

Instituto de Fisiología de Barcelona  
(Prof. Dr. J. Jiménez-Vargas)

## **Ensayo comparativo sobre los efectos de la tiourea y de la fenil y difeniltioureas**

por J. JIMÉNEZ-VARGAS y J. MONCHE

(Recibido para publicar el 26 de Noviembre de 1947)

### INTRODUCCION

Para investigaciones diferentes de las que son objeto de esta nota hemos necesitado obtener la fenil y difeniltioureas. Y teniendo en cuenta la analogía de sus efectos, nos ha parecido oportuno hacer un ensayo comparativo de su toxicidad, para llegar a orientaciones sobre su posible empleo como fármacos antitiroideos. Empleamos tiourea del comercio porque ofrece suficientes garantías de pureza. Las fenil y difeniltioureas en cambio hemos tenido que sintetizarlas. En estos primeros ensayos observamos los efectos comparativos de estas tres sustancias sobre el crecimiento de ratones.

### PARTE EXPERIMENTAL

*Síntesis de la feniltiourea.* — Hemos seguido el método de síntesis de SCHIFF (1), de CLERMONT (2) y de DUSTAN y MUSSELL (3), a partir del clorhidrato de anilina y del sulfocianuro amónico; pero operando en nuestro caso del modo expuesto a continuación resumidamente:

Se prepara una disolución de 48,6 grs. de sulfocianuro amónico en 150 c. c. de agua y separadamente otra de clorhidrato de anilina, vertiendo lentamente y con agitación 56 grs. de anilina sobre una disolución de ácido clorhídrico diluido, contenida en un vaso de precipitados o matraz adecuado y obtenida disolviendo 41,8 c. c. de ácido clorhídrico concentrado

(de 25° Bé., aproximadamente), en 150 c. c. de agua. Mezcladas ambas disoluciones se vierte la masa líquida resultante en una cápsula de porcelana, en la que se concentra a sequedad al baño maría de vapor, de modo a operar por lo tanto a temperatura en ningún caso superior a los 100 grados. Hacia el fin del proceso se va rompiendo con una varilla de vidrio la masa resultante, a medida de su formación, para facilitar la evaporación del líquido. Se extrae machacando con agua fría en un mortero el producto bruto así obtenido y la parte insoluble, después de separada por filtración, se purifica recristalizándola en alcohol a ebullición. Se obtienen 43,7 grs. de feniltiourea de P. F. = 152 — 154°.

*Síntesis de la difeniltiourea.* — La hemos efectuado por la acción del sulfuro de carbono sobre la anilina, según técnica operatoria similar a la de ALWAY (4) resumida seguidamente:

Se calienta en baño de agua durante cinco a seis horas a suave ebullición, empleando un eficaz refrigerante de reflujo, la mezcla siguiente:

Anilina, 50 grs.; alcohol de 96°, 50 grs.; sulfuro de carbono, 50 grs., y azufre cristalizado, 0,25 grs.

A medida que progresa el indicado tratamiento, la mezcla se solidifica paulatinamente hasta formar una masa de cristales foliados.

Recuperado el sulfuro de carbono por destilación calentando mediante el mismo baño, pero suprimiendo el paso de agua por el refrigerante de reflujo, que actúa así de columna de destilación, queda un residuo constituido por los referidos cristales foliados, que contienen anilina inalterada y que se elimina fácilmente lavándolo con ácido clorhídrico muy diluido, operando en frío.

El residuo cristalizado se disuelve en alcohol, en un aparato de reflujo calentado al baño maría. La disolución hirviente se filtra y al filtrado se le añade la cantidad precisa de agua caliente para que se forme un ligero enturbiamiento. Abandonada la masa líquida turbia para enfriamiento a la temperatura ambiente cristaliza la difeniltiourea.

Filtrada y escurrida a la trompa la masa cristalina, se seca en una estufa a 60-100°. Rendimiento casi cuantitativo en producto muy puro, de P. F. = 152-155°.

