

Table II. — Correlating data coordinates of Table I with data sources

Data coordinates	Reference	Data coordinate	Reference
1 B	1	17 F	4
1 C	2	18 F	5
1 D	3	18–20 B	5
2–3 B	3	18 D, E	5
2 F	4		
3, 4 F	5	19 F	5
4 B	5	20–21 F	10
4–7 C	6	22–24 B	5
5 D, E	5	22, 23 E	13
5, 6 B	15	22 F	2
7 B	16	23 F	11
8–9 C	7	24 D, E, F	5
10 E	5	25 F	5
11, 12 E	13	26, 27 F	10
13, 14, 15 B	5	28 F	5
13 E	5	29 E	12
13 F	4	30–32 B	5
13, 14, 15 F	5	33–35 E	12
14 D	9	36–37 E	14
15 D	5	38 E	12
16 F	5	39 E	13

¹ Wm. M. GIVIVVI and C. M. GREEN, J. Pharmacol. 73, 441 (1945).

² A. L. LIGHTMAN, J. biol. Chem. 120, 35 (1937).

³ P. HANDLER and W. J. DANN, J. biol. Chem. 145, 145 (1942).

⁴ L. M. MARSHALL, J. M. ORTEN, and A. H. SMITH, J. biol. Chem. 179, 1127 (1949).

⁵ C. E. FROHMAN, J. M. ORTEN, and A. H. SMITH, J. biol. Chem. 193, 277 (1951).

⁶ R. A. IZZO and A. D. MORENZI, Pubbl. Centro Invest. Fisiol. 8, 163 (1944).

⁷ E. M. BOYD, J. biol. Chem. 115, 37 (1936).

⁸ H. H. TAUSKY and E. SHORR, J. biol. Chem. 169, 103 (1947).

⁹ S. F. KERR and MUSA GHANTUS, J. biol. Chem. 117, 217 (1937).

¹⁰ L. M. MARSHALL, F. FRIEDBERG, and W. A. DACOSTA, J. biol. Chem. 188, 97 (1951).

¹¹ C. E. FROHMAN and J. M. ORTEN, J. biol. Chem. 205, 717 (1953).

¹² T. THUNBERG, Physiol. Rev. 33, 1 (1953).

¹³ F. DICKENS, Biochem. J. 35, 1011 (1941).

¹⁴ I. ZIPKIN and F. KRUSEN, J. Dental Research 29, 498 (1952).

¹⁵ D. CAVALLINI, N. FRONTALI, and G. TOSCHI, Nature 164, 792 (1949).

¹⁶ T. E. FRIEDEMANN and G. E. HAUGEN, J. biol. Chem. 147, 415 (1943).

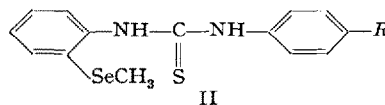
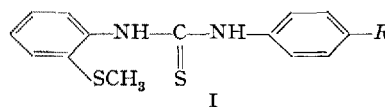
Activité tuberculostatique de thiourées ortho- et méta-substituées

On sait¹ que les thiourées constituent une famille chimique particulièrement favorable à des études concernant les relations entre la structure moléculaire et l'activité tuberculostatique. Des travaux déjà nombreux publiés sur ce sujet², on peut tirer la conclusion que les thiourées les plus actives sont les *thiocarbanilides* possédant deux substituants de dimensions convenables placés sur les positions 4 et 4'; par exemple, le 4-éthyl-4'-isoamyloxythiocarbanilide présente une forte activité

in-vitro et *in-vivo*³. Nous avons eu toutefois l'occasion de signaler qu'il existe des thiocarbanilides portant des substituants en d'autres positions, et qui, néanmoins, possèdent une activité tuberculostatique notable⁴. Dans le présent travail, nous indiquons une série de nouveaux thiocarbanilides, qui bien que substitués en position *ortho* ou *méta*, sont dotés d'un pouvoir tuberculostatique important. L'activité a été déterminée sur *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (souche H37 RVD) poussant sur milieu de culture de Dubos, l'inoculat étant constitué par une dose de 0,01 mg de bacilles humides pour 5 cm³, et la substance à essayer étant ajoutée en solution dans le diéthylèneglycol; les lectures sont faites par opacité, selon une technique déjà décrite dans ce recueil⁴.

