

eluierten Fraktionen konnten 14 mg 3 β ,19-Diacetoxy- α -tio-*allo*-cholansäure-methylester (XII) vom Smp. 125–127° (Sintern bei 124°) gewonnen werden. $[\alpha]_D^{24} = +27,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,991$ in Chloroform).

10,0 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = +0,27^\circ \pm 0,02^\circ$

Der Mischsmp. mit XII aus Coroglaucigenin^d) vom Smp. 126–128° lag bei 126–128°. XII aus Coroglaucigenin^d) zeigt $[\alpha]_D = +28,1^\circ \pm 2^\circ$ in Chloroform. Zur Analyse 5 Min. bei 12 Torr. und 130° geschmolzen: kein Gew.-Verl.

3,335 mg Subst. gaben 8,446 mg CO₂ und 2,628 mg H₂O (OAB)

C₂₅H₃₈O₆ (432,53) Ber. C 69,11 H 8,82% Gef. C 69,09 H 8,81%

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) (OAB) und bei Herrn *A. Peisker*, Brugg, (*A. P.*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Aldehydgruppe C–19 in Bovosidol A wurde mit NaBH₄ zum Alkohol reduziert. Die neue Verbindung, Bovosidol A genannt, wurde als Acetat zum 3 β ,19-Diacetoxy-*allo*- α -tiansäure-methylester abgebaut. Bovosid A hat somit die Konstitutionsformel I, in der nur die Stellung und Konfiguration der tertiären Hydroxylgruppe nicht streng bewiesen ist, sondern in Analogie zu anderen herzaktiven Glykosiden und Aglykonen als 14 β -ständig formuliert wurde.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

179. Contribution à la chimiothérapie de la tuberculose I¹).

Influence exercée sur l'activité des hydrazides par l'introduction de groupements lipophiles ou hydrophiles et par une extension du système conjugué

par *Ch. Gansser* et *P. Rumpf*.

(2 V 53)

Nous nous sommes proposé d'étudier quelles conditions de structure sont nécessaires pour qu'un produit ait une activité tuberculostatique particulièrement prononcée, avec des qualités qui s'opposent le plus efficacement possible à la bactériorésistance.

Pour ce travail, nous avons choisi des hydrazides de la série cinchoninique (acide quinoléine-carboxylique-4). Cette série, contrairement à celle de l'acide isonicotinique, se prête facilement à l'introduction d'une chaîne aliphatique en position 2. Un tel groupement lipophile, en position α par rapport à l'azote, paraît susceptible de stabiliser

¹) Plusieurs publications dans ce domaine nous incitent à rendre compte dès maintenant de notre travail en cours.

la fixation du produit sur la surface lipoïdique du bacille tuberculeux¹⁾. Les acides cinchoniques substitués en position 2 sont accessibles par les réactions de *Doebner*²⁾ et de *Pfitzinger*³⁾; le dérivé phénylé se trouve même dans le commerce comme antirhumatismal sous le nom d'«Atophan». Pour cette raison, c'est l'hydrazide de ce dérivé, c'est-à-dire l'hydrazide phényl-2-cinchoninique (I) que nous avons préparé en premier lieu et qui depuis lors a été décrit par d'autres auteurs⁴⁾. Comme groupement aliphatique en position 2, nous avons choisi une chaîne de longueur moyenne, à 6 atomes de carbone (dérivé n-hexylé II). Le composé ainsi obtenu possède une activité nettement accrue par rapport à l'effet médiocre du dérivé non substitué, l'hydrazide cinchoninique⁵⁾⁶⁾⁷⁾ III, ou de l'homologue méthylé⁷⁾ IV, ce qui semble prouver, dans cette série, l'effet favorable d'une chaîne aliphatique introduite en position 2 (Tab.).

L'introduction d'un groupement polaire permet l'orientation de la molécule vers les milieux aqueux, mais, pour qu'il y ait augmentation de l'effet tuberculostatique envisagé, il faut que ce groupement soit faiblement hydrophile, afin qu'il ne risque pas d'entraîner l'arrachement du produit médicamenteux de la surface du bacille⁸⁾.

La fixation d'un tel groupement hydrophile sur la fonction hydrazide a été pénible: pour autant qu'on peut déjà tirer une conclusion des essais effectués, elle paraît gênée tant par le substituant fixé en position 2, que par le noyau benzénique condensé⁹⁾.

