

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.

glycérique nous a conduits à en étudier également l'activité propre¹⁾, ainsi que celle de son produit de condensation avec l'INH. Les essais bactériologiques sont en cours et paraissent encourageants, tout au moins dans le premier cas.

Tableau.

N ^o	Composé	F.	Activité tuberculostatique in vitro. Concentration inhibitrice (γ/cm) ¹⁾²⁾
VI ⁵⁾	Hexyl-2 cinchoninoylhydrazone de l'aldéhyde DL-glycérique	142 ^o déc.	2
	Hydrazide de l'acide: Isonicotinique (INH)		0,1
XI	Isobutyl-2 cinchoninique	136-137 ^o	>10
XII	Amyl-2-cinchoninique	121 ^o	>10
XIII	Nonyl-2-cinchoninique	111 ^o	moins actif que II ³⁾
XIV ³⁾	p-Nitrocinnamique	205 ^o déc.	>10
XV ³⁾	p-Nitro- β (1)-hydrazinohydro- cinnamique	126,5 ^o déc.	>10 (retarde croissance à partir de 1)

Partie expérimentale⁴⁾.

1. *Acide isobutyl-2-cinchoninique*. La préparation de cet acide décrit par *Buu Hôï* et coll.⁵⁾ a été effectuée comme nous l'avons précisé nous mêmes pour le dérivé hexylé⁶⁾. Nous nous sommes servi d'une méthyl-isobutylcétone technique que nous avons purifiée par distillation.

2. *Ester éthylique de l'acide isobutyl-2-cinchoninique*. Cet ester a été préparé à partir de 1 comme décrit⁷⁾. Temps de chauffage 26 h. Des distillations fractionnées nous ont donné 12,97 g (63%) d'une huile jaunâtre qui a passé de 120^o à 123^o/0,1 Torr. $d_{22}^{20} = 1,080$; $n_D^{20,5} = 1,562$.

Il s'en est séparé 3 g d'un corps cristallin qui a été essoré plusieurs fois à froid. L'analyse du liquide nous semble montrer qu'il s'agit de l'ester attendu, tandis qu'elle n'a pas éclairci l'identité du corps solide qui, recristallisé dans l'éthanol, a donné des aiguilles F. 74^o—76^o. Nous supposons que sa formation est due à une impureté de la cétone employée, impureté qui n'aurait pu être éliminée par les distillations fractionnées.

¹⁾ Cf. également l'activité antituberculeuse du glycérol, *Espersen*, Acta Path. Scand. 26, 178 (1949); ref. Literaturstudien zum Tuberkuloseproblem unter besonderer Berücksichtigung antituberkulöser Stoffe, *A. Lembke & E. Krüger*, Verlag G. Fischer, Jena 1952, composé N^o 21.

²⁾ Souche DS, Milieu *Dubos*. Durée du test: 15 jours. Les essais biologiques ont été effectués par les Drs *R. Galland* et Mlle *M. Maillot* de la Faculté de Médecine de Paris, dans un laboratoire de la société *Midy* à Neuilly-sur-Seine.

³⁾ Cf. I^{re} communication, l. c.

⁴⁾ Les F. sans indications spéciales ont été pris en tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

⁵⁾ Cf. *N. P. Buu Hôï & R. Royer*, l. c. dans la communication précédente.

⁶⁾ Cf. composé 3 dans la partie expérimentale de la communication précédente.

⁷⁾ Cf. composés 1 et 4 dans la partie expérimentale de la communication précédente.

3,600 mg subst. ont donné 9,804 mg CO₂ et 2,324 mg H₂O

5,321 mg subst. ont donné 0,255 cm³ N₂ (20°; 762 Torr) (L.M.)

