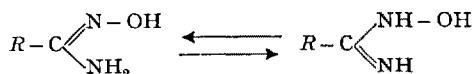


## Zusammenfassung

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

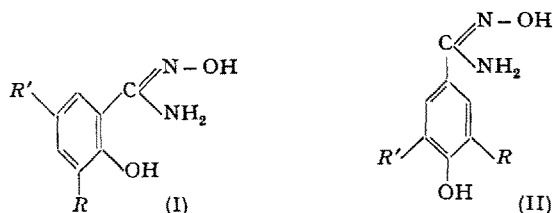
Les amidoximes (ou hydroxyamidines) possèdent la formule générale



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 pharmacodynamique<sup>1</sup>. A notre connaissance, les seules recherches faites en ce sens ont été celles de MERING<sup>2</sup>, qui, vers 1885, étudia sommairement la benzamidoxime et lui reconnut simplement une certaine toxicité, et celles beaucoup plus récentes de BUU-HOÏ et LECOCQ<sup>3</sup>, et de WALKER, TONKIN et FULLER<sup>4</sup>, 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 cuivre<sup>5</sup>, nous nous sommes intéressés aux amidoximes, dont on sait depuis les travaux de TIEMANN<sup>6</sup>, de WERNER<sup>7</sup>, et de TSCHUGAEW<sup>8</sup>, 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-bromosalicylhydroxamiques<sup>9</sup>, la 5-chlorosalicylhydrazide<sup>10</sup>, etc.

La synthèse de ces composés a été effectuée en faisant agir l'hydroxylamine sur les nitriles correspondants, selon la réaction de TIEMANN et KRÜGER<sup>1</sup>.



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.

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

<sup>1</sup> 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.

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

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

<sup>4</sup> J. WALKER, I. TONKIN et A. FULLER, J. Chem. Soc. 1945, 633.

<sup>5</sup> 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).

<sup>6</sup> F. TIEMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 126 (1884).

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

<sup>8</sup> L. TSCHUGAEW, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 182 (1907).

<sup>9</sup> 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).

<sup>10</sup> 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 communications<sup>1</sup>, nous avons montré que le «nipple-test» (voir ci-dessous) est une méthode qui permet, entre autres, de juger et d'évaluer

<sup>1</sup> 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).