

significant linear relationship was shown between Rm and log BR values. The standard deviation and the multiple correlation coefficient are indicated by *s* and *r*.

$$\log BR = 0.295 + 0.416 Rm$$

<i>n</i>	<i>s</i>	<i>r</i>
7	0.085	0.934

The positive sign associated with the Rm term shows that the activity of testosterone derivatives is longer in compounds with higher lipophilic character.

The above results could be explained on the basis of a slower absorption from the site of administration as the lipophilic character increases. A classical concept has been that esterification delays absorption and therefore prevents the rapid destruction of the compounds^{4,7,8}. A higher lipophilic character could also protect testosterone from metabolism until it reaches the site of action⁹. The mechanism by which the testosterone esters evoke their increased duration of action remains to be fully elucidated. However the present data show the importance of the

lipophilic character. In particular the relationship between Rm values and biological activity point out the usefulness of the chromatographic method in this kind of structure/activity studies.

Riassunto. I valori Rm di una serie di esteri del testosterone sono stati determinati con un metodo cromatografico su strato sottile a fasi invertite. Si è dimostrata una relazione lineare fra i valori Rm, espressione del carattere lipofilo delle molecole, e il protrarsi dell'attività degli stessi esteri del testosterone. Si conclude che i valori cromatografici Rm possono essere utili nello studio delle relazioni fra struttura e attività.

G. L. BIAGI, A. M. BARBARO
and M. C. GUERRA

*Istituto di Farmacologia e Farmacognosia
dell'Università di Bologna, Via Irnerio 48,
I-40126 Bologna (Italy), 22 February 1971.*

Lipophilic character and biological activity of androgenic compounds

Compound	Rm values	Time of maximum effect	
		Obs. log BR	Calc. log BR
Testosterone	-0.60	0.00	0.04
-17-acetate	-0.22	0.12	0.20
-17-propionate	-0.05	0.25	0.27
-17-butyrate	0.09	0.39	0.33
-17-isobutyrate	0.09	0.43	0.33
-17-valerate	0.25	0.48	0.40
-17-caprylate	0.96	0.61	0.69

The data regarding the time of maximum effect are expressed on a molar basis and calculated on a relative scale with testosterone.

- 1 G. L. BIAGI, A. M. BARBARO, M. F. GAMBA and M. C. GUERRA, *J. Chromat.* **41**, 371 (1969).
- 2 G. L. BIAGI, A. M. BARBARO, M. C. GUERRA and M. F. GAMBA, *J. Chromat.* **44**, 195 (1969).
- 3 G. L. BIAGI, M. C. GUERRA and A. M. BARBARO, *J. med. Chem.* **13**, 944 (1970).
- 4 R. J. DORFMAN and R. A. SHIPLEY, *Androgens* (Wiley, New York 1956).
- 5 G. K. SUCHOWSKY, in *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics* (Eds. D. R. LAURENCE and A. L. BACHARACH; Academic Press, New York 1964), vol. 2, p. 711.
- 6 C. D. KOCHAKIAN, *Endocrinology* **22**, 181 (1938).
- 7 W. SAKAMOTO, G. S. GORDON and E. EISENBERG, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **76**, 406 (1951).
- 8 R. E. CONNELL and P. D. KLIMSTRA, in *Medicinal Chemistry*, (Ed. A. BURGER; Interscience Publishers, Inc., New York 1970), p. 941.
- 9 O. GISVOLD, in *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* (Eds. C. H. WILSON, O. GISVOLD and R. F. DOERGE; J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1966), p. 732.

Effets inhibiteurs de l'acide tellurique sur le développement des tumeurs de Crown-gall chez la tomate

Nous nous proposons d'étudier sur des plantes de Tomate saines ou inoculées par *Agrobacterium tumefaciens* l'effet de l'acide tellurique dont le pouvoir «rééquilibrant» chez des malades avait été mis en évidence par l'un de nous^{1,2}.

Matériel et techniques. Nous avons choisi comme matériel *Lycopersicum esculentum* var. Stalingrad que nous cultivons en serres entre 15 et 25°C, chaque lot expérimental comprenant une centaine de sujets. Les bactéries (souche B₆ de l'institut Pasteur, Paris) sont inoculées au moyen d'une seringue à tuberculine traversant la tige de part en part au niveau du 2^e ou du 3^e entrenœud. Les solutions à tester sont appliquées quotidiennement pendant 71 jours au moyen d'un compte-gouttes à l'endroit de l'inoculation, ou au même niveau de la tige pour les sujets de contrôle, non infectés, le premier traitement étant appliqué, sauf pour des témoins exempts de tout traitement, 120 h après l'inoculation bactérienne. Par des essais préliminaires, nous avons déterminé la teneur en acide tellurique (10⁻⁴ et 10⁻³ g/ml) des solutions à tester qui permette une croissance subnormale des plantes et qui inhibe néanmoins le développement des tumeurs.

Résultats. Nous avons suivi la croissance des plantes, et éventuellement la formation et le développement des tumeurs, pour les quatre catégories de sujets: plantes saines ni inoculées ni traitées, plantes saines mais traitées par l'acide tellurique, plantes inoculées non traitées et enfin plantes inoculées et traitées.

