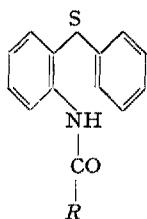


tra una serie di composti ad attività anestetica ed antiamebica.

Un metodo di preparazione di derivati dialchilamminoalchilici già da noi descritto altrove<sup>1</sup> ha avuto il vantaggio di fornire intermedi di interesse farmacologico. I prodotti V–X sono stati ottenuti per i derivati dialchilamminoacilici XI–XVI successivamente ridotti con idruro di litio-alluminio. I corrispondenti composti dialchilamminoacilici della fenotiazina sono infatti secondo DAHLBOM e EKSTRAND<sup>2</sup> dotati di attività antistaminica ed antinicotinica. Gli stessi autori, trattando i derivati dialchilamminoacilici della fenotiazina con idruro di litio-alluminio nell'intento di ridurli ai dialchilamminoalchilici, hanno osservato scissione in fenotiazina ed il corrispondente amminoalcool.



R	Kp	F	F picrolonato	
-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		70,5°		(XI)
-CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		62°		(XII)
-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		71–72°		(XIII)
CH <sub>3</sub>				
-CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,7 mm	179–180°	154°	(XIV)
CH <sub>3</sub>				
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,5 mm	183–184°	182°	(XV)
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>			140–142°	(XVI)

Salvo questa scissione la riduzione degli o-acilammino-difenilsolfuri con idruro di litio-alluminio non escludeva senz'altro una chiusura al sistema fenotiazinico, essendo descritto un esempio di ciclizzazione di tipo relativamente vicino<sup>3</sup>. A titolo informativo è stato ripreparato VI per condensazione dell'o-amminodifenilsolfuro col cloruro di dietilamminoetile. Intanto il paragone dei picrolonati dimostrò che le due vie di sintesi conducono a sostanze identiche tra di loro e differenti a un campione autentico di Diparcol (II).

Prove preliminari da noi eseguite hanno rivelato scarse proprietà antistaminiche. L'attenuazione dell'attività antistaminica può essere data dalla presenza di un gruppo amminico secondario, fenomeno osservato anche in altre serie antistaminiche. Per altro si può anche pensare che la variazione di attività sia da attribuire all'apertura dell'anello per se. Infatti è già stato osservato in altri casi un aumento dell'attività antistaminica a seguito di chiusura di sistemi biciclici a composti triciclici<sup>4</sup>.

Per quanto riguarda la possibile appartenenza al gruppo delle sostanze anti-parkinsoniane, le prove sono state eseguite nel coniglio secondo la tecnica proposta da BOVET e LONGO<sup>5</sup>. È stato trovato che l'attività dei derivati della fenotiazina viene conservata quasi completamente. I cloridrati di VIII [o-(beta-dietilammino-

propilammino)-difenilsolfuro] e XIII [o-(beta-dimetilamminopropionilammido)difenilsolfuro] hanno dimostrato sui tremori provocati dalla nicotina un antagonismo dello stesso ordine di grandezza di quello presentato dal Diparcol (II).

Si ringrazia l'Istituto Superiore di Sanità Roma e la Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie di aver reso possibile l'esecuzione di questo lavoro.

E. KNÜSLI<sup>1</sup>

Istituto superiore di Sanità, Laboratorio di Chimica terapeutica, Roma, 30 gennaio 1952.

### Zusammenfassung

Bei der Synthese kardiotoxischer Abkömmlinge von Aminodiphenylsulfonen fiel die Aufmerksamkeit auf Dialkylaminoalkylderivate des o-Aminodiphenylsulfids, die in enger struktureller Beziehung zu den Antihistaminika und Antiparkinsonsubstanzen der Phenothiazinserie zu stehen schienen.

Die o-(Dialkylaminoalkylamino)-diphenylsulfide wurden durch Kondensation von Diäthylaminoäthylchlorid mit o-Aminodiphenylsulfid oder durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion der entsprechenden und homologer Dialkylaminoacylverbindungen, die sich ebenfalls als pharmakologisch interessant erwiesen, hergestellt.

Die ersten pharmakologischen Versuche zeigten, dass in den Verbindungen der Nikotinantagonismus der Phenothiazinderivate erhalten bleibt, währenddem die Antihistaminwirkung annulliert ist. Die Chlorhydrate des o-(β-Diäthylaminopropylamino)-diphenylsulfids (VIII) und des o-(β-Dimethylaminopropionylamido)-diphenylsulfids (XIII) wiesen beim Kaninchen zu dem von Nikotin hervorgerufenen Tremor einen Antagonismus auf, der grösßenordnungswise dem des Diparcols (II) entspricht.