Dans ces conditions, les thiocarbanilides *ortho*-substitués suivants, correspondant aux formules générales I et II, se sont montrés actifs à la concentration de 10⁻⁵ (10γ/cm³):

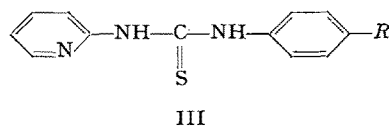
2-méthylthio-4'-*n*-propylthiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-*n*-butylthiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-*n*-propoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-isopropoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-*n*-butoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-isobutoxythiocarbanilide,
2-méthylthio-4'-isoamyloxythiocarbanilide;



2-méthylséléno-4'-*n*-butylthiocarbanilide,
2-méthylséléno-4'-*n*-propoxythiocarbanilide,
2-méthylséléno-4'-isopropoxythiocarbanilide,
2-méthylséléno-4'-*n*-butoxythiocarbanilide,
2-méthylséléno-4'-isobutoxythiocarbanilide et
2-méthylséléno-4'-isoamyloxythiocarbanilide⁵.

Ces résultats sont à rapprocher de l'inactivité, constatée dans les mêmes conditions expérimentales, chez les composés I et II dans la formule desquels R = H, F, Cl, Br, CH₃ et OC₂H₅; ils montrent une fois de plus l'importance de la longueur de la chaîne des substituants. De même, les α- et β-N-naphtyl-N'-*o*-méthylthiophénylthiourées et les α- et β-N-naphtyl-N'-*o*-méthylsélénophénylthiourées sont inactives à la concentration de 10⁻⁵. Un groupe de thiourées assimilables à des thiocarbanilides *ortho*-substitués est constitué par les 2-pyridylthiourées (III) et les 2-thiazolylthiourées (IV); les termes suivants sont actifs à la concentration de 10⁻⁵:

N-*p*-chlorophényl-N'-2-pyridylthiourée (III; R = Cl),
N-*p*-fluorophényl-N'-2-thiazolylthiourée (IV; R = F),
N-*p*-chlorophényl-N'-2-thiazolylthiourée (IV; R = Cl),
N-*p*-bromophényl-N'-2-thiazolylthiourée (IV; R = Br).



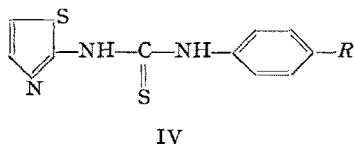
¹ Voir la monographie de D. C. SCHROEDER, Chem. Reviews 55, 181 (1955).

² R. L. MAYER, P. C. EISMAN et E. A. KONOPKA, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 82, 779 (1953), — N. P. BUU-HOI et N. D. XUONG, (v. Acad. Sci. 237, 498 (1953). — P. C. EISMAN, E. A. KONOPKA, R. L. MAYER et al., Amer. Rev. Tuberc. 70, 121, 130 (1954).

³ J. M. GAZAVE, N. P. BUU-HOI, J. PILLOT et N. D. XUONG, C. r. Acad. Sci. 241, 1525 (1955).

⁴ N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG, N. H. NAM, J. M. GAZAVE, J. PILLOT et L. SCHEMBRI, Exper. 11, 97 (1955).

⁵ Cf. N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG et N. H. NAM, J. chem. Soc. 1955, 1573.

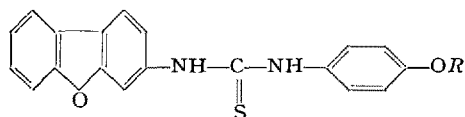


Par contre, la *N-p-n*-propylphényl-*N'*-2-thiazolylthiourée est inactive.

Dans le groupe des thiocarbanilides *mé*ta-substitués, signalons l'activité aux concentrations de 10^{-5} , des thiourées suivantes:

2,5-dichloro-4'-*n*-propoxythiocarbanilide,
2,5-dichloro-4'-isopropoxythiocarbanilide,
2,5-dichloro-4'-butoxythiocarbanilide,
2,5-dichloro-4'-isobutoxythiocarbanilide,
N-(2,5-dichlorophényl)-*N'*- α -naphtylthiourée,
N-(2,5-dichlorophényl)-*N'*- β -naphtylthiourée,
N-*p*-éthoxyphényl-*N'*-(2-dibenzofuryl)thiourée (V) et
N-*p*-isoamyloxyphényl-*N'*-(2-dibenzofuryl)thiourée (VI).

A ces derniers résultats positifs, il y a lieu d'opposer l'inactivité à la même concentration, des *N-p*-anisyl-, *N-p*-tolyl-, *N-p*-chlorophényl-, *N-p*-bromophényl-, *N*- α -naphtyl-, et *N*- β -naphtyl-*N'*-(2-dibenzofuryl)thiourées⁶.