Nous avons essayé tout d'abord la condensation de l'hydrazide de l'Atophan avec l' α -monochlorhydrine du glycérol en solution alcoolique, en ajoutant un équivalent d'alcali pour neutraliser l'acide chlorhydrique à éliminer. Malgré un chauffage à reflux de plusieurs heures, on a toujours retrouvé l'hydrazide inchangé.

1) *V. Barry*, Irish J. Med. Science [6], **310**, 453 (1951). — *I. Grundland*, *P. Rumpf & R. Galland*, C. r. **234**, 1098 (1952).

2) *O. Doebner*, A. **242**, 265 (1887).

3) *W. Pfitzinger*, J. pr. [2], **56**, 283 (1897). — *Ng. Ph. Buu Hoi & R. Royer*, Soc. **1948**, 106, précisé par nous-mêmes; *Ng. Ph. Buu Hoi & P. Gagniant*, Bl. **13**, 123 (1946).

4) *H. A. Offe*, *W. Siefken & G. Domagk*, Z. Naturforschg. **7b**, 462 (1952). — *E. M. Bavin*, *D. J. Drain*, *M. Seiler & D. E. Seymour*, J. Pharm. Pharmacol. **4**, 844 (1952). — *M. Shimizu*, *T. Naito*, *G. Ohta*, *K. Suzuki*, *A. Kasahara*, *K. Murai & K. Asano*, J. pharm. Soc. Jap. **72**, 1639 (1952).

5) *N. P. Buu Hoi*, *M. Welsch*, *G. Dechamps*, *H. Le Bihan*, *F. Binon & Ch. Mentzer*, C. r. **234**, 1925 (1952).

6) *E. M. Bavin* et coll., l. c.

7) *H. A. Offe* et coll., l. c.

8) *I. Grundland* et coll., l. c.

9) De même, la formation des esters et des hydrazides a pu être réalisée seulement par des chauffages très prolongés (cf. partie expérimentale). On pourrait espérer que cette réactivité, nettement plus faible que celle de la série isonicotinique, comporterait l'avantage d'une plus grande stabilité vis-à-vis de l'hydrolyse en milieu aqueux, entraînant la perte du pouvoir antibactérien dans le cas de l'INH (Iso-Nicotinoyl-Hydrazide).

Nous avons ensuite entrepris de condenser l'ester éthylique de l'Atophan avec la β,γ -dihydroxypropylhydrazine. Pour cela, nous avons d'abord essayé la préparation de cette dernière. Nous avons chauffé l' α -monochlorhydrine du glycérol à reflux avec de l'hydrazine hydratée en neutralisant par l'hydrogénocarbonate de sodium. De cette façon et aussi en solution alcoolique, nous n'avons pas pu constater de condensation, et la distillation sous vide à la trompe à eau n'a donné que les matières premières inchangées.

Un essai par l'épichlorhydrine du glycérol¹⁾²⁾ en tube scellé en solution méthanolique a donné un produit indistillable dans le vide de la trompe à eau; cette distillation a provoqué une forte mousse à 20°/15 Torr et une décomposition à 100°/15 Torr. Une partie du produit de cette réaction, non soumise à la distillation, a été traitée par l'acide chlorhydrique, mais on n'a pu en isoler que les mono- et di-chlorhydrates de l'hydrazine.

Par la suite, nous avons essayé de condenser le formal de l' α -monochlorhydrine du glycérol³⁾, qui est distillable sous pression normale (126°/750 Torr, c'est-à-dire beaucoup plus bas que l' α -monochlorhydrine du glycérol (129°/22 Torr)), avec de l'hydrazine hydratée. Nous espérons obtenir un produit de réaction distillable dans le vide de la trompe à eau. Cependant, dans ce cas aussi, nous avons retrouvé au cours de la distillation les produits de départ inchangés.

De plus, nous avons préparé l'hydroxyéthylhydrazine 6, en suivant avec succès la voie (simple, mais non indiquée dans la littérature¹⁾⁴⁾) qui consiste à employer la monochlorhydrine du glycol. L'hydroxyéthylhydrazine a pu ensuite être condensée facilement avec l'ester éthylique de l'acide isonicotinique en donnant l'isonicotinoylhydroxyéthylhydrazide (V). Contrairement à ce que l'on pouvait espérer, l'introduction du groupement hydroxyéthyle réduit l'activité in vitro par rapport à celle de l'hydrazide libre (Tab.).