C ₁₆ H ₁₆ NO ₂	Calculé C 74,67	H 7,44	N 5,44%
(257,32)	Trouvé ,, 74,32	,, 7,22	,, 5,59%

Calculé pour C ₁₄ H ₁₄ NO ₂	,, 73,66	,, 6,19	,, 6,14%
--	----------	---------	----------

Corps cristallin, trouvé	,, 72,66; 72,61	,, 6,09; 6,13	,, 6,03; 6,33%
--------------------------	-----------------	---------------	----------------

3. *Hydrazide de l'acide isobutyl-2-cinchoninique (XI)*. Cet hydrazide a été préparé à partir de 2, comme décrit¹⁾. Durée du chauffage 18 h. Plusieurs recristallisations dans l'éthanol ont donné des aiguilles, F. 136—137°. Rdt. 84% (monohydrate).

4,293; 3,46 mg subst. ont donné 10,077; 8,13 mg CO₂ et 2,817; 2,25 mg H₂O

5,175 mg subst. ont donné 0,715 mg N₂ (20°; 757 Torr) (L.M.)

C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ H ₂ O	Calculé C 64,34	H 7,33	N 16,08%
(261,32)	Trouvé ,, 64,05; 64,12	,, 7,34; 7,28	,, 16,04%

Le produit secondaire cristallin mentionné sous 2, traité de la même façon avec de l'hydrazine (durée du chauffage 18 h.), a donné un hydrazide qui, après recristallisation et purification avec du noir animal dans de l'alcool aqueux, fondait à 138—139°. L'essai de mélange avec 3 a donné une élévation du F. et l'analyse n'a pas éclairci l'identité du corps:

Trouvé C 64,81; 64,71 H 7,64; 7,65 N 16,62; 16,52% (L. M.)

4. *Acide amyl-2-cinchoninique*. Cet acide a été préparé comme décrit²⁾. Rdt.: 95,5%.

Pour l'analyse, nous avons saponifié son ester 5³⁾: 0,5 g de 5 dissous dans 5 cm³ d'éthanol ont été chauffés 2 h. à reflux au bain-marie avec 5 cm³ d'une solution de soude caustique à 10%. On a acidifié le sel de sodium en l'ajoutant à de l'acide sulfurique 2-n. La recristallisation dans l'éthanol absolu a donné 0,33 g (74%) de paillettes, F. 136° déc. Pour l'analyse, un échantillon a été séché dans un vide poussé.

3,939 mg subst. ont donné 10,685 mg CO₂ et 2,54 mg H₂O

6,68 mg subst. ont donné 0,343 cm³ N₂ (26°; 760,5 Torr) (L.M.)

C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	Calculé C 74,05	H 7,04	N 5,78%
(243,29)	Trouvé ,, 74,02	,, 7,22	,, 5,87%

5. *Ester éthylique de l'acide amyl-2-cinchoninique*. Cet ester a été préparé à partir de 4, comme décrit³⁾. Temps de chauffage 24 h. La distillation a donné 19,64 g (58,6%) d'une huile jaune, d'odeur grasse, qui a passé à 145—147,5°/0,13 Torr. $d_{22}^{20} = 1,068$; $n_D^{20} = 1,555$.

5,004 mg subst. ont donné 13,683 mg CO₂ et 3,506 mg H₂O

9,673 mg subst. ont donné 0,45 cm³ N₂ (20°; 761 Torr) (L.M.)

C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	Calculé C 75,24	H 7,80	N 5,16%
(271,35)	Trouvé ,, 74,62	,, 7,84	,, 5,43%

6. *Hydrazide de l'acide amyl-2-cinchoninique (XII)*. Cet hydrazide a été préparé à partir de 5 comme décrit¹⁾. Durée du chauffage 18 h. Plusieurs recristallisations dans l'alcool aqueux (1:1), F. 121° (agglomération: 102—103°). Rdt. 80%. Pour l'analyse, un échantillon a été séché dans un vide poussé.

2,492; 2,064 mg subst. ont donné 6,371; 5,29 mg CO₂ et 1,639; 1,393 mg H₂O

4,46 mg subst. ont donné 0,637 cm³ N₂ (25°; 761 Torr) (L.M.)

C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O	Calculé C 70,01	H 7,44	N 16,31%
(257,33)	Trouvé ,, 69,77; 69,94	,, 7,36; 7,55	,, 16,40%

7. *Acide nonyl-2-cinchoninique*. Cet acide, décrit par *Buu Hôï* et coll.⁴⁾, a été préparé comme indiqué²⁾.

