilamido-4,5,6-trimethoxypyrimidin (I-2952) beträchtlich wirksamer als das 4-Sulfanilamido-2,5,6-trimethoxypyrimidin (I-2950),

Tab. I



Präparat Nr.	X	Y	Z	Fp. °C	Darstellungsmethode	R.C.A.*
I-2586	H	OCH ₃	H	214–216	A	0,09±0,07
I-1013	H	OC ₂ H ₅	H	204–205	A	0,14
I-2580	H	OC ₃ H _{7-n}	H	205–207	A	0,3
I-2581	H	OC ₄ H _{9-n}	H	224–225	A	0,9
I-2582	H	OC ₄ H _{9-sec}	H	206–208	A	0,4
I-2642	H	OC ₆ H ₅	H	237	A	0,48
I-2655	OH	OCH ₃	H	262–264	D	0,91
I-2583	OCH ₃	OCH ₃	H	215	A	0,66
I-1018	OCH ₃	H	OCH ₃	174–175	A ³	0,07
I-2952	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	204–205	A	0,25
I-890	OH	H	CH ₃	251–254	D ⁴	0,15

Tab. II



Präparat Nr.	X	Y	Z	Fp. °C	Darstellungsmethode	R.C.A.
I-2951	H	OCH ₃	H	242	B	0,59
I-2654	CH ₃	OCH ₃	H	213–214	B	0,48
I-2588	OCH ₃	OCH ₃	H	263–264	A	0,95
I-2950	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	201–203	B	0,32
I-2587	SCH ₃	OCH ₃	H	218–221	C	0,24
I-3063	SCH ₃	H	CH ₃	210–212	B ⁵	0,68
I-3064	SCH ₃	H	OCH ₃	175–176	A, B	1,0
I-3065	SCH ₃	H	OC ₂ H ₅	232–234	A	1,0
I-3066	SCH ₃	H	OC ₃ H _{7-i}	124–126	A	1,0
I-3068	SCH ₃	H	SCH ₃	169–171	A	0,95

4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin, Sulfadimethoxin, Madribon 0,19±0,09
3-Sulfanilamido-6-methoxypyridazin, Sulfamethoxypyridazin, Kynex 0,18
3-Sulfanilamido-1-phenylpyrazol, Sulfaphenazol, Orisul 0,23

* R.C.A. bedeutet die relative chemotherapeutische Aktivität bei experimenteller Infektion der weissen Mäuse unter den im Text beschriebenen Versuchsbedingungen.

intraperitoneal infizierten weissen Mäusen geprüft. Die Substanzen wurden den Tieren in Dosen von 10 mg/kg einmal täglich 5 Tage nacheinander gegeben und nach weiteren 5 Tagen die Ergebnisse gewertet. Aus der Überlebenszeit der einzelnen Versuchstiere und der Kontrollgruppe, das heisst der infizierten, aber nicht behandelten

¹ Diese Mitteilung wird ungekürzt in der Zeitschrift Českoslov. farm. erscheinen.
² H. BRETSCHNEIDER und W. KLÖTZER, Monatsh. 87, 136 (1956).
³ F. L. ROSE und G. A. P. TUEY, J. chem. Soc. 1946, 81.
⁴ F. L. ROSE und G. SWAIN, J. chem. Soc. 1945, 689.
⁵ H. J. BACKER und A. B. GREWENSTUCK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 64, 115 (1945).

was mit dem über die gegenseitige Stellung der Sulfanilamido- und der Methoxygruppen gesagten übereinstimmt. Der Ersatz des Methoxyls durch die Methylmercaptogruppe übte einen recht ungünstigen Einfluss auf die chemotherapeutische Wirksamkeit aus (I-3064, I-3068, I-3065).

Bei der Synthese der besprochenen Sulfonamide benutzten wir folgende Verfahren:

1. Sulfanilierung der betreffenden 2-Amino- bzw. 4-Amino-alkoxy-pyrimidine durch Einwirkung von *p*-Acetamidobenzensulfochlorid im Pyridin (Methode A).

2. Behandeln von Na-Sulfanilamid mit den entsprechenden Alkoxy-pyrimidyl-4-trimethylammoniumchloriden nach BRETSCHNEIDER und KLÖTZER³ (Methode B).

3. Verschmelzen einer Mischung von Sulfanilamid, 4-Chlor-2-methylmercapto-alkoxy-pyrimidin und Pottasche (Methode C).

4. 2-Sulfanilamido-4-hydroxy-5-methoxy-pyrimidin wurde durch Kondensation von Sulfaguanidin mit dem Na-Enolat des Methoxyformylsigssäuremethylesters dargestellt (Methode D).

Summary. Some new 2- and 4-sulfanilamido-5-alkoxy-pyrimidines and their hydroxy-, methoxy-, methylmercapto- and methyl-derivatives were prepared. All of the substances described were tested on white mice infected with *Streptococcus pyogenes*.