Toutefois, la condensation de l'hydroxyéthylhydrazine avec le méthyl-2-isonicotinate d'éthyle⁵⁾ a donné dans les mêmes conditions un produit non cristallisable; les condensations avec l'ester éthylique de l'Atophan et même avec son chlorure d'acide⁶⁾ ont été tentées sans succès: on a toujours retrouvé les produits de départ, et dans le cas de l'ester éthylique de l'acide hexyl-2-cinchoninique⁷⁾ nous n'avons pu obtenir un produit cristallisé.

1) Cf. *S. Gabriel*, B. **47**, 3028 (1914); *L. Knorr & H. W. Brownsdon*, B. **35**, 4474 (1902).

2) *J. U. Nef*, A. **335**, 191 (1904).

3) *A. Verley*, Bl. [3], **21**, 275 (1899).

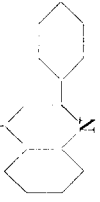
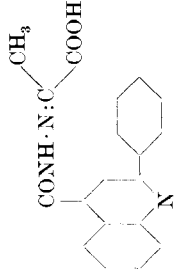
4) *A. K. Pliskov*, Ukrainskii Khim. Zhurnal **3**, 125 (1928); C. A. **22**, 3392 (1928).

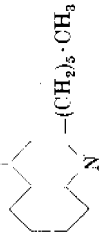
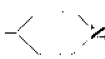
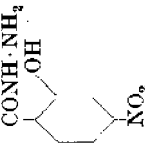
5) Préparé dans notre laboratoire par Mlle *O. Efimovsky*.

6) *C. A. Rojahn & J. Schulten*, Ar. **264**, 348 (1926); *K. W. Rosenmund*, B. **54**, 2893 (1921).

7) Le chlorure d'acide n'a pas pu être obtenu à l'aide du chlorure de thionyle.

Tableau¹⁾

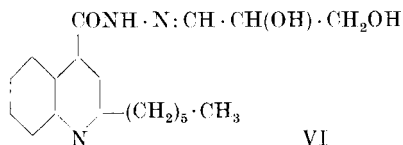
N°	Composé	F.	Auteur	Activité tuberculostatique in vitro Concentration inhibitrice (γ/cm ⁴) INH (pour comparaison)	Souche et milieu
I	$\text{CONH}\cdot\text{NH}_2$ 	(232°) (193-194°) 224°	<i>E. M. Bavin</i> et coll., l. c.; <i>H. A. Offe</i> et coll., l. c.; <i>M. Shimizu</i> et coll., l. c.	1,95—3,9 <40 50/<100 15—20	a) b) c) d)
	Anisyl-2-cinchoninoylhydrazide		<i>N. P. Bau Hoi</i> , <i>M. Welsch</i> et coll., l. c.	inactif ou très faiblement actif à 100 γ/cm ³	c)
	Vératryl-2-cinchoninoylhydrazide				
	Phényl-2-cinchoninoylbenzhydrazone		<i>H. A. Offe</i> et coll., l. c.	<200 >20	b) d)
VII		180—181° déc.			
IX	Isonicotinoyl-pyruvylhydrazone		<i>P. Mantegazza</i> et coll., l. c.; <i>G. Cavallini</i> et al., l. c.	0,5 5 0,5	d)
	Hydroxy-3-phényl-2-cinchoninoylhydrazide		<i>E. M. Bavin</i> et coll., l. c.	7,8—15,6 0,004—0,008	a)
	Benzo-7,8-phényl-2-cinchoninoylhydrazide et son dérivé isopropylé		<i>M. Shimizu</i> et coll., l. c.	100/<100 3,13/6,25	e)

		125—126°		5	0,1	d)
II	$\text{CONH}\cdot\text{NH}_2$ 					
VIII	Pyruvylhydrazone de II	195° déc.		> 50		
V	$\text{CONH}\cdot\text{NHCH}_2\cdot\text{CH}_3(\text{OH})$ 	125,5°		< 25		
IV	Méthyl-2-cinchoninoylhydrazide		<i>H. A. Ofje</i> et coll., l. c.	10	0,1—0,01	b)
III	Cinchoninoylhydrazide		<i>E. M. Bavin</i> et coll., l. c.	31,25—62,5	0,004—0,008	a)
	Hydrazide de l'acide méthoxy-6-cinchoninique			7,8—15,6		
	Quinoléinecarboxyhydrazide-2			1,95—3,9		
	Quinoléinecarboxyhydrazide-6		<i>H. A. Ofje</i> et coll., l. c.	< 40 100	0,1—0,01 0,1	b) d)
X	p-Nitrobenzhydrazide		<i>N. P. Bay Hoi, M. Welsch</i> et coll., l. c. <i>M. Shimizu</i> et coll., l. c.	100 < 100 < 100	1 3,13/6,25	c) e)
XI	$\text{CONH}\cdot\text{NH}_2$ 	232° déc. (230-232°) déc.	<i>M. Shimizu</i> et coll., l. c.	> 4—5 < 100 < 100	0,1 3,13/6,25	d) e)

