

war, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Alanin, die zur Bildung von VIb bzw. VII Anlass geben könnten, in der alkalischen Lösung nicht nachweisbar sind (DNP-Methode). Hingegen lässt sich im Säurehydrolysat des nach der alkalischen Vorbehandlung dinitrophenylierten Gliadins DNP-Asparaginsäure nachweisen. Es ist also Vorsicht geboten, aus der Entstehung des auch präparativ fassbaren Acetaldehyds beim Abbau des Gliadins auf die Anwesenheit von Isoasparaginylresten (IVa) zu schließen.

Wir glauben aber schließen zu können, dass im Gliadin nicht nur Asparaginyl- (Ia) und Glutaminylreste (Ib), sondern auch Isoglutaminylreste (IVb) vorliegen dürften, doch wäre es angezeigt, diesen Befund auch mit Hilfe einer anderen, noch aufzusuchenden Methode zu bestätigen.

Eine ausführliche Mitteilung erscheint in den Acta Chim. Hung.

J. KOVÁCS, I. KANDEL,
M. KANDEL und V. BRUCKNER

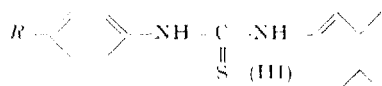
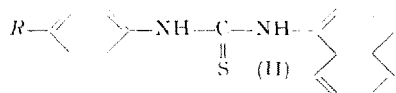
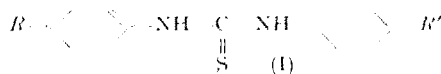
Organisch-Chemisches Institut der Universität Budapest, den 6. Juli 1954.

Summary

Gliadin and chymotrypsinogen, respectively, were treated with alkaline sodium hypochlorite solution equivalent to the carbonamide groups present, and then hydrolysed by acid. The proteins treated with dilute alkaline solution have been assayed in control experiments for their content of N-terminal amino acids. The degradation products identified by paper chromatography seem to indicate that in chymotrypsinogen the amido groups of the amino dicarboxylic acids represent asparaginyl (Ia) and glutaminyl (Ib) residues. In gliadin, besides these residues, the presence of isoglutaminyl residues (IVb) also seems to be probable.

Activité tuberculostatique de nouvelles N,N'-diarylthiourées

Il a été montré récemment que certains dérivés *para*-disubstitués (I) de la N,N'-diphénylthiourée (ou thiocarbanilide) possèdent une activité tuberculostatique considérable *in vitro* et *in vivo*¹, et également une activité fongistatique notable. Dans ce même groupe des thiocarbanilides, on a trouvé également des substances



¹ R. L. MAYER, P. C. EISMAN et E. A. KONOPKA, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 82, 769 (1953). — C. F. HUEBNER, J. L. MARSH, R. H. MIZZONI, R. P. MULL, D. C. SCHROEDER, H. A. TROXELL et C. R. SCHOLZ, *J. Amer. Chem. Soc.* 75, 2274 (1953). — N. P. BUI-HOI et N. D. XUONG, *C. r. Acad. Sci.* 237, 498 (1953). — P. C. EISMAN, E. A. KONOPKA, R. L. MAYER *et al.*, *Amer. Rev. Tuberc.* 70, 121, 130 (1954).

douées d'autres propriétés pharmacodynamiques intéressantes: ainsi, le 4-chloro-4'-fluorothiocarbanilide (I; $R = \text{Cl}$, $R' = \text{F}$) et plusieurs composés analogues possèdent une activité antivirale¹, et, dernièrement, certains 4,4'-dialkyloxythiocarbanilides ont été utilisés avec succès dans la chimiothérapie de la lèpre².