Z. BUDĚŠŇSKÝ und V. BYDŽOVSKÝ

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Praha (Czechoslovakia), 4. November 1960.

cis-Cyclohexane-1,2-Diol in the Beaver Gland

We wish to report the isolation of the title compound from the scent glands of the Canadian beaver. The glands were extracted with alcohol and the 'basic' material, obtained from this extract by a conventional distribution between ether and aqueous sulfuric acid, was subjected to a fractional distillation. A fraction boiling at 80–125° (0.08 mm Hg) proved to be crude *cis*-cyclohexane-1,2-diol, while the following oily fraction was almost pure castoramine (125–135°/0.08 mm Hg)¹. A clean separation of the two compounds could then be achieved by alumina chromatography. The appearance of the diol in the basic extract is due to the fact that its solubilities in ether and water are of a comparable magnitude. Additional amounts could therefore be obtained by a continuous ether extraction of the appropriate aqueous layers (total yield = 0.2% of semi-dried glands).

The diol, purified by distillation, chromatography and crystallization from ether (m.p. 96–97°) proved to be identical in all respects (m.p., mixed m.p., IR, NMR) with a synthetic specimen prepared by oxidation of cyclohexene with sodium chlorate and osmium tetroxide². The identity was further confirmed by the preparation of the crystalline dibenzoate.

cis-Cyclohexane-1,2-diol has not been previously reported as a beaver gland constituent³, and, to our knowledge, this communication describes its first isolation from a natural source. It is tempting to speculate that the diol is produced by the beaver by the reduction of catechol (or its derivative), a compound present in the beaver gland³.

Zusammenfassung. Aus den Biberdrüsen wurde *cis*-Cyclohexan-1,2-diol isoliert und charakterisiert.

Z. VALENTA⁴, A. KHALEQUE, and M. H. RASHID

Department of Chemistry, University of New Brunswick, Fredericton (N.B.), November 21, 1960.

¹ Z. VALENTA and A. KHALEQUE, Tetrahedron Letters 12, 1 (1959).

² J. BÖESEKEN and J. VAN GIFFEN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 39, 183 (1920).

³ E. LEDERER, Parfum. essent. Oil Rec. 40, 353 (1949).

⁴ The support of this work by the Colombo Plan administration of Canada is gratefully acknowledged.

Effect of Iproniazid on Pregnancy

From the observations that reserpine influences the vaginal cycle and reduces fertility in rats^{1,2}, it has been concluded that serotonin may interfere with pregnancy³. Thus POULSON et al.³ have shown that serotonin can inhibit implantation and can terminate an established pregnancy in mice; they further demonstrated that implantation can also be prevented by injecting large doses of 5–10 mg of iproniazid per mouse and day over 6 days. It seemed important to know, if this effect of iproniazid on implantation can be considered specific or whether it is a side effect appearing only with high doses. We therefore tried to find inhibition of implantation in mice with smaller doses and with shorter treatment.

The results are given in the accompanying Table. It appears that, with the exception of a single series, the iproniazid treated mice showed the same frequency of pregnancies as their controls, irrespective of dose or time of administration of the drug during the critical period of implantation. Also the number of young per litter was the same in treated and in control animals. The table also shows that reduced fertility after 100 mg/kg on day 5 of pregnancy was only observed in one group of animals, but not in a second parallel series of mice.

From our experiments, we conclude that iproniazid does not interfere with implantation in our mice. The discrepancy between our results and those of POULSON et al.³ is difficult to explain. The discrepancy could be accounted for by assuming a metabolic difference in the animals used. Or one can argue that treatment with 200 mg/kg of iproniazid on 6 consecutive days has unfavorably altered the endocrine balance by interference on the level of the hypothalamo-pituitary axis. TUCHMANN-DUPLESSIS' experiments² show that reserpine probably interferes with implantation by acting on the level of the pituitary. Typically, when placentation was complete, the effect of reserpine on fertility diminished, and this is just what happened also in POULSON's et al. experiments with iproniazid³: In the second half of pregnancy the effect of iproniazid was practically nil, while sensitivity to exogenous serotonin was much greater than in the first half of pregnancy. SPECTOR⁴ working with another M.A.O. inhibitor, chronically given to rats and mice with the effect of reduced fertility, also offers as an alternative to specific action at the site of implantation the same explanation, i.e. that M.A.O. inhibitors may well act *via* the central nervous system and the pituitary, and this is made very probable by the recent paper of KHAZAN et al.⁵. Our conclusion is, therefore, that M.A.O. inhibitors may under certain conditions indirectly interfere with implantation, but that this action is not to be considered a specific one.

¹ R. GAUNT, A. A. RENZI, N. ANTONCHAK, G. J. MILLER, and M. GILMAN, Ann. N.Y. Acad. Sci. 59, 22 (1954).

² H. TUCHMANN-DUPLESSIS and L. MERCIER PAROT, C. R. Acad. Sci. (Paris) 243, 410 (1956).

³ E. POULSON, M. BOTROS, and J. M. ROBSON, Science 131, 1101 (1960).

⁴ W. G. SPECTOR, Nature 187, 515 (1960).

⁵ N. KHAZAN, F. G. SULMAN, and H. Z. WINNIK, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 105, 201 (1960).