1) Le tableau indique l'activité des produits préparés au cours du présent travail, ainsi que celle des composés comparables préparés par d'autres auteurs. a) H 37 Rv (0,001 mg/cm²). b) Var. hominis et bovi; milieu nutritif à la base d'exsifs d'après *Hohn*. c) B.C.G.; *Dubos*, Tween 80. d) DS; *Dubos*; durée du test: 14 jours. e) A.T.C.C. N° 607; *Lockemann-Bloch*; durée du test 3 et 7 jours. Les résultats des essais biologiques des composés VI et 12 seront publiés dans la suite de ce travail. Les essais biologiques d) ont été effectués par les Drs *R. Galland* et *Mlle M. Maillot* de la Faculté de Médecine de l'Université de Paris, dans un laboratoire de la Société *Midy* à Neuilly-sur-Seine.

Enfin, nous avons encore essayé la combinaison de l'hydrazide de l'Atophan avec la monochlorhydrine du glycol, mais également sans succès.

Finalement nous avons trouvé la solution dans la formation d'une hydrazone avec un composé hydroxycarboyle. Tandis que le D-glucose n'a pas réagi avec les hydrazides de l'Atophan et de l'acide hexyl-2-cinchoninique, l'aldéhyde DL-glycérique nous a donné sans difficulté l'hexyl-2-cinchoninoylhydrazone de l'aldéhyde DL-glycérique (VI) avec un rendement quantitatif.



De plus, nous avons préparé des pyruvylhydrazones des hydrazides de l'Atophan (VII) et de l'acide hexyl-2-cinchoninique (VIII) parce que nous avions espéré une réduction de la toxicité, par analogie avec ce qu'on observe pour la pyruvylhydrazone de l'INH¹) (IX). Mais l'activité a été presque complètement inhibée dans ces deux cas par cette modification de la molécule (Tab.).

Pour des raisons d'analogie de répartition électronique avec l'INH²), quelques auteurs ont essayé le paranitrobenzhydrazide (X)³⁾⁴⁾⁵⁾. Pour compléter ces recherches en étudiant l'influence d'une fonction hydroxyle en position ortho par rapport au groupement hydrazide, nous avons préparé l'hydrazide p-nitrosalicylique (XI)⁶⁾⁷⁾. Ce composé est un peu plus actif que le dérivé non hydroxylé X (Tab.).

L'influence de la vinylogie sur l'effet biologique nous a également intéressé. Pour cela, nous avons synthétisé l'hydrazide p-nitrocinnamique⁸⁾.

En nous basant sur ces résultats, nous avons décidé d'étudier l'influence de la longueur et de la ramification de la chaîne aliphatique sur l'effet biologique dans la série des hydrazides alcoyl-2-cinchoniniques et nous avons déjà entrepris la préparation des dérivés isobutylé, amylé et nonylé.

¹) P. Mantegazza & R. Tommasini, Atti Soc. Lombarda Scienze Med. e Biolog. **7**, 496 (1952); cf. G. Cavallini et al., Farmaco **7**, 397 (1952).

²) Cf. J. Bäumler, E. Sorkin & H. Erlennmeyer, Helv. **34**, 496 (1951).

³) L. Raffa, Résumés des communications au IIe Congrès international de Biochimie, Paris 1952, page 111.

⁴) N. P. Buu Hoi & M. Welsch, etc., l. c.

⁵) M. Shimizu et coll., l. c.

⁶) Au dernier moment, nous venons de prendre connaissance de la description de ce composé dans un travail japonais (M. Shimizu et coll., l. c.).

⁷) Cf. H. A. Offe, W. Siefken & G. Domagk, Z. Naturforsch. **7b**, 454 (1952).

⁸) Cf. Th. Curtius & P. A. Bleicher, J. pr. [2], **107**, 87 (1924). — Cf. S. Kakimoto, J. Sekikawa & K. Yamamoto, J. pharm. Soc. Jap. **72**, 1646 (1952).