<sup>1</sup> Indirizzo attuale: J. R. Geigy AG., Basilea (Svizzera).

### Les transformations des nucléoïdes de *Escherichia coli* provoquées par les rayons ultra-violets<sup>1</sup>

L'irradiation des cellules bactériennes par l'ultraviolet est d'un intérêt tout particulier depuis les travaux de LWOFF et coll<sup>2</sup>. Ces auteurs ont trouvé que ce rayonnement induit efficacement la production de bactériophages chez certaines souches lysogènes.

Au cours de nos travaux sur *Escherichia coli* K<sub>12</sub>, souche lysogène bien connue<sup>3</sup>, nous avons observé une transformation caractéristique des nucléoïdes secondaire à l'irradiation par les ultra-violets. Nous avons utilisé une méthode précédemment décrite<sup>4</sup>, qui permet, au microscope électronique, une mise en évidence facile des structures internes.

Avant l'irradiation, les nucléoïdes sont dans un stade intermédiaire entre la forme primaire végétative et celle de repos<sup>5</sup> (fig. 1). Après l'irradiation apparaît un nombre

<sup>1</sup> Ce travail a été effectué grâce à une subvention de la fondation Fritz Hoffmann-La Roche pour l'expansion en Suisse du travail scientifique exécuté par équipe.

<sup>2</sup> A. LWOFF, L. SIMINOWITCH et N. KJELDAARD, Ann. Inst. Pasteur 79, 815 (1950).

<sup>3</sup> J. J. WEIGLE et M. DELBRÜCK, J. Bact. 62, 301 (1951).

<sup>4</sup> E. KELLENBERGER, Exper. 8, 99 (1952).

<sup>1</sup> E. KNÜSLI, Gazz. chim. ital. 80, 522 (1950).

<sup>2</sup> R. DAHLBOM e T. EKSTRAND, Acta chem. Scand. 5, 102 (1951).

<sup>3</sup> P. L. JULIAN e A. MAGNANI, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3207 (1949).

<sup>4</sup> J. MILLS, E. ROHRMANN, W. G. DINWIDDIE e H. M. LEE, Arch. int. pharmacodyn. 80, 119 (1949).

<sup>5</sup> D. BOVET e V. G. LONGO, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 102, 22 (1951).

croissant de grains (fig. 2). Ces derniers correspondraient, par leur grandeur, aux «chromosomes» de l'état primaire végétatif. En même temps, les cellules s'allongent. Si une cellule est en voie de division, celle-ci s'achève; la plus grande partie des cellules ne montre en effet qu'un seul nucléoïde, lui-même composé d'un nombre croissant de «chromosomes». Quand cette granulation a envahi toute la cellule, en n'épargnant que les deux corps métabolisants<sup>1</sup> (fig. 3), une seconde phase commence: les grains deviennent plus petits; ils diffusent peu avant la lyse de la cellule.

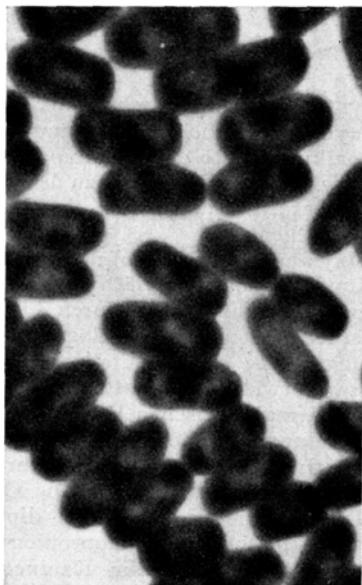


Fig. 1.

Ces phénomènes sont relativement indépendants de la dose d'ultra-violet utilisée. Si la survivance est de 50% environ, seule la dernière phase s'accompagne nettement d'une ségrégation des survivants qui, après un certain temps, reprennent leur forme primaire végétative (fig. 4).

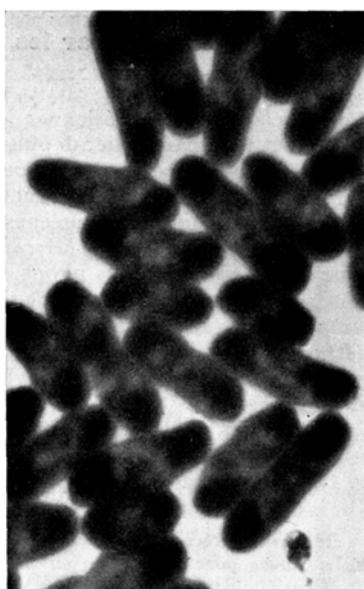


Fig. 2.

