

de la fraction des protéines du noyau au repos insoluble dans le KCl 0,6 M.

²⁰ Des granules à acide ribonucléique isolés à partir de foie de souris par ultracentrifugation suivant une technique antérieurement décrite (BRACHET et JEENER¹) sont traités par la même solution de KCl 0,6 M. Une ultracentrifugation de 5 minutes (10⁵ g) est ensuite pratiquée. Le résultat est identique à ce qui est observé lorsque pareil traitement est appliqué à des noyaux cellulaires. Deux fractions se séparent, l'une soluble, l'autre insoluble dans KCl 0,6 M. Ainsi que permettaient de le prévoir des observations antérieures de BRACHET et CHANTRENNE² sur les effets exercés par des solutions de phosphate M/15, la fraction soluble contient 88 % environ de l'acide ribonucléique total. Cette fraction soluble est constituée par un ribonucléoprotéide qui précipite par dialyse contre de l'eau distillée ou, tout comme la thymonucléohistone, par adjonction de faibles quantités de CaCl₂ (JEENER³), et contient 12 à 15 % d'acide ribonucléique.

La fraction insoluble, qui constitue 60 % du poids sec des granules, contient la totalité de la phosphatase alcaline liée en grande quantité à ceux-ci⁴ (BRACHET et JEENER, KABAT¹).

Ces constatations préliminaires rendent vraisemblable qu'aussi bien les thymonucléoprotéides du noyau cellulaire que les ribonucléoprotéides cytoplasmiques sont unis sous la forme de polycomposés labiles à des structures protéiques caractérisées par leur insolubilité dans des solutions salines concentrées et le fait qu'elles renferment des molécules de ferments, tels que la phosphatase alcaline. Cette analogie paraît digne de remarque à un moment où se précise l'hypothèse de l'existence dans le cytoplasme d'éléments autoreproductibles exerçant une influence analogue ou complémentaire à celle des gènes nucléaires (plasmagènes de DARLINGTON, cytogènes de LINDEGREN, facteur kappa de SONNEBORN).

R. JEENER

Laboratoire de Physiologie animale, Université Libre de Bruxelles, le 10 août 1946.

Summary

The thymonucleic acid of the cell nucleus and the ribonucleic acid of the cytoplasmic granules are both included in very similar complexes. Treated by a 0.6 M solution of KCl these complexes separate in two fractions, one comprising thymo or ribonucleoproteid, the other characterized by its insolubility and its high content in alkaline phosphatase.

¹ J. BRACHET et R. JEENER, Acta biol. Belg. 1, 476 (1941) et Enzymologia 11, 196 (1943). — E. A. KABAT, Science 1, 43 (1941).

² J. BRACHET et H. CHANTRENNE, Acta biol. Belg. 4, 451 (1942).

³ R. JEENER, C. r. Soc. biol. Paris (mai 1945, sous presse).

⁴ Pour répondre d'avance aux objections qui pourraient être faites à ces conclusions, signalons que de la phosphatase alcaline est liée en abondance aussi bien aux granules de la fraction isolée entre 5000 et 100000 g qu'à ceux isolés entre 1600 et 5000 g (communication personnelle de H. CHANTRENNE).

Fluoruration du DDT

SWARTS¹ a montré qu'à la pression ordinaire, il n'est possible de substituer dans le chloroforme qu'un seul atome de chlore par le fluor; la présence d'un catalyseur

(brome, pentachlorure d'antimoine) est indispensable. Plus tard, BOOTH et BIXBY¹ ont pu obtenir, en travaillant sous pression, le dérivé difluoré CHF₂Cl.

D'une manière générale, en employant le trifluorure d'antimoine comme agent de fluoruration, on ne peut pas remplacer tout le chlore du groupe CCl₃ par le fluor. Il y a cependant quelques exceptions, parmi lesquelles nous pouvons citer le phénylchloroforme² et le 1, 1, 2, 3, 3, 3-hexachloropropylène-1³.

Il nous a paru intéressant de fluorer le dichlorodiphényltrichloréthane, plus connu sous le nom de DDT. Notre but était de nous assurer que les deux radicaux phényle fixés sur l'atome de carbone voisin du groupe CCl₃ ne rendent pas le chlore plus mobile que dans les dérivés aliphatiques (ceux ayant le groupement =CCl—CCl₃ exceptés³).

En soumettant le dichlorodiphényltrichloréthane à l'action du trifluorure d'antimoine au-dessus de 160° C, nous avons obtenu un produit correspondant à la formule du p,p'-dichlorodiphényl-difluorodichloréthane, fondant à 89—90° C et cristallisant très bien dans l'alcool.

En se basant sur les propriétés des dérivés fluorochlorés aliphatiques, on pouvait s'attendre à ce que la toxicité de la molécule soit diminuée. Les premiers essais faits sur *Phyllopertha horticola* par M. BOVEY à la Station fédérale d'essais viticoles, semblent indiquer une forte diminution du pouvoir paralysant; par contre la toxicité ne semble pas influencée.