Disposant de ces composés et de séries comparables, nous envisageons l'étude des rapports entre leur activité d'une part, et d'autre part leurs solubilités relatives dans les milieux aqueux et lipidiques, ainsi que leur influence sur la tension superficielle de l'eau.

Nous rendrons compte de ces recherches ultérieurement.

Partie expérimentale¹⁾.

1. *Ester éthylique de l'acide phényl-2-cinchoninique*. Nous avons préparé cet ester d'après *W. Pfitzinger*²⁾, dans l'alcool absolu, en introduisant du gaz chlorhydrique sec. L'estérification au moyen d'acide sulfurique, décrite ci-dessous, nous a donné un meilleur résultat. 15 g d'Atophan³⁾ dissous dans 140 cm³ d'alcool absolu ont été chauffés 22 h. à reflux avec 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après avoir chassé l'alcool, on neutralise par une solution aqueuse de carbonate de sodium et extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et chasse l'éther. L'ester a été recristallisé dans l'alcool. Rendement 16,14 g (96,6%); F. 58—59⁴⁾.

Un échantillon séché dans le vide (1 Torr) a été analysé:

2,872; 4,371 mg subst. ont donné 8,137; 12,433 mg CO₂ et 1,392; 2,057 mg H₂O
5,19 mg subst. ont donné 0,235 cm³ N₂ (21,5^o; 758 Torr)

C ₁₈ H ₁₈ NO ₂	Calculé C 77,96	H 5,45	N 5,05%
(277,31)	Trouvé „ 77,32; 77,62	„ 5,42; 5,39	„ 5,23%

2. *Hydrazide de l'acide phényl-2-cinchoninique (I⁵⁾6⁷⁾*. 8,5 g du composé précédent (0,031 mol) ont été chauffés à reflux au bain-marie pendant 15½ h. avec 7,86 cm³ d'hydrazine hydratée (92%) ajoutée en plusieurs portions. Après refroidissement, l'hydrazide a été essoré et recristallisé dans l'alcool. F. 224^{o5)}7). Rendement 4,89 g (61%).

3. *Acide hexyl-2-cinchoninique*. La préparation de cet acide, décrite par *Buu Hoi* et coll.⁸⁾ d'après la méthode de *Pfitzinger*, a été précisée. 10 g de méthyl-hexyl-cétone (0,078 mol) fraîchement distillée ont été mélangés avec 10 g d'isatine (0,068 mol). Le mélange a été dissous dans une solution alcoolique aqueuse de potasse caustique (15 cm³ d'alcool; 10 cm³ d'eau; 15 g KOH) et le tout chauffé à reflux au bain-marie pendant 48 h. Ensuite on a chassé l'alcool au bain-marie sous vide, dissous le sel de potassium de l'acide dans l'eau et extrait la cétone restante à l'éther (quatre fois). L'acide a été précipité par 14 cm³ d'acide acétique et on a abandonné pendant la nuit. Le précipité beige a été essoré et lavé quatre fois avec 7 cm³ d'eau glacée. On a redissous cet acide, en le chauffant un peu dans 286 cm³ d'eau contenant 8 cm³ d'ammoniac à 20%. On a séparé la partie insoluble (isatine restante) par filtration et reprécipité à froid par 28 cm³ d'acide acétique 6-n. Le précipité beige clair a été lavé quatre fois avec 10 cm³ d'eau glacée. La recristallisation dans le méthanol nous a seulement donné une poudre, mais non des cristaux en prismes. Des cristaux ont cependant été obtenus par hydrolyse alcaline de l'ester éthylique de l'acide (décrit ci-dessous); après recristallisation dans l'éthanol F. 135^{o9)} (fusion instantanée sur bloc *Maquenne*). Un échantillon séché à 100^o/0,05 Torr sur P₂O₅ pendant 4 h. a été analysé¹⁰⁾.

¹⁾ Les F. ont été pris en tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

²⁾ L. c.

³⁾ Nous remercions les laboratoires *Cruet* (Paris) de ce produit.

⁴⁾ *Pfitzinger* (l. c.) indique 50—51^o.

⁵⁾ *H. A. Offe* et coll., l. c. Ces auteurs indiquent F. 232^o.

⁶⁾ *E. M. Bavin* et coll., l. c.

⁷⁾ *M. Shimizu*, etc., l. c. Ces auteurs indiquent F. 193—194^o. Tous ces auteurs ne donnent pas de préparation.