*Ensayos efectuados y resultados obtenidos.* — Dada la esca-

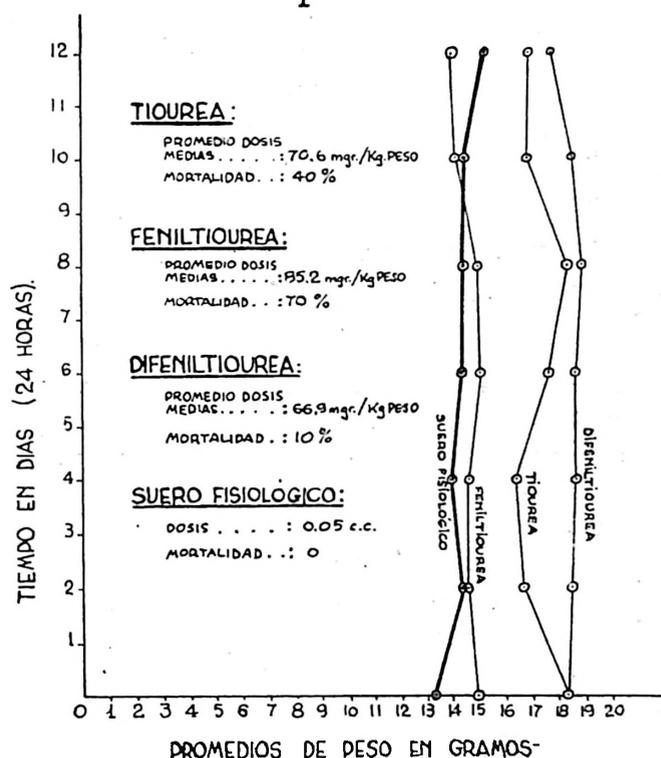
sa solubilidad acuosa de la fenil y difeniltioureas las hemos inyectado a los animales en forma de finísimas suspensiones en suero fisiológico. Estas suspensiones son suficientemente estables para poder utilizarlas. La tiourea, en cambio, hemos podido suministrarla disuelta en suero fisiológico.

En un primer grupo de experiencias hemos tratado con cada sustancia series de diez ratones, reponiendo los que se morían para completar la serie. Inyectamos a días alternos 0,05 c. c. a la concentración de 0,65 grs. por cada 25 c. c. de suero fisiológico. La cantidad inyectada corresponde por lo tanto a 1,24 mgrs. por animal y las dosis por kilo de peso varían por lo tanto en función del peso de cada uno de los de la serie. Se inyectaron además diez ratones con 0,05 c. c. de suero fisiológico como testigos.

Obtenemos los siguientes resultados :

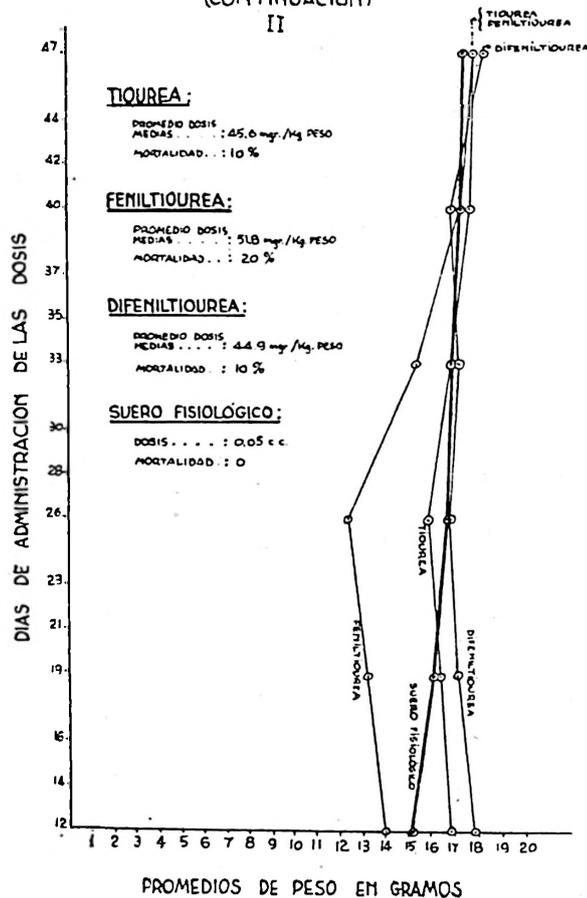
GRÁFICAS DE CRECIMIENTO DE RATONES

I



## GRÁFICAS DE CRECIMIENTO DE RATONES

(CONTINUACIÓN)



En vista de la elevada mortalidad se continuó disminuyendo la dosis en un segundo grupo de experiencias. Inyectamos entonces 0,0775 mgrs. de sustancia en 0,05 c. c. de suero fisiológico.

Entre las ratas utilizadas, algunas se encontró que estaban preñadas. En tales casos hemos podido observar que la administración repetida de las sustancias ensayadas, no produce efecto apreciable sobre la curva del peso y el animal continúa tolerando las mismas dosis durante la lactancia. Es de notar el contraste manifiesto de este hecho con los anteriores resultados y creemos que merece observaciones más detenidas.

### Resumen

Como consecuencia de investigaciones efectuadas con la fenil y difeniltioureas, se estudian comparativamente los efectos de estas sustancias y de la tiourea sobre el crecimiento del ratón, en relación con la actividad antitiroidea de las mismas.

### Summary

As a consequence of investigations accomplished with the phenyl and diphenylthioureas, we study comparatively the effects of these compounds and thiourea on the growth of mouse, in connection with the antithyroid activity of the sames.

### Bibliografía

1. SCHIFF, Ann., 348, 338 (1906).
2. CLERMONT. Bull. Soc. Chim. France, 25, 242 (1876).
3. DUSTAN y MUSSELL., J. Chem. Soc. London, 99, 567 (1911).
4. ALWAY., Am. chem. J. 28, 161 (1901).