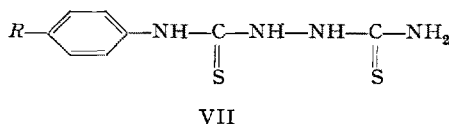
V, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; VI, R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Une autre observation souvent faite est que l'activité des thiocarbanilides 4, 4'-disubstitués décroît rapidement lorsque la chaîne de l'un des substituants comprend plus de 5 atomes de carbone; l'activité à la concentration de 10^{-5} des composés suivants montre toutefois que cette règle souffre, elle aussi, des exceptions:

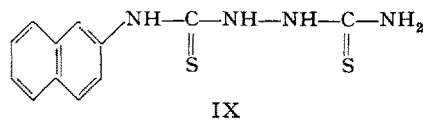
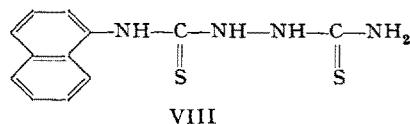
4-*n*-heptyl-4'-éthoxythiocarbanilide,
4-*n*-heptyl-4'-*n*-propoxythiocarbanilide,
4-*n*-heptyl-4'-isopropoxythiocarbanilide,
4-*n*-heptyl-4'-butoxythiocarbanilide,
4-phényl-4'-bromothiocarbanilide,
4-phényl-4'-éthoxythiocarbanilide,
4-phényl-4'-isobutoxythiocarbanilide,
4-phényl-4'-isoamyloxythiocarbanilide,
4-phényl-4'-*n*-heptylthiocarbanilide,
4,4'-diphénoxythiocarbanilide,
4-phénoxy-4'-éthoxythiocarbanilide et
N-phénoxyphényl-*N'*- β -naphtylthiourée.

Signalons enfin l'activité dans les mêmes conditions, des composés suivants, dont la structure moléculaire s'écarte nettement de celle des thiourées habituelles:

N¹-(anilinothioformyl)thiosemicarbazide (VII, R = H),
N¹-(*p*-chloroanilinothioformyl)thiosemicarbazide (VII, R = Cl),
N¹-(*p*-bromoanilinothioformyl)thiosemicarbazide (VII, R = Br)
N¹-(α -naphtylaminothioformyl)thiosemicarbazide (VIII) et
N¹-(β -naphtylaminothioformyl)thiosemicarbazide (IX).



⁶ N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG, J. M. GAZAVE, C. T. LONG et N. H. NAM, Bull. Soc. chim. France 2, 307 (1956).



En résumé, le présent travail fait ressortir une fois de plus la grande richesse en substances tuberculostatiques dans la série des thiourées substituées.

N. P. BUU-HOI, N. D. XUONG,
J. M. GAZAVE, J. PILLOT et
Mlle G. DUFRAISSE

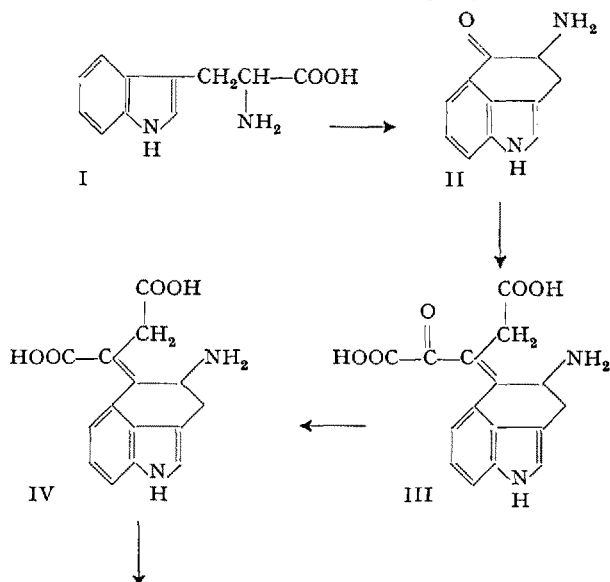
Institut du Radium de l'Université de Paris, le 30 juillet 1956.

Summary

A large number of substituted thioureas and related compounds, the molecular structure of which diverges more or less from that of the classical 4-4'-disubstituted thiocarbanilides, have been tested for *in-vitro* tuberculostatic activity; many of them have proved effective at a concentration of 10^{-5} .

Hypothesis Concerning the Biosynthesis of Lysergic Acid

The remarkable ability of small amounts of LSD to produce in normal human beings mental symptoms which resemble schizophrenia¹ is well known. The possibility suggested itself to us that mental illness might be associated with the formation of an LSD-like metabolite from normally occurring precursors. If such an hypothesis were to be considered, the question of the precursors and their possible metabolic transformations would arise. We wish to outline a pathway by which tryptophan might give rise to lysergic acid (see figure).



¹ W. A. STOLL, Schweiz. Arch. Neurol. Psych. 68, 279 (1947).