⁸⁾ *N. P. Buu Hoi & R. Royer*, l. c.

⁹⁾ *N. P. Buu Hoi & R. Royer*, l. c., indiquent 139—140^o. Notre analyse paraît correspondre à un corps plus pur.

¹⁰⁾ Nous remercions *M. Bachès*, Laboratoire de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, de cette analyse.

3,33 mg subst. ont donné 9,07 mg CO₂ et 2,18 mg H₂O

4,56 mg subst. ont donné 0,216 cm³ N₂ (18°; 746 Torr)

C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	Calculé C 74,68	H 7,44	N 5,44%
(257,32)	Trouvé ,, 74,33	,, 7,33	,, 5,45%

4. *Ester éthylique de l'acide hexyl-2-cinchoninique*. Cet ester a été préparé de la même façon que 1. L'extrait éthérée a été lavé jusqu'à neutralité avec de l'eau. A partir de 10 g d'acide on a obtenu 10,28 g d'ester sous forme de liquide brun. La distillation a donné 8,47 g (76,4%) d'un liquide jaune, à odeur de champignon, qui a passé de 174,5°/1,25 Torr à 177,5°/1,5 Torr. $d_{22}^{22} = 1,081$; $n_D^{19} = 1,550$.

3,070; 3,518 mg subst. ont donné 8,473; 9,699 mg CO₂ et 2,300; 2,616 mg H₂O
9,322 mg subst. ont donné 0,421 cm³ N₂ (22°, 745 Torr)

C ₁₈ H ₃₂ NO ₂	Calculé C 75,76	H 8,12	N 4,91%
(285,37)	Trouvé ,, 75,32; 75,24	,, 8,38; 8,32	,, 5,13%

5. *Hydrazide de l'acide hexyl-2-cinchoninique (II)*. Cet hydrazide a été préparé de la même façon que 1, mais en solution alcoolique. Durée du chauffage: 17 h. En chassant l'alcool on a pu augmenter le rendement (74%). On a recristallisé plusieurs fois dans l'alcool à 50%, avec du noir animal, et séché dans un vide poussé. F. 125—126°.

3,950; 3,207 mg subst. ont donné 10,218; 8,225 mg CO₂ et 2,817; 2,283 mg H₂O
5,57 mg subst. ont donné 0,725 cm³ N₂ (23°; 774 Torr)

C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O	Calculé C 70,82	H 7,80	N 15,49%
(271,35)	Trouvé ,, 70,59; 70,50	,, 7,98; 7,97	,, 15,31%

6. *Hydroxyéthylhydrazine*¹⁾). 41 cm³ de monochlorhydrine du glycol ont été dissous dans 40 cm³ d'alcool et mélangés avec 42 cm³ d'hydrazine hydratée (92%) dissous dans 10 cm³ d'alcool. La solution a été chauffée à reflux au bain-marie. Durant la première heure, on a ajouté peu à peu 24,8 g de soude caustique en solution alcoolique et on a chauffé encore 11 h. Après refroidissement, on a essoré du chlorure de sodium et chassé le solvant sous vide. Le résidu visqueux a été distillé avec précaution à 110—130°/17,5 Torr au bain d'huile. Rendement: 16,47 g (39%).

7. *Isonicotinoylhydroxyéthylhydrazide (V)*. 13,28 g d'isonicotinate d'éthyle (0,088 mol) fraîchement distillé ont été mélangés avec 6,69 g d'hydroxyéthylhydrazine (6) (0,088 mol), récemment préparée, et chauffés avec agitation mécanique dans 2—3 cm³ d'alcool absolu, au bain d'huile entre 100° et 110°. Après 2 h., il ne restait plus d'alcool et à froid se sont formés des cristaux qui ont été recristallisés dans l'alcool. F. 125,5°. Rendement: 14,08 g (89%).

4,360 mg subst. ont donné 7,670 mg CO₂ et 2,570 mg H₂O

4,19 mg subst. ont donné 0,735 cm³ N₂ (22°; 758 Torr)

C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ , H ₂ O	Calculé C 48,23	H 6,59	N 21,10%
(199,21)	Trouvé ,, 48,07	,, 6,60	,, 20,24%

Après chauffage à reflux avec de l'acétone au bain-marie pendant une demi-heure, on a récupéré le produit inchangé (F. 126—127°). Il s'agit donc de l'hydroxyéthyl-2'-isonicotinoyl-1'-hydrazide (V) et non de l'hydroxyéthyl-1'-isonicotinoyl-1'-hydrazide qui, avec l'acétone, aurait dû donner l'acétonyl-hydrazone.