Nous poursuivons les essais sur une série de corps semblables.

E. POUTERMAN et A. GIRARDET

Ecole de Pharmacie de l'Université de Lausanne, le 19 septembre 1946.

Summary

The fluorination of DDT has led to the isolation of dichloro-diphenyl-difluoro-chloroethane. The introduction of the two fluorine atoms decreases considerably the paralyzing effect, but does not seem to affect the toxicity of this insecticide.

¹ BOOTH et BIXBY, J. Ind. Eng. Chem. 24, 637 (1932).

² SWARTS, Bull. Acad. Sci. Belg. 375 (1898) et 389 (1920).

³ A. L. HENNE, A. M. WHALEY et J. K. STEVENSON, Amer. chem. Soc. 63, 3478 (1941).

Löslichkeitserhöhung von Sulfonamiden durch Pektin

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit von Sulfonamiden und ähnlichen Verbindungen werden häufig Monosaccharide herangezogen. So erhält man z. B. eine außerordentliche Löslichkeitssteigerung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons durch Kondensation desselben mit Glukose und Natriumbisulfit¹, während KLEMOLA zur Lösung von Sulfonamiden neben mehrwertigen Alkoholen wie Glycerin und Glykol auch wässrige Lösungen von Monosacchariden verwendet².

Wir konnten nun durch Zusatz eines Polysaccharids, nämlich Pektin, dessen löslichkeitserhöhende Wirkung auf Gitaligenin, Gitalin, Gitoxin sowie auf Prolactin, Äsculin und Theophyllin von anderer Seite beschrieben worden ist³, ebenfalls eine Steigerung der Wasserlöslichkeit verschiedener Sulfonamide erzielen. Die von

¹ PARKE, DAVIS & Co., EP. 532893 (v. 3. 2. 1939 a. 3. 8. 1939, amer. Prior. 8. 8. 1938).

² KLEMOLA, Fin. P. 19637 (v. 16. 7. 1942 a. 18. 9. 1944).

³ C. F. BOEHRINGER & SÖHNE, DRP. 648377 (v. 13. 3. 1936, a. 29. 7. 1937).

¹ SWARTS, Bull. Acad. Sci. Belg. 474 (1892).

uns nachgewiesene Wirkung des Pektins ist *nicht* durch seinen sauren Charakter bedingt, da auch mit dem neutralen Natriumpektinat der gleiche Effekt erreicht wird (siehe Tabelle).

Für unsere Versuche verwendeten wir ein hochwertiges Apfelpektin, dessen relative Viskosität (0,5%ige Lösung) 6,2 betrug und das zur Neutralisation 1,67 cm³ n-NaOH pro g benötigte.

Wir haben folgende wäßrige Lösungen mit verschiedenen Sulfonamiden und ferner auch mit Salizylsäure gesättigt:

- 2,6% neutrales Natriumpektinat;
- 2,5% Pektin (p_H ca. 2,6);
- 10% Glukose;
- 5% Natriumchlorid;
- Wasser.

Nach zweitägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur (18–19°) wurden die Lösungen filtriert und im Filtrat der Sulfonamidgehalt nach DRUEY und ÖSTERHELD¹ resp. der Salizylsäuregehalt nach SAUERLAND² kolorimetrisch ermittelt.

Tabelle

Substanz	Löslichkeit (mg %)				
	Na-Pektinat	Pektin	Glukose	NaCl	Wasser
Sulfanilamid . . .	757	886	654	610	610
Sulfathiazol . . .	75	86	57	45	50
Sulfaguanidin . .	101	111	70	69	65
Sulfanilyl-sulfanilamid . .	41	41	30	28	30
Sulfamethylisothioharnstoff . . .	32	28	23	21	19
Sulfanilsäure . . .	1800	1580	1430	1720	1530
Salizylsäure . . .	446	175	167	158	175

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, erfährt die *Löslichkeit* der Sulfonamide in Wasser durch Natriumpektinatzusatz eine *starke Steigerung* (bis über 50%); die Wirkung der Glukose ist wesentlich geringer!

Pektin resp. Natriumpektinat wirkt also nicht nur auf die einleitend erwähnten Substanzen löslichkeitssteigernd, sondern auch auf die Sulfonamide und, wie unser Salizylsäureversuch zeigt, vermutlich auf eine große Zahl weiterer organischer Verbindungen. Als Beispiel hierfür sei schließlich die bekannte Tatsache angeführt, daß Pektin im Zitronensaft, dem sogenannten «Agro», das Auskristallisieren der Zitronensäure verhindert und man daher nach AJON³ das Pektin durch Pektase in die unlösliche Pektinsäure verwandeln muß; diese wird dann vor der Kristallisation der Zitronensäure ausgeschieden.