¹⁾ Cf. composés 2 et 5 dans la partie expérimentale de la communication précédente.

²⁾ Cf. composé 3 dans la partie expérimentale de la communication précédente.

³⁾ Cf. composé 1 et 4 dans la partie expérimentale de la communication précédente.

⁴⁾ Cf. *N. P. Buu Hôï & R. Royer*, l. c. dans la communication précédente.

8. *Ester éthylique de l'acide nonyl-2-cinchoninique*. Cet ester a été préparé à partir de 7 comme décrit¹). Durée du chauffage 25½ h. Par distillation, nous avons obtenu 19,96 g (69%) d'une huile jaune, d'odeur grasse, qui a passé à 195—197°/0,3 Torr. $d_{22}^{20} = 1,023$; $n_D^{22} = 1,536$.

3,44; 18,47 mg subst. ont donné 9,674; 52,31 mg CO₂ et 2,742; 15,12 mg H₂O (L.M.)

7,77 mg subst. ont donné 0,314 cm³ N₂ (24,5°; 745,5 Torr) (H.B.)

C ₂₁ H ₂₉ NO ₂	Calculé C 77,02	H 8,93	N 4,28%
(327,45)	Trouvé ,, 76,74; 77,28	,, 8,92; 9,16	,, 4,55%

9. *Hydrazide de l'acide nonyl-2-cinchoninique (XIII)*. Cet hydrazide a été préparé à partir de 8 comme décrit¹). Temps de chauffage 18½ h. F. (instantanée sur bloc *Maquenne*) 111°. Rdt. 86%. Un échantillon séché dans un vide poussé a été analysé.

3,368 mg subst. ont donné 9,034 mg CO₂ et 2,637 mg H₂O

5,13 mg subst. ont donné 0,602 cm³ N₂ (27°; 760 Torr) (L.M.)

C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O	Calculé C 72,81	H 8,68	N 13,41
(313,43)	Trouvé ,, 73,20	,, 8,76	,, 13,35

10. *p-Nitrohydrocinnamoylhydrazone de l'aldéhyde o-chloro-benzoïque*. Pour caractériser l'hydrazide de l'acide p-nitro-β-(?)-hydrazinohydrocinnamique probablement obtenu comme produit secondaire au cours de la préparation de l'hydrazide p-nitrocinnamique²), nous l'avons traité par l'aldéhyde o-chlorobenzoïque en solution alcoolique à chaud. Il en est résulté des aiguilles qui, après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'acétone (1:2), F. à 176—177°. L'analyse semble montrer qu'il s'agit de la p-nitrohydrocinnamoylhydrazone de l'aldéhyde o-chlorobenzoïque. Rdt. pratiquement quantitatif. Un échantillon a été séché dans un vide poussé et analysé.

3,281 mg subst. ont donné 6,959 mg CO₂ et 1,261 mg H₂O

4,453 mg subst. ont donné 0,49 cm³ N₂ (23°; 759 Torr) (L.M.)

6,832 mg subst. ont consommé 2,07 cm³ AgNO₃ 0,01-n.

C ₁₆ H ₁₄ N ₃ ClO ₃	Calculé C 57,92	H 4,25	N 12,67	Cl 10,69%
(331,74)	Trouvé ,, 57,88	,, 4,30	,, 12,67	,, 10,74%

Les micro- et semimicroanalyses ont été effectuées au Laboratoire Municipal de Paris (direction *H. Moureu*) (L.M.), et au Laboratoire de microanalyse de l'École Nationale Supérieure de Chimie à Paris (direction *M. Backès*) (*M. B.*).

SUMMARY.

Among the hydrazides of the cinchoninic acid series substituted in position 2 by aliphatic chains of different lengths, the 2-hexylcinchoninic acid hydrazide seems to possess the optimum of antitubercular activity in vitro.

The introduction of a polar group into this molecule, forming its hydrazone of DL-glyceraldehyde, multiplied its activity.

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

¹) Cf. composés 1 et 4 dans la partie expérimentale de la communication précédente.

²) Cf. composé 12 dans la partie expérimentale de la communication précédente.