8. *Hexyl-2-cinchoninoylhydrazone de l'aldéhyde DL-glycérique (VI)*. 0,5 g II (0,002 mol) ont été chauffés 2 h. à reflux au bain-marie avec 0,17 g d'aldéhyde DL-glycérique³⁾ dans 30 cm³ d'alcool à 50%.

On a abandonné pendant 10 h. et obtenu des cristaux qui, après recristallisation dans l'alcool et dans l'acétone, fondaient à 142° (déc.). Rendement pratiquement quantitatif.

3,799; 2,711 mg subst. ont donné 8,765; 6,271 mg CO₂ et 2,440; 1,749 mg H₂O
5,19 mg subst. ont donné 0,524 cm³ N₂ (22°; 773 Torr)

C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ , H ₂ O	Calculé C 63,14	H 7,53	N 11,63%
(361,43)	Trouvé ,, 62,96; 63,12	,, 7,19; 7,22	,, 11,86%

¹⁾ A. K. Plisov, l. c.

²⁾ Cf. S. Gabriel, l. c.; L. Knorr et coll., l. c.

³⁾ Fluka, St. Gallen (Suisse).

9. *Phényl-2-cinchoninoyl-1'-pyruvyl-2'-hydrazone* (VII). 1 g I (0,004 mol) dissous dans 60 cm³ d'alcool absolu a été mélangé à chaud avec 0,335 g d'acide pyruvique (0,004 mol) dissous dans 30 cm³ d'alcool absolu. Après refroidissement, on a chassé la moitié de l'alcool au bain-marie et obtenu à froid la cristallisation en grattant. La recristallisation dans l'alcool a donné un produit F. 180–181° (déc.). Le rendement a été pratiquement quantitatif.

3,872 mg subst. ont donné 9,170 mg CO₂ et 1,667 mg H₂O

4,81 mg subst. ont donné 0,495 cm³ N₂ (22°; 761 Torr)

C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ ·H ₂ O	Calculé C 64,95	H 4,88	N 11,96%
(351,35)	Trouvé ,, 64,69	,, 4,82	,, 11,93%

10. *Hexyl-2-cinchoninoyl-1'-pyruvyl-2'-hydrazone* (VIII). Cette hydrazone a été préparée de la même façon que VII. F. 195° (déc.). Rendement: quasi-quantitatif.

3,086; 3,949 subst. ont donné 7,523; 9,652 mg CO₂ et 1,893; 2,463 mg H₂O

4,967 mg subst. ont donné 0,526 cm³ N₂ (22°; 773 Torr)

C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	Calculé C 66,84	H 6,79	N 12,31%
(341,40)	Trouvé ,, 66,52; 66,70	,, 6,86; 6,98	,, 12,44%

11. *Hydrazide p-nitrosalicylique* (XI). 1,34 g p-nitrosalicylate de méthyle¹⁾ (0,007 mol) ont été mélangés avec 1 cm³ d'hydrazine hydratée à 92%. Instantanément on a obtenu une coloration orange intense. Le tout a été chauffé ½ h. à reflux au bain-marie et on a prolongé ce chauffage pendant encore 1 h. avec 5 cm³ de méthanol. Le solvant a été chassé sous vide et on a essoré à froid deux corps: un produit jaunâtre, recristallisé dans l'alcool, F. 222° (déc.), et des aiguilles rouge carmin qui se décomposaient au-dessus 250°. Ce dernier corps ne peut être que le sel d'hydrazinium de l'hydrazide p-nitrosalicylique, car, après addition d'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 5, il y a eu décoloration et on a obtenu le corps F. 222° (déc.)²⁾. Rendement: 1,09 g (82%).

