

Zusammenfassung

Hydrogenolyse von Kohlenstoff-Sauerstoffbindungen unter dem Einfluss von LAH wurde in der Benzol-, Pyridin-, Pyrrol-, Thiazol-, Indol-, Chinolin- und Benzacridinreihe beobachtet. Die Verbindungen, bei denen eine solche Hydrogenolyse eintritt, können als vinyloge Amide aufgefasst werden.

Es wird ein Mechanismus vorgeschlagen, in dem das Stickstoffatom als Elektronendonator wirkt. Im gleichen Sinne können auch Sauerstoff- und Schwefelatome dienen.

Sur la teneur en composés polyphosphoriques de l'oxychlorure de phosphore hydraté et des esters amides polyphosphoriques de la thiamine

Nous avons précédemment rapporté¹ comment nous avons pu fixer sur la molécule de thiamine deux chaînes polyphosphoriques, l'une sur l'alcool du noyau thiazol et l'autre sur l'amine du noyau pyrimidique réalisant ainsi des esters amides polyphosphoriques de la thiamine (E.A.P.P.). Notre méthode de préparation consiste à faire réagir le dichlorhydrate de thiamine avec de l'oxychlorure de phosphore hydraté d'une manière ménagée au moins à 18% d'eau. Le nombre des radicaux orthophosphoriques libérés à l'hydrolyse acide s'élève pour certains de ces E.A.P.P. à 11; tandis que leur nombre total est trouvé égal à 13.

Nous nous proposons ici de montrer que les radicaux orthophosphoriques ainsi mis en évidence font exclusivement partie des chaînes fixées sur la thiamine, ceci dans le but d'établir définitivement que nous avons bien réalisé la synthèse d'esters phosphoriques polycondensés à chaînes supérieures à 3 maillons. Il convenait pour cela:

1° de mettre en évidence dans notre réactif phosphorique des chaînes minérales phosphoriques de condensation supérieure à 5 maillons orthophosphoriques.

2° d'établir qu'aucun ion ortho- ou polyphosphorique ne neutralisait l'azote quaternaire du noyau thiazol.

Nous avons utilisé la méthode de chromatographie sur papier adaptée à la séparation des composés phosphoriques minéraux par EBEL².

Nous avons étudié d'abord un réactif phosphorique constitué par de l'oxychlorure de phosphore hydraté à 19% d'eau.

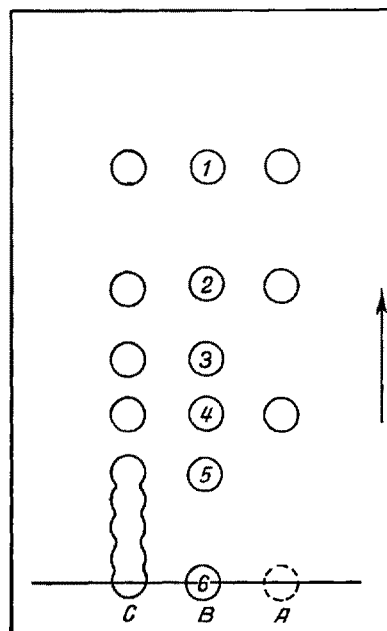
On réalise une première préparation en dissolvant simplement une prise d'essai du réactif phosphorique dans de l'eau distillée glacée et on neutralise avec une solution de carbonate de sodium à demi-saturation en glaçant constamment.

Une seconde préparation est réalisée en dissolvant à -4°C une prise d'essai du même réactif phosphorique dans un mélange constitué de deux parties d'acétone et d'une partie d'eau. On neutralise avec une solution de carbonate de sodium à demi-saturation, centrifuge, décante et reprend la phase visqueuse avec de l'eau distillée glacée. On additionne d'un tiers de volume d'acétone. On centrifuge, décante et reprend la phase visqueuse avec de l'eau distillée glacée.

Après dosage du phosphore total on ajuste la concentration en phosphore total de chacune de ces pré-

parations à 2 mg par cm². La prise d'essai chromatographiée est de 0,007 cm².

Le chromatogramme de ces préparations est fourni par la Figure.



Chromatographie avec solvant acide. A Réactif phosphorique dissout directement dans l'eau et neutralisé. B Témoin avec ortho-(1); pyro-(2); tripoly-(3); triméta-(4); tétraméta-(5)-phosphates de sodium et sel de Graham (6). C Réactif phosphorique dissout dans l'acétone aqueuse neutralisé et fractionné à nouveau dans l'acétone à 33%.

Le résultat obtenu établit bien l'existence au sein de notre réactif phosphorique de chaînes polyphosphoriques cycliques à 3 et 4 maillons et de chaînes linéaires, ces dernières pour la plupart fortement condensées. Le nombre de radicaux phosphoriques composant les chaînes qui n'ont pas migré doit donc être supérieur à 5 (colonne C).