Sil'on irradie les souches non lysogènes *E. coli* K<sub>12</sub>, S<sup>1</sup>—très proches du K<sub>12</sub> et sensibles au phage produit par ce dernier — et *E. coli* B, on observe un phénomène identique mais qui n'aboutit généralement pas à une lyse cellulaire.

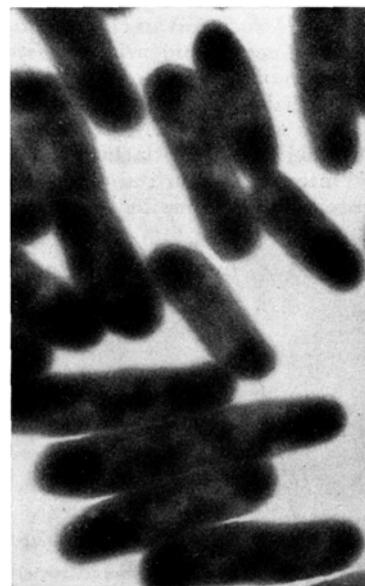


Fig. 3.

Les colorations exécutées selon la méthode de PIE-KARSKI-ROBINOW confirment ces observations faites au microscope électronique. Des transformations comparables ont été observées au moyen de colorations lors de l'infection phagique de *B. Cereus*<sup>2</sup>. Par contre l'irradiation de *B. megatherium* lysogène semble produire des effets différents de ceux que nous exposons<sup>3</sup>.

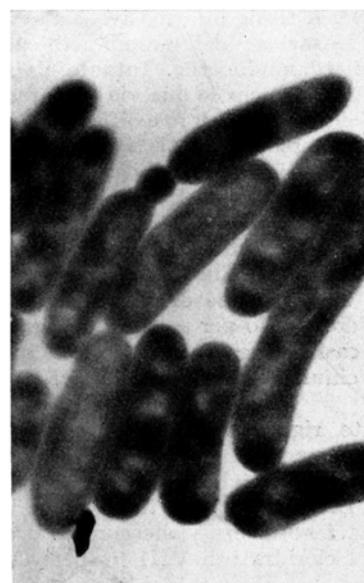


Fig. 4.

<sup>1</sup> J. J. WEIGLE et M. DELBRÜCK, J. Bact. 62, 301 (1951).

<sup>2</sup> B. DELAPORTE, Adv. Genetics 3, 1 (1950).

<sup>3</sup> B. DELAPORTE et L. SIMMINOVITCH, Ann. Inst. Pasteur 82, 90 (1952).

Nous exposerons les techniques employées et discuterons les résultats obtenus dans un travail ultérieur. Une première conclusion s'impose cependant: lors de l'irradiation par l'ultra-violet, l'évolution morphologique des cellules survivantes n'est pas différente de celle des cellules productrices de phages. A la fin du temps de latence seulement, donc après 60 min environ, une ségrégation des formes est visible (fig 4). Les survivants reprennent leur forme primaire végétative.

Ainsi toutes les cellules sont lésées par les ultraviolets. Certaines guérissent et correspondent aux survivants. On ne peut admettre que, sur les cellules qui survivent, l'irradiation n'ait pas eu de conséquences.

Je remercie M. le professeur J. J. WEIGLE, instigateur de ce travail.

E. KELLENBERGER

Institut de Physique, Université de Genève, le 10 mars 1952.

### Summary

The cells of *Escherichia coli*, lysogenic strain K<sub>12</sub>, undergo characteristic transformations after irradiation with ultraviolet light. The nucleoids show an increasing granulation during the latent period. The same process occurs in the surviving cells. Similar observations have been made on strains which are not lysogenic.

### Clichés électroniques de structures protéiques hétéropolaires provenant de sols doués de biréfringence d'écoulement

Il a été montré<sup>1</sup> que des pseudo-solutions de complexes protéine à point isoélectrique acide/protéine à point isoélectrique basique présentent une biréfringence d'écoulement. La présente étude au microscope électronique (appareil C.S.F.) a cherché à illustrer l'aspect des structures de ce type dont la préparation a été précédemment décrite<sup>2</sup>. Nos préparations ont été métallisées à l'or sous un angle de 10° sans fixation préalable (exemples des figures 1 et 2) ou après avoir été fixées 5 min aux vapeurs d'acide osmique et lavées à l'eau distillée (exemple de la figure 3).