4,622; 5,980 mg subst. ont donné 7,215; 9,370 mg CO₂ et 1,413; 1,950 mg H₂O

4,17 mg subst. ont donné 0,773 cm³ N₂ (18°; 763 Torr)

C ₇ H ₇ N ₃ O ₄	Calculé C 42,64	H 3,58	N 21,32%
(197,15)	Trouvé ,, 42,60; 42,76	,, 3,42; 3,65	,, 21,83%

12. *Hydrazide p-nitrocinnamique*³⁾. 3 g p-nitrocinnamate de méthyle⁴⁾ (0,015 mol) ont été dissous à chaud dans 125 cm³ de méthanol et ajoutés à 3 cm³ d'hydrazine hydratée à 92%. On a tout de suite observé une coloration orange. Le mélange a été chauffé 2½ h. à reflux au bain-marie. Ensuite, on a chassé la plus grande partie du solvant et on a obtenu à froid des cristaux jaunes. Par plusieurs recristallisations dans l'alcool, on a isolé deux corps: 2,1 g de cristaux jaunâtres, F. 126,5° (déc.), et 61 mg de cristaux de couleur ocre, F. 205° (déc.), plus solubles dans l'alcool. Ce dernier corps est bien l'hydrazide p-nitrocinnamique attendu. Quant au premier corps, la double liaison éthylénique semble avoir réagi avec l'hydrazine en formant l'hydrazide de l'acide p-nitro β (?) hydrazinohydrocinnamique. Rendement total: 2,161 g (72%).

1,682 mg subst. ont donné 0,294 cm³ N₂ (21°; 760 Torr)

C₉H₉N₃O₃ (108,09) Calculé N 20,28% Trouvé N 20,28%

Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Municipal de Paris (direction H. Moureu).

Nous remercions Monsieur N. Takahashi d'avoir traduit des textes japonais.

¹⁾ Préparé avec un rendement de 81,5% d'après D. J. Drain, D. D. Martin, B. W. Mitchell, D. E. Seymour & F. S. Spring, Soc. 1949, 1498. (L'acide p-nitrosalicylique a été obtenu par oxydation du p-nitro-o-crésol avec de l'anhydride chromique.)

²⁾ F. 230–232° (déc.) indiqué par les auteurs japonais (l. c.) nous incite à publier notre analyse qui paraît correspondre à un corps plus pur.

³⁾ Cf. Th. Curtius & P. A. Bleicher, l. c.; Th. Curtius & E. Kennigott, J. pr. [2], 107, 99 (1924).

⁴⁾ J. van der Lee, R. 48, 1136 (1929); M. E. Kopp, C. r. 53, 643 (1861); cf. F. Beilstein & A. Kuhlberg, A. 163, 125 (1872); l'ester éthylique ne nous a pas donné de résultats satisfaisants.

SUMMARY.

Following a new conception with the aim of finding new anti-tubercular compounds, some hydrazides and hydrazones of the cinchoninic acid series substituted in position 2 have been prepared.

The attempts to introduce a polar group have been successful only in the cases of isonicotinyloxyethylhydrazide, with a lowering of the biological activity, and of the 2-hexyl-cinchoninic acid hydrazide.

Furthermore, for reasons of analogous electronic configurations with INH, there have been synthesised some aromatic paranitro hydrazides.

Among those compounds, which have been tested in vitro, only the hydrazides of the 2-hexyl-cinchoninic acid and the paranitrosalicylic acid show some notable antitubercular activity.

Bellevue (Seine et Oise, France),
Centre National de la Recherche Scientifique,
Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée.

180. Contribution à la chimiothérapie de la tuberculose II¹).

Hydrazides des acides alcoyl-2-cinchoniniques

par Ch. Gansser et P. Rumpf.

(28 VII 53)

Dans la communication précédente¹), nous avons signalé, à propos de l'hydrazide de l'acide hexyl-2-cinchoninique²), une augmentation notable de l'activité antituberculeuse in vitro par introduction d'un groupement lipophile dans la molécule. Pour trouver la longueur de la chaîne aliphatique qui produit le maximum d'activité, nous avons, comme déjà indiqué dans notre première communication¹), préparé de la même façon les homologues isobutylé, amylé et nonylé. D'après le résultat des essais biologiques (Tab.), il semble que ce maximum ait lieu pour le dérivé hexylé. Par des mesures de tension superficielle des solutions aqueuses de ces composés, nous cherchons maintenant à établir un rapport entre cette grandeur physique et la longueur de chaîne la plus favorable à l'activité antituberculeuse.

L'introduction d'un groupement polaire dans la molécule de l'hydrazide hexyl-2-cinchoninique, à l'aide de l'aldéhyde DL-glycérique, a été décrite dans notre première communication¹). Elle augmente nettement l'activité (Tab.). Cette influence favorable de l'aldéhyde

¹) 1^{re} communication: Ch. Gansser & P. Rumpf, Helv. **36**, 1423 (1953).

²) Cf. Tab. de la 1^{re} communication.