La comparaison des chromatogrammes A et C établit également l'extrême labilité de ces chaînes. Elles s'hydrolysent complètement en ortho- et pyrophosphate par dissolution et neutralisation aqueuse. Le trimétaphosphate résiste, en partie au moins, à l'hydrolyse (colonne A).

Pour établir qu'aucun ion ortho- ou polyphosphorique ne neutralisait l'azote quaternaire des E.A.P.P., il convenait de montrer que la chromatographie de préparations pures d'E.A.P.P. ne mettait pas en évidence la présence de ces ions. Nous avons pour cela chromatographié un grand nombre de préparations d'E.A.P.P.: quel que soit le nombre de radicaux phosphoriques fixés sur la molécule de thiamine, la prise d'essai déposée sur le papier chromatographié n'a jamais migré. Seule une traînée d'hydrolyse s'élève au-dessus de la tache sans jamais dépasser le niveau de migration du tétramétaphosphate. Il en résulte que tous les ions phosphoriques mis en évidence après hydrolyse acide ou minéralisation de la molécule d'E.A.P.P. font exclusivement partie de l'une des deux chaînes polyphosphoriques fixées sur la molécule de thiamine.

H. ROUX et ANNICK COUZINIE

¹ H. ROUX, Thèse Doctorat ès Sci. (Marseille 1946). – H. ROUX, Y. TEYSSEIRE et G. DUCHESNE, C. r. Soc. Biol. 142, 368 (1948); Bull. Soc. Chim. Biol. 30, 592 et 600 (1948).

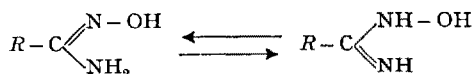
² J. P. EBEL, Thèse Doctorat ès Sci. (Strasbourg 1951). – J. P. EBEL et Y. VOLMAR, C. r. Acad. Sci. 233, 415 (1951).

Zusammenfassung

Hydratisiertes Phosphoroxychlorid besteht aus zyklischen und langkettigen Polyphosphorsäure-Chloriden, die nicht beständig sind und leicht hydrolysiert werden. Hydratisiertes Phosphoroxychlorid erlaubt die Synthese von langkettigen Thiaminpolyphosphorsäureestern, die mehr als drei Phosphorsäure-Reste je Molekül enthalten.

Une nouvelle famille de composés tuberculostatiques: les amidoximes

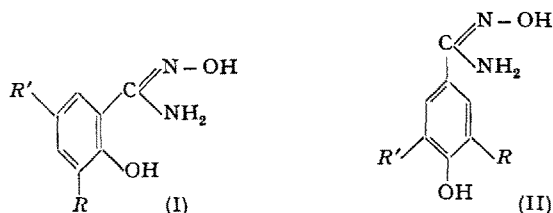
Les amidoximes (ou hydroxyamidines) possèdent la formule générale



et représentent une famille de composés organiques chez laquelle on n'a essayé que très rarement de détecter des substances pouvant présenter un intérêt physiologique ou pharmacodynamique¹. A notre connaissance, les seules recherches faites en ce sens ont été celles de MERING², qui, vers 1885, étudia sommairement la benzamidoxime et lui reconnut simplement une certaine toxicité, et celles beaucoup plus récentes de BUU-HOÏ et LECOCQ³, et de WALKER, TONKIN et FULLER⁴, qui étudièrent les propriétés des benzamidoximes substituées en position para par des radicaux soufrés ($-SR$, $-SO_2CH_3$, etc...) et reconnurent à quelques composés de ce groupe une certaine activité antibactérienne vis-à-vis du streptocoque hémolytique, et antimalarique vis-à-vis du *Plasmodium gallinaceum*.

Dans le cadre d'une étude générale sur les relations entre l'activité tuberculostatique des molécules organiques et leur aptitude à fournir des complexes avec certains métaux tels que le cuivre⁵, nous nous sommes intéressés aux amidoximes, dont on sait depuis les travaux de TIEMANN⁶, de WERNER⁷, et de TSCHUGAEW⁸, qu'elles fournissent avec plusieurs métaux (cuivre, fer, nickel, etc.) des complexes internes de coordination vivement colorés. Les amidoximes que nous avons étudiées tout d'abord sont celles dérivant des acides salicyliques et parahydroxybenzoïques halogénés; en effet, une activité tuberculostatique notable avait déjà été décelée chez plusieurs dérivés de ces deux types d'acides, tels que les acides 5-chloro- et 5-bromosalicylhydroxamiques⁹, la 5-chlorosalicylhydrazide¹⁰, etc.