Le traitement est arrêté 76 jours après le moment de l'inoculation. Dans chaque catégorie la moitié – soit une cinquantaine de sujets – est alors mesurée, pesée, ainsi que les tumeurs de Crown-gall (colonne 76 jours, Tableau), l'autre moitié étant encore maintenue en culture pendant 33 jours, sans nouvelle application d'acide tellurique (colonne 109 jours, Tableau).

A la fin de l'expérience (109 jours) nous constatons aucune différence significative entre les plantes saines qu'elles soient traitées ou non, l'acide tellurique aux concentrations employées n'ayant aucun effet nocif sur leur développement.

¹ G. MENKES, *Archs Sci.*, Genève **11**, 548 (1958).

² G. MENKES, *J. Chromat.* **25**, 124 (1966).



Photos A. Rossier

Tiges de Tomate inoculées par *Agrobacterium tumefaciens*, photographies prises 109 jours après l'inoculation. a) Sujet de contrôle, non traité; b) sujet traité pendant 71 jours par l'acide tellurique à 10^{-3} g/ml, sans traitement pendant les 33 derniers jours. L'acide tellurique entraîne l'inhibition définitive du Crown-gall.

	76 jours	109 jours
Inoculés non traités	467	943
Inoculés traités a. tellurique 10^{-4} g/ml	19	323
Inoculés traités a. tellurique 10^{-3} g/ml	0	0

Masse fraîche moyenne des tumeurs (en mg) développées sur des plantes inoculées, traitées ou non, dès après l'arrêt du traitement (76 jours), 33 jours plus tard (109 jours). Les nombres sont si nets qu'ils n'appellent pas d'analyse statistique.

Alors que les plantes inoculées et non traitées présentent toutes de volumineuses tumeurs (Figure 1a) encore capables de doubler leur masse du 76^e au 109^e jour (Tableau), les sujets traités par la solution d'acide tellurique à 10^{-3} g/ml ne montrent aucun développement tumoral le 76^e jour, ni même 33 jours après l'arrêt de tout traitement (Figure 1b).

En revanche, l'effet inhibiteur de la solution à 10^{-4} cesse lorsque le traitement est interrompu et on assiste alors à une reprise de l'activité tumorale: les excroissances du Crown-gall passent ainsi en 33 jours de 19 à 323 mg.

Discussion. Bien que de nombreuses substances se soient montrées capables d'inhiber chez les plantes le dé-

veloppement de tumeurs du Crown-gall, la plupart d'entre elles se révèlent plus ou moins toxiques pour les tissus normaux, c'est le cas des analogues de l'acide ptéroyl-glutamique testés par DE ROPP³⁻⁵.

Nos propres résultats font apparaître l'acide tellurique comme particulièrement efficace: il est capable d'inhiber définitivement toute formation tumorale sans perturber d'une manière notable le développement des plantes.

Cependant des recherches ultérieures seront nécessaires tant pour préciser le mode d'action de cette substance que pour en déterminer la concentration optimale qui se situe entre 10^3 et 10^{-4} g/ml.

Summary. Tellurium acid at 10^{-3} g/ml prevents every tumor formation, although allowing a normal development of the treated plants.

G. MENKES †, F. CHODAT, J. NAEF
et F. GAGNEBIN

Station de Botanique expérimentale de l'Université
de Genève, 192, route de Lausanne,
CH-1202 Genève (Suisse), 18 janvier 1971.

³ R. S. DE ROPP, Nature, Lond. 164, 954 (1949).

⁴ R. S. DE ROPP, Science 112, 500 (1950).

⁵ R. S. DE ROPP, Cancer Res. 11, 663 (1951).

Action de l'acide acétylsalicylique sur le système nerveux végétatif

En injectant par voie intraveineuse, chez le chien, une forme soluble d'aspirine: l'acétylsalicylate de lysine^{1,2}, nous avons observé une augmentation du tonus intestinal et une potentialisation des effets du mécholy. Cette constatation nous a incité à rechercher une éventuelle influence de l'acide acétylsalicylique au niveau du système nerveux végétatif.

1. **Action au niveau de la pupille.** On a suivi la technique de SCHNEIDER³, basée sur la contraction de la pupille. Des souris femelles (de souche Swiss), d'un poids moyen de 20 g ont été réparties en groupes de 10. On a comparé l'ac-

tivité de l'acétylsalicylate de lysine (ASL), de l'acide acétylsalicylique, de l'acide salicylique à la néostigmine. Les produits sont administrés par voie sous-cutanée ou par voie orale. On mesure le diamètre de la pupille à l'aide d'une loupe binoculaire munie d'un micromètre.

¹ L'acétylsalicyl de lysine a été mis à notre disposition par le Laboratoire EGIC.

² E. ARON, B. DELBARRE et J. M. JANKOWSKI, Bull. Acad. natn. Méd. 154, 7 (1970).

³ R. SCHNEIDER, J. Pharm. Pharmac. 22, 298 (1970).