R. BECHER und S. LEYA

Wissenschaftliches Laboratorium der Aristopharm-Fabrikations-AG., Basel, den 12. September 1946.

¹ J. DRUEY und G. ÖSTERHELD, *Helv. chim. acta* 25, 753 (1942); vgl. auch G. ÖSTERHELD, *Schweiz. med. Wschr.* 70, 459 (1940).

² SAUERLAND, *Bioch. Z.* 40, 56 (1912); vgl. auch K. W. MERZ, *Arch. Pharmaz.* 269, 449 (1931).

³ G. AJON, *Riv. ital. essenze e profumi* 9, No. 7, 254 (1927); *Kons.-Ind.* 14, 495 (1927).

Summary

The addition of pectin increases the water solubility of different sulfonamide compounds and salicylic acid. It should be emphasized that this effect is not only observed with the acid pectin but also with neutral sodium pectinate.

L'action antitumorale des stéroïdes

Nous avons établi que les fibromes partant de la séreuse utérine et de celle d'autres organes qui se présentent chez le cobaye à lequel l'œstrogène est administré pendant plusieurs mois (LIPSCHUTZ et IGLESIAS¹) peuvent être prévenus par l'administration simultanée de la progestérone, la désoxycorticostérone, de la déhydrocorticostérone et de la testostérone (LIPSCHUTZ, VARGAS, ZAÑARTU et autres¹). La progestérone est l'antifibromatogène le plus actif, à juger par le seuil antifibromatogène. Les tumeurs une fois provoquées diminuent de nouveau, si l'on ajoute de la progestérone; la tumeur révèle, sous l'influence de ce stéroïde, des changements microscopiques identiques avec ceux qui s'établissent après la suppression de l'œstrogène (LIPSCHUTZ et SCHWARZ¹).

Nous nous sommes servis de ces tumeurs comme test pour l'étude des conditions sous lesquelles une substance physiologique comme l'œstrogène devient tumorigène¹ et même cancérogène, ainsi que pour l'étude des conditions physiologiques et chimiques de l'action antitumorale des stéroïdes¹.

L'action antifibromatogène des stéroïdes est-elle en relation avec leur action physiologique et, en premier lieu, avec l'action progestative? Les premières tentatives furent faites avec des 3-cétodérivés, très proches de la progestérone, comme la prégénane-3-20-dione, l'allopregnanedione et la Δ^{16} -progestérone. Ces trois stéroïdes qui n'ont pas d'action progestative, ne révélèrent pas non plus d'action antifibromatogène étant administrés en quantités dix ou quinze fois plus grandes que la progestérone (LIPSCHUTZ, BRUZZONE et FUENZALIDA²).

Ces premières trouvailles semblaient être en faveur de l'idée d'une relation entre l'action antifibromatogène et l'action progestative. Mais des recherches successives que nous avons exécutées au cours de ces deux derniers ans nous ont amenés à une nouvelle conception qui peut être résumée dans les quatre points suivants: A) l'action antifibromatogène des stéroïdes est une action *per se*, indépendante d'actions physiologiques, c'est-à-dire de l'action progestative, androgène ou corticale; B) tous les stéroïdes antifibromatogènes ont une

¹ Voir pour nos travaux sur les actions fibromatogènes et antifibromatogènes de 1938 à 1942: Résumés de A. LIPSCHUTZ, *Cold Spring Harb. Sympos. Quant. Biol.* 10, 79 (1942); *J. amer. med. Ass.* 1, 171 (1942); *Essays in Biology* (in hon. of H. M. EVANS) 297–313 (1943); *Rev. Canad. de Biol.* 2, 92 (1943). Pour 1943 à 1946: *Nature* (Londres) 153, 260 (1944). — A. LIPSCHUTZ et M. MAAS, *Cancer Research* 4, 18 (1944). — A. LIPSCHUTZ et J. SCHWARZ, *Cancer Research* 4, 24 (1944). — A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE et F. FUENZALIDA, *Cancer Research* 4, 179 (1944). — R. IGLESIAS, A. LIPSCHUTZ et G. NIETO, *Cancer Research* 4, 510 (1944). — CH. DOSNE, *Cancer Research* 4, 512 (1944). — R. F. MELLO, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 55, 149 (1944). — R. F. MELLO, *Rev. Brasil. Biol.* 5, 1 (1945). — A. LIPSCHUTZ, C. BECKER, R. F. MELLO and A. RIESCO, *Science* 101, 410 (1945). — A. LIPSCHUTZ, D. YANINE, J. SCHWARZ, S. BRUZZONE, J. ACUÑA et S. SILBERMAN, *Cancer Research* 5, 515 (1945).

² A. LIPSCHUTZ, S. BRUZZONE et F. FUENZALIDA, *Cancer Research* 4, 179 (1944).