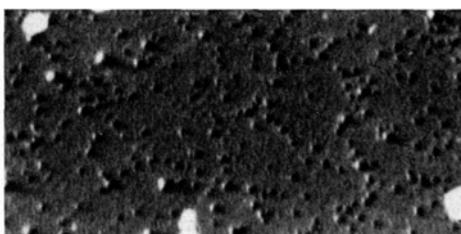


Fig. 1

La figure 1 ( $G \sim 5000$ ) représente un système constitué par  $6 \text{ cm}^3$  de sérum-albumine amorphe à  $0,026 \text{ g N}/100 \text{ cm}^3 + 0,5 \text{ cm}^3$  de sulfate de thymohistone à  $0,037 \text{ g N}/100 \text{ cm}^3$ . Il présentait un angle d'extinction de  $8^\circ$  à  $3570 \text{ s}^{-1}$ .

La figure 2 ( $G \sim 10000$ ) représente une fraction du culot de centrifugation de la même préparation (centrifugation à  $3000 \text{ t./min}$  pendant 5 min,  $r = 11 \text{ cm}$ ).

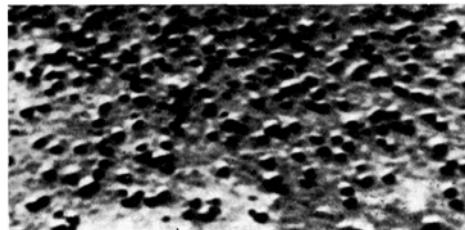


Fig. 2

Les tailles moyennes que les particules hautement polydispersées des figures 1 et 2 semblent posséder sont difficiles à comparer à celles trouvées par la biréfringence d'écoulement même dans le cas de l'hypothèse des particules allongées<sup>1</sup>; les mesures au microscope électronique sont d'une valeur incertaine car, en dehors de l'étalonnage du microscope qui peut être plus ou moins exact, les préparations peuvent d'une part présenter d'importantes contractions dans le faisceau d'électrons et d'autre part les granules peuvent s'accorder les uns aux autres soit sous l'effet de la forte déshydratation à laquelle ils sont soumis dans le vide d'une pompe à diffusion, soit sous l'effet de charge de la membrane de collodion qui les recouvre, comme cela a été décrit dans le cas de la cellulose<sup>2</sup>. Quelles que soient les dimensions exactes des particules, leur forme paraît effectivement elliptique, ce qui est surtout bien visible sur la figure 2. On peut penser à un astigmatisme du microscope électronique, mais en examinant attentivement les figures 1 et 2 on trouve des particules voisines allongées et n'ayant pas la même orientation, ce qui serait le cas pour l'astigmatisme.

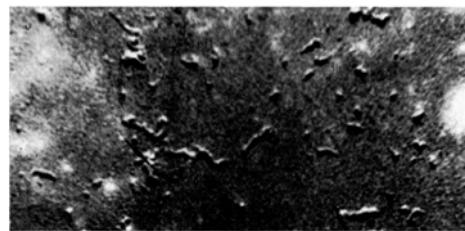


Fig. 3

La figure 3 ( $G \sim 6000$ ) représente une préparation:  $2 \text{ cm}^3$  de sérum-albumine cristallisée à  $1650 \text{ mg N/l} + 0,5 \text{ cm}^3$  de sulfate de salmine à  $0,0718 \text{ g N/l}$  (taille des particules biréfringentes d'après l'hypothèse des particules allongées: environ  $7600 \text{ \AA}^1$ ). On voit que la tendance aux accollements coaxiaux qui semble se manifester dans les préparations non fixées des figures 1 et 2 se trouve ici renforcée. Notre figure montre des formations nettement filamentaires et sur les préparations fixées, encore que les structures paraissent plus petites que dans les préparations non fixées, on estimerait avec encore plus d'incertitude la taille et la forme des particules élémentaires, c'est-à-dire celles qui donnent les valeurs de biréfringence d'écoulement; cette observation étend celle de BAIRATI et LEHMANN<sup>3</sup> sur les trans-

<sup>1</sup> M. JOLY et B. RYBAK, C. r. Acad. Sci. 230, 1214 (1950); Bull. Soc. Chim. biol. 32, 894 (1950).

<sup>1</sup> M. JOLY et B. RYBAK, C. r. Acad. 230, 1214 (1950); Bull. Soc. Chim. biol. 32, 894 (1950).

<sup>2</sup> E. RIBI et B. G. RANBY, Exper. 6, 27 (1950).

<sup>3</sup> A. BAIRATI et F. E. LEHMANN, Rev. suisse Zool. 58, 443 (1951).