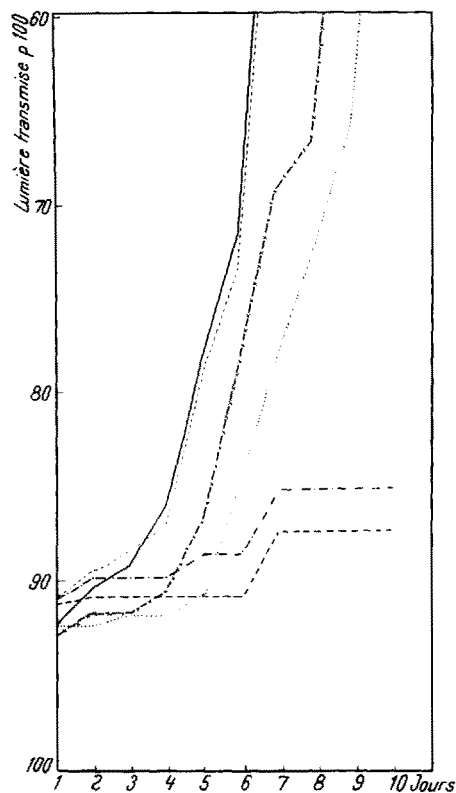


Figure 1. Témoin (culture glycérinée) —
Témoin (culture ordinaire) - - -
Concentration de la substance | 10⁻⁵
| 10⁻⁶
| 10⁻⁷
| 10⁻⁸ - - -

Ces résultats nous ont conduit à examiner en détail les propriétés biologiques d'un grand nombre de N,N'-diarylthiourées $\text{Ar}-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{Ar}'$ dont les molécules possèdent des substituants en nombre et en position variés. Dans le présent travail, nous consignons les activités tuberculostatiques *in vitro* d'une série de ces composés, déterminées sur deux souches de bacilles tuberculeux: la souche H37RVD, et une souche à développement plus vigoureux provenant de l'hôpital de Brévannes. Le milieu de culture utilisé est celui de Dubos, et l'inhibition de la croissance des cultures est mesurée quantitativement par opacimétrie à l'aide d'un dispositif photométrique comprenant deux cellules photoélectriques en opposition. On peut de cette manière tracer des courbes d'opacité (pourcentage de lumière transmise) en fonction du temps.

Dans ces conditions, les résultats suivants ont été obtenus:

1° Trois des substances étudiées ne présentent d'activité notable sur les deux souches étudiées qu'à la concentration de 10⁻⁴ (100 γ /ml): ce sont le 4-éthyl-

¹ N. P. BUI-HOI, P. GLEY, N. D. XUONG et A. BOUFFANAIS, *C. r. Acad. Sci.* 238, 2582 (1954).

² N. P. BUI-HOI, *Internat. J. Leprosy* 22, 16 (1954).

2',3'-diméthylthiocarbanilide, le 4-bromo-4'-*n*-propylthiocarbanilide, et le 4-bromo-4'-*n*-butylthiocarbanilide.

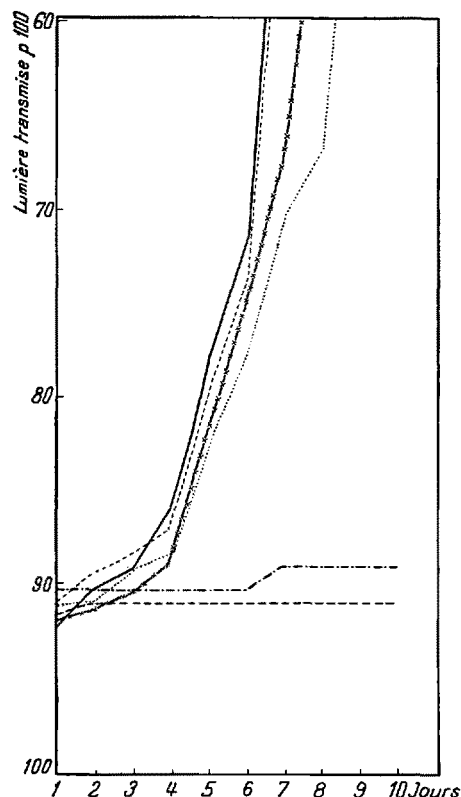


Figure 2. Témoin (culture glycinée) —
Témoin (culture ordinaire) - - -
Concentration de la substance {
10⁻⁵ - - -
10⁻⁶ - - -
10⁻⁷
10⁻⁸ x-x-x-x

2° Les vingt substances suivantes ont montré une activité notable à la concentration de 10⁻⁵ (10 γ /ml):