La synthèse de ces composés a été effectuée en faisant agir l'hydroxylamine sur les nitriles correspondants, selon la réaction de TIEMANN et KRÜGER¹.



L'étude bactériologique a été faite sur des cultures de *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (souche H37 Rv), sur milieu «tween 80» et albumine de DUBOS et DAVIS; la lecture est faite après 1, 2, et 3 semaines d'incubation à 37°.

Dans ces conditions, les dix amidoximes de types (I) et (II) étudiées ont donné les résultats suivants:

a) la 5-chlorosalicylamidoxime (I; $R = H$, $R' = Cl$), la 3:5-dichlorosalicylamidoxime (I; $R = R' = Cl$), la 5-bromosalicylamidoxime (I; $R = H$, $R' = Br$), et la 5-iodosalicylamidoxime (I; $R = H$, $R' = I$) sont inhibitrices jusqu'à des concentrations de l'ordre de 10^{-6} ;

b) la 3:5-dibromosalicylamidoxime (I; $R = R' = Br$) et la 3:5-diiodosalicylamidoxime (I; $R = R' = I$) sont inhibitrices jusqu'à des concentrations de l'ordre de 10^{-5} ;

c) la 3:5-dichloro-4-hydroxybenzamidoxime (II; $R = R' = Cl$), la 5-bromo-4-hydroxybenzamidoxime (II; $R = H$, $R' = Br$), la 3:5-dibromo-4-hydroxybenzamidoxime (II; $R = R' = Br$), et la 3:5-diiodo-4-hydroxybenzamidoxime (II; $R = R' = I$) sont inhibitrices jusqu'à des concentrations de l'ordre de 10^{-4} .

Il résulte ainsi de nos recherches que la fonction amidoxime présente un intérêt certain en ce qui concerne la recherche des substances tuberculostatiques. L'activité élevée que présentent les salicylamidoximes halogénées est particulièrement remarquable, étant donné qu'il s'agit là de composés de structure chimique simple et de synthèse aisée. Des recherches systématiques sont en cours, afin d'arriver à une évaluation aussi complète que possible du potentiel tuberculostatique du groupe des amidoximes et de substances analogues.

N. P. BUU-HOÏ, M. WELSCH,
N. D. XUONG, et K. V. THANG

Institut du Radium de l'Université de Paris, et Institut de bactériologie de l'Université de Liège, le 30 novembre 1953.

Summary

The tuberculostatic properties *in vitro* of a number of benzamidoximes have been determined, and the halogenated salicylamidoximes have been found to display considerable activity.

¹ F. TIEMANN et P. KRÜGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 1685 (1884).

¹ Voir la monographie de N. P. BUU-HOÏ et P. CAGNIANT dans le *Traité de Chimie organique de Grignard*, t. 15 (Editeurs Masson, Paris 1948), p. 697.

² Citées par P. KRÜGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1054 (1885).

³ N. P. BUU-HOÏ et J. LECOCQ, Bull. soc. chim. [5] 13, 139 (1946).

⁴ J. WALKER, I. TONKIN et A. FULLER, J. Chem. Soc. 1945, 633.

⁵ N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG, F. BINON et N. H. NAM, C. r. Acad. Sci. 235, 329 (1952). – N. P. BUU-HOÏ et N. D. XUONG, C. r. Acad. Sci. 237, 498 (1953). – C. DUVAL, N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG et M. JACQUINOT, Microchimica Acta 3, 212 (1953).

⁶ F. TIEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 126 (1884).

⁷ A. WERNER, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2197 (1894); 32, 1979 (1899).

⁸ L. TSCHUGAEW, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 182 (1907).

⁹ N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG et N. H. NAM, C. r. Acad. Sci. 236, 635 (1953). – T. URBAŃSKI, Nature 166, 267 (1950). – T. URBAŃSKI, S. HORNING, S. SLOPEK et J. VERNULET, Nature 170, 753 (1952).

¹⁰ N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG, N. H. NAM, F. BINON et R. ROYER, J. Chem. Soc. 1953, 1358.

A propos d'un dérivé de la colchicine: La tartrate de désacétylcolchicine

Lors de précédentes communications¹, nous avons montré que le «nipple-test» (voir ci-dessous) est une méthode qui permet, entre autres, de juger et d'évaluer

¹ E. UEHLINGER, W. JADASSOHN, H. E. FIERZ, J. invest. Derm. 4, 331 (1941). – H. ISLER, Dermatologica 100, 301 (1950). – R. BRUN, E. BUJARD, W. JADASSOHN, E. CHERBULIEZ, R. PAILLARD et P. GAUDIN, Rev. suisse Path. Bact. 14, 612 (1951).