- 4-éthylthiocarbanilide
- 4-éthyl-4'-méthylthiocarbanilide
- 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide
- 4-méthoxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 4-éthoxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 2-éthoxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 4-isoamyloxy-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 2,4-diméthyl-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 2-phényl-4'-*n*-propylthiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-méthylthiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-méthoxythiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-2'-méthoxythiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-éthoxythiocarbanilide
- 4-*n*-butyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide
- N-(4-éthylphényl)-N'- α -naphtylthiourée (II; R = C₂H₅)
- N-(4-éthylphényl)-N'- β -naphtylthiourée (III; R = C₂H₅)
- N-(4-*n*-propylphényl)-N'- α -naphtylthiourée (II; R = *n*-C₃H₇)
- N-(4-*n*-propylphényl)-N'- β -naphtylthiourée (III; R = *n*-C₃H₇)
- N-(4-*n*-butylphényl)-N'- α -naphtylthiourée (II; R = *n*-C₄H₉)
- N-(4-*n*-butylphényl)-N'- β -naphtylthiourée (III; R = *n*-C₄H₉)

Deux de ces composés, le 4-*n*-butyl-4'-méthylthiocarbanilide et le 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, présentent une activité tuberculostatique notable à la concentration de 10⁻⁶ (1 γ /ml), le 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide montrant encore une certaine activité à la concentration de 10⁻⁷ (0,1 γ /ml). Une comparaison de l'activité de ce dernier composé avec celle de l'hydrazide isonicotinique sur la souche Brévannes à croissance rapide a été effectuée. La figure 1 représente les courbes de croissance du bacille tuberculeux en présence de 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, et la figure 2 indique les courbes correspondantes obtenues avec l'hydrazide isonicotinique dans les mêmes conditions. Ces courbes montrent un phénomène intéressant, qui est que l'activité tuberculostatique *in vitro* du 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, si elle est moins prononcée que celle de l'hydrazide isonicotinique aux fortes concentrations (10 γ /ml), devient tout à fait comparable à celle de cette hydrazide aux concentrations plus faibles.

En résumé, dans la série des thiocarbanilides aussi bien que dans la série des N-aryl-N'-naphtylthiourées, il est possible de trouver de nombreux composés possédant une activité tuberculostatique *in vitro* notable.

N. P. BUU-HOÏ, N. D. XUONG,
N. H. NAM, J. M. GAZAVE,
J. PILLOT et L. SCHEMBRI

Institut du Radium de l'Université de Paris, le 18 octobre 1954.

Summary

A number of new diversely substituted thiocarbanilides and N-aryl-N'-naphtylthiourées have been found which display pronounced tuberculostatic activity *in vitro*. One of these compounds, 4-ethyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide, proved to be particularly effective.

Canescin, ein mit Reserpin wirkungsgleiches Alkaloid aus *Rauwolfia canescens*

In ihrer 5. Mitteilung über Rauwolfiaalkaloide haben STOLL und HOFMANN¹ erstmals ein neues Alkaloid, das Canescin, beschrieben und für dasselbe die Konstitution des 11-Desmethoxyreserpins vorgeschlagen. Es wurde darauf hingewiesen, dass Canescin ähnliche pharmakologische Eigenschaften aufweist wie das Reserpin. Diese letztere Angabe bezog sich auf Untersuchungsergebnisse aus unserem Laboratorium, und wir möchten dieselben nachstehend noch genauer präzisieren.

Schon die ersten Versuche mit dem neuen Alkaloid zeigten eine unverkennbare Ähnlichkeit seines Wirkungscharakters mit demjenigen des Reserpins². Vor allem bewirkte Canescin bereits in relativ kleinen Dosen eine über viele Stunden anhaltende arterielle Drucksenkung, begleitet von mässiger Bradykardie. So betrug zum Beispiel die Drucksenkung nach 0,15 mg/kg Canescin i.v. im Durchschnitt von 10 Katzen 26% in der ersten, 45% in der zweiten, 58% in der dritten Stunde usw. Das Canescin wurde daher im Dosisbereich zwischen 0,05–0,25 mg/kg i.v. an mehr als 30 Katzen vergleichend

¹ A. STOLL und A. HOFMANN, Mitteilung vom 5. Januar 1955 an den Herausgeber des J. Amer. chem. Soc. 77, 820 (1955). Laut einer Privatmitteilung über einen Vortrag vom 12. Januar 1955 an der Columbia University, New York, wurde 11-Desmethoxyreserpin ebenfalls von SCHLITTLER und Mitarbeitern isoliert.

² H. J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 83, 1007 (1953).